

Особенности метаболизма костной ткани при синдроме множественных эндокринных неоплазий 1 типа

Л.Г. Ростомян, Н.Г. Мокрышева, А.Н. Тюльпаков, А.В. Воронцов, Н.О. Кирдянкина, Л.Я. Рожинская

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва,
директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов

Резюме. Важным аспектом клинической картины синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 1 типа является состояние костного метаболизма и изменение минеральной плотности кости (МПК). Описание клинического случая: представляем клинический случай первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) у пациента с семейной формой синдрома МЭН 1 типа тяжелого течения, дебютировавшего в молодом возрасте и сопровождающегося выраженными изменениями костной ткани. В 16 лет поставлен диагноз «болезнь Иценко-Кушинга». Выявлен выраженный остеопороз (-12% от возрастной нормы) на фоне гиперкортицизма и дефицита половых гормонов. Наблюдалась положительная динамика МПК (+7% по Z-критерию) при ремиссии гиперкортицизма после двух курсов протонотерапии и эффективной заместительной гормональной терапии гипогонадизма. В 19 лет выявлен ПГПТ с выраженным снижением МПК в трех отделах. Через год после эффективного хирургического лечения и назначения антиостеопоротической терапии наблюдалась резко положительная динамика МПК. Таким образом, приведенный клинический случай демонстрирует сочетанное влияние различных факторов на костный метаболизм при синдроме МЭН 1 типа и комплексный подход к их коррекции. *Ключевые слова:* МЭН 1, первичный гиперпаратиреоз, МПК, гиперкортицизм.

Resume. Bone metabolism and changes in bone mineral density (BMD) are very important in patients with multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1 syndrome. Case report: we present a clinical case of primary hyperparathyroidism (PHPT) in a patient with a familial MEN 1 syndrome and severe PHPT debuted at a young age w. Pituitary Cushing syndrome was diagnosed in 16 years old patient. He had marked osteoporosis due to hypercorticism and deficiency of sex hormones (-12% from the age norm). There was significant positive dynamics in BMD (+7% by Z-score) after remission of hypercorticism by two courses of radiation treatment and effective hormone replacement therapy of hypogonadism. PHPT with marked decrease in BMD at three sites was revealed at age of 19 years. Obvious increase in BMD was observed during a year after effective surgical treatment and antiosteoporotic therapy. In conclusion, this clinical case demonstrates the combined influence of various factors on bone metabolism in patients with MEN type 1 syndrome, which requires integrated approach to successful therapy. *Key words:* MEN 1, primary hyperparathyroidism, BMD, hypercortisolism, bone.

Синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 1 типа обусловлен мутацией гена супрессора опухолевого роста — менина и характеризуется сочетанием опухолей нескольких эндокринных желез (околощитовидных желез, гипофиза и поджелудочной железы), в основном с их гиперсекрецией, а также неэндокринных органов (липомы, ангиофибромы кожи, менингиомы) [1, 3, 7, 14, 19]. При этом избыток продукции гормонов приводит к соответствующим метаболическим нарушениям с развитием характерных симптомов и осложнений. Однако, в отличие от спорадических случаев отдельных эндокринопатий, для пациентов с МЭН 1 типа характерно одновременное воздействие нескольких факторов на все виды метаболизма (жирового, углеводного, белкового, минерального), что необходимо учитывать при коррекции их дисбаланса.

Важным аспектом клинической картины синдрома МЭН 1 типа является состояние костного метаболизма и изменение минеральной плотности кости (МПК).

Костная ткань является динамичной структурой, в которой постоянно происходят процессы ее обновления.

В основе постоянно протекающих процессов костной перестройки (ремоделирования) лежит активность костных клеток — остеобластов и остеокластов. Остеобласты, хондроциты и миобласты являются дериватами мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток-предшественников [19]. Дифференцировка стромальной клетки в остеобласт и ее дальнейший рост — последовательные процессы, которые регулируются рядом гормонов, ростовых факторов, цитокинов и некоторыми факторами транскрипции, модулирующими экспрессию остеобласт-специфических генов [19].

Как у женщин, так и у мужчин масса кости достигает пика в возрасте около 20 лет [12]. В связи с наследственной природой синдрома МЭН и молодым возрастом начала патологических процессов нарушения костного метаболизма у этой категории пациентов происходят на самых ранних этапах формирования скелета и в период накопления костной массы.

Основными причинами поражения костной системы при МЭН 1 типа могут стать: первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — наиболее частое проявление данного синдрома [8], гиперкортицизм и гипогонадизм

[4, 8, 9, 13, 15]. У пациентов с МЭН 1 типа одновременно присутствует несколько факторов, влияющих на состояние костной ткани, и наиболее выраженное восстановление МПК возможно при компенсации всех нарушений.

Представляем клинический случай ПГПТ у пациента с синдромом МЭН 1 типа тяжелого течения, дебютировавшего в молодом возрасте и сопровождающегося выраженными изменениями костной ткани.

Больной К. в 2002 году в 16-летнем возрасте впервые обратился к врачу с жалобами на низкий рост, избыточный вес, боли в позвоночнике, головные боли. При обследовании выявлены гиперкортицизм, микроаденома гипофиза (6 мм), поставлен диагноз «болезнь Иценко-Кушинга» (БИК). Проводилась лучевая терапия (два сеанса протонотерапии с промежутком в 18 месяцев) с последующим назначением блокаторов стероидогенеза (Низорал 300 мг/сут.). Была достигнута клиничко-лабораторная ремиссия гиперкортицизма (уровень АКТГ и кортизола в пределах референсных значений, ритм их секреции сохранен).

При первом обращении, по данным рентгеновской денситометрии, в поясничном отделе позвоночника выявлен выраженный остеопороз (-12% от возрастной нормы), что было расценено как следствие гиперкортицизма и недостаточного набора костной массы на фоне заболевания. Стоит отметить, что в педиатрической практике (до периода достижения пика костной массы) диагностическое значение для выявления остеопороза (остеопении) имеет Z-критерий, по которому и проводилась оценка костной плотности в динамике у нашего пациента. Программное обеспечение прибора для остеоденситометрии снабжено дополнительными референтными базами — нормативными показателями по полу и возрасту, так называемыми педиатрическими программами, наличие которых позволило объективно сравнивать фактические показатели МПК с соответствующими значениями для конкретного пола и возраста.

После достижения ремиссии гиперкортицизма через два года наблюдалась положительная динамика состояния костной ткани (+7% по Z-критерию), что подтвердило генез выявленных нарушений, так как антиостеопоротической терапии назначено не было, и пациент лишь периодически принимал препараты кальция. МПК в других отделах скелета не исследовалась.

Системный остеопороз представляет собой распространенное и нередко тяжело протекающее осложнение гиперкортицизма при БИК в любом возрасте. Остеопороз является причиной болей в позвоночнике, часто приводит к снижению высоты тел позвонков и переломам.

Патогенез глюкокортикоидного остеопороза связан с биологическими эффектами избытка стероидов путем взаимодействия их с глюкокортикоидными рецепторами, которые экспрессируются на остеобластах и остеокластах [18]. В первую очередь снижается кишечная абсорбция кальция. Одновременно с этим уменьшается почечная канальцевая реабсорбция и усиливается потеря кальция с мочой. Все это приводит к формирова-

нию отрицательного баланса кальция в организме, что компенсаторно стимулирует костную резорбцию. Кроме того, прямое воздействие глюкокортикоидов на остеобласты приводит к снижению их функциональной активности и дифференцировки [1].

Еще одним потенциальным механизмом снижения МПК при гиперкортицизме является влияние глюкокортикоидов на синтез половых гормонов, что связано как с подавлением выделения гонадотропинов, так и прямым подавляющим влиянием на половые железы у мужчин и женщин [1]. В свою очередь дефицит этих гормонов, обладающих анаболической активностью, создает предпосылки для развития остеопороза. Известно, что гипогонадизм — одна из наиболее частых причин потерь костной массы и нарушения архитектоники кости у мужчин. Кроме того, у данных пациентов отмечается снижение мышечной массы, что также приводит к увеличению риска переломов костей [12].

Так, у нашего пациента на фоне гиперкортицизма, по данным гормонального анализа крови, наблюдался небольшой дефицит андрогенов, в связи с чем в 2006 году была назначена заместительная терапия Омнадреном в течение 12 месяцев. После отмены препарата отмечался нормальный уровень тестостерона (22,4 нмоль/л) и глобулина, связывающего половые стероиды (50,3 нмоль/л).

Андрогены необходимы для достижения пиковой МПК и поддержания костной массы в течение жизни. У мужчин молодого возраста с гипогонадизмом наблюдается четкая корреляция между снижением уровня тестостерона и МПК, а заместительная терапия тестостероном приводит к увеличению костной массы [11].

Кроме того, в некоторых случаях при наличии аденомы гипофиза (макроаденомы) может повыситься выработка пролактина и снизиться секреция соматотропного гормона, что также непосредственно может оказывать влияние на состояние костного обмена. Однако уровень пролактина у пациента не был повышен и уровень ИРФ-1 был в пределах возрастной нормы.

В 2006 году при обследовании в связи с приступом почечной колики визуализированы конкременты обеих почек по данным ультразвукового исследования. Впервые было выявлено повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) — 99 пг/мл (норма — до 65), общего кальция — до 3,19 ммоль/л (норма — до 2,55) и ионизированного кальция — до 1,55 ммоль/л (норма — до 1,29). Однако дальнейшего обследования околощитовидных желез не проводилось.

В 2007 году (в 19 лет) в Эндокринологическом научном центре впервые поставлен диагноз «первичный гиперпаратиреоз, костно-висцеральная форма». На момент обследования была выявлена гиперкальциемия и повышение уровня ПТГ (табл. 1). При ультразвуковом исследовании, мультиспиральной компьютерной томографии и сцинтиграфии околощитовидных желез с технетрилом обнаружена аденома правой верхней околощитовидной железы.

По данным рентгеновской денситометрии, выявлен выраженный остеопороз с наибольшим снижением

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей до и после лечения ПГПТ

	ПТГ	Са общий	Са++	Р	ЩФ	Кр.	ОК	СТх
- до операции	100,6	2,91	1,55	0,8	427	54	39,7	0,8
- через 14 месяцев после операции	2,5	2,33	0,99	2,09	279	67	17,1	0,5
Нормы	15 – 65 пг/мл	2,15 – 2,55 ммоль/л	1,03 – 1,29 ммоль/л	0,87 – 1,45 ммоль/л	< 270 ед/л	62 – 108 мкмоль/л	14 – 46 ед/мл	0,01 – 0,06 нг/мл

Са общий – кальций общий, Са++ – кальций ионизированный, Р – фосфор, ЩФ – щелочная фосфатаза, Кр. – креатинин, ОК – остеокальцин, СТх – С-концевой телопептид коллагена 1 типа

МПК в области лучевой кости (табл. 2) при отсутствии значительных изменений маркеров костной резорбции и костеобразования в крови (табл. 1).

Снижение МПК является важным фактором риска развития переломов. Известно, что ПГПТ – основная причина вторичного остеопороза в общей популяции [8]. Большинство исследований, посвященных изучению состояния костного метаболизма при спорадическом ПГПТ, проводится среди женщин в постменопаузе, у которых часто наблюдается выраженное снижение МПК. Было показано, что хирургическое лечение ПГПТ, практически всегда приводящее к излечению, сопровождается у них увеличением МПК до 20% в течение первого года после операции [8].

ПГПТ в рамках синдрома МЭН 1 типа отличается более мягким течением, уровень ПТГ повышается умеренно [10]. Особенности течения ПГПТ при МЭН 1 типа являются менее выраженное поражение скелета и более редкое развитие фиброзно-кистозного остеоита [7]. Примерно в 60% наблюдений гиперпаратиреоз при МЭН 1 типа протекает бессимптомно и распознается на этапе развития его осложнений, поэтому крайне важна своевременная лабораторная диагностика нарушения функции околощитовидных желез.

В связи с наличием у пациента сочетанного поражения двух эндокринных желез (аденома гипофиза и аденома околощитовидной железы), соответствующего клинической картине синдрома МЭН 1 типа, проводился диагностический поиск для выявления не только возможных осложнений гиперпаратиреоза, но и опухолей других эндокринных желез и генетического подтверждения синдрома МЭН.

Данных за наличие у пациента поражения желудочно-кишечного тракта, а также надпочечников, при обследовании получено не было.

При анализе нуклеотидной последовательности ДНК (из периферической крови) методом ПЦР с последующим секвенированием 2–10 экзонов и прилежащих участков интронов гена MEN1 обнаружена гетерозиготная мутация (*W188Rhet*).

При скрининге среди родственников первой линии родства у матери пациента выявлена такая же мутация в гене MEN1 (при дальнейшем обследовании поставлен диагноз «первичный гиперпаратиреоз, костно-висцеральная форма» и проведено хирургическое лечение).

Несмотря на наличие у пациента семейной формы синдрома МЭН 1 типа, ему было проведено удаление

только правой верхней околощитовидной железы (по данным гистологического исследования, аденома преимущественно из главных клеток), так как при интраоперационной ревизии другие околощитовидные железы не были изменены. Уровень ПТГ через 15 минут после удаления аденомы снизился до 4,95 пг/мл. Послеоперационный период протекал с выраженными явлениями гипокальциемии, в связи с чем были назначены препараты кальция (до 1500 мг в день) и активные метаболиты витамина D (Этальфа 2 мкг/сут.). В дальнейшем (при выписке) с целью восстановления МПК дополнительно был назначен Фосамакс (70 мг/нед.).

Следует отметить, что через год после удаления паратиромы у пациента произошел травматический перелом верхней трети правой большеберцовой кости, и хотя при динамическом обследовании, по данным остеодеңситометрии, отмечалась резко положительная динамика МПК во всех отделах скелета на фоне отсутствия рецидива гиперпаратиреоза (табл. 1), клинико-лабораторной ремиссии гиперкортицизма и нормального уровня тестостерона, полного восстановления нарушений костного метаболизма не было.

По данным литературы, у 90% носителей мутации в гене MEN1 ПГПТ является наиболее ранним проявлением заболевания и диагностируется в возрасте около 30 лет [1, 3, 8]. У нашего пациента с семейной формой синдрома МЭН 1 типа гиперкортицизм стал первым клиническим проявлением, а в последующем через три года был выявлен ПГПТ. В настоящее время показано, что бессимптомная легкая или умеренная гиперкальциемия обычно присутствует у таких пациентов уже в подростковом возрасте [8].

Тяжесть спорадического ПГПТ часто оценивается в зависимости от выраженности гиперкальциемии [8]. Однако, по данным Burgess J.R. и соавт., развитие остеопороза у пациентов с синдромом МЭН 1 типа не связано с выраженностью гиперкальциемии. Уменьшение МПК может наблюдаться даже при лег-

Таблица 2

Динамика МПК до и после лечения ПГПТ (по Z-критерию)

	L1-L2	Neck	Total Hip	Radius Total
- до операции	-3,7SD	-3,5SD	-3,0SD	-4,3SD
- через 14 месяцев после операции	-1,7SD	-2,2SD	-1,9SD	-3,3SD
	+31%	+19,5%	+17,8%	+13%

SD – стандартное отклонение

кой и бессимптомной гиперкальциемии. Поэтому пациенты даже с умеренным повышением уровня кальция в крови должны быть определены в группу риска развития остеопороза, особенно при повышении у них ПТГ более, чем в два раза от верхней границы нормы [8].

Прогрессивное снижение МПК происходит с раннего возраста с развитием выраженной остеопении у 44% пациентов после 35 лет [8].

В большинстве случаев спорадического ПГПТ изменения МПК характеризуются потерей костной массы преимущественно в компактных костях (дистальная треть предплечья), умеренной потерей в костях смешанного строения (шейка бедра) и относительным протективным эффектом на трабекулярные кости (позвоночник) [5, 8].

Относительное протективное действие на костную ткань (позвонки) изучено при спорадическом ПГПТ при уровне ПТГ в два-три раза выше верхней границы нормы [8]. Так, потеря костной массы в позвонках встречается только в 15% спорадического ПГПТ [17].

Вследствие ПГПТ при синдроме МЭН 1 типа также, как и при спорадическом ПГПТ, преимущественно происходит снижение МПК кортикальных костей (дистальная треть предплечья) [17], наиболее подверженных катаболическому эффекту повышенного уровня ПТГ [5, 8, 17]. Однако у этих пациентов анаболический эффект умеренно повышенного ПТГ на трабекулярную кость не подтверждается, и часто остеопороз выявляется также в позвоночнике и шейке бедра [8, 17].

Такое снижение МПК в трех основных отделах скелета, включая отсутствие протективного действия на трабекулярные кости, у пациентов с МЭН 1 типа связано отчасти с ранним развитием ПГПТ, то есть в процессе достижения пика костной массы [8], что в дальнейшем повышает риск снижения МПК у данной группы пациентов [16].

На культуре тканей было изучено влияние менина на дифференцировку полипотентной стромальной клетки в остеобласт путем взаимодействия его с некоторыми факторами транскрипции (Smad1 и Smad5). Таким образом, прямое действие дефицита менина также может оказывать влияние на развитие костной ткани при синдроме МЭН 1 типа [17, 19].

Другими основными факторами, влияющими на костный метаболизм, у пациентов с МЭН 1 типа, помимо ПГПТ, являются гипогонадотропный гипогонадизм, избыток глюкокортикоидов при наличии эн-

догенного гиперкортицизма или неадекватной заместительной терапии, внешние факторы (дефицит витамина D и прочие).

В связи с наличием различных факторов, влияющих на костный метаболизм, измерение МПК рекомендовано проводить всем пациентам с синдромом МЭН 1 типа, особенно при выявлении ПГПТ, в том числе для определения показаний к хирургическому лечению [7, 20].

Несмотря на проведение паратиреоидэктомии в «оптимальном» объеме, рецидивы ПГПТ возникают у 25% пациентов с МЭН 1 типа в течение четырех лет и у более 60% пациентов с МЭН 1 типа в течение десяти лет после операции [8]. По этой причине целесообразность проведения паратиреоидэктомии при бессимптомном ПГПТ у молодых пациентов и при легкой гиперкальциемии дискутируется.

Хирургическое лечение остается наиболее эффективным для сохранения МПК у пациентов с ПГПТ. Поэтому исследование МПК играет важную роль в определении показаний к проведению паратиреоидэктомии и при МЭН 1 типа [8, 16].

Нет данных об эффективности назначения консервативной терапии в сочетании с паратиреоидэктомией или без нее у пациентов с ПГПТ при МЭН 1 типа. Но у таких пациентов после проведенной паратиреоидэктомии дополнительное назначение медикаментозного лечения по поводу остеопороза вполне обосновано.

В ряде исследований было показано, что применение кальцитриола, заместительной гормональной терапии, селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов и бисфосфонатов эффективно увеличивает МПК у пациентов с остеопорозом [8]. Согласно международным клиническим рекомендациям по лечению пациентов с ПГПТ, в качестве консервативной терапии возможно применение препаратов витамина D для восполнения его дефицита, алендроната для лечения костных изменений, а также кальцимитетиков [6, 8].

Таким образом, приведенный клинический случай иллюстрирует сочетанное влияние различных факторов на костный метаболизм при синдроме МЭН 1 типа и комплексный подход к их коррекции. На фоне эффективного лечения клинических проявлений синдрома МЭН 1 типа в сочетании с консервативной терапией антиостеопоротическими препаратами у пациента была достигнута выраженная положительная динамика МПК в компактных и трубчатых костях.

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М., 2000.
2. Лоренс Риггз Б., Л. Джозеф Мелтон III. Остеопороз. — СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 2000.
3. Тинсли Р. Харрисон / Внутренние болезни // Практика — М., 2002.
4. Abdelhadi M., Nordenstrum J. / Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — №83. — P. 3845.
5. Bilezikian J.P., Brandi M.L., Rubin M., Silverberg S.J. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features // Journal of Internal Medicine. — 2005. — №257. — P. 6–17.
6. Bilezikian J.P., Aliya A. Khan, John T. Potts, Jr. on behalf of the Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2009. — №94. — P. 335–9.
7. 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. — №86. — P. 5658–71.
8. Burgess J.R., David R., Greenaway T.M., et al. Osteoporosis in multiple endocrine neoplasia type 1: severity, clinical significance, relationship to primary hyperparathyroidism, and response to parathyroidectomy // Arch. Surg. — 1999. — №134. — P. 1119–23.

9. Coe F.L., Favrus M.J. (eds). Disorders of Bone and Mineral Metabolism. New York: Raven. — 1992.
10. Eller-Vainicher C., Chiodini I., Battista, et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity // J. Bone Miner. Res. — 2009. — V. 24, №8. — P. 1404–10.
11. Finkelstein J.S., Klibanski A., Neer R.M., et al. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1989. — №69. — P. 776–83.
12. Gilsanz V. Accumulation of bone mass during childhood and adolescence. In: Orwoll ES, ed. Osteoporosis in men. San Diego, Calif.: Academic. — 1999. — P. 65–85.
13. Grey A.B., Evans M.C., Stapleton J.P., et al. Body weight and bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism // Ann. Intern. Med. — 1994. — №121. — P. 745.
14. Ikeo Y., Sakurai A., Suzuki R., et al. Proliferation-associated expression of the MEN1 gene as revealed by in situ hybridization: possible role of the menin as a negative regulator of cell proliferation under DNA damage // Lab. Invest. — 2000. — №80. — P. 797–804.
15. Khosla S., Melton L.J., Werners R.A., et al. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study // J. Bone Miner. Res. — 1999. — №14. — P. 1700.
16. Laura A.L., Suzanne E.S., Jeffrey E.L., et al. Surgical Treatment of Hyperparathyroidism in Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 // Arch. Surg. — 2005. — №140. — P. 374–82.
17. Lourenço J., Toledo R.A., Mackowiak II, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Brazil: MEN1 founding mutation, clinical features, and bone mineral density profile // European Journal of Endocrinology. — 2008. — V. 159, №3. — P. 259–74.
18. Peck W.A. The effects of glucocorticoids on bone cells metabolism and function // Adv. Exp. Med. Biol. — 1984. — №171. — P. 111–9.
19. Sowa H., Kaji H., Canaff L., et al. Inactivation of menin, the product of the multiple endocrine neoplasia type 1 gene, inhibits the commitment of multipotential mesenchymal stem cells into the osteoblast lineage // Journal of Biological Chemistry. — 2003. — №278. — P. 21058–69.
20. Van Heerden J.A., Grant C.S. Parathyroid. In: S.I. Schwartz, G.T. Shires, F.C. Spencer, Daly J.M., A.C. Galloway, J.E. Fisher (Eds.) Principles of surgery // McGraw-Hill, NY. — 1998. — P. 1694.

Ростомян Л.Г.	lilit.rostomyan@gmail.com
Мокрышева Н.Г.	enc@endocrincentr.ru
Тюльпаков А.Н.	ant@endocrincentr.ru
Воронцов А.В.	mrt@endocrincentr.ru
Кирдянкина Н.О.	nataliya-obraz@yandex.ru
Рожинская Л.Я.	rozhh@endocrincentr.ru