

Фенокопии синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа: роль генов, ассоциированных с развитием аденом гипофиза

Е.О. МАМЕДОВА*, д.м.н. Н.Г. МОКРЫШЕВА, к.м.н. Е.А. ПИГАРОВА, к.м.н. Е.Г. ПРЖИЯЛКОВСКАЯ, к.б.н. Е.В. ВАСИЛЬЕВ, к.х.н. В.М. ПЕТРОВ, д.м.н. Л.К. ДЗЕРАНОВА, д.м.н. Н.Н. МОЛИТВОСЛОВОВА, д.м.н. Л.Я. РОЖИНСКАЯ, д.м.н. А.Н. ТЮЛЬПАКОВ, акад. РАН Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Отсутствие мутации в гене *MEN1* у пациента с фенотипом синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1) может опровергнуть наследственную природу заболевания, и соответственно необходимость пожизненного регулярного скрининга для выявления оставшихся компонентов синдрома, а также обследование родственников первой линии родства. Однако не исключено существование других генов, вовлеченных в сочетанное развитие нескольких компонентов синдрома МЭН-1.

Цель исследования — определить роль генов, ассоциированных с развитием наследственных аденом гипофиза (АГ), а также генов, возможно вовлеченных в патогенез спорадических АГ, в развитии фенокопий синдрома МЭН-1, одним из компонентов которых является АГ.

Материал и методы. В исследование включены 23 пациента с фенокопиями МЭН-1. Пациентам проведено высокопроизводительное параллельное секвенирование (next-generation sequencing — NGS) (Ion Torrent™ PGMTM, Thermo Fisher Scientific — Life Technologies, США) панели генов-кандидатов (*MEN1*, *CDKN1B*, *PRKAR1A*, *AIP*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *GNAS*, *PRKCA*, *CDKN2A*, *CDKN2C*, *POU1F1*, *PTTG2*).

Результаты. У 1 (4%) пациентки с акромегалией и первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) выявлена герминальная гетерозиготная замена в экзоне 6 гена *AIP* с.911G>A (p.R304Q). У 4 пациенток с акромегалией и ПГПТ были выявлены полиморфизмы, патологическая значимость которых не определена: гетерозиготная замена в экзоне 1 гена *PTTG2* с.134G>A (p.R45H), гетерозиготная замена в интроне 1 гена *PRKAR1A* (с.–10G>C), гетерозиготная замена в экзоне 5 гена *SDHB* с.487T>C (p.S163P), гетерозиготная замена в 3'-UTR гена *CDKN1B* г.3897G>T (с*8G>T).

Заключение. Согласно результатам нашего исследования, мутации в большинстве известных генов, ассоциированных с развитием наследственных и спорадических АГ, не обуславливают фенокопии синдрома МЭН-1. Необходимость прицельного исследования гена *AIP* у всех пациентов с фенокопиями синдрома МЭН-1 требует дальнейшей оценки. Также рекомендуется поиск новых генов, мутации в которых могли бы быть причиной развития фенокопий синдрома МЭН-1.

Ключевые слова: аденомы гипофиза, первичный гиперпаратиреоз, синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа, синдром множественных эндокринных неоплазий 4-го типа, семейные изолированные аденомы гипофиза, фенокопия, секвенирование нового поколения, *MEN1*, *CDKN1B*, *AIP*, *FIPA*, NGS.

Phenocopies of multiple endocrine neoplasia type 1: role of the genes, associated with the development of pituitary adenomas

Е.О. МАМЕДОВА, Н.Г. МОКРЫШЕВА, Е.А. ПИГАРОВА, Е.Г. ПРЖИЯЛКОВСКАЯ, Е.В. ВАСИЛЬЕВ, В.М. ПЕТРОВ, Л.К. ДЗЕРАНОВА, Н.Н. МОЛИТВОСЛОВОВА, Л.Я. РОЖИНСКАЯ, А.Н. ТЮЛЬПАКОВ, Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Absence of detectable *MEN1* mutations in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) phenotype may disprove the hereditary predisposition and the necessity of a lifelong regular screening for detecting the remaining components of the syndrome, and the examination of the first-degree relatives. Nevertheless, there may be other genes involved in the co-occurrence of several MEN1-associated tumors.

Aim — to determine the role of genes, associated with the development of familial pituitary adenomas (PA), and genes, presumably involved in pathogenesis of sporadic PA, in the development of MEN1 phenocopies with PA as one of components.

Material and methods. 23 patients with MEN1 phenocopy were included in the study. The patients underwent next-generation sequencing (NGS) (Ion Torrent™ PGMTM, Thermo Fisher Scientific — Life Technologies, USA) using a panel of candidate genes (*MEN1*, *CDKN1B*, *PRKAR1A*, *AIP*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *GNAS*, *PRKCA*, *CDKN2A*, *CDKN2C*, *POU1F1*, *PTTG2*).

Results. In 1 (4%) female patient with acromegaly and primary hyperparathyroidism (PHPT) a germline heterozygous change in exon 6 of *AIP* gene c.911G>A (p.R304Q) was revealed. In four female patients with acromegaly and PHPT we revealed polymorphisms whose pathological significance is not defined: heterozygous change in exon 1 of *PTTG2* gene c.134G>A (p.R45H), heterozygous change in intron 1 of *PRKAR1A* gene (c.–10G>C), heterozygous change in exon 5 of *SDHB* gene c.487T>C (p.S163P), heterozygous change in 3'-UTR of *CDKN1B* gene g.3897G>T (с*8G>T).

Conclusions. The results of our study show that mutations in the majority of the examined genes associated with the development of hereditary and sporadic PA, do not cause the development of MEN1 phenocopies. The necessity to study *AIP* gene in all patients with MEN1 phenocopies needs further research. It is recommended to search for new genes, mutations in which could be the cause of the development of MEN1 phenocopies.

Keywords: pituitary adenomas; primary hyperparathyroidism, multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome, multiple endocrine neoplasia type 4 syndrome, familial isolated pituitary adenomas, phenocopy, next-generation sequencing, *MEN1*, *CDKN1B*, *AIP*, *FIPA*, NGS.

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1), проявляющийся сочетанным развитием первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), аденом гипофиза (АГ) и нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (НЭО ПЖ), возникает в результате герминальных мутаций в гене-супрессоре опухолевого роста *MEN1*. Клинический диагноз синдрома основывается на сочетании минимум двух из трех вышеперечисленных опухолей и должен быть подтвержден результатами молекулярно-генетического исследования [1].

В 10–30% семейных случаев МЭН-1 и до 90% спорадических случаев этого синдрома мутации в гене *MEN1* методом прямого секвенирования по Сэнгеру не выявляются [2]. Синдром МЭН-1, диагностируемый по клиническим признакам, но без выявленной мутации в гене *MEN1*, обозначается как фенокопия синдрома МЭН-1 [3–5]. Таким образом, с помощью молекулярно-генетического исследования можно подтвердить диагноз фенокопии синдрома МЭН-1 у пациента. В соответствии с существующими международными рекомендациями, отсутствие мутации в гене *MEN1* исключает необходимость ежегодного скрининга с целью раннего выявления оставшихся компонентов синдрома у пациента и риск заболевания у родственников первой линии родства [1]. Однако могут иметь место мутации в некодирующих областях гена *MEN1*, крупные делеции гена или мутации в других, еще не установленных, генах [1].

Примерно в половине спорадических случаев МЭН-1 наблюдается сочетание АГ и ПГПТ; частота герминальных мутаций в гене *MEN1* при таком сочетании в среднем составляет около 7%, что значительно ниже, чем при семейном МЭН-1 [2]. Примечательно, что у фенокопий МЭН-1 с сочетанием АГ и ПГПТ в подавляющем большинстве случаев встречаются соматотропиномы, а не пролактиномы, как при истинном МЭН-1 с мутацией в гене *MEN1* [2, 6]. Кроме того, пациенты с фенокопиями МЭН-1 обычно старше пациентов с истинным МЭН-1 [2, 6]. При спорадическом сочетании АГ и НЭО ПЖ частота герминальных мутаций в гене *MEN1* также составляет около 7% [2].

Механизмы возникновения фенокопий МЭН-1 изучены недостаточно. Сочетанное развитие АГ и ПГПТ (и/или НЭО ПЖ) может объясняться следующими причинами: 1) мутациями в генах (возможно, еще неизученных), приводящими к одновременному развитию АГ и ПГПТ (и/или НЭО ПЖ); 2) мутациями в генах, приводящими к семейным формам АГ, при сочетании со спорадическим ПГПТ (и/или НЭО ПЖ) или мутациями в генах, приводящими к семейным формам ПГПТ, при сочетании со спорадическими АГ (и/или НЭО ПЖ); 3) бигенным

заболеванием, когда у одного и того же пациента или одной семьи имеются мутации в двух генах, приводящие к развитию семейных форм АГ и семейных форм ПГПТ; 4) развитием АГ и ПГПТ (и/или НЭО ПЖ) у одного и того же пациента вследствие случайного спорадического сочетания. Исключение наследственной природы сочетания нескольких эндокринных неоплазий крайне важно для определения тактики ведения пациента и обследования родственников первой линии родства.

Цель исследования — определить роль генов, ассоциированных с развитием наследственных АГ, а также генов, возможно вовлеченных в патогенез спорадических АГ, в развитии фенокопий синдрома МЭН-1, одним из компонентов которых является АГ.

Материал и методы

В исследование были включены 23 пациента с клиническим диагнозом синдрома МЭН-1, наблю-

Сведения об авторах:

*Мамедова Елизавета Октаевна** — асп. отд. нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: lilybet@mail.ru;
Мокрышева Наталья Георгиевна — д.м.н., рук. Центра гиперпаратиреоза ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, зам. дир. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия;
Пигарова Екатерина Александровна — к.м.н., вед.н.с. отд. нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия;
Пржиялковская Елена Георгиевна — к.м.н., ст.н.с. отд. нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия;
Васильев Евгений Витальевич — к.б.н., ст.н.с. отд. наследственных эндокринопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия;
Петров Василий Михайлович — к.х.н., ст.н.с. отд. наследственных эндокринопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия;
Дзеранова Лариса Константиновна — д.м.н., гл.н.с. отд. нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия;
Молитвослова Наталья Николаевна — д.м.н., гл.н.с. отд. нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия;
Рожинская Людмила Яковлевна — д.м.н., проф., гл.н.с. отд. нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия;
Тюльпаков Анатолий Николаевич — д.м.н., зав. отд. наследственных эндокринопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия;
Мельниченко Галина Афанасьевна — акад. РАН, дир. Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

дававшихся в отделении нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. С учетом цели исследования, одним из компонентов синдрома МЭН-1 у 22 пациентов была АГ. В исследование была включена также 1 пациентка с краниофарингиомой, что обосновывалось наличием у нее двух других компонентов синдрома МЭН-1 (ПГПТ и НЭО ПЖ), а также особенностью эмбрионального развития краниофарингиомы из клеток-предшественников аденогипофиза. Кроме того, у 1 пациентки имело место не классическое для МЭН-1 сочетание опухолей, а сочетание АГ и феохромоцитомы. Диагнозы АГ, ПГПТ и НЭО ПЖ устанавливались в соответствии со стандартными алгоритмами [1]. Во всех случаях отсутствовали надежные данные о наличии АГ, ПГПТ, НЭО ПЖ или синдрома МЭН-1 у родственников первой линии родства. Критерием исключения являлись выявленные ранее секвенированием по Сэнгеру мутации в гене *MEN1*. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Молекулярно-генетическое исследование

Всем пациентам было проведено исследование панели генов-кандидатов, включающей гены, герминальные мутации в которых могут приводить к развитию наследственных АГ (*MEN1*, *CDKN1B*, *PRKARIA*, *AIP*); гены, мутации в которых могут приводить к сочетанному образованию АГ и феохромоцитомы/параганглиом (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*), а также некоторые гены, в которых были выявлены соматические мутации, или изменение экспрессии которых было зафиксировано в тканях спорадических АГ (*GNAS*, *PRKCA*, *CDKN2A*, *CDKN2C*, *POU1F1*, *PTTG2*) [7]. Панель праймеров для мультиплексной амплификации вышеперечисленных генов (207 ампликонов) была создана с помощью программы Ion AmpliSeq™ Designer (<https://www.ampliseq.com>). Геномная ДНК была выделена из цельной крови с использованием набора MagNA Pure LC DNA Isolation Kit I (Roche Diagnostics, Швейцария) с помощью MagNA Pure LC 2.0 Instrument («Roche Diagnostics», Швейцария). В дальнейшем были проведены этапы подготовки проб перед высокопроизводительным параллельным секвенированием (next-generation sequencing — NGS) и собственно NGS на секвенаторе Ion Torrent™ PGM™ (Thermo Fisher Scientific — Life Technologies, США) в соответствии со стандартными протоколами (доступны на сайте <https://ioncommunity.thermofisher.com/community/protocols-home> или по запросу). Анализ данных NGS проводился с помощью программного обеспечения Torrent Suite™ (Thermo Fisher Scientific — Life Technologies, США). Аннотирование выявленных изменений проводилось с помощью программы ANNOVAR ([http://annovar.](http://annovar.openbioinformatics.org)

[openbioinformatics.org](http://annovar.openbioinformatics.org)) [8]. В качестве референсной последовательности генов *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKARIA*, *AIP*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *GNAS*, *PRKCA*, *CDKN2A*, *CDKN2C*, *POU1F1*, *PTTG2* использовалась ссылка Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) под номерами NM_130799.2, NM_004064.4, NM_002734.4, NM_003977.3, NM_004168.3, NM_003000.2, NM_003001.3, NM_003002.3, NM_000516.4, NM_002737.2, NM_000077.4, NM_001262.2, NM_000306.3, NM_006607 соответственно.

Результаты

Клинические характеристики пациентов представлены в **таблице**. Среди пациентов преобладали женщины (соотношение 10:1). У большинства пациентов ($n=20$) имелось сочетание АГ и ПГПТ, у 1 пациентки (№23) — сочетание краниофарингиомы, ПГПТ и НЭО ПЖ, у 1 пациента (№14) — АГ и НЭО ПЖ, у 1 пациентки (№22) — АГ и феохромоцитомы правого надпочечника.

Аденомы гипофиза

Среди АГ преобладали соматотропиномы ($n=16$; 73%); остальные типы АГ были представлены единичными случаями: смешанная СТГ/ПРЛ-секретирующая АГ — 2 (9%), пролактинома — 1 (4,5%), кортикотропинома — 2 (9%), гормонально-неактивная АГ (ГНАГ) — 1 (4,5%). Информация о типе секреции, характере роста АГ, проведенном лечении, наличии ремиссии и возрасте дебюта АГ представлена в **таблице**. АГ были первым клиническим проявлением у 20 (91%) пациентов. У пациентки №23 первым клиническим проявлением была краниофарингиома. Дебютом заболевания считали возраст появления клинических признаков АГ или их выявления АГ (при отсутствии клинических признаков).

Первичный гиперпаратиреоз

ПГПТ был диагностирован у 21 из 23 пациентов на основании минимум двукратного определения повышенного уровня кальция и паратгормона (ПТГ) в крови. В большинстве случаев ПГПТ диагностировался позже АГ (90%). У 2 пациенток (№1 и №13) ПГПТ был выявлен раньше АГ (при обследовании по поводу мочекаменной болезни). У пациентки №13 мочекаменная болезнь дебютировала в 25 лет, однако диагноз ПГПТ был установлен лишь в возрасте 57 лет.

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы

У 2 пациентов были клинически диагностированы гормонально-неактивные НЭО ПЖ. У пациентки №23 имелось сочетание краниофарингиомы, ПГПТ

Клиническая характеристика пациентов с фенокопиями синдрома МЭН-1

№	Пол	АГ*	ПГПТ**
1	Ж	СТГ; микро (э); МР (АС+АД); 58	+; 53
2	Ж	СТГ; микро (э); МР (АС); 46	+; 52
3	Ж	СТГ; микро (э); Р (ТТА); 58	+; 56
4	Ж	СТГ; микро (э); МР (АС); 61	+; 65
5	Ж	СТГ; микро (э); МР (АС); 21	+; 69
6	Ж	СТГ; микро (э); МР (АС); 43	+; 61
7	Ж	СТГ; макро (э-п(S)-р); НР (ТТА); 40	+; 57
8	Ж	СТГ; макро (э-п(D)); МР (АС)+ТТА+ ЛТ; 29	+; 53
9	Ж	СТГ; макро (э); Р (ГТ + ТТА); 48	+; 63
10	Ж	СТГ; макро (э-п(S)-и); НР (2 ТТА+АС+АД); 46	+; 54
11	Ж	СТГ; макро (э-с-п(D)-и); НР (АС), пока НО; 41	+; 51
12	Ж	СТГ; макро (э-с-п(D)-а); НР (ТТА); 48	+; 67
13	Ж	СТГ; макро (э); НР (АС); 59	+; 25 (57)°
14^	М	СТГ; макро (э-п(D)-и); НР (ТТА); 76	—
15	М	СТГ; макро (э-и); НР (ТТА); 30	+; 64
16	Ж	СТГ; макро (э-п(D)-и); НР (АС+АД); 57	+; 72
17	Ж	ПРЛ; макро; Р (АД+ТТА+ТКА+ГТ); 22	+; 59
18	Ж	АКТГ; микро (э); НР (2 ТТА); 45	+; 54
19	Ж	АКТГ; без визуализации; Р (ТТА); 58	+; 60
20	Ж	ГНАГ; макро (э-п(S)-и); НО; 49	+; 54
21	Ж	СТГ+ПРЛ; макро (э-с-п(S)); МР (АС+АД); 45	+; 56
22~	Ж	СТГ+ПРЛ; микро (э); НО, назначены АС; 40	—
23^	Ж	Краниофарингиома; макро (э-интравентрикулярная); Р (ТКА); 47	+; 43

Примечание. *Указаны: тип секреции; размер и характер роста; наличие ремиссии; возраст на момент дебюта/выявления (годы). ** Указаны: наличие (+ есть, — нет); возраст на момент дебюта/выявления (годы). ^ Пациенты с НЭО ПЖ. ~ Пациентка с феохромоцитомой правого надпочечника. ° См. объяснение в тексте.

Сокращения: СТГ — соматотропный гормон; ПРЛ — пролактин; АКТГ — аденокортикотропный гормон; ГНАГ — гормональнонеактивная АГ; микро- — микроаденома; макро- — макроаденома; характер роста: (э) — эндоселлярный, (п) — параселлярный (D — в правый кавернозный синус, S — в левый кавернозный синус), (р) — ретроселлярный, (и) — инфраселлярный, (а) — антеселлярный; АС — аналоги соматостатина длительного действия; АД — агонисты дофамина; Р — ремиссия; МР — медикаментозная ремиссия; НР — нет ремиссии; ТТА — трансзальная трансфеноидальная аденомэктомия; ТКА — транскраниальная аденомэктомия; ГТ — гамма-терапия; ЛТ — лучевая терапия (Novalis); НО — не оперирован.

и НЭО ПЖ. С помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в хвосте ПЖ было выявлено гипervasкуляризованное образование размером 1,3×1,2×1,5 см, в теле железы — гипervasкуляризованное образование размером 0,6×0,6×0,8 см (по характеристикам контрастного усиления, наиболее вероятно — НЭО). У пациента №7 при МСКТ в хвосте ПЖ было выявлено объемное образование низкой плотности диаметром 2,4 см, состоящее из мягкотканного и кистозного компонента. Была проведена корпорокаудальная резекция ПЖ (60%), спленэктомия, холецистэктомия (гистологически — серозная микрокистозная аденома диаметром 2 см и нейроэндокринная микроаденома диаметром 5 мм).

Феохромоцитома и другие опухоли

У пациентки №22, по данным МСКТ забрюшинного пространства, имелось объемное образование кистозно-солидной структуры правого надпочечника (3,2×3,3×3,6 см, плотность 36 НУ) и образование левого надпочечника (0,86×0,87 см, плотность 11 НУ). В моче выявлено повышение уровня метанефрина — 1647 мкг/сут (норма 25—312 мкг/сут), норметанефрина — 604 мкг/сут (норма 35—

445 мкг/сут), что подтверждало диагноз феохромоцитомы (вероятно, правого надпочечника, поскольку эта опухоль имела большие размеры и высокую плотность, тогда как образование левого надпочечника представляло собой скорее гормональнонеактивную опухоль). У некоторых пациентов имелись также другие эндокринные и неэндокринные новообразования: рак молочной железы (№1), рак почки (№12), злокачественная опухоль забрюшинного пространства (№20), гемангиома кожи стопы (№3), гемангиома тела поясничного позвонка (№17), липомы кожи (№14), опухоль яичника (№13), ангиолипома почки (№6), одно- и двусторонние гормональнонеактивные опухоли надпочечников (№2, 5, 6, 14, 17, 20), макронодулярная гиперплазия надпочечников (№11).

Молекулярно-генетическое исследование

По данным NGS, ни у одного из пациентов мутации в гене *MEN1* выявлены не были, что подтверждает диагноз фенокопий синдрома МЭН-1. У 1 пациентки (№13) с макросоматотропиномой и висцеральной формой ПГПТ была выявлена герминальная гетерозиготная замена (миссенс-мутация) в экзоне 6 гена *AIP* с.911G>A (p.R304Q).

У 4 пациентов были выявлены полиморфизмы, патологическая значимость которых не определена: у пациентки №17 с макросоматотропиномой и костно-висцеральной формой ПГПТ — гетерозиготная замена p.R45H (с.134G>A) в экзоне 1 гена *PTTG2*, у пациентки №20 с ГНАГ и костно-висцеральной формой ПГПТ — гетерозиготная замена в интроне 1 гена *PRKARIA* (с.-10G>C), у пациентки №6 с микросоматотропиномой и мягкой формой ПГПТ — гетерозиготная замена в экзоне 5 гена *SDHB* p.S163P (с.487T>C), у пациентки №10 с макросоматотропиномой и мягкой формой ПГПТ — гетерозиготная замена в 3'-UTR гена *CDKN1B* g.3897G>T (с*8G>T).

Обсуждение

АГ могут развиваться в рамках некоторых наследственных синдромов, к которым, помимо синдрома МЭН-1, относят синдром множественных эндокринных неоплазий 4-го типа (МЭН-4), Карни комплекс (CNC), семейные изолированные аденомы гипофиза (FIPA) [7, 9]. Указанные синдромы развиваются вследствие герминальных мутаций в генах *CDKN1B*, *PRKARIA* и *AIP* соответственно [7, 9]. Следует отметить, что герминальные мутации в гене *AIP* выявляются только в 10% случаев FIPA, причина развития остальных FIPA до настоящего времени не установлена [10].

Синдромы семейных параганглиом/феохромоцитом типов 5, 4, 3 и 1 обусловлены мутациями в генах, кодирующих 4 субъединицы митохондриального комплекса сукцинатдегидрогеназы (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC* и *SDHD*), соответственно. Показано, что мутации в этих генах иногда выявляются у пациентов с сочетанием АГ и параганглиом/феохромоцитом, что делает вероятным их участие в формировании АГ [11, 12]. В последнее время описано несколько пациентов с мутациями в гене рибонуклеазы — *DICER1* (преимущественно дети с болезнью Кушинга вследствие blastom/аденом гипофиза, плевропульмональными blastomами и другими опухолями), однако роль таких мутаций в формировании АГ изучена мало [7, 9]. Подробное описание перечисленных наследственных синдромов выходит за рамки данной статьи; детальная информация представлена в ряде отечественных и зарубежных публикаций [7, 9—12].

При исследовании спорадических АГ были выявлены как соматические мутации в некоторых генах (*GNAS*, *PRKCA*, *MEN1* и др.), так и изменения экспрессии ряда генов в ткани АГ (*PRKCA*, *CDKN2A*, *CDKN2C*, *POU1F1* и др.), однако неясно являются ли они триггером образования АГ или возникают позднее уже в ткани АГ [7].

В нашем исследовании только у 1 (4%) из 23 пациентов с фенотипами МЭН-1 была обнаружена герминальная гетерозиготная замена (возможно,

миссенс-мутация) в гене *AIP*. Выявленная замена p.R304Q описана ранее у пациентки из Польши со спорадической кортикотропиномой, манифестировавшей в возрасте 26 лет [13]. Доказательство патогенности миссенс-мутаций всегда представляет трудности, однако выявленная нами мутация может считаться патогенной по нескольким алгоритмам *in silico*. Распространенность указанной мутации в популяции неизвестна. Примечательно, что в литературе была описана мутация со сдвигом рамки считывания в гене *AIP* (с.825_845delCGCGGCCGTGTGGAATGCCCA, p.His275GlnfsX49) у пациента с акромегалией, диагностированной в 23 года, и ПГПТ, диагностированным в 29 лет, по поводу которого было удалено солитарное образование околощитовидной железы [14]. Кроме того, описаны герминальные миссенс-мутации (возможно, полиморфизмы) в гене *AIP* у пациенток пожилого возраста со спорадическим ПГПТ без АГ [15]. Таким образом, выявленная нами гетерозиготная замена в гене *AIP* может рассматриваться либо как причина FIPA в сочетании со спорадическим ПГПТ, либо как причина и соматотропиномы и ПГПТ, либо как полиморфизм. В дальнейшем планируется обследование родственников первой линии родства пациентки №11 для выявления носителей мутации и определения их фенотипических проявлений.

Выявленная гетерозиготная замена p.R45H (с.134G>A) в экзоне 1 гена *PTTG2* у пациентки №17 предсказана полиморфизмом по нескольким *in silico* алгоритмам. Кроме того, аргинин в положении 45 не является консервативным. Ген *PTTG2* входит в семью генов *PTTG* (pituitary tumor transforming genes), включающую также гены *PTTG1* и *PTTG3*, которые относятся к семейству секуринов, необходимых для регуляции расхождения сестринских хроматид во время митоза. Можно ожидать повышения экспрессии *PTTG* в опухолях различных типов. В ряде исследований установлено, что уровень мРНК *PTTG* в соматотропиномах выше, чем в ГНАГ, но в кортикотропиномах, пролактиномах и соматотропиномах статистически не различаются. Также показано, что экспрессия *PTTG* в гормонально-активных инвазивных АГ выше, чем в их неинвазивных аналогах [16]. Пациентка №17 характеризовалась рядом особенностей. Помимо АГ и ПГПТ, у нее имелись аденокарцинома правой почки и многоузловой токсический зоб, двусторонние гормонально-неактивные образования надпочечников, гемангиомы тела L3, кисты левой почки. В раннем послеоперационном периоде после трансназальной транссфеноидальной аденомэктомии, по поводу макросоматотропиномы, у нее развились клинические признаки надпочечниковой недостаточности (выраженная слабость, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, гипотония); при этом в крови отмечалось парадоксальное повышение утреннего кортизола

(> 1750 нмоль/л при норме 123—626 нмоль/л) и кортизола в вечерней слюне (121,9 нмоль/л; норма 0,5—9,4 нмоль/л) на фоне нормальной концентрации АКТГ (47,9 пг/мл), гипокалиемия (2,5 ммоль/л при норме 3,5—5,1 ммоль/л) и значительное снижение почечной функции (скорость клубочковой фильтрации — 30 мл/мин/1,73 м²). После внутримышечного введения препаратов глюкокортикоидов самочувствие пациентки значительно улучшилось.

В настоящее время описано около 10 сплайсинговых мутаций в гене *PRKARIA*, преимущественно у пациентов с Карни комплексом, а также синдромом Кушинга вследствие первичной пигментной нодулярной гиперплазии коры надпочечников [17]. В нашем исследовании гетерозиготная замена в интроне 1 гена *PRKARIA* (с.-10G>C) была выявлена у пациентки с гормональнонеактивной эндопараинфраселлярной макроаденомой гипофиза, костной формой ПГПТ и гормональнонеактивным образованием правого надпочечника. В анамнезе пациентки артериальная гипертензия кризового течения с 36 лет, объемное образование левого надпочечника, по поводу которого в возрасте 47 лет проведена левосторонняя адреналэктомия (гистологическое заключение: аденоматозная ткань, гормональные исследования перед операцией не проводились), а также злокачественная опухоль забрюшинного пространства, по поводу которой проведены экстирпация матки с правым придатком, экстирпация прямой кишки с забрюшинной опухолью (результаты гистологического заключения не предоставлены).

Гетерозиготная замена в гене *SDHB* p.S163P (с.487T>C), обнаруженная у пациентки с микросоматотропиномой и мягкой формой ПГПТ, встречается в европейской популяции с частотой 1,7%. Такая замена описана как полиморфизм у пациента с медуллярным раком щитовидной железы [18]. Герминальные мутации в гене *SDHB* приводят к развитию синдрома семейных параганглиом/феохромоцитом типа 4. К 2015 г. описано 6 пациентов с мутациями в гене *SDHB*, у которых АГ сочетались с феохромоцитомами/параганглиомами [11]. Примечательно, что у пациентки №22 с акромегалией и феохромоцитомой правого надпочечника мутации в генах *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* не были обнаружены.

Ни у одного из пациентов с фенокопиями МЭН-1 мы не выявили мутаций в экзонах гена *CDKN1B* (характерных для синдрома МЭН-4), что подтверждает данные о незначительном вкладе таких мутаций в развитие фенокопий МЭН-1 [2, 19]. У пациентки №9 была выявлена замена в 3'-UTR гена *CDKN1B* g.3897G>T (с.*8G>T), однако ее патологическая значимость не доказана.

Как уже отмечалось, среди АГ у наших пациентов с фенокопиями МЭН-1 преобладали соматотро-

пиномы, что соответствует данным литературы [2]. Сочетание акромегалии и ПГПТ может объясняться и тем, что при акромегалии возрастает частота новообразований (преимущественно щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта) [20]. Не исключено, что и ПГПТ может быть обусловлен длительным действием избытка инсулиноподобного фактора роста 1 на околощитовидные железы. Однако данная теория не объясняет возникновение ПГПТ у пациентов с фенокопиями МЭН-1 в сочетании с другими АГ (пролактиномами, кортикотропиномами и ГНАГ). Также необходимо учитывать, что ПГПТ встречается в общей популяции (преимущественно у женщин в постменопаузе) достаточно часто, тогда как частота АГ значительно меньше, а НЭО ПЖ — крайне редки [5, 21]. Тем не менее возможно случайное сочетание двух новообразований у одного пациента. Возможно также существование других генов (в том числе еще не идентифицированных), мутации в которых могут приводить к сочетанию АГ с ПГПТ и/или с НЭО ПЖ.

Заключение

Мутации в большинстве известных генов, ассоциированных с формированием наследственных и спорадических АГ, не обуславливают развитие фенокопий синдрома МЭН-1. Необходимость прицельного исследования гена *AIP* у всех пациентов с фенокопиями этого синдрома требует дальнейшего обоснования. Для исключения патологической роли выявленных изменений в генах *PTTG2*, *PRKARIA*, 3'-UTR *CDKN1B* необходимы исследования с применением молекулярно-биологических методов. Равно необходим поиск новых генов, мутации в которых могли бы быть причиной формирования фенокопий синдрома МЭН-1.

Благодарности

Мы благодарим врачей отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России за активное участие и помощь в проведении исследования (Ж.Е. Белая, С.Д. Арапова, Т.С. Зенкова, Е.И. Марова).

Информация о финансировании и конфликте интересов.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации № МК-5411.2014.7 «Молекулярно-генетические основы семейных аденом гипофиза».

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — Н.Г. Мокрышева, Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская, А.Н. Тюльпаков; сбор и обработка материала — Е.О. Мамедова, Е.А. Пигарова, Е.Г. Пржиалковская, Е.В. Васильев, В.М. Петров, Н.Н. Молитвословова, Л.К. Дзеранова, Н.Г. Мокрышева; статистическая обработка данных — Е.О. Мамедова, Е.В. Васильев, В.М. Петров; написание текста — Е.О. Мамедова; редактирование — Н.Г. Мокрышева, Е.А. Пигарова, Е.Г. Пржиалковская, Н.Н. Молитвословова, Л.К. Дзеранова, Л.Я. Рожинская, А.Н. Тюльпаков, Г.А. Мельниченко

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990-3011. doi: 10.1210/jc.2012-1230
- Ozawa A, Agarwal SK, Mateo C, et al. The parathyroid/pituitary variant of multiple endocrine neoplasia type 1 usually has causes other than p27Kip1 mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1948-1951. doi: 10.1210/jc.2006-2563
- Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пржиялковская Е.Г. и др. Варианты и фенокопии синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа. // *Терапевтический архив.* 2014; Том 86. — № 10. — С. 87-91. [Mamedova EO, Mokrysheva NG, Przhiyalkovskaya EG, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 variants and phenocopies. *Terapevticheskii arkhiv.* 2014;86(10):87-91. (In Russ.)].
- Falchetti A, Brandi ML. Multiple endocrine neoplasia type I variants and phenocopies: more than a nosological issue? *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1518-1520. doi: 10.1210/jc.2009-0494
- Turner JJO, Christie PT, Pearce SHS, et al. Diagnostic challenges due to phenocopies: lessons from multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Hum Mutat.* 2010;31(1):E1089-E1101. doi: 10.1002/humu.21170
- Hai N, Aoki N, Shimatsu A, et al. Clinical features of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) phenocopy without germline MEN1 gene mutations: analysis of 20 Japanese sporadic cases with MEN1. *Clin Endocrinol.* 2010;52(4):509-518. doi: 10.1046/j.1365-2265.2000.00966.x
- Gadelha MR, Trivellin G, Hernández-Ramírez LC, Korbonits M. Genetics of pituitary adenomas. *Front Horm Res.* 2013;41:111-140. doi: 10.1159/000345673
- Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(16):e164. doi: 10.1093/nar/gkq603
- Мамедова Е.О., Пржиялковская Е.Г., Пигарова Е.А., Мокрышева Н.Г., Дзеранова Л.К., Тюльпаков А.Н. Аденомы гипофиза в рамках наследственных синдромов. // *Проблемы эндокринологии.* 2014. — Том 60. — №4. — С. 51-59. [Mamedova EO, Przhiyalkovskaya EG, Pigarova EA, Mokrysheva NG, Dzeranova LK, Tyul'pakov AN. Pituitary adenomas in the framework of hereditary syndromes. *Problemy endokrinologii.* 2014;60(4):51-59. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201460438-46
- Далантаева Н.С., Дедов И.И. Генетические и обменные особенности семейных изолированных аденом гипофиза. // *Ожирение и метаболизм.* 2013. — Т.10. — 2 — С. 3-10. [Dalantaeva NS, Dedov II. Genetic and metabolic characteristics of familial isolated pituitary adenomas. *Ozhirenie i metabolism.* 2013;10(2):3-10. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-4817
- O'Toole SM, Dénes J, Robledo M, et al. 15 years of paraganglioma: The association of pituitary adenomas and pheochromocytomas or paragangliomas. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22(4):T105-T122. doi: 10.1530/erc-15-0241
- Панкратова Ю.В., Пржиялковская Е.Г., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Фермент сукцинатдегидрогеназа (SDH) и его роль в наследственных аденомах гипофиза. // *Ожирение и метаболизм.* 2013. — Том 37. — № 4. — С. 10-15. [Pankratova YuV, Przhiyalkovskaya EG, Pigarova EA, Dzeranova LK. The enzyme succinate dehydrogenase (SDH) and its role in hereditary pituitary adenomas. *Ozhirenie i metabolism.* 2013;10(4):10-15 (In Russ.)]. doi: 10.14341/OMET2013410-15
- Georgitsi M, Raitila A, Karhu A, et al. Molecular diagnosis of pituitary adenoma predisposition caused by aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(10):4101-4105. doi: 10.1073/pnas.0700004104
- Belar O, De La Hoz C, Pérez-Nanclares G, et al. Novel mutations in MEN1, CDKN1B and AIP genes in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome in Spain. *Clin Endocrinol.* 2012;76:719-724. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04269.x
- Pardi E, Marcocci C, Borsari S, et al. Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP) mutations occur rarely in sporadic parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):2800-2810. doi: 10.1210/jc.2012-4029
- Mete O, Ezzat S, Asa SL. Biomarkers of aggressive pituitary adenomas. *J Mol Endocrinol.* 2012 49(2) R69-R78. doi: 10.1530/JME-12-0113
- <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php> [Internet]. The Human Gene Mutation Database of the Institute of Medical Genetics in Cardiff. Available from: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
- Montani M, Schmitt AM, Schmid S, et al. No mutations but an increased frequency of SDHx polymorphisms in patients with sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(4):1011-1016. doi: 10.1677/erc.1.00996
- Agarwal SK, Mateo CM, Marx SJ. Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1826-1834. doi: 10.1210/jc.2008-2083
- Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary.* 2013;16(3):294-302. doi: 10.1007/s11102-012-0420-x
- Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Перетокина Е.В. и др. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра). // *Проблемы эндокринологии.* — 2012. — Т.58 — №5 — С. 16-20. [Mokrysheva NG, Rozhinskaya LYa, Peretokina EV, et al. The results of analysis of the major epidemiological characteristics of primary hyperparathyroidism in Russia based on the registry data. *Probl endocrin (Mosk).* 2012;58(5):16-20. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201558516020