

## РЕДКИЕ ФОРМЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ: АДЕНОМА ГИПОФИЗА В СОЧЕТАНИИ С ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ И/ИЛИ ПАРААНГЛИОМОЙ



© Е.О. Мамедова\*, Д.В. Лисина, Ж.Е. Белая

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Гормонально-активные аденомы гипофиза, так же как и феохромоцитомы/параганглиомы, встречаются в общей популяции достаточно редко. При этом аденомы гипофиза в рамках наследственных синдромов составляют до 5% всех случаев аденом гипофиза, тогда как феохромоцитомы/параганглиомы могут быть наследственными в 30–40% случаев. К наследственным синдромам, ассоциированным с аденомами гипофиза, относят синдромы множественных эндокринных неоплазий 1 и 4 типов, семейные изолированные аденомы гипофиза, Карни комплекс. Наследственных синдромов, ассоциированных с феохромоцитомами/параганглиомами, и генов, мутации в которых приводят к их развитию, значительно больше. Клинические описания сочетания у одного пациента аденомы гипофиза и феохромоцитом/параганглиом начали появляться с середины XX в., однако выделить такое сочетание в отдельный синдром (синдром «3PAs» (**p**ituitary **a**denoma, **p**heochromocytoma, **p**araganglioma)) было предложено лишь в 2015 г. К настоящему времени в литературе описано немногим более 100 случаев такого сочетания, при этом чаще всего в качестве генетической причины синдрома «3PAs» выявляются мутации в генах, кодирующих субъединицы сукцинатдегидрогеназного комплекса II (*SDHx*), реже выявляются мутации в генах *MAX*, *MEN1* и ряде других. В настоящем обзоре литературы приводятся современные данные о синдроме сочетания аденом гипофиза и феохромоцитом/параганглиом.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** аденома гипофиза; феохромоцитома; параганглиома; синдромы множественных эндокринных неоплазий; сукцинатдегидрогеназа; *MAX*.

### RARE FORMS OF HEREDITARY ENDOCRINE NEOPLASIA: CO-EXISTENCE OF PITUITARY ADENOMA AND PHEOCHROMOCYTOMA/PARAGANGLIOMA

© Elizaveta O. Mamedova\*, Daria V. Lisina, Zhanna E. Belaya

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Functioning pituitary adenomas and pheochromocytomas/paragangliomas are rare in the general population. Pituitary adenomas occur in the familial setting in approximately 5% of cases, whereas pheochromocytomas/paragangliomas can be hereditary in 30–40% of cases. Hereditary syndromes associated with pituitary adenomas include multiple endocrine neoplasia types 1 and 4, familial isolated pituitary adenomas, and Carney complex. Hereditary syndromes associated with pheochromocytomas/paragangliomas and genes, mutations in which predispose to their development, are more numerous. The first clinical descriptions of the co-occurrence of pituitary adenoma and pheochromocytoma/paraganglioma in one patient date back to the mid 20<sup>th</sup> century, however delineating such a co-occurrence into a particular syndrome («3PAs» (**p**ituitary **a**denoma, **p**heochromocytoma, **p**araganglioma)) was suggested only in 2015. To date, approximately 100 cases of such a co-occurrence have been described in the literature. Mutations in genes encoding subunits of succinate dehydrogenase complex II (*SDHx*) are revealed in the majority of cases, much less common are mutations in *MAX*, *MEN1* and some other genes. This review summarizes the current information on the «3PAs» syndrome.

**KEYWORDS:** pituitary adenoma; pheochromocytoma; paraganglioma; multiple endocrine neoplasia syndromes; succinate dehydrogenase; *MAX*.

#### ВВЕДЕНИЕ

Гормонально-активные аденомы гипофиза (АГ) встречаются в общей популяции достаточно редко, при этом среди спорадических гормонально-активных АГ преобладают пролактиномы (распространенность 50:100 000) [1], далее следуют соматотропиномы (6:100 000) [2] и кортикотропиномы (4:100 000) [3]; другие виды гормонально-активных АГ встречаются реже. Распространенность феохромоцитом (ФХЦ) и параганглиом (ПГ), по данным одного из европейских исследований, составляет 6,4:100 000 [4].

АГ в большинстве случаев являются спорадическими. Наследственные синдромы, ассоциированные с развитием АГ, встречаются в ~5% случаев [5]. К последним относятся: синдром множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 1 типа (вследствие мутаций в гене *MEN1*), синдром МЭН 4 типа (*CDKN1B*), семейные изолированные АГ (*AIP* в некоторых случаях, в большинстве случаев мутации неизвестны), Карни комплекс (*PRKAR1A*), а также редкие случаи бластом гипофиза при мутациях в гене *DICER1* [5, 6]. В отличие от АГ, ФХЦ/ПГ являются наследственными в 30–40% случаев [7]. Наследственные синдромы, ассоциированные с ФХЦ/ПГ,



подразделяют на 1 типа (*SDHD*), 2 типа (*SDHAF2*), 3 типа (*SDHC*), 4 типа (*SDHB*), 5 типа (*SDHA*) (далее в тексте статьи эти гены могут быть обобщенно обозначены как *SDHx*), а также вследствие мутаций в генах *TMEM127*, *MAX*, *FH*, *EGLN2 (PHD1)*, *MDH2* и некоторых других [8–10]. Наследственные ФХЦ/ПГ возникают также в рамках других синдромов: МЭН 2 типа (*RET*), фон Гиппеля–Линдау (*VHL*), при нейрофиброматозе 1 типа (*NF1*), редко в рамках синдрома МЭН 1 типа (МЭН-1) [9, 10].

В целом, с учетом небольшой распространенности в популяции обеих патологий, наследственное сочетание гормонально-активных АГ и ФХЦ/ПГ представляется крайне редким.

Синдром «ЗРА» — сочетание аденом гипофиза и феохромоцитом/параганглиом (pituitary adenoma, pheochromocytoma/paraganglioma).

Впервые клиническое сочетание АГ (соматотропиномы) и ФХЦ было описано в 1952 г. [11]. Первый случай с доказанной генетической причиной такого сочетания (мутация в гене *SDHC* у пациента с макропролактиномой и ПГ шеи) был описан в 2008 г. [12]. Далее в 2012 г. была описана мутация в гене *SDHD* у пациента с агрессивной соматотропиномой, двусторонними ФХЦ и множественными ПГ [13]. В целом сочетание АГ и ФХЦ/ПГ, по мнению зарубежных авторов, теоретически может объясняться следующими причинами: 1) мутация в гене, предрасполагающем к развитию ФХЦ/ПГ, которая приводит также к образованию АГ; 2) мутация в гене, предрасполагающем к развитию наследственных АГ, которая также приводит к образованию ФХЦ/ПГ; 3) дигенное заболевание, т.е. наличие мутаций в двух генах у одного пациента или в одной семье, приводящих к развитию обоих заболеваний; 4) мутация в одном, возможно, новом гене, приводящая к развитию обоих заболеваний; 5) эктопическая продукция гормонов гипоталамуса ФХЦ/ПГ, приводящая к увеличению гипофиза и имитирующая АГ; 6) развитие АГ и ФХЦ/ПГ у одного пациента или в одной семье вследствие случайного спорадического сочетания [14]. В 2015 г. J. Dénes и соавт. описали когорту из 39 пациентов с сочетанием АГ и ФХЦ/ПГ (как спорадические (19 человек), так и семейные случаи (20 человек из 8 семей)). В некоторых семейных случаях АГ и ФХЦ/ПГ были у разных членов семьи. При проведении секвенирования генов, ответственных за развитие ФХЦ/ПГ, известных на тот момент (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*, *RET*, *VHL*, *TMEM127*, *MAX*, *FH*), и генов, ответственных за развитие семейных аденом гипофиза (*MEN1*, *AIP*, *CDKN1B*), было выявлено 11 герминальных мутаций (5 *SDHB*, 1 *SDHC*, 1 *SDHD*, 2 *VHL* и 2 *MEN1*) и 4 варианта с неопределенной клинической значимостью (2 *SDHA*, 1 *SDHB* и 1 *SDHAF2*) [14]. Авторы обратили внимание, что характерной особенностью АГ у пациентов с мутациями в генах *SDHx* являлось наличие интрацитоплазматических вакуолей. Авторы обобщили полученные ими данные с данными, опубликованными на тот момент в литературе (70 случаев с 1952 г., суммарно 109 случаев), и выявили, что в 20 случаях были выявлены мутации в генах *SDHx* (2 *SDHA*, 8 *SDHB*, 2 *SDHC*, 8 *SDHD*), при этом АГ были представлены пролактиномами, соматотропиномами и гормонально-неактивными АГ. Также среди

109 пациентов с сочетанием АГ и ФХЦ/ПГ были описаны мутации в гене *RET* (5 пациентов (2 соматотропиномы, 2 пролактиномы, 1 гормонально-неактивная АГ)), в гене *VHL* (2 пациента (одна соматотропинома и одна АГ смешанной секреции (пролактин и гормон роста)), в гене *MEN1* (6 пациентов (5 ФХЦ, 1 ПГ головы и шеи)). На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что мутации в генах *SDHx* могут приводить к образованию АГ, а мутации в гене *MEN1* могут приводить к образованию ФХЦ/ПГ [14].

В 2015 г. P. Xekouki и соавт. предложили термин «синдром ЗРА» (pituitary adenoma, pheochromocytoma, paraganglioma) для обозначения сочетания АГ и ФХЦ/ПГ у пациентов с мутациями в генах *SDHx* [15]. В этом исследовании среди 22 пациентов с семейными АГ у 4 также имелись ФХЦ и/или ПГ, при этом у 3 из 4 (75%) были выявлены мутации в генах *SDHx* (1 *SDHD* и 2 *SDHB*) [15]. Во всех случаях спорадического сочетания АГ и ФХЦ/ПГ мутации в генах *SDHx* выявлены не были. Обобщая полученные данные с опубликованными ранее, авторы подтвердили, что АГ чаще представлены соматотропиномами, пролактиномами или гормонально-неактивными АГ, чаще макроаденомами [15]. Также в своей работе авторы провели исследование гипофизов у мышей *Sdhb*<sup>+/-</sup> и обнаружили, что гипофизы у таких мышей гиперплазированы, в них повышено количество лактотрофов и соматотрофов. При электронной микроскопии были выявлены морфологические нарушения митохондрий, а также была выявлена повышенная экспрессия фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (HIF-1 $\alpha$ ). Таким образом, авторы предположили, что состояние псевдогипоксии, возникающее при мутациях в генах *SDHx*, может запускать каскад реакций, приводящих к опухолевой трансформации клеток аденогипофиза [15]. Также в 2015 г. была опубликована обзорная статья S. O'Toole и соавт., суммировавшая данные о 72 опубликованных случаях сочетания АГ и ФХЦ/ПГ [8]. При этом у 29% из них были найдены мутации в генах, предрасполагающих к развитию семейных ФХЦ/ПГ или АГ (*MEN1*, *RET*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*, *SDHA+VHL*), у 32% отмечен отягощенный семейный анамнез и 39% были единичными случаями без подтвержденной мутации [8]. В 2018 г. была опубликована обзорная статья P. Xekouki и соавт., в которой были суммированы данные о 82 опубликованных случаях сочетания «ЗРА» [10]. У 31 пациента (37,8%) из этой когорты имелись мутации в генах, предрасполагающих к ФХЦ/ПГ или АГ. У 22 пациентов (26,8%) имелись данные о положительном семейном анамнезе, что было подозрительно на наличие наследственного эндокринного синдрома, тогда как 37 случаев (45,1%) были единичными случаями в семье; для оставшихся 28% информация о семейном анамнезе отсутствовала. Среди 82 описанных в литературе случаев в 17% имелись и выявленная мутация, и положительный семейный анамнез. Среди пациентов с выявленным генетическим дефектом очевидно преобладали мутации в генах *SDHx* (19 из 31, 61,3%), мутации в генах *MEN1* и *MAX* были второй и третьей самой частой причиной соответственно [10].

Далее мы рассмотрим отличительные особенности сочетания АГ и ФХЦ/ПГ в зависимости от выявляемых мутаций.

## ГЕНЫ СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗНОГО КОМПЛЕКСА (SDHx)

Сукцинатдегидрогеназа (SDH) — это белок с двойной функцией: он играет роль в цикле Кребса (или трикарбоновых кислот), окисляя сукцинат до фумарата, а также образует комплекс II в митохондриальной респираторной цепи. Комплекс SDH состоит из 4 субъединиц (SDHA, SDHB, SDHC и SDHD) и четырех факторов сборки (SDHAF1, SDHAF2, SDHAF3, SDHAF4) [16]. Гидрофильные белковые субъединицы А и В образуют каталитическое ядро фермента и содержат сайт связывания субстрата для сукцината, в то время как гидрофобные субъединицы С и D закрепляют комплекс на внутренней митохондриальной мембране как митохондриальный комплекс II [16]. Нарушение функции сукцинатдегидрогеназного комплекса приводит к накоплению сукцината, который ингибирует пролилгидроксилазы, которые не могут гидроксигировать фактор транскрипции HIF-1 $\alpha$ , что приводит к транскрипции HIF-чувствительных генов и к состоянию тканевой псевдогипоксии, что, в свою очередь, ведет к опухолеобразованию за счет активации ангиогенеза, метаболизма глюкозы и выживания клеток [16]. Мутации в генах SDHx встречаются в около половине случаев наследственных ФХЦ/ПГ [9].

### SDHA

Ген SDHA расположен на хромосоме 5p15.33 и кодирует субъединицу А сукцинатдегидрогеназного комплекса (по структуре является флавопротеином) [17]. В 2010 г. была описана герминальная гетерозиготная мутация в гене SDHA у пациентки с ПГ и было доказано, что SDHA, так же как и другие SDHx гены, является геном-супрессором опухолевого роста [18]. Мутации в гене SDHA (так же, как и в генах SDHC и SDHAF2) встречаются реже, чем мутации в генах SDHB и SDHD у пациентов с ФХЦ/ПГ. У пациентов с мутациями в гене SDHA чаще встречаются ПГ, чем ФХЦ, часто отсутствует семейный анамнез заболевания; характерна низкая пенетрантность [19].

В литературе описана одна семья с сочетанием АГ и ФХЦ/ПГ с мутацией в гене SDHA: ПГ у матери и гормонально-неактивная макроаденома гипофиза у сына, с потерей иммуногистохимического окрашивания на SDHA в обеих опухолях [20].

### SDHB

Ген SDHB расположен на хромосоме 1p36.13 и кодирует субъединицу В сукцинатдегидрогеназного комплекса (по структуре является железо-серным белком) [21]. В 2001 г. было доказано, что герминальные гетерозиготные мутации в гене SDHB являются причиной наследственных ФХЦ и ПГ [22], при этом чаще всего ПГ множественные и склонны к малигнизации [23]. В литературе описано 12 пациентов с сочетанием «ЗРА» и мутацией в гене SDHB [14, 15, 24–27]. Среди АГ преобладали пролактиномы (как макро-, так и микроаденомы), также встречались соматотропиномы и гормонально-неактивные аденомы. В большинстве случаев встречались ПГ головы и шеи (в том числе злокачественные), в одном случае была выявлена ФХЦ. В ряде случаев описаны пациенты с изолированными АГ и мутациями в гене SDHB, при этом у родственников первой линии родства также имелись ПГ [14, 28–30]. Также

описан один случай карциномы гипофиза у пациентки с мутацией в гене SDHB и ПГ в анамнезе [31].

### SDHC

Ген SDHC расположен на хромосоме 1q21 и кодирует субъединицу С сукцинатдегидрогеназного комплекса [32]. В 2000 г. было доказано, что мутации в гене SDHC являются причиной наследственных ПГ [33]. В литературе описано два случая пациентов с синдромом «ЗРА» и мутациями в гене SDHC [12, 14]. В обоих случаях имелись макропролактиномы и ПГ головы и шеи.

### SDHD

Ген SDHD расположен на хромосоме 11q23 и кодирует субъединицу D сукцинатдегидрогеназного комплекса [34]. В 2000 г. было доказано, что мутации в гене SDHD являются причиной наследственных ФХЦ и ПГ [34]. SDHD был первым среди SDHx генов, ассоциированным с ФХЦ/ПГ. В литературе описано 6 случаев пациентов с синдромом «ЗРА» и мутациями в гене SDHD [13, 35–38]. В трех случаях были выявлены макропролактиномы, в двух — макросоматотропиномы, в одном — гормонально-неактивная макроаденома гипофиза. У всех пациентов были выявлены ПГ (преимущественно головы и шеи, но также брюшной полости и таза), в трех случаях они сочетались с ФХЦ [13, 35–38].

### SDHAF2

Ген SDHAF2 расположен на хромосоме 11q13.1 и кодирует один из факторов сборки сукцинатдегидрогеназного комплекса [39]. В 2009 г. было доказано, что мутации в гене SDHAF2 являются причиной наследственных ПГ [39]. В литературе описан один пациент с макросоматотропиномой и ПГ головы и шеи и вариантом в 5'UTR регионе гена SDHAF2 [14].

В целом следует отметить, что среди носителей мутаций в генах SDHx у пациентов с мутациями в гене SDHB самый высокий риск развития злокачественных ФХЦ/ПГ, у пациентов с мутациями в гене SDHD самая высокая пенетрантность [40]. При мутациях в генах SDHx, помимо ФХЦ/ПГ и АГ, могут возникать гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСТ, gastro-intestinal stromal tumors, GIST) и почечно-клеточный рак. Следует отметить, что при исследовании большой когорты случаев АГ мутации в генах SDHx практически не выявлялись (0,3%) [41].

## МУТАЦИИ В ГЕНЕ MAX. СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 5 ТИПА?

Ген MAX расположен на хромосоме 14q23.3 и кодирует MYC-ассоциированный фактор X, который является транскрипционным фактором типа лейциновой молнии и членом семейства белков MYC/MAX/MSD, участвующих в клеточной пролиферации, дифференцировке и апоптозе [7]. В 2011 г. было показано, что мутации в гене MAX предрасполагают к развитию наследственных ФХЦ/ПГ, при этом опухоли расположены в брюшной полости/забрюшинном пространстве, преобладает норметанефриновый тип секреции, в 50% случаев опухоли двусторонние (синхронные или асинхронные), в 40% случаев выявляется положительный семейный анамнез [7, 9]. В 2012 г. N. Burnichon и соавт. описали когорту пациентов

с мутациями в гене *MAX* и ФХЦ/ПГ, где у одного пациента также была выявлена АГ (без указания подробностей) [42]. Также на этой когорте было показано, что у носителей мутаций могут развиваться другие опухоли (рак молочной железы, онкоцитомы почки, рак почки, плоскоклеточный рак языка) [42]. В 2017 г. K. Roszko и соавт. впервые описали клинический случай сочетания пролактиномы и двусторонней ФХЦ [43], а в 2018 г. A. Daly и соавт. представили еще три случая сочетания АГ и ФХЦ вследствие мутаций в гене *MAX* [44]. В последующем у одного члена этой семьи также была выявлена нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы [45]. Пятый случай был описан A. Kobza и соавт. в 2018 г. [46]. В 2020 г. A. Seabrook и соавт. описали две семьи с мутациями в гене *MAX*, которые были примечательны не только наличием АГ и ФХЦ/ПГ (злокачественных в некоторых случаях), но и наличием множества других опухолей (паравертебральная ганглионеврома, нейробластома, множественные аденомы околощитовидных желез, хондросаркома, мультифокальный рак легких) [47]. Это позволило авторам выдвинуть предположение, что ген *MAX* может быть новым геном, ответственным за развитие МЭН, и предложили термин синдром МЭН 5 типа [47]. Нами также был описан случай сочетания АГ (пролакто-соматотропиномы) и двусторонних асинхронных ФХЦ у пациентки с анамнезом семейной акромегалии [48]. Отмечаются некоторые клинические особенности пациентов с синдромом «ЗРАС» и мутациями в гене *MAX*. Среди АГ встречаются как макро-, так и микроаденомы, при этом по типу секреции выявлялись только пролактиномы и соматотропиномы. У большинства пациентов выявлялись двусторонние ФХЦ (как синхронные, так и асинхронные, иногда множественные). В работе A. Seabrook и соавт. был описан случай акромегалии неясной этиологии (либо вследствие АГ, либо вследствие ПГ, продуцирующей гормон роста — рилизинг-гормон) [47].

## ДРУГИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ

Синдром МЭН-1 возникает вследствие мутаций в гене *MEN1* и характеризуется развитием опухолей околощитовидных желез, поджелудочной железы, АГ, а также опухолей надпочечников [49]. ФХЦ были описаны у пациентов с генетически подтвержденным синдромом МЭН-1 в менее чем 1% случаев [49], при этом в литературе описано лишь 4 пациента с генетически подтвержденным МЭН-1 и сочетанием АГ и ФХЦ/ПГ, помимо других МЭН-1-ассоциированных опухолей [14]. По типу АГ были представлены пролактиномами или соматопрولاктиномами, в трех случаях имели место ФХЦ и в одном — ПГ в брюшной полости [14]. В одном из этих случаев в ткани ФХЦ были доказаны потеря гетерозиготности в локусе *MEN1* и отсутствие иммуногистохимического окрашивания на менин, что позволило сделать вывод о роли менина в развитии ФХЦ [14]. Кроме того, было описано еще несколько пациентов с МЭН-1 и ФХЦ/ПГ, но без АГ [8].

Синдром МЭН 2А и 2В типов (МЭН-2) возникает вследствие мутаций в гене *RET* и характеризуется развитием медуллярного рака щитовидной железы, ФХЦ, опухолей околощитовидных желез, а также марфаноподобной внешности и ганглионевром слизистых при МЭН-2В [50]. Было описано два случая сочетания АГ и ФХЦ/ПГ при мутации в гене *RET*, в обоих случаях АГ были гормональ-

но-активными (кортикотропинома и соматотропинома), однако анализ тканей АГ не проводился [51, 52]. Еще в одном случае с доказанной мутацией в гене *RET* имелась АГ (соматотропинома), но без ФХЦ/ПГ, при этом анализ тканей АГ также не проводился [53]. Таким образом, случаи АГ в рамках МЭН-2 были описаны, однако роль *RET* в развитии АГ до сих пор не доказана.

Синдром фон Гиппеля–Линда возникает вследствие мутаций в гене *VHL* и характеризуется развитием гемангиобластом центральной нервной системы, гемангиом сетчатки, кист или рака почек, кист или нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, а также ФХЦ/ПГ [54]. АГ не являются компонентом синдрома, однако в литературе описан случай развития агрессивной смешанной соматопрولاктиномы у 15-летнего пациента с генетически доказанным синдромом [55]. В ткани опухоли не было выявлено потери гетерозиготности в локусе *VHL* [14]. С учетом частоты обследования ЦНС у пациентов с синдромом фон Гиппеля–Линда отсутствие выявления АГ в большинстве случаев свидетельствует, скорее, о возможном случайном сочетании.

В 2020 г. описан клинический случай сочетания акромегалии и ПГ шеи у 61-летней женщины с вариантом неопределенного значения в интроне 2 гена *TMEM127* c245-10C>G [56]. Ген *TMEM127* расположен на хромосоме 2q11.2, описан в 2005 г., и мутации в нем выявлены при семейных ФХЦ и ПГ [57].

Случаев сочетания АГ и ФХЦ/ПГ у пациентов с мутациями в гене *CDKN1B* (синдром МЭН 4 типа (МЭН-4)), мутациями в гене *AIP* (семейные изолированные аденомы гипофиза (FIPA)), у пациентов с нейрофиброматозом 1 типа (мутации в гене *NF1*) описано не было.

Краткое описание наследственных синдромов, ассоциированных с сочетанием АГ и ФХЦ/ПГ, представлено в таблице 1.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярные механизмы сочетанного развития эндокринных опухолей в целом до сих пор остаются малоизученными. Синдром сочетания АГ и ФХЦ/ПГ (синдром «ЗРАС») является относительно недавно описанным состоянием (по сравнению с классическими синдромами МЭН-1 и МЭН-2). Как показал анализ опубликованных в литературе случаев, чаще вклад в сочетанное развитие АГ и ФХЦ/ПГ вносят гены, ответственные за развитие семейных ФХЦ/ПГ (*SDHx*, *MAX*, *TMEM127*), тогда как среди генов, ответственных за развитие семейных АГ, только для *MEN1* была доказана его роль в развитии обоих типов опухолей. Каким образом мутации в генах, ассоциированных с развитием ФХЦ/ПГ, могут приводить к развитию АГ, каскад каких реакций запускается при этом и каким образом можно объяснить тканевую специфичность развития этих опухолей, в настоящее время неясно.

Таким образом, при наличии ФХЦ/ПГ, особенно при наличииотягощенного семейного анамнеза, следует обратить внимание на любые симптомы, которые могут указывать на гиперсекрецию гормона роста или пролактина, а также на нарушение зрения, поскольку большинство АГ в контексте синдрома «ЗРАС» являются макроаденомами, секреторирующими пролактин или гормон роста, или гормонально-неактивными аденомами.

Таблица 1. Наследственные синдромы, в рамках которых могут возникать сочетания АГ и ФХЦ/ПГ (адаптировано из 58 и 59)

Ген	Хромосома	Синдром	Другие клинические проявления	Наследование	Злокачественные ФХЦ/ПГ	Локализация				
						Односторонняя ФХЦ	Двусторонние ФХЦ	ПГ таза, брюшной полости, грудной клетки	ПГ головы и шеи	Множественные ПГ
<i>SDHD</i>	11q23	Семейные параганглиомы 1 типа	Гастроинтестинальные стромальные опухоли (+), рак почки (+)	АД*	+	+	-	++	+++	+++
<i>SDHAF2</i>	11q13.1	Семейные параганглиомы 2 типа	-	АД*	-	-	-	-	+++	++
<i>SDHC</i>	1q21	Семейные параганглиомы 3 типа	Гастроинтестинальные стромальные опухоли (++), рак почки (+)	АД	+	+	-	+	++	+
<i>SDHB</i>	1p36.1	Семейные параганглиомы 4 типа	Гастроинтестинальные стромальные опухоли (++), рак почки (+++)	АД	+++	++	+	+++	++	++
<i>SDHA</i>	5p15	Семейные параганглиомы 5 типа	Гастроинтестинальные стромальные опухоли (+++), рак почки (+)	АД	-	-	-	+	+	-
<i>TMEM127</i>	2q11	-	Рак почки	АД	-	+++	++	+	+	+
<i>MAX</i>	14q23.3	-	Рак молочной железы, онкоцитомы почки, рак почки, плоскоклеточный рак языка, паравертебральная ганглионеврома, нейробластома, множественные аденомы околощитовидных желез, хондросаркома, мультифокальный рак легких	АД*	+	++	++	+	-	-
<i>MEN1</i>		МЭН-1	Опухоли околощитовидных желез, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, опухоли надпочечников и др.	АД	-	+	-	+	-	-
<i>RET</i>	10q11.2	МЭН-2А МЭН-2В	Медулярный рак щитовидной железы, опухоли околощитовидных желез. Для МЭН-2А — амилоидоз кожи Для МЭН-2В — невриномы слизистых, марфаноподобная внешность	АД	-	++	++	-	-	-
<i>VHL</i>	3p25-26	Синдром фон Гиппеля–Линдау	Гемангиобластомы центральной нервной системы, гемангиомы сетчатки, светлоклеточный рак почки, кисты и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы	АД	+	++	+++	+	+	+

**Сокращения:** АД — аутосомно-доминантное; АД\* — аутосомно-доминантное, отцовское наследование; + — редко; ++ — часто; +++ — очень часто.

Некоторые критерии, такие как более молодой возраст начала симптомов, двусторонняя локализация опухолей и положительный семейный анамнез, могут указывать на наличие наследственного синдрома. Генетическая верификация диагноза целесообразна с применением технологий высокопроизводительного секвенирования (секвенирование панелей, содержащих все известные

гены, ассоциированные с ФХЦ/ПГ и АГ, либо полноэкзомное секвенирование). Несмотря на выявление ряда генетических причин сочетания «ЗРАs», причина развития значительного количества случаев остается невыясненной, что позволяет предположить, что новые гены, ассоциированные с синдромом «ЗРАs», еще предстоит идентифицировать.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи проведены за счет гранта Российского научного фонда (проект №19-15-00398).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Мамедова Е.О., Лисина Д.В. — поиск источников литературы, написание текста статьи; Белая Ж.Е. — редактирование, одобрение финальной версии рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of prolactinomas: The old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(2):101290. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101290>
- Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.* 1999;2(1):29-41. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1009965803750>
- Etzabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;40(4):479-484. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02486.x>
- Ebbehoj A, Stochholm K, Jacobsen SF, et al. Incidence and clinical presentation of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(5):e2251-e2261. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa965>
- Vasilev V, Daly AF, Zachariava S, Beckers A. Clinical and molecular update on genetic causes of pituitary adenomas. *Horm Metab Res.* 2020;52(8):553-561. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1143-5930>
- Мамедова Е.О., Пржиалковская Е.Г., Пигарова Е.А., и др. Аденомы гипофиза в рамках наследственных синдромов // *Проблемы Эндокринологии.* — 2014. — Т. 60. — №4. — С. 51-59. [Mamedova EO, Przhialkovskaya EG, Pigarova EA, et al. Pituitary adenomas in the framework of hereditary syndromes. *Problems of Endocrinology.* 2014;60(4):51-59. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460438-46>
- Comino-Méndez I, Gracia-Aznárez FJ, Schiavi F, et al. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. *Nat Genet.* 2011;43(7):663-667. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.861>
- 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: <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0241>
- Buffet A, Burnichon N, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. An overview of 20 years of genetic studies in pheochromocytoma and paraganglioma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(2):101416. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101416>
- Xekouki P, Brennand A, Whitelaw B, et al. The 3PAs: An update on the association of pheochromocytomas, paragangliomas, and pituitary tumors. *Horm Metab Res.* 2019;51(7):419-436. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0661-0341>
- Iversen K. Acromegaly associated with pheochromocytoma. *Acta Med Scand.* 1952;142(1):1-5. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1952.tb13837.x>
- López-Jiménez E, de Campos JM, Kusak EM, et al. SDHC mutation in an elderly patient without familial antecedents. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(6):906-910. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03368.x>
- Xekouki P, Pacak K, Almeida M, et al. Succinate dehydrogenase (SDH) D subunit (SDHD) inactivation in a growth-hormone-producing pituitary tumor: a new association for SDH? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):E357-E366. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1179>
- Dénes J, Swords F, Rattenberry E, et al. Heterogeneous genetic background of the association of pheochromocytoma/paraganglioma and pituitary adenoma: results from a large patient cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):E531-E541. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3399>
- Xekouki P, Szarek E, Bullova P, et al. Pituitary adenoma with paraganglioma/pheochromocytoma (3PAs) and succinate dehydrogenase defects in humans and mice. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):E710-E719. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4297>
- Moreno C, Santos RM, Burns R, Zhang WC. Succinate dehydrogenase and ribonucleic acid networks in cancer and other diseases. *Cancers (Basel).* 2020;12(11):3237. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12113237>
- Baysal BE, Lawrence EC, Ferrell RE. Sequence variation in human succinate dehydrogenase genes: evidence for long-term balancing selection on SDHA. *BMC Biol.* 2007;5(1):12. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7007-5-12>
- Burnichon N, Brière JJ, Libé R, et al. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet.* 2010;19(15):3011-3020. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq206>
- van der Tuin K, Mensenkamp AR, Tops CMJ, et al. Clinical aspects of SDHA-related pheochromocytoma and paraganglioma: A nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):438-445. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01762>
- Dwight T, Mann K, Benn DE, et al. Familial SDHA mutation associated with pituitary adenoma and pheochromocytoma/paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):E1103-E1108. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1400>
- Au HC, Ream-Robinson D, Bellew LA, et al. Structural organization of the gene encoding the human iron-sulfur subunit of succinate dehydrogenase. *Gene.* 1995;159(2):249-253. doi: [https://doi.org/10.1016/0378-1119\(95\)00162-y](https://doi.org/10.1016/0378-1119(95)00162-y)
- Astuti D, Latif F, Dallol A, et al. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma [published correction appears in *Am J Hum Genet* 2002;70(2):565]. *Am J Hum Genet.* 2001;69(1):49-54. doi: <https://doi.org/10.1086/321282>
- Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res.* 2003;63(17):5615-5621.
- Gorospe L, Cabañero-Sánchez A, Muñoz-Molina GM, et al. An unusual case of mediastinal paraganglioma and pituitary adenoma. *Surgery.* 2017;162(6):1338-1339. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.03.003>
- Efstathiadou ZA, Sapranidis M, Anagnostis P, Kita MD. Unusual case of Cowden-like syndrome, neck paraganglioma, and pituitary adenoma. *Head Neck.* 2014;36(1):E12-E16. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.23420>
- Guerrero-Pérez F, Lisbona Gil A, Robledo M, et al. Pituitary adenoma associated with pheochromocytoma/paraganglioma: A new form of multiple endocrine neoplasia. Adenoma hipofisario asociado a feocromocitoma/paraganglioma: una nueva forma de neoplasia endocrina múltiple. *Endocrinol Nutr.* 2016;63(9):506-508. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.007>
- Saavedra A, Lima J, Castro L, et al. Malignant paraganglioma and somatotropinoma in a patient with germline SDHB mutation-genetic and clinical features. *Endocrine.* 2019;63(1):182-187. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1726-x>
- Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):827-836. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1862>
- Maher M, Roncaroli F, Mendoza N, et al. A patient with a germline SDHB mutation presenting with an isolated pituitary macroprolactinoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018;2018:18-0078. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-18-0078>
- Guerrero-Pérez F, Fajardo C, Torres Vela E, et al. 3P association (3PAs): Pituitary adenoma and pheochromocytoma/paraganglioma. A heterogeneous clinical syndrome associated with different gene mutations. *Eur J Intern Med.* 2019;69(1):14-19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.08.005>
- Tufton N, Roncaroli F, Hadjidemetriou I, et al. Pituitary carcinoma in a patient with an SDHB mutation. *Endocr Pathol.* 2017;28(4):320-325. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9474-7>
- Niemann S, Steinberger D, Müller U. PGL3, a third, not maternally imprinted locus in autosomal dominant paraganglioma. *Neurogenetics.* 1999;2(3):167-170. doi: <https://doi.org/10.1007/s100480050078>

33. Niemann S, Müller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3. *Nat Genet.* 2000;26(3):268-270. doi: <https://doi.org/10.1038/81551>
34. Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science.* 2000;287(5454):848-851. doi: <https://doi.org/10.1126/science.287.5454.848>
35. Papatomas TG, Gaal J, Corssmit EP, et al. Non-pheochromocytoma (PCC)/paraganglioma (PGL) tumors in patients with succinate dehydrogenase-related PCC-PGL syndromes: a clinicopathological and molecular analysis. *Eur J Endocrinol.* 2013;170(1):1-12. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0623>
36. Varsavsky M, Sebastián-Ochoa A, Torres Vela E. Coexistence of a pituitary macroadenoma and multicentric paraganglioma: a strange coincidence. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(3):154-156. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.02.009>
37. Xekouki P, Stratakis CA. Succinate dehydrogenase (SDHx) mutations in pituitary tumors: could this be a new role for mitochondrial complex II and/or Krebs cycle defects? *Endocr Relat Cancer.* 2012;19(6):C33-C40. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-12-0118>
38. Lemelin A, Lapoirie M, Abeillon J, et al. Pheochromocytoma, paragangliomas, and pituitary adenoma: An unusual association in a patient with an SDHD mutation. Case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(30):e16594. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016594>
39. Hao HX, Khalimonchuk O, Schraders M, et al. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science.* 2009;325(5944):1139-1142. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1175689>
40. Jhawar S, Arakawa Y, Kumar S, et al. New insights on the genetics of pheochromocytoma and paraganglioma and its clinical implications. *Cancers (Basel).* 2022;14(3):594. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers14030594>
41. Gill AJ, Toon CW, Clarkson A, et al. Succinate dehydrogenase deficiency is rare in pituitary adenomas. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(4):560-566. doi: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000149>
42. Burnichon N, Cascón A, Schiavi F, et al. MAX mutations cause hereditary and sporadic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(10):2828-2837. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0160>
43. Roszko KL, Blouch E, Blake M, et al. Case report of a prolactinoma in a patient with a novel MAX mutation and bilateral pheochromocytomas. *J Endocr Soc.* 2017;1(11):1401-1407. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2017-00135>
44. Daly AF, Castermans E, Oudijk L, et al. Pheochromocytomas and pituitary adenomas in three patients with MAX exon deletions. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(5):L37-L42. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0065>
45. Petignot S, Daly AF, Castermans E, et al. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasm Associated with a Familial MAX Deletion. *Horm Metab Res.* 2020;52(11):784-787. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1186-0790>
46. Kobza AO, Dizon S, Arnaout A. Case report of bilateral pheochromocytomas due to a novel MAX mutation in a patient known to have a pituitary prolactinoma. *AACE Clin Case Rep.* 2018;4(6):e453-456. doi: <https://doi.org/10.4158/ACCR-2018-0146>
47. Seabrook AJ, Harris JE, Velosa SB, et al. Multiple endocrine tumors associated with germline MAX mutations: multiple endocrine neoplasia type 5? *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(4):1163-1182. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa957>
48. Mamedova E, Vasilyev E, Petrov V, et al. Familial acromegaly and bilateral asynchronous pheochromocytomas in a female patient with a MAX mutation: A case report. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:14-19. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.683492>
49. 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: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>
50. van Treijen MJ, de Vries LH, Hertog D, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2022.
51. Heinlen JE, Buethe DD, Culkin DJ, Slobodov G. Multiple endocrine neoplasia 2a presenting with pheochromocytoma and pituitary macroadenoma. *ISRN Oncol.* 2011;2011:1-4. doi: <https://doi.org/10.5402/2011/732452>
52. Naziat A, Karavitaki N, Thakker R, et al. Confusing genes: a patient with MEN2A and Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(6):966-968. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12072>
53. Saito T, Miura D, Taguchi M, et al. Coincidence of multiple endocrine neoplasia type 2A with acromegaly. *Am J Med Sci.* 2010;340(4):329-331. doi: <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181e73fba>
54. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet.* 2003;361(9374):2059-2067. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13643-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13643-4)
55. Tudorancea A, François P, Trouillas J, et al. Von Hippel-Lindau disease and aggressive GH-PRL pituitary adenoma in a young boy. *Ann Endocrinol (Paris).* 2012;73(1):37-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jando.2011.12.001>
56. Stütz B, Korbonits M, Kothbauer K, et al. Identification of a TMEM127 variant in a patient with paraganglioma and acromegaly. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports.* 2020;2020:1-4. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-20-0119>
57. Dahia PL, Hao K, Rogus J, et al. Novel pheochromocytoma susceptibility loci identified by integrative genomics. *Cancer Res.* 2005;65(21):9651-9658. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1427>
58. MacFarlane J, Seong KC, Bisambar C, et al. A review of the tumour spectrum of germline succinate dehydrogenase gene mutations: Beyond pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;93(5):528-538. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14289>
59. Galan SR, Kann PH. Genetics and molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(2):165-175. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12071>

Рукопись получена: 15.11.2022. Одобрена к публикации: 25.11.2022. Опубликовано online: 30.04.2023.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Мамедова Елизавета Октаевна**, к.м.н. [**Elizaveta O. Mamedova**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-3599>; SPIN-код: 3904-6017; e-mail: [lilybet@mail.ru](mailto:lilybet@mail.ru)

**Лисина Дарья Валентиновна** [Daria V. Lisina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1006-6068>; SPIN-код: 8500-0247; e-mail: [lis\\_dv@mail.ru](mailto:lis_dv@mail.ru)

**Белая Жанна Евгеньевна**, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; SPIN-код: 4746-7173; e-mail: [jannabelaya@gmail.com](mailto:jannabelaya@gmail.com)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Мамедова Е.О., Лисина Д.В., Белая Ж.Е. Редкие формы наследственных новообразований эндокринной системы: аденома гипофиза в сочетании с феохромоцитомой и/или параганглиомой // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №2. — С. 24-30. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13196>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Mamedova EO, Lisina DV, Belaya ZE. Rare forms of hereditary endocrine neoplasia: co-existence of pituitary adenoma and pheochromocytoma/paraganglioma. *Problems of Endocrinology.* 2023;69(2):24-30. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13196>