

АТИПИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ В СТРУКТУРЕ МНОЖЕСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ У ПАЦИЕНТА С МЭН-1 СИНДРОМОМ



© Х.В. Багирова*, Е.И. Калетник, Е.И. Ким, Е.Е. Бибики, Д.А. Пастухова, Н.В. Тарбаева, Л.С. Урусова, А.К. Еремкина, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1) — наследственная патология, ассоциированная с мутациями в гене *MEN1* и характеризующаяся «классической триадой»: поражением околощитовидных желез (ОЩЖ), островковых клеток поджелудочной железы и передней доли гипофиза. Пенетрантность первичного опухолевого поражения ОЩЖ в рамках МЭН-1 с возрастом достигает 90–100%. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) в рамках МЭН-1 синдрома сопровождается полигланулярным поражением, причем опухоли не всегда развиваются синхронно, что обуславливает высокую частоту послеоперационных рецидивов заболевания. При МЭН-1-ассоциированном ПГПТ наиболее часто определяются гиперплазии, реже встречаются множественные аденомы. Рост гиперплазированных клеток при этом может быть диффузным, узловым или диффузно-узловым, что затрудняет дифференциальную диагностику между аденомой и диффузно-узловой гиперплазией с наличием одного доминантного узла. Карциномы и атипичные опухоли при МЭН-1 встречаются казуистически редко. Мы представляем описание уникального случая молодого пациента с герминальной мутацией в гене *MEN1* (с.684dup), клинически «агрессивным» течением ПГПТ вследствие атипичных опухолей ОЩЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа; первичный гиперпаратиреоз; атипичная опухоль; парафибромин; *MEN1*.

ATYPICAL TUMORS IN MULTIPLE PARATHYROID GLAND LESIONS IN A PATIENT WITH MEN-1 SYNDROME

© Hanum V. Bagirova, Elena I. Kaletnik, Ekaterina I. Kim, Ekaterina E. Bibik, Dariya A. Pastuhova, Natalya V. Tarbaeva, Liliya S. Urusova, Anna K. Eremkina, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN-1) is an inherited disorder associated with mutations in the *MEN1* gene and characterized by the «classic triad»: involvement of the parathyroid gland, pancreatic islet cells and anterior pituitary. The penetrance of primary hyperparathyroidism (PHPT) in MEN-1 reaches 90–100% with age. Primary hyperparathyroidism in MEN-1 is associated with polyglandular lesions, and tumors do not always develop synchronously, leading to a high incidence of disease recurrence after surgery. In MEN-1-associated PHPT, hyperplasia is most common and multiple adenomas are less common. The growth of hyperplastic cells may be diffuse, nodular or diffuse-nodular, which complicates the differential diagnosis between adenoma and diffuse-nodular hyperplasia with the presence of a single dominant nodule. Carcinomas and atypical tumors in MEN-1 are casuistically rare. We present the unique case of a young patient with a germline mutation in the *MEN1* gene (c.684dup) and clinically «aggressive» course of PHPT due to atypical parathyroid tumors.

KEYWORDS: multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome; primary hyperparathyroidism; atypical parathyroid tumors; parafibromin; *MEN1*.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1) — редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся сочетанным развитием первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), нейроэндокринных новообразований (НЭН) желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и аденом передней доли гипофиза [1]. Развитие заболевания обусловлено гетерозиготной мутацией в гене-онкосупрессоре *MEN1*, расположенном на хромосоме 11q13 [2, 3]. ПГПТ чаще всего является первым

проявлением синдрома МЭН-1 и характеризуется высокой пенетрантностью, развиваясь практически у 100% пациентов к 55 годам. Панкреатодуоденальные НЭН и аденомы гипофиза встречаются реже — в 60 и 40% случаев соответственно [4].

К отличительным признакам ПГПТ, обусловленного МЭН-1, относят ранний возраст манифестации, множественное синхронное или метахронное поражение ОЩЖ, а также отсутствие гендерных различий [5–7].

ПГПТ у молодых пациентов с МЭН-1 чаще протекает бессимптомно, хотя в педиатрической практике продемонстрирована высокая частота рахита и остеомаляции

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



при этом заболевании [8]. Описан случай тяжелого течения МЭН-1-ассоциированного ПГПТ у 14-летнего подростка, перенесшего острое нарушение мозгового кровообращения [9]. Как правило, частота и степень гиперкальциемии нарастает с возрастом, и уже к 50 годам повышение уровня кальция крови ожидается практически у всех пациентов с МЭН-1. Информация по осложнениям ПГПТ в рамках МЭН-1 остается неоднозначной. В литературе представлены данные о более выраженных костных нарушениях и большей частоте нефролитиаза/нефрокальциноза по сравнению со спорадической формой заболевания, однако описаны и противоположные результаты [10].

Мы представляем описание уникального случая молодого пациента с герминальной мутацией в гене *MEN1* (с.684dup) и клинически агрессивным течением ПГПТ вследствие атипических опухолей ОЩЖ.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент Г., 25 лет, длительно (более 10 лет) наблюдался по поводу рецидивирующей язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Кроме того, около 8 лет назад у пациента было выявлено объемное образование гипофиза, неоднократно фиксировалась гиперпролактинемия, другая гормональная активность не исключалась, медикаментозная терапия не назначалась.

В октябре 2023 г. пациент в очередной раз был госпитализирован по поводу желудочно-кишечного кровотечения. При ЭГДС были выявлены язва луковицы ДПК с кровотечением, новообразование желудка, при биопсии и гистологическом исследовании которого верифицирована высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль Grade 2 (Ki-67 10%). Тогда же впервые было зафиксировано повышение сывороточной концентрации хромогранина А и гастрина. В дальнейшем язвенное поражение осложнилось формированием стеноза

пищевода. Пациенту назначен октреотид короткого действия.

Тогда же впервые было выявлено повышение сывороточной концентрации ПТГ до 1147 пг/мл, ионизированного кальция до 2,08 ммоль/л, кальциурии — до 8,28 ммоль/л (референсные диапазоны для данных параметров в документации не представлены). При МСКТ органов брюшной полости в подвздошных костях, ребрах визуализированы многочисленные «бурые» опухоли.

Наследственный анамнез пациента со стороны матери не былотягощен состояниями, подозрительными в отношении компонентов синдрома МЭН-1. Наследственный анамнез со стороны отца пациента неизвестен.

В январе 2024 г. пациент был госпитализирован в отделение патологии ОЩЖ и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с предварительным диагнозом «Синдром МЭН-1 (клинически)».

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

На момент поступления отмечено нормостеническое телосложение пациента (масса тела — 72,0 кг, рост — 173 см, индекс массы тела (ИМТ) — 24,0 кг/м²), обращали на себя внимание множественные образования по всему телу по типу нейрофибром (преимущественно в области живота), а также бочкообразная деформация грудной клетки.

Первичный гиперпаратиреоз

При лабораторном обследовании на фоне приема 60 мг цинакальцета в сутки отмечалось повышение сывороточной концентрации до 460 пг/мл, при нормокальциемии (альбумин-скорректированный кальций — 2,32 ммоль/л), нормофосфатемии (0,96 ммоль/л), подробнее результаты лабораторных исследований представлены в таблице 1. Оценка суточной кальциурии

Таблица 1. Показатели кальций-фосфорного обмена пациента Г.

Показатель/Дата	Референсные значения	январь 2024 г.	февраль 2024 г.		июль 2024 г.
		при поступлении (цинакальцет 60 мг/сут)	до операции	после операции	после-операционный гипопаратиреоз (альфакальцидол 4,5 мкг/сут, кальция карбонат 360 мг/сут)
Кальций ион., ммоль/л	1,03–1,29	1,15	-	0,94	-
Альбумин-скорр. кальций, ммоль/л	2,15–2,55	2,36	-	-	2,33
ПТГ, пг/мл	15–65	460,5	555,7	6,95	4,4
Фосфор, ммоль/л	0,74–1,52	0,96	-	-	1,35
СКФ (ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²		56	-	-	78

Примечание. ПТГ — паратиреоидный гормон; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

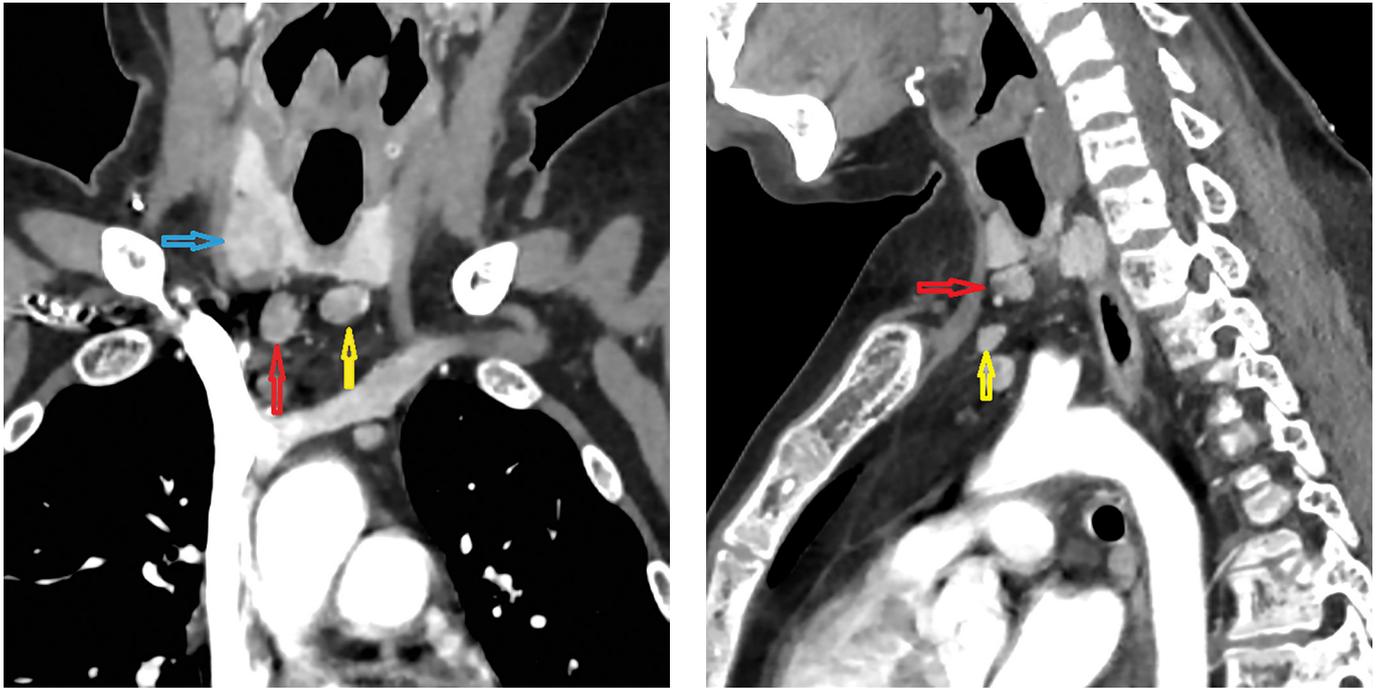


Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерная томография шеи и верхнего средостения с внутривенным контрастированием (стрелками отмечены образования околощитовидных желез).

не проводилась в связи со снижением СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м². При скрининге осложнений структурной патологии почек не выявлено. По результатам рентгеновской денситометрии было выявлено снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) по Z-критерию ниже ожидаемых по возрасту значений в поясничном отделе позвоночника (L₁-L₄) до -2,6 SD, в проксимальном отделе правой бедренной кости — до -2,8 SD, в левой лучевой кости — до -3,4 SD соответственно. При рентгенографии выявлены начальные компрессии тел Th₄₋₇ (до 10–15% потери плотной массы), компрессионные переломы тел Th₈₋₁₂ (20–23%), L₁₋₅ (20–40%) позвонков. При МСКТ визуализированы признаки фиброзно-кистозного остеита в области тазовых и бедренных костей, грудной клетки.

В ходе топической диагностики были визуализированы 4 гипозоногенных образования с интранодулярным кровотоком максимальными р. до 2,7 см в типичных местах расположения ОЩЖ и одно дополнительное образование в верхней части средостения за грудиной. Результаты УЗИ были сопоставимы с результатами МСКТ органов шеи с контрастированием (рис. 1).

Нейроэндокринные образования ЖКТ

На вторые сутки госпитализации пациент отметил острую боль в области эпигастрия, нарастающую слабость. При ЭГДС диагностированы эрозивный эзофагит стадии D по Лос-Анджелесской классификации, кровотечение из эрозий пищевода Форест 1В, эпителиальные образования в области кардио-эзофагеального перехода (по результатам цитологического исследования, данных за цитологические признаки злокачественности не обнаружено, цитограмма более всего характерна для репаративных изменений слизистой оболочки). Проводилась гемостатическая терапия, назначены ингибиторы протонной помпы, при контрольной ЭГДС определялась

стадия рубцевания. При МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием визуализированы несколько новообразований хвоста и головки поджелудочной железы р. до 16x13x12 мм, что соотносилось с данными МРТ. Отмечалось повышение сывороточной концентрации гастрина до 859,0 пг/мл (13–115).

Онкологическим консилиумом пациенту был рекомендован переход на аналоги соматостатина длительного действия, в условиях отделения проведена первая инъекция октреотида-депо в дозе 30 мг.

Аденома гипофиза

При МРТ гипофиза с контрастированием визуализировано кистозно-солидное образование sellarной области р. 29x19x24 мм с супра-, анте-, инфра-, латеросellarным распространением без компрессии хиазмы (рис. 2). Лабораторно определялась гиперпролактинемия (1796 мЕд/л), вероятнее всего, обусловленная масс-эффектом, пациенту был рекомендован прием каберголина 0,5 мг в неделю, при оценке других тропных гормонов данных за гипопитуитаризм не получено. По результатам осмотра офтальмолога и периметрии диагностирована битемпоральная гемианопсия. При дополнительной оценке совместно с нейрохирургом компрессии перекреста зрительного нерва не наблюдалось, ввиду отсутствия убедительных данных о наличии гормональной активности образования гипофиза было рекомендовано динамическое наблюдение.

Таким образом, у пациента была выявлена классическая «триада» проявлений МЭН-1. При секвенировании гена *MEN1* по Сэнгеру у пациента Г. в гене *MEN1* (NM 001370259.2) в 4 экзоне была выявлена дупликация одного нуклеотида с.684dup p.(Arg229AlafsTer3) в гетерозиготном состоянии, мутация была описана ранее как патогенная [11].

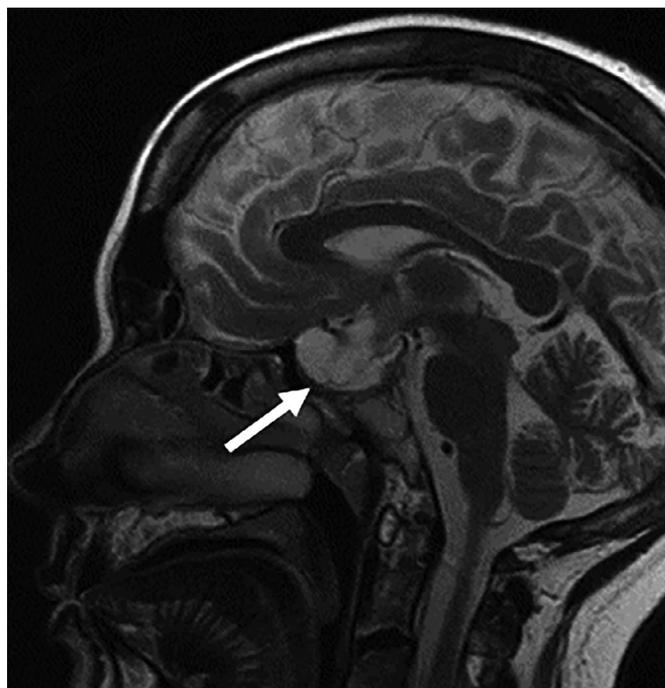


Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием. Стрелкой отмечено образование хиазмально-селлярной области.

Выбранная тактика

Принимая во внимание наличие нескольких компонентов МЭН-1, которые требовали лечения, в том числе хирургического, учитывая длительный период реабилитации и риски пери- и послеоперационных осложнений при хирургическом вмешательстве по поводу НЭН поджелудочной железы в сравнении с ПГПТ, литературные данные о более тяжелом течении синдрома Золлингера-Эллисона на фоне активного ПГПТ, принято решение о тотальной паратиреоидэктомии как первом этапе лечения после стабилизации состояния пациента (при полном рубцевании язв пищевода и устранении стеноза пищевода перед операцией путем баллонной дилатации).

В феврале 2024 г. было проведено хирургическое удаление пяти измененных ОЩЖ. При морфологическом исследовании послеоперационного материала образования левой нижней, правой нижней и атипично расположенной левой ОЩЖ были классифицированы как аденомы. Изменения в левой верхней ОЩЖ соответствовали атипичической опухоли, изменения в правой верхней ОЩЖ потребовали проведения дифференциальной диагностики между атипичической опухолью и карциномой.

Иммуногистохимическое исследование правой верхней ОЩЖ с антителами CD34 не выявило признаков опухолевой инвазии в кровеносные сосуды. В опухолевых клетках была выявлена диффузная, умеренно выраженная экспрессия паратиреоидного гормона, слабопозитивная экспрессия хромогранина А, отсутствие экспрессии менина, также отмечена умеренно выраженная ядерная экспрессия парафибромина (отсутствие выпадения). Индекс пролиферативной активности (Ki-67) не превышал 2% (рис. 3). Таким образом, образование правой верхней ОЩЖ было классифицировано как атипичическая опухоль.

В раннем послеоперационном периоде у пациента развился послеоперационный гипопаратиреоз: было

отмечено снижение ПТГ до 6,95 пг/мл, ионизированного кальция крови — до 0,94 ммоль/л, кальция общего — до 1,78 ммоль/л. Была инициирована терапия альфакальцитолом — 2 мкг в сутки, кальция карбонатом — 3000 мг в сутки с достижением нормокальциемии.

С целью оценки распространенности опухолевого процесса в феврале 2024 г. была выполнена ПЭТ-КТ всего тела с ^{68}Ga -DOTA-TATE, определялось наличие опухолевой ткани с высокой активностью РФП в поджелудочной железе, в парагастральном лимфоузле.

При последующей госпитализации в стационар в июле 2024 г. на фоне терапии альфакальцитолом 4,5 мкг в сутки, кальция карбонатом 3600 мг в сутки отмечена медикаментозная компенсация послеоперационного гипопаратиреоза. По данным МРТ головного мозга с контрастированием, отрицательной динамики размеров макроаденомы не выявлено. В связи с повышением биоактивного пролактина до 4650,0 мЕд/л (рекомендованную ранее терапию не получал) реинициирована терапия каберголином 0,25 мг 2 раза в неделю. Уровень гастрина составил 32,6 пг/мл (в пределах референсного интервала). По согласованию с онкологом рекомендовано продолжить консервативную терапию аналогами соматостатина пролонгированного действия с оценкой очагов в динамике при ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE. Пациент продолжает наблюдение под контролем мультидисциплинарной команды специалистов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологические изменения ОЩЖ при синдроме МЭН-1 могут быть очень вариабельными. Наблюдается как умеренное увеличение размеров всех желез (гистологически чаще по типу гиперплазии главных клеток), так и значительное увеличение размеров одной или нескольких желез (гистологически — псевдоаденоматозная

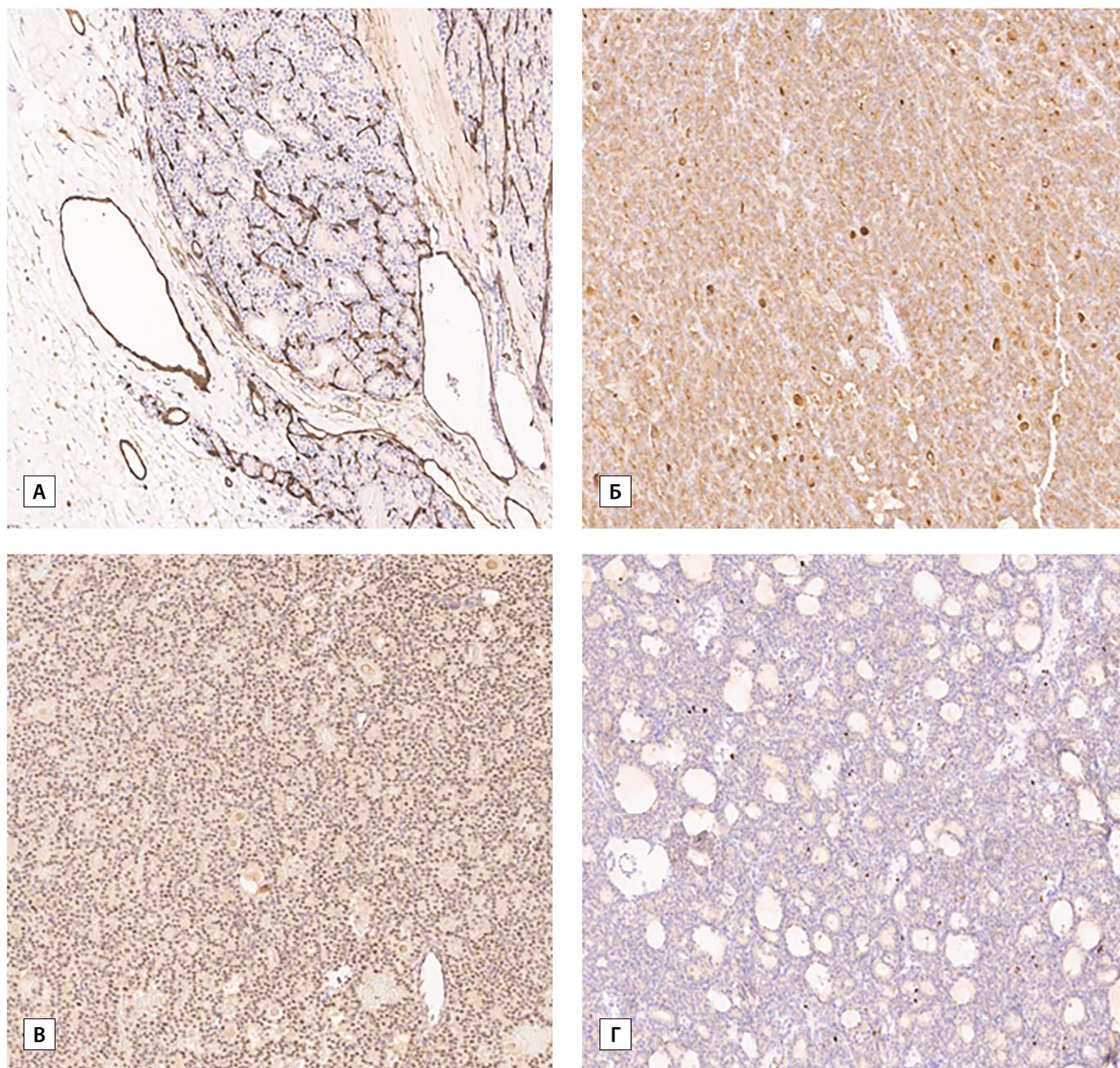


Рисунок 3. Атипичная опухоль правой верхней ОЩЖ.

А — без признаков опухолевых эмболов в просветах при окрашивании с CD34; Б — умеренно выраженное окрашивание цитоплазмы антителами к паратиреоидному гормону; В — умеренно выраженное ядерное окрашивание с антителами к парафибромину; Г — индекс пролиферативной активности (Ki-67) не превышал 2%.

гиперплазия). Гиперплазия главных клеток может быть диффузной, узловой или диффузно-узловой.

Несмотря на традиционную трактовку изменений в ОЩЖ при МЭН-1 как гиперплазию, во многих случаях отдельные патологически трансформированные ОЩЖ представляют собой клональные образования, более специфичные именно для аденом. Фундаментальные исследования подтверждают, что измененные ОЩЖ при МЭН-1 состоят из множественных моноклональных очагов пролиферации, соответствующих в большей степени множественным микроаденомам [12].

Представленный клинический случай описывает множественное поражение околощитовидных желез у пациента с генетически верифицированным синдромом МЭН-1, при этом по результатам гистологического и иммуногистохимического исследований, 2 из 5 удален-

ных образований ОЩЖ соответствовали атипичным опухолям. Насколько нам известно, в мире описаны единичные случаи атипичных опухолей при верифицированных мутациях гена *MEN1* [13, 14].

Злокачественное поражение ОЩЖ при МЭН-1 также встречается редко: в литературе описано около 20 случаев рака ОЩЖ в рамках данного синдрома [15].

Согласно критериям, предложенным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2022 г., атипичная опухоль ОЩЖ определяется как новообразование с атипичными цитологическими и архитектурными особенностями, вызывающими подозрение на карциному, но без однозначных признаков капсулярной, сосудистой или периневральной инвазии, а также без инвазии в соседние анатомические структуры. Молекулярный фенотип таких образований занимает промежуточное положение

между аденомами и карциномами [16]. Учитывая их редкость, ограниченность данных о происхождении и риск малигнизации, эти опухоли классифицируются как новообразования с неопределенным злокачественным потенциалом и требуют длительного динамического наблюдения [17].

Дифференциальная диагностика между атипичической опухолью и карциномой ОЩЖ остается актуальной проблемой [18], особенно в случаях, когда подозрительное образование не демонстрирует признаков метастазирования при стандартных гистологических исследованиях. Многочисленные исследования, направленные на поиск специфических биомаркеров, не привели к однозначным выводам, однако ряд подходов способствовал улучшению диагностических алгоритмов. В качестве дополнительных иммуногистохимических маркеров, которые могут использоваться для уточнения диагноза, рассматриваются Ki67, APC, RB, E-кадгерин, p27, Vcl-2a, mdm-2 и 5-hmC, PGP9.5, галектин-3, hTERT и p53 [17].

Одним из значимых маркеров в диагностике карцином ОЩЖ является утрата экспрессии парафибромина, что крайне редко наблюдается при аденомах (до 76% РПЖ против 0,8–1,8% аденом) [19]. По данным литературы, для атипичических опухолей отмечается значительная гетерогенность в утрате потери иммунореактивности парафибромина, варьирующая от 0 до 50% [20–22]. В двух исследованиях экспрессия парафибромина выявлялась как в атипичических опухолях, так и в доброкачественных аденомах, при этом парафибрин-дефицитные опухоли в 100% и 31% случаев соответствовали карциномам [23, 24]. Потеря экспрессии парафибромина может в том числе происходить вследствие инактивации гена *CDC73* — главного патогенетического механизма развития синдрома НРТ-ЖТ (синдром гиперпаратиреоза с опухолью челюсти) и рака ОЩЖ [25]. Однако положительное окрашивание на парафибрин опухолевых клеток не полностью исключает возможность инактивации *CDC73*, поскольку сохранение экспрессии данного белка может наблюдаться и при точечных мутациях, а не только при биалельной потере экспрессии [26, 27].

По данным литературы, парафибрин также может использоваться для прогнозирования исхода при атипичических опухолях ОЩЖ. Снижение экспрессии парафибромина в атипичических опухолях коррелирует с возможностью потенциальной малигнизации. Kruiff и соавт. выдвинули предположение, что все атипичические опухоли с отсутствием экспрессии парафибромина на самом деле являются карциномами без видимой гистопатологической инвазии (в проведенном исследовании рецидив наблюдался в 10% случаев), в то время как опухоли с положительной иммунореактивностью имеют низкий риск злокачественного течения [28, 29].

Еще одним надежным критерием диагностики карцином ОЩЖ является выявление ангиоинвазии, для чего оценивается экспрессия эндотелиальных маркеров — CD34 и CD31 [30]. В дополнение, повышенный индекс пролиферативной активности Ki-67 выявляется в опухолях ОЩЖ в отличие от неизмененных желез [31]. Кроме того, в карциномах статистически отмечалась более высокая пролиферативная активность по сравнению с аденомами. Таким образом, в настоящее время приня-

то считать, что Ki-67 более 5% является отличительным признаком карцином ОЩЖ [17].

В представленном нами клиническом случае диагноз атипичической опухоли был установлен на основании отсутствия достоверных признаков инвазии в том числе при окрашивании с CD34, положительного окрашивания опухолевых клеток на парафибрин, Ki-67 не превышал 2%.

Недавно было опубликовано аналогичное нашему описание пациента 50 лет с гиперкальциемией до 3,33 ммоль/л, гиперфосфатемией, повышением уровня ПТГ (до 215 пмоль/л) и ИФР-1 (с отсутствием подавления СТГ в ходе ОГТТ). При МРТ головного мозга была выявлена микроаденома гипофиза. В рамках топической диагностики ПГПТ в средостении была обнаружена эктопическая аденома ОЩЖ. При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация гена MEN1. Пациенту была проведена срединная стернотомия, в ходе которой было удалено образование р. 3х3 см. Морфологическая картина соответствовала атипичической опухоли [32].

Ведение и лечение пациентов с атипичическими опухолями ОЩЖ затруднено в связи с лимитированностью информации, орфанностью патологии и неопределенным злокачественным потенциалом этих образований. Тем не менее Henry et al. в 2007 г. установили, что спорадические атипичические аденомы не метастазируют и не рецидивизируют [33]. В то же время необходимо помнить, что в некоторых случаях первоначальный диагноз атипичной аденомы может быть реклассифицирован в карциному из-за возникновения местных или отдаленных метастазов за все время наблюдения [34].

Вопрос о том, могут ли атипичические опухоли ОЩЖ представлять собой раннюю стадию карциномы, которая хирургически иссекается до этапа злокачественной трансформации, остается до сих пор открытым.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атипичические опухоли ОЩЖ представляют собой промежуточную форму новообразований неопределенного злокачественного потенциала, демонстрирующие некоторые атипичные гистологические особенности, что создает определенные трудности для дифференциальной диагностики с карциномой. Несмотря на то, что чаще всего в рамках синдрома МЭН-1 морфологическая картина образований соответствует гиперплазии и/или множественным аденомам ОЩЖ, стоит помнить, что существует риск развития атипичической опухоли или карциномы, требующих более строгого динамического контроля.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено за счет средств гранта РНФ 24-15-00269 «Геномный, транскриптомный и иммуногистохимический профиль при первично множественном поражении околощитовидных желез».

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

Участие авторов. 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 и добросовестностью любой части работы.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: Багирова Х.В. — существенный вклад в концепцию, сбор, обработку материала, анализ полученных данных, написание статьи; Калетник Е.И. — существенный вклад в концепцию, сбор, обработку материала, анализ полученных данных, написание статьи; Ким Е.И. — существенный вклад в концепцию, сбор, обработку материала, анализ полученных данных, написание статьи; Бибик Е.Е. — существенный вклад в концепцию, сбор,

обработку материала, анализ полученных данных, написание статьи; Пастухова Д.А. — существенный вклад в концепцию, сбор, обработку материала, анализ полученных данных, написание статьи; Тарбаева Н.В. — существенный вклад в концепцию, сбор, обработку материала, анализ полученных данных, написание статьи; Урусова Л.С. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенных (важных правок) с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи; Еремкина А.К. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенных (важных правок) с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи; Мокрышева Н.Г. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение в рукопись существенных (важных правок) с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, Lines KE, Valk GD, Thakker RV. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insights. *Endocr Rev*. 2021;42(2):133-170. doi: <https://doi.org/10.1210/ENDREV/BNAA031>
- Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science*. 1997;276(5311):404-406. doi: <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.276.5311.404>
- Nelakurti DD, Pappula AL, Rajasekaran S, Miles WO, Petreaca RC. Comprehensive Analysis of MEN1 Mutations and Their Role in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):1-19. doi: <https://doi.org/10.3390/CANCERS12092616>
- Singh G, Mulji NJ, Jialal I. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN I, Wermer Syndrome). *StatPearls*. Published online 2020. Accessed November 25, 2024. https://www.researchgate.net/publication/350807815_4112021_Multiple_Endocrine_Neoplasia_Type_1_-_StatPearls_-_NCBI_Bookshelf_Multiple_Endocrine_Neoplasia_Type_1_Continuing_Education_Activity
- 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>
- Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity. *J Bone Miner Res*. 2009;24(8):1404-1410. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.090304>
- Lourenço DM, Coutinho FL, Toledo RA, Gonçalves TD, et al. Biochemical, bone and renal patterns in hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67 Suppl 1(Suppl 1):99-108. doi: [https://doi.org/10.6061/CLINICS/2012\(SUP01\)17](https://doi.org/10.6061/CLINICS/2012(SUP01)17)
- Wang W, Kong J, Nie M, et al. Primary hyperparathyroidism in Chinese children and adolescents: A single-centre experience at Peking Union Medical College Hospital. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(6):865-873. doi: <https://doi.org/10.1111/CEN.13453>
- Mitre N, Mack K, Babovic-Vuksanovic D, Thompson G, Kumar S. Ischemic Stroke as the Presenting Symptom of Primary Hyperparathyroidism Due to Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J Pediatr*. 2008;153(4):582-585. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.04.070>
- Marini F, Giusti F, Cioppi F, et al. Bone and Mineral Metabolism Phenotypes in MEN1-Related and Sporadic Primary Hyperparathyroidism, before and after Parathyroidectomy. *Cells*. 2021;10(8):1895. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10081895>
- Greenberg C, Kukreja SC, Bowser EN, Hargis GK, Henderson WJ, Williams GA. Parathyroid hormone secretion: Effect of estradiol and progesterone. *Metabolism*. 1987;36(2):151-154. doi: [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(87\)90009-6](https://doi.org/10.1016/0026-0495(87)90009-6)
- Voronkova IA, Eremkina AK, Krupinova YuA, Gurevich LE, Mokrysheva NG. Neuroendocrine markers in parathyroid tumors. *Arkh Patol*. 2020;82(6):70. doi: <https://doi.org/10.17116/patol20208206170>
- Cinque L, Pugliese F, Clemente C, et al. Rare Somatic MEN1 Gene Pathogenic Variant in a Patient Affected by Atypical Parathyroid Adenoma. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:1-5. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/2080797>
- Christakis I, Busaidy NL, Cote GJ, et al. Parathyroid carcinoma and atypical parathyroid neoplasms in MEN1 patients; A clinicopathologic challenge. The MD Anderson case series and review of the literature. *International Journal of Surgery*. 2016;31:10-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.05.035>
- Pylyna SV, Kim EI, Bondarenko EV, Krupinova JA, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Casuistic cases of parathyroid carcinoma with a verified mutation in the MEN1 gene. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(1):15-27. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13176>
- DeLellis RA. Parathyroid tumors and related disorders. *Modern Pathology*. 2011;24:S78-S93. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.132>
- Erickson LA, Mete O, Juhlin CC, Perren A, Gill AJ. Overview of the 2022 WHO Classification of Parathyroid Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):64-89. doi: <https://doi.org/10.1007/S12022-022-09709-1>
- DeLellis RA. Parathyroid Carcinoma. *Adv Anat Pathol*. 2005;12(2):53-61. doi: <https://doi.org/10.1097/01.pap.0000151319.42376.d4>
- Cetani F, Pardi E, Borsari S, et al. Genetic Analyses of the HRPT2 Gene in Primary Hyperparathyroidism: Germline and Somatic Mutations in Familial and Sporadic Parathyroid Tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5583-5591. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0294>
- Hosny Mohammed K, Siddiqui MT, Willis BC, et al. Parafibromin, APC, and MIB-1 Are Useful Markers for Distinguishing Parathyroid Carcinomas From Adenomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017;25(10):731-735. doi: <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000378>
- Cetani F, Marcocci C, Torregrossa L, Pardi E. Atypical parathyroid adenomas: challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(7):R441-R464. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0135>
- Kumari N, Chaudhary N, Pradhan R, Agarwal A, Krishnani N. Role of Histological Criteria and Immunohistochemical Markers in Predicting Risk of Malignancy in Parathyroid Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2016;27(2):87-96. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-016-9426-7>
- Karaarslan S, Yurum FN, Kumbaraci BS, et al. The role of parafibromin, Galectin-3, HBME-1, and Ki-67 in the differential diagnosis of parathyroid tumors. *Oman Med J*. 2015;30(6):421-427. doi: <https://doi.org/10.5001/OMJ.2015.84>
- Fernandez-Ranvier GG, Khanafshar E, Tacha D, et al. Defining a molecular phenotype for benign and malignant parathyroid tumors. *Cancer*. 2009;115(2):334-344. doi: <https://doi.org/10.1002/CNCR.24037>
- Woodard GE, Lin L, Zhang JH, Agarwal SK, Marx SJ, Simonds WF. Parafibromin, product of the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome gene HRPT2, regulates cyclin D1/PRAD1 expression. *Oncogene*. 2005;24(7):1272-1276. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208274>
- Gill AJ, Clarkson A, Gimm O, et al. Loss of Nuclear Expression of Parafibromin Distinguishes Parathyroid Carcinomas and Hyperparathyroidism-Jaw Tumor (HPT-JT) Syndrome-related Adenomas From Sporadic Parathyroid Adenomas and Hyperplasias. *Am J Surg Pathol*. Published online September 2006:1140-1149. doi: <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000209827.39477.4f>

27. Mehta A, Patel D, Rosenberg A, et al. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: Results of operative management. *Surgery*. 2014;156(6):1315-1325. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.004>
28. Juhlin CC, Nilsson IL, Johansson K, et al. Parafibromin and APC as Screening Markers for Malignant Potential in Atypical Parathyroid Adenomas. *Endocr Pathol*. 2010;21(3):166-177. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-010-9121-z>
29. Kruijff S, Sidhu SB, Sywak MS, Gill AJ, Delbridge LW. Negative Parafibromin Staining Predicts Malignant Behavior in Atypical Parathyroid Adenomas. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(2):426-433. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3288-8>
30. Erickson LA, Mete O. Immunohistochemistry in Diagnostic Parathyroid Pathology. *Endocr Pathol*. 2018;29(2):113-129. doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-018-9527-6>
31. Thomopoulou G, Tseleni-Balafouta S, Lazaris A, Koutselini H, Kavantzis N, Davaris P. Immunohistochemical detection of cell cycle regulators, Fhit protein and apoptotic cells in parathyroid lesions. *Eur J Endocrinol*. Published online January 1, 2003:81-87. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480081>
32. Pal R, Bhadada SK, Dutta P, et al. Ectopic Atypical Parathyroid Neoplasm in a Patient With Multiple Endocrine Neoplasia Type I. *AACE Clin Case Rep*. 2018;4(5):e383-e387. doi: <https://doi.org/10.4158/ACCR-2018-0002>
33. Ippolito G, Palazzo FF, Sebag F, De Micco C, Henry JF. Intraoperative diagnosis and treatment of parathyroid cancer and atypical parathyroid adenoma. *British Journal of Surgery*. 2007;94(5):566-570. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.5570>
34. Sandelin K, Tullgren O, Farnebo LO. Clinical course of metastatic parathyroid cancer. *World J Surg*. 1994;18(4):594-598. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00353773>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Багирова Ханум Вугаровна [Hanum V. Bagirova, MD];** адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0383-5583>; e-mail: hb1998@mail.ru

Калетник Елена Игоревна [Elena I. Kaletnik, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6013-1462>; e-mail: helen2000hkaletnik@gmail.com

Ким Екатерина Игоревна [Ekaterina I. Kim, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7879-8495>; eLibrary SPIN: 1628-2139; e-mail: kat-alex2007@mail.ru

Бибик Екатерина Евгеньевна, к.м.н. [Ekaterina E. Bibik, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5952-5846>; eLibrary SPIN: 8522-9466; e-mail: bibikaterina@mail.ru

Пастухова Дария Алексеевна [Dariya A. Pastuhova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6822-0435>; eLibrary SPIN: 8146-9880; pastuhova.dariya@endocrincentr.ru

Тарбаева Наталья Викторовна, к.м.н. [Natalya V. Tarbaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7965-9454>; eLibrary SPIN: 5808-8065; e-mail: ntarbaeva@inbox.ru

Урусова Лилия Сергеевна, д.м.н. [Liliya S. Urusova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>; eLibrary SPIN: 5151-3675; e-mail: liselivanova89@yandex.ru

Еремкина Анна Константиновна, к.м.н. [Anna K. Eremkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>; eLibrary SPIN: 8848-2660; e-mail: eremkina.anna@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 29.11.2024. Рукопись одобрена: 09.12.2024. Received: 29.11.2024. Accepted: 09.12.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Багирова Х.В., Калетник Е.И., Ким Е.И., Бибик Е.Е., Пастухова Д.А., Тарбаева Н.В., Урусова Л.С., Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г. Атипичные опухоли в структуре множественного поражения околощитовидных желез у пациента с МЭН-1 синдромом // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2024. — Т. 20. — №3. — С. 21-28. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12811>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bagirova HV, Kaletnik EI, Kim EI, Bibik EE, Pastuhova DA, Tarbaeva NV, Urusova LS, Eremkina AK, Mokrysheva NG. Atypical tumors in multiple parathyroid gland lesions in a patient with MEN-1 syndrome. *Clinical and experimental thyroidology*. 2024;20(3):21-28. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12811>