

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАНИЯ СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ И ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ОДНОГО ПАЦИЕНТА



© А.С. Бондаренко*, Е.О. Мамедова, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) и врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) являются редкими моногенными наследственными эндокринопатиями с распространенностью 1–9 случаев на 100 000 и 9–15 случаев на 100 000 соответственно. МЭН-1 синдром характеризуется развитием множественных опухолей эндокринных и неэндокринных органов, в том числе околощитовидных желез, аденогипофиза и дуоденопанкреатической области, составляющих классическую триаду заболевания. ВДКН связана с наличием генетических дефектов ферментов и транспортных белков, участвующих в синтезе стероидных гормонов коры надпочечников. В целом, случаи сочетания двух наследственных заболеваний у одного пациента встречаются крайне редко. В статье представлено описание клинического случая сочетания МЭН-1 с тремя классическими компонентами и ВДКН, что, учитывая низкую частоту встречаемости обоих заболеваний, представляет научный интерес. До настоящего момента в литературе был описан всего один похожий случай. Кроме того, в работе обсуждается патогенетически обусловленное сочетание врожденной дисфункции коры надпочечников и синдрома Элерса-Данлоса, в англоязычной литературе известное под названием САН-Х синдрома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа; врожденная дисфункция коры надпочечников; MEN1; CAH; CYP21A2.

A RARE CASE OF CO-OCCURRENCE OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA SYNDROME AND CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

© Axenia S. Bondarenko*, Elizaveta O. Mamedova, Zhanna E. Belaya, Galina A. Melnichenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and congenital adrenal hyperplasia (CAH) are rare monogenic hereditary endocrinopathies with a prevalence of 1–9 cases per 100,000 and 9–15 cases per 100,000, respectively. MEN1 is characterized by the development of multiple endocrine and nonendocrine organ tumors, including parathyroid, pituitary, and duodenopancreatic neuroendocrine tumors (NETs), which constitute the classical triad of the disease. CAH is associated with genetic defects in enzymes and transport proteins involved in the synthesis of adrenal cortical steroid hormones. Overall, cases of the combination of two hereditary diseases in one patient are extremely rare. In this article, we describe a clinical case of the combination of MEN-1 with all three classical components and CAH, which, taking into account the low prevalence of both diseases, represents scientific interest. To date, only one similar case has been described in the literature. In addition, the paper discusses the pathogenetically determined combination of CAH and Ehlers-Danlos syndrome, known as the CAH-X syndrome.

KEYWORDS: multiple endocrine neoplasia type 1; congenital adrenal hyperplasia; MEN1; CAH; CYP21A2.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Наследственные эндокринопатии составляют обширную гетерогенную группу заболеваний, на данный момент в базе данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) их зарегистрировано около 200 нозологических единиц [1].

В данной статье мы представляем клиническое описание крайне редкого сочетания синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) и врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) у одного пациента. До настоящего момента в литературе был описан всего один похожий случай [2].

Синдром МЭН-1, также известный как синдром Вермера, является моногенным аутосомно-доминант-

ным заболеванием с распространенностью 1–9 случаев на 100 000 населения [3]. В основе его развития лежит инактивирующая мутация в гене *MEN1*, расположенном на длинном плече 11 хромосомы (11q13), кодирующем белок менин, участвующий в регуляции клеточного и геномного гомеостаза [4]. Фенотип-генотипическая корреляция в литературе не описана.

Для данной патологии характерно сочетанное развитие опухолей околощитовидных желез (90%), аденогипофиза (30–40%) и дуоденопанкреатической области (30–70%), составляющих классическую триаду заболевания. Кроме того, в литературе описана возможность развития у пациентов опухолей коры надпочечников (40%), феохромоцитомы (1%), карциноидов бронхов (2%) и тимуса (4%), коллагеном (70%), ангиофибром (85%),

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

липом (30%), менингиом (8%) [5]. Синдром характеризуется высокой пенетрантностью. К 50-летнему возрасту биохимические проявления заболевания отмечаются более чем у 95% пациентов, а клинические симптомы — более чем у 80%. Большинство МЭН-1-ассоциированных опухолей являются доброкачественными, однако нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и легких могут обладать высоким злокачественным потенциалом, что обуславливает более низкую, по сравнению с общепопуляционной, продолжительность жизни (около 55 лет) [6].

В основе развития ВДКН лежат аутосомно-рецессивные генетические дефекты пяти основных ферментов, участвующих в синтезе стероидных гормонов в коре надпочечников, таких как 20,22-десмолаза (*CYP11A1*), 21-гидроксилаза (*CYP21A2*), 11 β -гидроксилаза (*CYP11B1*), 3 β -гидроксиesteroиддегидрогеназа (*HSD3B2*) и 17 α -гидроксилаза/17,20-лиаза (*CYP17A1*) [7], а также P450 оксидоредуктазы, обеспечивающей перенос электронов, от которого зависит каталитическая активность *CYP17A1* и *CYP21A2* [8] и StAR-протеина, осуществляющего транспорт холестерина в митохондрии [9]. Итого, в зависимости от имеющихся нарушений, описано 7 форм заболевания [10].

Согласно данным крупного эпидемиологического исследования, проведенного в Дании, совокупная распространенность составляет 15,1 и 9,0 случаев на 100 000 лиц женского и мужского пола соответственно [11]. Большая распространенность в первой группе, вероятно, связана с большей частотой диагностики неклассических форм во взрослом возрасте. При этом в 90–95% случаев причиной являются мутации в гене фермента 21-гидроксилазы [12]. Описанная в литературе фенотип-генотипическая корреляция объясняется степенью сохранности активности фермента и, соответственно, выраженностью надпочечниковой недостаточности, в зависимости от чего выделяют две классические формы: сольтерную и вирильную, а также неклассическую [13].

Клиническая картина заболевания включает проявления надпочечниковой недостаточности, возникающей вследствие нарушения продукции глюко- и минералокортикоидов, и гиперандрогении, развивающейся из-за избыточной продукции незаблокированных половых стероидов. Гиперандрогения у мальчиков проявляется гонадотропиннезависимым преждевременным половым развитием по изосексуальному типу, а у девочек различной степенью вирилизации вплоть до формирования пола по гетеросексуальному типу [14, 15].

Классические формы заболевания развиваются в случае практически полной потери активности 21-гидроксилазы (<2%). Наиболее тяжело протекающей является сольтерная, сопровождающаяся как глюкокортикоидной, так и минералокортикоидной недостаточностью, приводящей в случае декомпенсации к развитию сольтерных кризов, обусловленных снижением реабсорбции натрия в канальцах почек, снижением объема циркулирующей крови, артериального давления и выраженным обезвоживанием. Основные проявления надпочечниковой недостаточности при вирильной форме — мышечная слабость, утомляемость, потемнение кожных покровов, являющиеся следствием недостаточности кортизола. Неклассическая форма развивается в случае, если сохранено 20–50% активности фермента.

Клинические проявления обусловлены исключительно развитием гиперандрогении, в связи с чем более выражены у женщин, в то время как у мужчин заболевание часто протекает бессимптомно. Наиболее распространенными симптомами являются гирсутизм, нарушения менструального цикла, бесплодие, акне [14].

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент Б., 22 года. Ребенок от 4 беременности. Мать и старшая сестра клинически здоровы. Достоверных сведений о состоянии здоровья отца нет.

Из анамнеза известно, что в возрасте 5 лет в связи с гонадотропиннезависимым преждевременным половым созреванием по изосексуальному типу, зарегистрированным повышением уровня 17-ОН прогестерона у больного была заподозрена ВДКН. В дальнейшем диагноз был подтвержден результатами молекулярно-генетического анализа: выявлена мутация в гене 21-гидроксилазы *CYP21A2* (I2spl/I2spl). С момента постановки диагноза инициирована терапия гидрокортизоном, через 2 года в связи с увеличением активности ренина плазмы крови к терапии был добавлен флудрокортизон. На фоне лечения клинически и лабораторно длительно определялись признаки компенсации заболевания. В 19 лет было выявлено значимое повышение уровня 17-ОН прогестерона (до 54,6 нмоль/л), в связи с чем гидрокортизон был заменен на преднизолон, максимальная дозировка которого на момент последней госпитализации составила 7,5 мг в сутки.

Учитывая длительный прием глюкокортикостероидов, в возрасте 16 лет была выполнена рентгеновская денситометрия, выявлено снижение минеральной плотности костной ткани до -1,7 SD по Z-критерию. В следующем году, по результатам оценки показателей фосфорно-кальциевого обмена, зафиксированы гиперкальциемия (2,68 ммоль/л по результатам оценки уровня альбумин-скорректированного кальция), гипофосфатемия (Р — 1,19 ммоль/л (1,45–1,78 ммоль/л)) на фоне нормальных значений паратиреоидного гормона (ПТГ — 43,58 пг/мл (15–65 пг/мл)), на основании чего установлен диагноз «первичный гиперпаратиреоз». По данным ультразвукового исследования, выполненного в рамках топиической диагностики, описаны эхографические признаки гиперплазии обеих правых и левой верхней околощитовидных желез. Учитывая возраст пациента, с целью уточнения причины заболевания проведено молекулярно-генетическое исследование, обнаружена гетерозиготная мутация в гене *MEN1* (с.744C>G). Принимая во внимание незначительное повышение уровня кальция сыворотки крови, отсутствие повышения суточной кальциурии (7,665 ммоль/сут (2,5–8,0 ммоль/сут)), мягкое течение заболевания, от оперативного вмешательства было решено воздержаться. В том же году в рамках скрининга компонентов МЭН-1 синдрома было проведено комплексное обследование. По результатам МРТ забрюшинного пространства с контрастированием, в поджелудочной железе описаны множественные объемные образования, гиперинтенсивные на T2-взвешенных и диффузионно-взвешенных изображениях, размер наибольшего составил 27x22x28 мм. По данным лабораторных анализов, было выявлено повышение хромогранина А, панкреатического

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей до и после операции
Table 1. Dynamics of the laboratory parameters before and after surgery

	Референсный интервал	Исходное значение	Значение после оперативного вмешательства
Хромогрaнин А, нг/мл	<108	137,8	53,3
ПП ¹ , пг/мл	<800	3256	1230
ВИП ² , пг/мл	<280	410	30
Глюкагон, пг/мл	<400	437	230
Гастрин, пг/мл	13–115	22,4	

Примечание: 1 — панкреатический полипептид, 2 — вазоактивный интестинальный пептид.
Note: 1 — pancreatic polypeptide, 2 — vasoactive intestinal peptide.

полипептида (ПП), что подтверждает нейроэндокринную природу опухолей. Кроме того, было выявлено незначительное повышение уровней ВИП и глюкагона, при отсутствии клинической симптоматики их избытка. Учитывая размеры образований, высокий риск их малигнизации, проведена корпорокаудальная резекция поджелудочной железы, спленэктомия.

Результаты динамического лабораторного исследования маркеров нейроэндокринных опухолей представлены в таблице 1.

При гистологическом исследовании описана морфологическая картина множественных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы Grade 1 и Grade 2 с позитивным иммуногистохимическим статусом рецепторов соматостатина 2А и 5 подтипов.

Данных за развитие нарушений эндо- и/или экзокринной функции поджелудочной железы после операции получено не было.

Через 6 месяцев проведено контрольное ПЭТ/КТ 68Ga-DOTA-TATE, по результатам исследования признаков местного рецидива заболевания, а также регионарного и отдаленного метастазирования опухоли не выявлено. По рекомендации онколога была инициирована терапия октреотидом пролонгированного действия 30 мг в/м 1 раз в 28 дней, которую получает до настоящего времени.

По данным МРТ головного мозга, описана МР-картина эндоселлярной микроаденомы гипофиза размерами

5х4 мм. По результатам лабораторного исследования, гормональная активность образования исключена.

Пациент продолжает ежегодное наблюдение в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. На момент последней госпитализации ухудшения течения заболеваний зарегистрировано не было. По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением, размеры аденомы без существенной динамики. Признаков мочекаменной болезни, по результатам УЗИ почек, не выявлено. Дальнейшего снижения минеральной плотности костной ткани, по данным рентгеновской денситометрии, не зарегистрировано. Результаты лабораторных исследований представлены в таблице 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье представлен клинический случай сочетания двух моногенных заболеваний (МЭН-1 и ВДКН) у одного пациента, что, учитывая их редкость, представляет научный интерес. По доступной нам информации, у данного пациента оба заболевания развились как *de novo*, особенности его развития в пре- и постнатальный период доподлинно неизвестны.

Выявленная у пациента мутация гена 21-гидроксилазы (I2spl/I2spl) в 85% случаев приводит к развитию сольтеряющей формы заболевания вследствие выраженного дефицита как глюко-, так и минералокортикоидов [16]. Примечательно, что минералокортикоидная

Таблица 2. Результаты лабораторных анализов, полученные в течение последней госпитализации
Table 2. The results of the laboratory tests obtained during the last hospitalization

	Результат пациента	Референсный интервал
17-ОН прогестерон, нмоль/л	19,92	0,6–11,8
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	2,42	2,15–2,55
ПТГ ¹ , пг/мл	62,85	15–65
Кальций в суточной моче, ммоль/сут	11,38	2,5–8
Креатинин, мкмоль/л	67	63–110
рСКФ ² , мл/мин/1,73м ²	131	
Хромогрaнин А, нг/мл	24,7	<108
ПП ³ , пг/мл	612	<800

Примечание: 1 — паратгормон, 2 — расчетная скорость клубочковой фильтрации, 3 — панкреатический полипептид.
Note: 1 — parathyroid hormone, 2 — estimated glomerular filtration rate, 3 — pancreatic polypeptide.

недостаточность у пациента была диагностирована лишь спустя 2 года после инициации заместительной гормональной терапии глюкокортикостероидами.

Клиническая картина синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа у пациента представляет классическую триаду заболевания: первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) мягкого течения с множественным вовлечением околощитовидных желез, множественные новообразования поджелудочной железы и гормонально-неактивная микроаденома гипофиза.

Множественность и асинхронность опухолевого поражения органов при синдроме МЭН-1 обуславливает высокую частоту рецидивов после оперативного лечения [17, 18], в связи с чем пациент будет нуждаться в пожизненном динамическом наблюдении с целью оценки ремиссии заболевания, а также, учитывая наличие позитивного иммуногистохимического статуса рецепторов соматостатина, получении терапии аналогами соматостатина. Данные проведенных исследований свидетельствуют в пользу эффективности такой терапевтической интервенции [19].

Хотя характерной особенностью ПГПТ в рамках МЭН-1 синдрома является его длительное бессимптомное или малосимптомное течение с мягкой степенью гиперкальциемии, степень снижения минеральной плотности костной ткани у таких пациентов как правило выше, чем у больных со спорадическими формами заболевания [20, 21]. Возможно, это связано с ранним началом заболевания. При этом восстановление данного показателя после хирургического лечения хуже [22], что создает предпосылки для обсуждения вопроса о проведении оперативного вмешательства до развития остеопороза [23]. Вместе с тем в настоящее время у пациента нет клинически манифестного ПГПТ (нормальный уровень кальция и паратгормона в сыворотке крови и отсутствие осложнений со стороны скелета и почек), что предполагает возможность консервативного наблюдения. В случае принятия решения о хирургическом лечении, пациенту необходимо удаление всех околощитовидных желез с неизбежным развитием гипопаратиреоза, который значительно ухудшает качество жизни и также сопряжен с отдаленными осложнениями с развитием мочекаменной болезни и кальцифилаксии, а также с повышением риска переломов при нормальной МПК [24–27].

Опухоли, продуцирующие панкреатический полипептид, относятся к группе нефункционирующих, т.к. не имеют клинических проявлений [28]. При этом малигнизация дуоденопанкреатических опухолей считается одной из главных причин смерти среди пациентов с МЭН-1 [29], поэтому согласно современным рекомендациям оперативное лечение показано всем пациентам с нефункционирующими опухолями размером более 20 мм [28], хотя ряд авторов рекомендует рассмотрение вопроса возможности проведения хирургического вмешательства уже при выявлении опухолей более 10 мм, в связи с тем, что риск метастазирования для них значительно превосходит таковой для опухолей меньших размеров (15–52 и 4% соответственно) [29].

Впервые представленный случай был описан в докторской диссертации Каревой М.А. При этом автор обращает внимание читателей, что наличие у пациента ВДКН могло привести к отсроченной диагностике второго моноген-

ного заболевания – МЭН-1: эпизоды неукротимой рвоты в данном случае расценивались как проявление сольтер-яющих кризов, но нельзя исключить, что могли быть связаны с развитием выраженной гиперкальциемии у пациента [30].

Хотя мы не смогли найти в литературе данные о возможной патогенетической взаимосвязи двух описанных состояний, в 2020 г. Stanley M Chen Cardenas с соавт. впервые описали больного, рожденного в близкородственном браке, у которого одновременно были диагностированы синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа, сольтер-яющая форма врожденной дисфункции коры надпочечников и синдром Элерса-Данлоса [2]. Термин синдром Элерса-Данлоса объединяет группу наследственных заболеваний соединительной ткани, обусловленных мезодермальной дисплазией, клинически проявляющихся повышенной растяжимостью кожи, гипермобильностью суставов, поражением сердца и сосудов различной степени тяжести [31]. Сочетание ВДКН и синдрома Элерса-Данлоса в англоязычной литературе известно под названием САН-Х синдрома, распространенность которого среди пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы составляет, по разным данным, от 8,5 до 15% [32, 33]. Развитие заболевания обусловлено моноаллельным присутствием делеции CYP21A2, распространяющейся на ген, кодирующий тенаксин X (TNXB), белок внеклеточного матрикса соединительной ткани [34]. При этом, согласно данным исследований, около 25% пациентов с этим синдромом имеют врожденные пороки сердца и крупных сосудов [35], в связи с чем предлагается всем пациентам с подозрением на наличие САН-Х проведение углубленного молекулярно-генетического исследования с целью верификации мутаций в гене TNXB, а также инструментального исследования для скрининга сердечной патологии [36]. У нашего пациента не было выявлено клинических признаков синдрома Эллерса-Данло или его осложнений, брак родителей, со слов пациента, не является близкородственным. Вместе с тем, несмотря на достаточно высокую распространенность САН-Х среди пациентов с ВДКН, нам не удалось найти упоминаний о нем в русскоязычной литературе, в связи с чем представляется важным обратить внимание практикующих специалистов на возможное патогенетически обусловленное сочетание ВДКН и синдрома Элерса-Данлоса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами представлен случай редкого сочетания двух наследственных заболеваний у одного пациента — ВДКН и синдрома МЭН-1. Хотя оба состояния были диагностированы по отдельности на основании клинических проявлений и лабораторных данных, их сочетание у одного пациента представляет клинический интерес. В доступной литературе нами было найдено только одно описание подобного сочетания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ 19-15-00398-П).

Конфликт интересов. Мельниченко Г.А. — заместитель главного редактора журнала «Ожирение и метаболизм».

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Участие авторов. Все указанные авторы статьи в равной степени принимали участие в подготовке статьи согласно международным

критериям авторства. 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

- Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders [updated June 15, 2023. Cited 2023 June, 16]. Available from: <https://omim.org>
- Chen Cardenas SM, El-Kaissi S, Jarad O, et al. Unusual Combination of MEN-1 and the Contiguous Gene Deletion Syndrome of CAH and Ehlers-Danlos Syndrome (CAH-X). *J Endocr Soc.* 2020;4(8). doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa077>
- Orphanet version 5.54.0 [Internet]. The portal for rare diseases and orphan drugs [updated June 15, 2023. Cited 2023 June, 16]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=652
- Dreijerink KMA, Timmers HTM, Brown M. Twenty years of menin: emerging opportunities for restoration of transcriptional regulation in MEN1. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(10):T135-T145. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0281>
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol.* 2014;386(1-2):2-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.08.002>
- Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, Vriens M. Hereditary hyperparathyroidism—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(8):867-886. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1342-7>
- Narasimhan ML, Khattab A. Genetics of congenital adrenal hyperplasia and genotype-phenotype correlation. *Fertil Steril.* 2019;111(1):24-29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.007>
- Flück CE, Miller WL. P450 oxidoreductase deficiency: a new form of congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Pediatr.* 2006;18(4):435-441. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mop.0000236395.71956.5c>
- Stocco D. The role of the StAR protein in steroidogenesis: challenges for the future. *Journal of Endocrinology.* 2000;164(3):247-253. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.1640247>
- Miller WL, White PC. A Brief History of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(6):529-545. doi: <https://doi.org/10.1159/000526468>
- Berglund A, Ornstrup MJ, Lind-Holst M, et al. Epidemiology and diagnostic trends of congenital adrenal hyperplasia in Denmark: a retrospective, population-based study. *The Lancet Regional Health - Europe.* 2023;28:100598. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100598>
- Krone N, Dhir V, Ivison HE, Artl W. Congenital adrenal hyperplasia and P450 oxidoreductase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(2). doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02740.x>
- New MI, Abraham M, Gonzalez B, et al. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2013;110(7):2611-2616. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1300057110>
- Podgórski R, Aebischer DA, Stompor M, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods. *Acta Biochim Pol.* 2018;65(1):25-33. doi: https://doi.org/10.18388/abp.2017_2343
- Auer MK, Nordenström A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. *The Lancet.* 2023;401(10372):227-244. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01330-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01330-7)
- Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Трошина Е.А. Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы у пациентов во взрослом возрасте // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* — 2016. — Т. 3. — №1. — С. 26-32. [Molashenko NV, Sazonova AI, Troshina EA. Diagnosis, treatment and preventive measures in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in patients in adulthood. *VFSnegirev Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2016;3(1):26-32. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-1-26-32>
- Niederle B, Selberherr A, Bartsch DK, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and the Pancreas: Diagnosis and Treatment of Functioning and Non-Functioning Pancreatic and Duodenal Neuroendocrine Neoplasia within the MEN1 Syndrome – An International Consensus Statement. *Neuroendocrinology.* 2021;111(7):609-630. doi: <https://doi.org/10.1159/000511791>
- Keutgen XM, Nilubol N, Agarwal S, et al. Reoperative Surgery in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Associated Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(S5):701-707. doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5467-x>
- La Salvia A, Sesti F, Grinzato C, et al. Somatostatin Analogue Therapy in MEN1-Related Pancreatic Neuroendocrine Tumors from Evidence to Clinical Practice: A Systematic Review. *Pharmaceuticals.* 2021;14(10):1039. doi: <https://doi.org/10.3390/ph14101039>
- Maragheili D, Giusti F, Marini F, Brandi ML. Bone tissue and mineral metabolism in hereditary endocrine tumors: clinical manifestations and genetic bases. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):102. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01380-1>
- Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, et al. Sporadic and MEN1-Related Primary Hyperparathyroidism: Differences in Clinical Expression and Severity. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2009;24(8):1404-1410. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.090304>
- Silva AM, Vodopivec D, Christakis I, et al. Operative intervention for primary hyperparathyroidism offers greater bone recovery in patients with sporadic disease than in those with multiple endocrine neoplasia type 1-related hyperparathyroidism. *Surgery.* 2017;161(1):107-115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.06.065>
- Marini F, Giusti F, Tonelli F, Brandi ML. When Parathyroidectomy Should Be Indicated or Postponed in Adolescents With MEN1-Related Primary Hyperparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00597>
- Gronskaja S, Melnichenko G, Rozhinskaya L, et al. A registry for patients with chronic hypoparathyroidism in Russian adults. *Endocr Connect.* 2020;9(7):627-636. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-20-0219>
- Умярова Д.Ш., Гребенникова Т.А., Тарбаева Н.В., Белая Ж.Е. Лечение тяжелого идиопатического гипопаратиреоза на примере клинического случая // *Остеопороз и остеопатии.* — 2018. — Т. 21. — №2. — С. 36-40. [Umiarova D.S., Grebennikova T.A., Tarbaeva N.V., Belaya Z.E. Treatment of severe idiopathic hypoparathyroidism: a case report. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2018;21(2):36-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo9878>
- Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Гипопаратиреоз: современное представление о заболевании и новые методы лечения // *Эндокринная хирургия.* — 2017. — Т.11. — №2. — С. 70-80. [Grebennikova TA, Belaya ZE, Melnichenko GA. Hypoparathyroidism: disease update and new methods of treatment. *Endocrine Surgery.* 2017;11(2):70-80. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/serg2017270-80>
- Гребенникова Т.А., Ларина И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Клинический случай применения терипаратида для лечения послеоперационного гипопаратиреоза с неконтролируемой гипопальциемией в сочетании с тяжелым остеопорозом // *Остеопороз и остеопатии.* — 2016. — Т. 19. — №3. — С. 37-40. [Grebennikova TA, Larina II, Belaya ZE, Rozhinskaya LY. Clinical case of teriparatide use for the treatment of postoperative hypoparathyroidism with uncontrolled hypocalcemia combined with severe osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2016;19(3):37-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2016337-40>
- Niederle B, Selberherr A, Bartsch DK, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and the Pancreas: Diagnosis and Treatment of Functioning and Non-Functioning Pancreatic and Duodenal Neuroendocrine Neoplasia within the MEN1 Syndrome – An International Consensus Statement. *Neuroendocrinology.* 2021;111(7):609-630. doi: <https://doi.org/10.1159/000511791>

29. Åkerström G, Ståhlberg P, Hellman P. Surgical management of pancreato-duodenal tumors in multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Clinics*. 2012;67:173-178. doi: [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(Sup01\)29](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(Sup01)29)
30. Карева М.А. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: эпидемиология, генетическая основа, персонализированный подход к диагностике и лечению, мониторинг соматического и репродуктивного здоровья: Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук – Москва; 2018. [Vrozhdannaya disfunkciya kory nadpocheknikov u detej: epidemiologiya, geneticheskaya osnova, personalizirovannyj podhod k diagnostike i lecheniyu, monitoring somaticheskogo i reproduktivnogo zdorov'ya. [dissertation] Moscow; 2018.(In Russ.)]
31. Ritelli M, Colombi M. Molecular Genetics and Pathogenesis of Ehlers-Danlos Syndrome and Related Connective Tissue Disorders. *Genes (Basel)*. 2020;11(5):547. doi: <https://doi.org/10.3390/genes11050547>
32. Lao Q, Brookner B, Merke DP. High-Throughput Screening for CYP21A1P-TNXA/TNXB Chimeric Genes Responsible for Ehlers-Danlos Syndrome in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2019;21(5):924-931. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.06.001>
33. Morissette R, Chen W, Perritt AF, et al. Broadening the Spectrum of Ehlers Danlos Syndrome in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):E1143-E1152. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2232>
34. Concolino P, Falhammar H. CAH-X Syndrome: Genetic and Clinical Profile. *Mol Diagn Ther*. 2022;26(3):293-300. doi: <https://doi.org/10.1007/s40291-022-00588-0>
35. Miller WL, Merke DP. Tenascin-X, Congenital Adrenal Hyperplasia, and the CAH-X Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(5):352-361. doi: <https://doi.org/10.1159/000481911>
36. Lao Q, Merke DP. Molecular genetic testing of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency should include CAH-X chimeras. *European Journal of Human Genetics*. 2021;29(7):1047-1048. doi: <https://doi.org/10.1038/s41431-021-00870-5>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Бондаренко Аксения Сергеевна [Axenia S. Bondarenko, MD];** адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0513-498X>; e-mail: axenia.bondarenko@gmail.com

Мамедова Елизавета Октаевна, к.м.н. [Elizaveta O. Mamedova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-3599>; eLibrary SPIN: 3904-6017; e-mail: lilybet@mail.ru

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

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., проф. [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Бондаренко А.С., Мамедова Е.О., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Редкий случай сочетания синдрома множественных эндокринных неоплазий и врожденной дисфункции коры надпочечников у одного пациента // Ожирение и метаболизм. — 2024. — Т. 21. — №1. — С. 79-84. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13015>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bondarenko AS, Mamedova EO, Belaya ZE, Melnichenko GA. A Rare Case of Co-occurrence of Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome and Congenital Adrenal Hyperplasia. *Obesity and metabolism*. 2024;21(1):79-84. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13015>