

Синдром множественной эндокринной неоплазии 2а типа (клинический случай)

Д.Ш. Авзалетдинова, Т.В. Моругова, И.Ю. Тарханова, И.В. Моругова

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия
hyppocrat@mail.ru

Аннотация

Медулярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) является агрессивно протекающей опухолью, исходящей из кальцитонинсекретирующих парафолликулярных клеток и составляющей 5–7% в структуре злокачественных новообразований щитовидной железы. МРЩЖ может быть спорадическим или семейным. В 1961 г. J.N. Sipple описал несколько родственников с МРЩЖ, феохромоцитомой и гиперпаратиреозом (синдром множественной эндокринной неоплазии 2а типа – МЭН-2А). Современная диагностика синдрома МЭН-2А основана на обнаружении генетических маркеров, ответственных за дефект в RET-протоонкогене. Возможность проведения такого исследования в большинстве медицинских учреждений ограничена и экономически нецелесообразна. Диагноз синдрома МЭН-2А чаще всего основывается на клинических и анамнестических данных. В этой связи целесообразно описание клинических случаев заболевания с анализом тактических и диагностических ошибок. Приводим собственное клиническое наблюдение.

Ключевые слова: синдром МЭН-2А, феохромоцитома, медулярный рак щитовидной железы, мутация гена *RET*, гиперпаратиреоз.

Для цитирования: Авзалетдинова Д.Ш., Моругова Т.В., Тарханова И.Ю., Моругова И.В. Синдром множественной эндокринной неоплазии 2а типа (клинический случай). FOCUS Эндокринология. 2021; 4: 26–30. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0046

Syndrome of multiple endocrine neoplasia type 2a (case report)

Diana Sh. Avzaletdinova, Tatiana V. Morugova, Inna Yu. Tarhanova, Irina V. Morugova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia
hyppocrat@mail.ru

Abstract

Medullary thyroid cancer (MTC) is an aggressive tumor that originates from the calcitonin secreting parafollicular cells and makes up 5–7% of the structure of malignant neoplasms of the thyroid gland. MTC can be sporadic or familial. In 1961 g. J.N. Sipple described several relatives with medullary thyroid cancer, pheochromocytoma and hyperparathyroidism (syndrome of multiple endocrine neoplasia type 2a – MEN-2A). Diagnosis of MEN-2A is confirmed by revealing of genetic markers causing defects in RET-proto-oncogene. The possibility of such investigation is limited and not economically reasonable in most of medical institutions. MEN-2A syndrome diagnostics is most often based on clinical and anamnestic data. The following observation is presented.

Key words: syndrome Sipple, pheochromocytoma, medullary thyroid cancer, RET mutations, hyperparathyreosis

For citation: Avzaletdinova D.Sh., Morugova T.V., Tarhanova I. Yu., Morugova I.V. Syndrome of multiple endocrine neoplasia type 2a (case report). FOCUS Endocrinology. 2021; 4: 26–30. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0046

Под термином «синдром множественных эндокринных неоплазий» (МЭН) объединены заболевания, при которых выявляются опухоли нейроэктодермального происхождения и/или гиперплазии (диффузные, узелковые) в двух и более эндокринных органах.

Синдромы МЭН классифицируют по основным клиническим проявлениям, обусловленным нарушениями секреции гормонов в зависимости от локализации гиперплазии или опухоли эндокринных желез. Выделяют МЭН-1 (синдром Вермера), включающий первичный гиперпаратиреоз, опухоли аденогипофиза, надпочечников, заболевания щитовидной железы, кроме медулярной карциномы, опухоли из островковых клеток. Причиной МЭН-1 являются мутации в гене онкосупрессора менина, который расположен на длинном плече хромосомы 11 (11q13) [1].

Обязательным компонентом МЭН-2 является медулярный рак щитовидной железы (МРЩЖ). Все большее внимание клиницистов привлекает к себе множественная эндокринная неоплазия 2а типа (МЭН-2А, синдром Сиппла) – аутосомно-доминантно наследуемое сочетани-

е МРЩЖ, феохромоцитомы и гиперпаратиреоза [2]. Распространенность МЭН-2А составляет от 1:42 тыс. до 1:80 тыс., по данным разных авторов [3, 4].

В 1961 г. J.N. Sipple описал несколько родственников с МРЩЖ, феохромоцитомой и гиперпаратиреозом, высказав предположение о наследственном характере этих патологических изменений. Первичной манифестацией синдрома МЭН-2А в 97–100% случаев является МРЩЖ, при этом у большинства больных он является мультицентричным [5]. МРЩЖ происходит из кальцитонинсекретирующих парафолликулярных клеток (С-клеток) щитовидной железы и является наиболее агрессивным среди дифференцированных карцином щитовидной железы [6]. Второй по частоте опухолью при МЭН-2А является феохромоцитома, которая выявляется у 60–75% больных, причем в 82% наблюдений отмечено двустороннее поражение надпочечников, у 15–30% носителей развивается первичный гиперпаратиреоз [7, 8].

Развитие синдрома МЭН-2 связано с мутациями RET-протоонкогена (англ. rearranged during transfection),

который локализован на хромосоме 10 и кодирует поверхностный мембранный гликопротеид, относящийся к семейству рецептора тирозинкиназы, играющей роль в развитии ганглионарной пластинки и ее производных. Ген функционирует в тканях человека, являющихся производными нервного гребешка (парафолликулярные клетки щитовидной железы, медуллярная часть надпочечников и симпатические ганглии) [1]. При МЭН-2А выявляются миссенс-мутации, приводящие к замене аминокислот в экзонах экстрацеллюлярного домена кодируемого белка. Мутации RET-протоонкогена приводят к его активации, что, в свою очередь, обуславливает активацию клеточного роста, которая может закончиться опухолевой трансформацией. Современная диагностика синдрома МЭН-2 основана на обнаружении генетических маркеров, затрагивающих цистеиновый остаток в экзоне 10 (кодоны 609, 611, 618 и 620) и в экзоне 11 (кодон 634) [9].

Возможность проведения генетических исследований в большинстве клинических учреждений ограничена и экономически нецелесообразна [10]. В связи с этим большое значение имеет определение фенотипических признаков наследственных заболеваний. Диагноз МЭН-синдрома чаще всего основывается на сочетании клинических и анамнестических данных. Поэтому представляется целесообразным описание клинических случаев МЭН-синдрома с анализом тактических и диагностических ошибок и трудностей.

В данной работе мы приводим собственное клиническое наблюдение.

Клинический случай

Больная К., 63 года. В возрасте 24 лет стала отмечать повышение артериального давления (АД), проводимая гипотензивная терапия – без эффекта. Приступы возникали внезапно, без видимой причины, сопровождались учащенным сердцебиением, чувством страха, полиурией, повышением АД до 260/130 мм рт. ст., побледнением кожных покровов, купировались самостоятельно. В 1986 г. (в 29 лет) при проведении рентгенографического исследования с контрастированием выявлена опухоль правого надпочечника. Выполнена органосохраняющая операция, по данным гистологического заключения – феохромоцитома. Состояние пациентки улучшилось, гипертонические кризы прекратились.

В 1996 г. (в 39 лет) диагностирован узловой зоб. Пункционная биопсия не проводилась. В 1999 г. (в 42 года) выполнена правосторонняя гемитиреоидэктомия, гистологически – медуллярный рак. Проведена лучевая терапия 50 Грей на область щитовидной железы. В дальнейшем мониторинг уровня кальцитонина не проводился. В послеоперационном периоде получала заместительную терапию Левотироксином, которую продолжает на данный момент.

В 2001 г. (в 44 года) при проведении компьютерной томографии обнаружены опухоли обоих надпочечников с неуточненной гормональной активностью. Выполнена двусторонняя адреналэктомия (гистологических данных нет), назначена заместительная терапия (кортизона

ацетат, гидрокортизон, флудрокортизон). В этом же году диагностирован сахарный диабет 2-го типа, назначена пероральная сахароснижающая терапия.

С 2011 г. приступы повышения АД возобновились, на предмет эндокринной гипертензии не обследовалась.

В январе 2014 г. впервые диагностировано повышение уровня кальцитонина (234 пг/мл, при норме до 14 пг/мл).

В сентябре 2015 г. находилась на стационарном лечении в Эндокринологическом научном центре (ФГБУ ЭНЦ РАМН) с подозрением на рецидив МРЩЖ и рецидив феохромоцитомы. В ходе обследования данных, подтверждающих рецидив феохромоцитомы, не получено, уровень метилированных катехоламинов – в пределах нормы, по результатам мультисрезовой компьютерной томографии (МСКТ) забрюшинного пространства объемных образований не обнаружено. Подтвержден рецидив МРЩЖ (по данным пункционной биопсии, категория VI по Bethesda Thyroid Classification, 2009, кальцитонин 69,6 пг/мл при норме до 5,5 пг/мл).

Получены данные о развитии у пациентки первичного гиперпаратиреоза, объемного образования правой нижней околощитовидной железы (паратгормон – 72,6 пг/мл, при норме 15–65 пг/мл).

Проведена гемитиреоидэктомия слева, удаление центральной клетчатки с лимфатическими узлами. По данным морфологического исследования послеоперационного материала щитовидной железы: в левой доле неинкапсулированный МРЩЖ без достоверных признаков инвазии; признаков инвазивного роста в центральной клетчатке не выявлено. Рекомендовано проведение генетического анализа крови (RET) для определения мутации, определение уровня кальцитонина через 6 мес.

С марта 2016 г. вновь зарегистрировано повышение уровня кальцитонина крови – 86,7 пг/мл (при норме до 5,5 пг/мл), в мае 2016 г. пациентка была госпитализирована в ФГБУ ЭНЦ РАМН с подозрением на рецидив МРЩЖ.

Согласно клиническим рекомендациям, при умеренном повышении уровня базального кальцитонина (менее 100 пг/мл), показано определение стимулированного уровня кальцитонина [11]. Уровень кальцитонина более 100 пг/мл, базальный или стимулированный, является подозрительным на наличие МРЩЖ. Проба с определением уровня стимулированного кальцитонина проводится в стационаре. В положении пациента лежа, натошак, внутривенно болюсно вводят глюконат кальция из расчета 2,5 мг (0,27 мл 10% раствора) глюконата кальция. При массе тела пациента более 70 кг вводят 20 мл 10% раствора глюконата кальция. Стимулированный уровень кальцитонина определяют через 5 мин после введения раствора.

У данной пациентки рецидив был подтвержден в ходе обследования: базальный уровень кальцитонина крови – 42,9 пг/мл (при норме до 5,5 пг/мл), с повышением через 5 мин после введения глюконата кальция до 1480 пг/мл. Результат пункционной биопсии лимфоузлов бокового треугольника шеи со смывом на кальцитонин: кальцитонин в смыве более 2000 пг/мл, цитологически – метастаз

медуллярного рака. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) и МСКТ визуализировались измененные лимфоузлы справа в боковом треугольнике шеи, интенсивно накапливающие контрастное вещество. В октябре 2016 г. произведена боковая лимфаденэктомия справа, гистологически – метастаз МРЩЖ в лимфатический узел правого бокового треугольника шеи.

В 2017 г. у пациентки появились жалобы на боли в правом плечевом суставе, иррадиирующие в правую лопатку и кисть, боль в шейном отделе позвоночника, слабость, госпитализирована в ФГБУ ЭНЦ РАМН. При обследовании выявлено повышение как базального (83,8 пг/мл, при норме до 5,5 пг/мл), так и стимулированного уровня кальцитонина (3010 пг/мл и 2220 пг/мл через 2 и 5 мин после введения глюконата кальция соответственно).

На фоне постоянного приема нативных форм витамина D (Аквадетрим 30 капель в неделю) показатели паратгормона, общего и ионизированного кальция крови в пределах референсных значений, данных за гиперпаратиреоз нет.

По данным УЗИ в проекции ложа правой доли щитовидной железы визуализируются неоднородные гипозоногенные образования с четкими, местами бугристыми контурами, в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) – аваскулярные, размерами в верхней трети 0,41×0,38×0,5 см, в средней трети – 0,43×0,42×1,23 см. Данные образования были расценены как фрагменты культуры щитовидной железы, либо гиперплазированные образования паращитовидной железы. Справа в средней трети югулярной области определяется лимфоузел пониженной эхогенности с четкими контурами диаметром 0,5 см, при ЦДК-режиме васкуляризация не усилена.

По данным МСКТ шеи, визуализируется остаточная ткань щитовидной железы паратрахеально справа, а также гиперконтрастная структура позади ткани щитовидной железы (паращитовидная железа?) и гиперконтрастный лимфоузел паратрахеально справа с нижней трети шеи.

При диагностическом поиске (МРТ головного мозга, УЗИ органов брюшной полости, МСКТ средостения) отдаленные метастазы МРЩЖ не выявлены.

Учитывая стабильно высокий уровень базального кальцитонина крови, его вираж до 3010 пг/мл на 2-й минуте проведения пробы с глюконатом кальция, визуализацию гиперконтрастного лимфоузла паратрахеально справа в нижней трети шеи по данным МСКТ, по-видимому, имеет место метастатическое поражение регионарных лимфоузлов.

Поскольку выделить пораженный лимфоузел не представляется возможным ввиду того, что вследствие множественных оперативных вмешательств в области шеи сформировались обширные рубцовые ткани, было принято решение воздержаться от оперативного лечения.

Больная X, 41 год (дочь больной К.). Впервые в 2004 г. во время беременности отметила эпизоды внезапного повышения АД, сопровождающиеся сердцебиением, болью в груди, головной болью, бледностью кожных покровов, беспокойным состоянием, страхом смерти, заканчивающиеся обильным мочеиспусканием светлой

мочой. После родоразрешения (путем кесарева сечения) было проведено УЗИ брюшной полости: выявлены образования в обоих надпочечниках (со слов пациентки, медицинская документация не предоставлена). Клинически заподозрена феохромоцитома, выполнена правосторонняя адреналэктомия (по данным гистологического исследования – феохромоцитома). После операции динамически не обследовалась, эндокринологом по месту жительства не наблюдалась. В 2011 г. вновь отметила повышение АД до 160/100 мм рт. ст., купировала самостоятельно гипотензивными препаратами. В 2013 г. диагностировано объемное образование левого надпочечника, выполнена левосторонняя адреналэктомия (гистологически – феохромоцитома). В раннем послеоперационном периоде назначена заместительная терапия препаратами глюкокортикоидного (Кортеф) и минералокортикоидного (Кортинефф) ряда.

В январе 2015 г. пациентка поступила в терапевтическое отделение 1-й Клиники БГМУ для коррекции заместительной терапии. Учитывая наличие в анамнезе двусторонней феохромоцитомы, отягощенной наследственности по феохромоцитоме и МРЩЖ, был заподозрен МЭН-2А синдром. При объективном исследовании щитовидной железы в правой доле пальпировался узел диаметром 1 см. По данным УЗИ щитовидной железы, в правой доле определялось образование размерами 9,5×9,2×11,7 мм, в левой – два образования размерами 8,2×6,7 мм и 7×7 мм, с обеих сторон увеличенные единичные югулярные и подчелюстные лимфоузлы. Уровень кальцитонина составил 484 пг/мл (при норме до 14 пг/мл). Для верификации диагноза пациентка была направлена в ФГБУ ЭНЦ РАМН.

При обследовании в ФГБУ ЭНЦ РАМН в апреле 2015 г., по данным МСКТ органов забрюшинного пространства, выявлено мягкотканное образование в зоне оперативного вмешательства слева, размерами 1,0×2,0 см, плотностью 35 ед. НУ. Результаты исследования суточной мочи на метилированные катехоламины: метанефрин – 675,5 мкг/сут (референсные значения 25–312 мкг/сут), норметанефрин – 255,5 мкг/сут (референсные значения 35–445 мкг/сут).

По данным УЗИ щитовидной железы, в левой доле определяется гипозоногенное однородное гиперваскулярное образование с четкими ровными контурами размерами 1,0×0,6×0,6 см, позади него – гипозоногенное неоднородное образование без четких границ размерами 0,5×0,6×0,4 см, в боковом треугольнике шеи определяется увеличенный лимфоузел. Проведена пункционная биопсия, выявлено злокачественное новообразование щитовидной железы, подозрительное в отношении С-клеточного происхождения (категория IV по Bethesda Thyroid Classification, 2009), T1N1bMx. Уровень кальцитонина – 484 пг/мл (референсные пределы 0,0–5,5 пг/мл).

Учитывая отягощенный, в том числе наследственный, анамнез пациентки, клинически заподозрен синдром Сиппла (МЭН-2А). Был сдан генетический анализ крови на RET-протоонкоген, 10, 11, 13, 14, 15 экзоны и прилежащие к экзонам фрагменты интронов (минимум 20 пар нуклеотидов): выявлена гетерозиготная мутация

p.C634R. Рекомендовано проведение генетического исследования близких родственников, направленное на выявление гетерозиготной мутации p.C634R. У сына пациентки патологически значимых изменений нуклеотидной последовательности в 11 экзоне гена *RET* не выявлено.

В июле 2015 г. в ФГБУ ЭНЦ РАМН выполнены футлярно-фасциальная диссекция клетчатки и лимфоузлов левого бокового треугольника шеи, экстрафасциальная тиреоидэктомия, центральная лимфаденэктомия. В послеоперационном периоде уровень кальцитонина нормализовался – 1,4 пг/мл (при норме до 5 пг/мл). Рекомендовано плановое оперативное вмешательство по поводу рецидива феохромоцитомы слева после подготовки α -адреноблокаторами (доксазозин).

Гистологическое исследование макропрепарата щитовидной железы: в обеих долях обнаружены множественные очаги МРЩЖ с участками из веретенновидных клеток, с широкой эозинофильной цитоплазмой, очагами фолликулоподобного строения. Некоторые очаги инкапсулированные, остальные – с инфильтрирующим ростом. Все указанные участки расположены в толще доли без признаков инвазивного роста за пределы капсулы долей.

Также выявлен участок инкапсулированного папиллярного рака щитовидной железы с единичными псаммомными тельцами, склерозом стромы, кистозной дегенерацией.

В паратрахеальной жировой клетчатке и клетчатке из бокового треугольника шеи в 6 лимфоузлах из 16 обнаружены метастазы МРЩЖ, а также фрагменты тимуса.

В 2016 г. при плановом обследовании в ФГБУ ЭНЦ РАМН рецидив феохромоцитомы исключен (по данным УЗИ надпочечников и МСКТ забрюшинного пространства, надпочечники не визуализируются, двукратно исследован уровень метилированных катехоламинов в суточной моче – в норме), прием доксазозина отменен.

В этом же году появились жалобы на сердцебиение, потливость, эпизоды внезапного повышения АД до 190/100 мм рт. ст., которые сопровождались жжением за грудиной, потливостью, головной болью, бледностью кожи, дрожью в теле, слабостью, приступы завершались самостоятельно, что сопровождалось выделением большого количества мочи. Также отмечались жалобы на похудание (на 10 кг за 2 мес) и слабость.

Пациентка была госпитализирована в ФГБУ ЭНЦ РАМН, при обследовании выявлен повышенный уровень метанефринов в суточной моче (368,97 мкг/сут при норме 25–312 мкг/сут), в связи с чем было рекомендовано проведение скинтиграфии с метайодбензилгуанидином.

Уровень паратгормона, общего и ионизированного кальция в пределах нормы, в связи с чем гиперпаратиреоз был исключен.

В 2017 г. сохраняется повышенный уровень метанефринов в суточной моче (669,76 мкг/сут, при норме 25–312 мкг/сут), повышается также уровень норметанефринов (505,68 мкг/сут, при норме 35–445 мкг/сут), но, по данным скинтиграфии с метайодбензилгуанидином,

сцинтиграфических признаков гормонально-активных образований с повышенной адренергической активностью не выявлено. Впервые после тиреоидэктомии от 2015 г. повышается базальный уровень кальцитонина крови (11,9 пг/мл и 6,3 пг/мл, при норме до 5,5 нг/мл), но при проведении стимуляционного теста повышения кальцитонина крови более 100 пг/мл не зарегистрировано.

В январе 2018 г. пациентка перенесла внебольничную вирусно-бактериальную правостороннюю полисегментарную пневмонию тяжелой степени тяжести, с исходом в фиброз, лечилась в стационаре.

На данный момент пациентке 41 год. В течение последних трех лет активных жалоб нет. Социально адаптирована, работает, активно занимается спортом (плавание три раза в неделю, горные лыжи). Получает заместительную терапию: Кортэф 15 мг/сут (10 мг утром и 5 мг в 17 ч), Кортинеф 0,025 мг/сут, Левотироксин 125 мкг/сут.

Заключение

Данные литературы и приведенное наблюдение свидетельствуют о трудностях диагностики МЭН-2А-синдрома. Поздняя его диагностика у первой пациентки объясняется редкостью патологии, отсутствием современных методов диагностики в прежние годы и осторожности врачей в отношении МЭН-2А-синдрома, а также нетипичной манифестацией заболевания с феохромоцитомы, а не с МРЩЖ [12]. Феохромоцитома диагностирована поздно – спустя 5 лет после появления симпатоадреналовых кризов.

При этом сам диагноз МЭН-2А-синдрома был выставлен уже ретроспективно в 2015 г., после того как МЭН-2А-синдром был диагностирован у ее дочери. А рецидив МРЩЖ в 2015 г. был выявлен после прицельного обследования с учетом возможности его развития в рамках МЭН-2А-синдрома.

У ее дочери МЭН-2А-синдром также манифестировал с феохромоцитомы, что не вполне характерно для данной патологии. Несмотря на это, двусторонняя локализация феохромоцитомы сама по себе, а тем более в сочетании с семейным анамнезом, должна была послужить основанием для того, чтобы заподозрить наследственный характер заболевания и направить пациентку на молекулярно-генетическое обследование. С момента диагностики двусторонней феохромоцитомы до диагностики МЭН-2А прошло 2 года, когда появились клинические данные, подтверждающие МРЩЖ. Таким образом, рак щитовидной железы был выявлен уже на поздней стадии, что потребовало радикального оперативного вмешательства.

Интересно отметить, что у дочери МРЩЖ сочетался с папиллярным раком щитовидной железы.

Прогноз при синдроме МЭН-2А определяется такими заболеваниями, как МРЩЖ и феохромоцитома. При раннем выявлении МЭН-2А-синдрома и оперативном лечении прогноз относительно благоприятный.

Очень редко встречаются семьи с классическими признаками МЭН-2А и без доказанной *RET*-мутации. При от-

сутствии аутосомно-доминантного типа наследования или RET-мутации для постановки диагноза необходимо наличие как минимум двух классических компонентов МЭН-2А. При наличии RET-мутации и отсутствии каких-либо клинических признаков необходимо предупредить пациента о риске их появления. Поэтому при выявлении в семье мутации RET необходимо внедрять в практику «профилактическую тиреоидэктомию» и предложить проведение генетического исследования всем родственникам 1-й линии носителя мутации [11]. Учитывая возможность рецидивирования опухолей, пациенты до конца жизни должны быть под динамическим наблюдением.

При генетически обусловленных формах феохромоцитомы каждая нейроэндокринная клетка обладает потенциалом для развития опухоли. Это диктует необходимость обследования пациентов после первичной опера-

ции по поводу феохромоцитомы (ежегодное определение экскреции метилированных катехоламинов).

Для пациентов с синдромом МЭН-2А вероятность передачи мутации в гене *RET* потомкам составляет 50%. Для супружеских пар, где один из супругов болен МЭН-2А, выходом может быть предимплантационное генетическое тестирование на моногенные заболевания (Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disorders – PGT-M в комбинации с вспомогательными репродуктивными технологиями. Данное тестирование помогает избежать использования для имплантации эмбрионов, несущих мутацию в гене *RET*.

В Европе PGT-M в отношении МЭН-2А впервые проведено у датской супружеской пары, в которой отец болен МЭН-2А, в результате процедуры в 2017 г. и в 2019 г. родились здоровые дети [13].

Литература / References

- Смирнов В.В., Мирошниченко С.А. Множественные эндокринные неоплазии у детей и подростков. *Лечащий врач*. 2018; 3: 25–31. [Smirnov V.V., Miroshnichenko S.A. Mnozhestvennyye endokrinnyye neoplazii u detei i podrostkov. *Lechashchii vrach*. 2018; 3: 25–31 (in Russian)].
- Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г. и др. Феохромоцитома/параганглиома: клинико-генетические аспекты. *Проблемы эндокринологии*. 2013; 59 (3): 19–26. [Yukina M.Yu., Troshina E.A., Bel'tsevich D.G. et al. Feokhromotsitoma/paragan glioma: kliniko-geneticheskie aspekty. *Problemy endokrinologii*. 2013; 59 (3): 19–26 (in Russian)].
- Mathiesen JS, Kroustrup JP, Vestergaard P et al. Incidence and prevalence of multiple endocrine neoplasia 2A in Denmark 1901-2014: a nationwide study. *Clin Epidemiol* 2018; 10: 1479–87. DOI: 10.2147/CLEPS174606
- Opsahl EM, Brauckhoff M, Schlichting E et al. A nationwide study of multiple endocrine neoplasia type 2a in norway: predictive and prognostic factors for the clinical course of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2016; 26: 1225–38. DOI: 10.1089/thy.2015.0673
- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (12): 5658–71.
- Газизова Д.О., Бельцевич Д.Г. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения медуллярного рака щитовидной железы. *Эндокринная хирургия*. 2013; 3: 4–21. [Gazizova D.O., Beltsevich D.G. Sovremennyi vzglyad na problemu diagnostiki i lecheniia medullarnogo raka shchitovidnoi zhelezy. *Endokrinnaia khirurgiia*. 2013; 3: 4–21 (in Russian)].
- Юкина М.Ю., Гончаров Н.П., Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А. Множественная эндокринная неоплазия 2-го типа. *Проблемы эндокринологии*. 2011; 6: 21–6. [Yukina M.Yu., Goncharov N.P., Bel'tsevich D.G., Troshina E.A. Mnozhestvennaya endokrinnaia neoplaziia 2-go tipa. *Problemy endokrinologii*. 2011; 6: 21–6 (in Russian)].
- Бельцевич Д.Г., Герасименко О.А., Фадеев В.В. и др. По материалам клинических рекомендаций Американской тиреоидологической ассоциации по медуллярному раку щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2009; 5 (3): 3–6. [Bel'tsevich D.G., Gerasimenko O.A., Fadeev V.V. i dr. Po materialam klinicheskikh rekomendatsii Amerikanskoj tireoidologicheskoi assotsiatsii po medullarnomu raku shchitovidnoi zhelezy. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2009; 5 (3): 3–6 (in Russian)].
- Kloos RS, Eng CH, Evans DB et al. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009; 19 (6): 565–12.
- Сергийко С.В., Привалов В.А. Синдром множественной эндокринной неоплазии 2а типа в трех поколениях одной семьи. *Эндокринная хирургия*. 2015; 9 (3): 49–52. [Sergiiiko S.V., Privalov V.A. Sindrom mnozhestvennoi endokrinnoi neoplazii 2a tipa v trekh pokoleniakh odnoi sem'i. *Endokrinnaia khirurgiia*. 2015; 9 (3): 49–52 (in Russian)].
- Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы. Национальные клинические рекомендации. *Опухоли головы и шеи*. 2013; 4: 36–45. [Diagnostika i lechenie medullarnogo raka shchitovidnoi zhelezy. *Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. Opukholi golovy i shei*. 2013; 4: 36–45 (in Russian)].
- Демидова Т.Ю., Кушкочев Ю.С. Синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа. *РМЖ*. 2018; 11 (II): 116–21. [Demidova T.Yu., Kishkovich Yu.S. Sindrom mnozhestvennykh endokrinnykh neoplazii 2-go tipa. *RMZh*. 2018; 11 (II): 116–21 (in Russian)].
- Würgler Hansen A, Sønderberg Roos LK, Løssl K et al. Preimplantation Genetic Testing of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 572151. DOI: 10.3389/fendo.2020.572151. PMID: 33178136; PMCID: PMC7592389.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Авзалетдинова Диана Шамилевна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии, БГМУ. E-mail: hypocrat@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1590-6433; Scopus ID: 8317662600

Diana Sh. Avzaletdinova – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: hypocrat@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1590-6433; Scopus ID: 8317662600

Моругова Татьяна Вячеславовна – проф. д-р мед. наук, зав. каф. эндокринологии, БГМУ. E-mail: tmorugova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7405-486X; Scopus ID: 6602710024

Tatiana V. Morugova – Full Prof., D. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: tmorugova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7405-486X; Scopus ID: 6602710024

Тарханова Инна Юрьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. эндокринологии, БГМУ
Inna I. Tarhanova – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University

Моругова Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доцент каф. эндокринологии, БГМУ
Irina V. Morugova – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.10.2021