



Клиническое наблюдение

Рецидив аденомы гипофиза с изменением гормональной активности у пациентки с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа

Рожинская Л.Я.¹ • Хандаева П.М.¹ • Луценко А.С.¹ • Лапшина А.М.¹ • Григорьев А.Ю.¹ • Арапова С.Д.¹ • Белая Ж.Е.¹ • Мельниченко Г.А.¹

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН1, синдром Вермера) относится к группе гетерогенных наследственных заболеваний, его патогенез заключается в гиперплазии или опухолевой трансформации нескольких эндокринных желез. Этот синдром характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, высокой пенетрантностью и равной распространенностью среди мужчин и женщин. Распространенность МЭН1 составляет 1:100 тыс. населения. Особенностью представленного клинического случая стали рецидив и трансформация опухоли гипофиза: из секретирующей пролактин в смешанную с отдельными

компартаментами секретирующей пролактин и адренкортикотропный гормон у пациентки с семейной формой синдрома МЭН1; с вовлечением в патологический процесс поджелудочной, околощитовидных желез и гипофиза и синхронным развитием подобных опухолей (за исключением кортикотропиномы) у ее брата. Описанный клинический случай иллюстрирует необходимость комплексного наблюдения пациентов с МЭН1 на протяжении всей жизни для своевременного выявления новообразований и адекватного лечения.

Ключевые слова: синдром Вермера, трансформация аденомы, гипофиз, синдром

множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, пролактинома, кортикотропинома, болезнь Иценко – Кушинга

Для цитирования: Рожинская ЛЯ, Хандаева ПМ, Луценко АС, Лапшина АМ, Григорьев АЮ, Арапова СД, Белая ЖЕ, Мельниченко ГА. Рецидив аденомы гипофиза с изменением гормональной активности у пациентки с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа. Альманах клинической медицины. 2018;46(3):270–5. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-270-275.

Поступила 23.01.2018;
принята к публикации 28.02.2018

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН1) – редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, при котором преимущественно образуются нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, околощитовидных желез и аденомы гипофиза. Распространенность МЭН1 составляет 1 случай на 100 000 человек [1].

Наиболее часто причиной заболевания становится мутация гена *MEN1*, расположенного на длинном плече 11-й хромосомы (11q13). *MEN1* кодирует 610-аминокислотный белок менин, обладающий свойствами супрессора опухолевого роста, однако точный механизм, при котором аномалии в менине приводят к эндокринным опухолям, до конца не изучен [2, 3].

Морфогенетическая основа всех синдромов МЭН – мутация в зародышевой полипотентной

клетке, служащей источником диффузной нейроэндокринной системы, клетки которой расщеплены в различных органах и тканях, секретирующих регуляторные пептиды, тем самым объединяя их в диффузную нейроэндокринную систему. Эта система состоит из клеток аденогипофиза, паратироцитов, С-клеток щитовидной железы, клеток мозгового вещества надпочечников и экстра-адреналовой хромаффинной ткани, островков Лангерганса, а также желудочно-кишечного и дыхательного трактов [4]. Клиническая картина синдрома МЭН1 очень разнообразна у пациентов даже внутри одной семьи как по сочетанию пораженных органов, так и по дебюту и тяжести заболевания. Согласно данным литературы, частота встречаемости тех или иных сочетаний поражений эндокринных желез и других органов при МЭН1 значительно варьирует, что может зависеть от медицинского



профиля научного учреждения, публикующего свои результаты. По данным G. Píecha и соавт., опухоли или гиперплазия околощитовидных желез наблюдались у 90% пациентов, энтеропанкреатические опухоли (чаще гастриномы) – у 60%, аденомы гипофиза – у 40% [5]. В исследовании Л.Г. Ростомьян и соавт. у 100% из 62 пациентов с МЭН1 диагностирован первичный гиперпаратиреоз, у 60% – аденомы гипофиза, среди которых преобладали пролактиномы. У 40% выявлены энтеропанкреатические новообразования, преимущественно опухоли поджелудочной железы. Кроме того, у 30% пациентов были выявлены опухоли надпочечников [6].

До настоящего времени диагностика синдрома МЭН1 представляет определенные трудности для практических врачей: поздно выявляются разные его компоненты, далеко не всех больных направляют на генетическое исследование, пациентам несвоевременно начинают лечение. Заподозрить МЭН1 и провести соответствующую диагностику необходимо в следующих случаях:

- у каждого пациента, имеющего в анамнезе сочетание минимум двух новообразований, характерных для этого заболевания (энтеропанкреатические опухоли, гиперпаратиреоз, аденомы гипофиза), или в семейном анамнезе – наличие опухолей эндокринных желез;
- у пациентов с дебютом опухолей указанной локализации до 40 лет; с сочетанием нейроэндокринных опухолей и гиперкальциемии [7].

Целью этой публикации было представление семейного генетически доказанного случая синдрома МЭН1 с множественными поражениями эндокринных желез, которые последовательно развивались в течение более 25 лет, с уникальной рецидивной трансформацией пролактиномы, оперированной и медикаментозно вылеченной, в двойную секретирующую пролактин и адренокортикотропный гормон (АКТГ) аденому гипофиза с отдельными компартаментами.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ф., 1970 г.р., впервые обратилась за медицинской помощью в 1990 г. по месту жительства с жалобой на отсутствие менструации. После обследования установлен диагноз пролактинсекретирующей эндоселлярной аденомы гипофиза, проводимое консервативное лечение агонистами дофамина было неэффективно. В октябре 1990 г. (в 20 лет) проведена трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия. В гистологическом заключении: аденома гипофиза. Исследуемые препараты не сохранены, иммуногистохимическое исследование не проводилось. После

Рожинская Людмила Яковлевна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий¹

Хандаева Патимат Магомедовна – науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий¹
 ✉ 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (906) 713 11 91.
 E-mail: pati_khandaeva@mail.ru

Луценко Александр Сергеевич – науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий¹

Лапшина Анастасия Михайловна – канд. мед. наук, врач-патологоанатом отделения фундаментальной патоморфологии¹

Григорьев Андрей Юрьевич – д-р мед. наук, заведующий нейрохирургическим отделением¹

Арапова Светлана Дмитриевна – вед. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий¹

Белая Жанна Евгеньевна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр., заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий¹

Мельниченко Галина Афанасьевна – академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор Института клинической эндокринологии, заместитель директора¹

оперативного лечения нормализации уровня пролактина не наблюдалось, в связи с чем возобновлена терапия агонистами дофамина (сначала бромокриптин 2,5 мг) с нормализацией уровня пролактина до 368,3 МЕ/л и восстановлением менструальной функции. В 2000 г. – беременность, закончившаяся самопроизвольным выкидышем, в дальнейшем вторичное бесплодие с сохранением менструального цикла. Прием бромокриптина продолжала до 2016 г., затем принимала каберголин до 5 мг в неделю при нормальном уровне пролактина, сохраненном все годы менструальном цикле и отсутствии опухолевых изменений на магнитно-резонансной томографии (МРТ).

В октябре 2000 г. госпитализирована с острым желудочно-кишечным кровотечением, выявлена гастринпродуцирующая опухоль поджелудочной железы с метастазами в регионарные лимфатические узлы, а также мелкие опухоли в области селезенки и карциноид в области брыжейки – диагностирован синдром Золлингера – Эллисона. Проведена дистальная резекция поджелудочной железы, спленэктомия, резекция $\frac{2}{3}$ желудка с формированием конце-бокового гастродуоденоанастомоза. Послеоперационный период осложнился развитием альвеолярного отека легких и желудочно-кишечным кровотечением из острых язв культи желудка, в связи с чем была выполнена экстирпация культи желудка с созданием эзофагоэнтероанастомоза «конец в бок» на выключенной по Ру петле, осложнившаяся несостоятельностью анастомоза (релапаротомия, формирование концевой энтеростомы). В марте 2011 г. наложен реконструктивно-восстановительный эзофагоэнтероанастомоз. Большая наблюдалась у эндокринолога по месту жительства, периодически проходила обследование в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

В 2009 г. пациентка впервые направлена в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России для обследования. В ходе госпитализации выявлено повышение уровня кальция, при проведении ультразвукового исследования обнаружены множественные образования околощитовидных желез. Выявлены также нефролитиаз и остеопороз смешанного генеза без переломов. Установлен диагноз: костно-висцеральная форма первичного гиперпаратиреоза. Проведена тотальная паратиреоидэктомия с подсадкой двух фрагментов правой нижней околощитовидной железы в мышцу предплечья, после чего была достигнута нормализация уровня паратиреоидного гормона и развилась гипокальциемия, компенсированная приемом альфакальцидола и препаратов кальция. В связи с тем что у пациентки имелся анамнез нескольких новообразований, а кроме того, аналогичные заболевания были

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

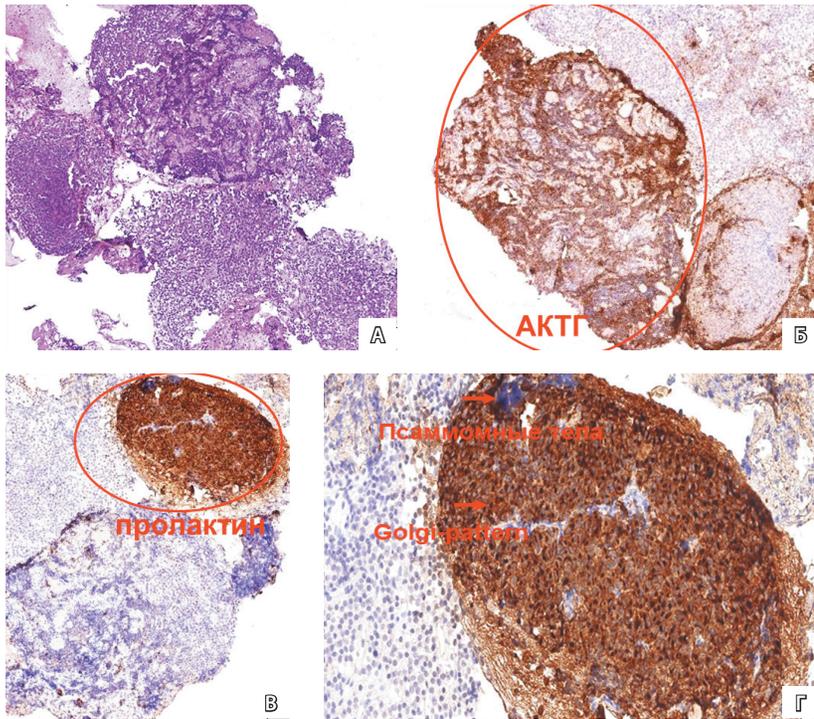


Рис. 1. Гистологическое строение и иммунофенотип аденомы гипофиза: **А** – аденома гипофиза, окраска гематоксилином и эозином, $\times 4$; **Б** – редкогранулированная кортикотропинома, иммуногистохимическое исследование с антителами к аденокортикотропному гормону (АКТГ), $\times 4$; **В** – пролактинома, иммуногистохимическое исследование с антителами к пролактину, $\times 4$; **Г** – редкогранулированная пролактинома, иммуногистохимическое исследование с антителами к пролактину, $\times 20$

у ее брата, заподозрен синдром МЭН1, подтвержденный мутацией в гене *МЭН1* (рис. 1). По данным мультиспиральной компьютерной томографии выявлена узелковая гиперплазия обоих надпочечников как у пациентки, так и у ее брата.

Тогда же было выявлено нарушение ритма секреции АКТГ и кортизола, повышение уровня свободного кортизола мочи (табл. 1), отсутствие подавления секреции кортизола в ходе малой дексаметазоновой

Таблица 1. Лабораторные признаки гиперкортицизма у пациентки Ф.

Показатель	Значение		Референсный диапазон
	2009 г.	2016 г.	
АКТГ (утро), пг/мл	27	61,2	7–66
Кортизол (утро), нмоль/л	581	795,1	123–626
АКТГ (вечер), пг/мл	33,8	15,7	0–30
Кортизол (вечер), нмоль/л	338	502,8	46–270
Свободный кортизол мочи, нмоль/сут	2178	1038	60–413

АКТГ – аденокортикотропный гормон

пробы без клинических признаков гиперкортицизма, за исключением мышечной слабости (без гипокалиемии) и небольшого округления лица при росте 165 см, массе тела 54 кг (индекс массы тела 19,8 кг/м²). Таким образом, был диагностирован субклинический гиперкортицизм. На МРТ после трансназальной аденомэктомии в 1990 г. по поводу пролактиномы наблюдались кистозные изменения в sellarной области и диффузная неоднородность аденогипофиза. Повторная операция на гипофизе не проводилась в связи с отсутствием клинических проявлений гиперкортицизма.

Пациентка постоянно наблюдалась эндокринологом и периодически обследовалась в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; сохранялся несколько повышенный уровень АКТГ и кортизола, однако клинических проявлений синдрома Иценко – Кушинга, за исключением мышечной слабости, не было. Через 7 лет (в 2016 г.) вновь получены лабораторные данные, свидетельствующие об активном гиперкортицизме. (см. табл. 1). На МРТ головного мозга с контрастированием – кистозные образования sellarной области, а также признаки эндосellarной аденомы гипофиза размерами 5 \times 9 мм. При селективном заборе крови из каменных синусов и функциональных пробах подтвержден центральный генез гиперкортицизма (табл. 2). В марте 2017 г. выполнено трансназальное удаление аденомы гипофиза.

Материал удаленной опухоли гипофиза после второго нейрохирургического вмешательства был изучен с помощью гистологического и иммуногистохимического методов исследования. Приготовление гистологических препаратов выполнялось по стандартной методике с использованием гистопроцессора (Leica ASP200) с последующим проведением иммуногистохимической реакции с антителами к АКТГ (1:100, Dako), пролактину (1:600, Dako), хромогранину А (1:100, Dako), Ki-67 (клон М1В-1, Leica, RTU), рецепторам соматостатина 2-го подтипа (1:100, Epitomics), рецептору дофамина 2-го подтипа (1:100, Santa Cruz), а также с использованием демаскирующего раствора (Leica, RTU) с высоким рН. Иммуногистохимическое исследование выполнено с помощью автоматизированного аппарата (иммуностейнер Leica Bond Max). При оценке экспрессии рецепторов соматостатина 2-го подтипа использовалась система, предложенная М. Volante (2007). Индекс метки Ki-67 вычисляли как процентное соотношение окрашенных ядер опухолевых клеток и общего количества клеток опухоли в 5 полях зрения при увеличении 40. Гистологическая диагностика опухоли проведена на основании морфологической классификации опухолей гипофиза Всемирной организации здравоохранения от 2017 г. (см. рис. 1).

В результате гистологического исследования препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином,



обнаружены фрагменты опухоли гипофиза. В ее состав входили базофильные и хромофобные клетки с участками деформации и мелкими фокусами фиброза, псаммомные тельца, опухоль имела солидное строение. При иммуногистохимическом исследовании обнаружена экспрессия АКТГ в обособленном участке опухоли (до 30–40% клеток) со слабовыраженной интенсивностью и очаговым характером окраски. Окрашивание указанных клеток с антителами

Таблица 2. Результат селективного забора крови из нижних каменистых синусов пациентки Ф. (2016 г.)

Время, мин	Правый синус	Левый синус	Периферия	Максимальный градиент между центром и периферией до и после стимуляции	Максимальный градиент между правым и левым синусами до и после стимуляции
Адренокортикотропный гормон					
-5	42,2	12,2	12,3	3,4	3,4
0	42,7	21,7	14,3	2,9	1,9
+3	76,2	19,7	15,4	4,9	4,9
+5	82,4	21,2	16,1	5,1	3,8
+10	79,7	21,0	16,7	4,7	3,8
Пролактин					
-5	464,2	192,1	184,9	2,5	2,4

Таблица 3. Последовательность появления опухолей у пациентки Ф. и ее брата

Показатель	Компонент (возраст дебюта)	
	пациентка Ф.	брат пациентки Ф.
Манифестация синдрома МЭН	Пролактинома (20 лет)	Пролактинома (26 лет)
Форма первичного гиперпаратиреоза	Смешанная (35 лет)	Смешанная (33 года)
Гипофиз	Пролактинома (20 лет) Болезнь Иценко – Кушинга (39 лет)	Пролактинома (26 лет)
Нейроэндокринные опухоли	Множественные гастриномы, карциноид брыжейки (27 лет)	Множественные гастриномы, карциноид кишки (26 лет)
Надпочечники	Двусторонняя гиперплазия	Двусторонняя гиперплазия
Другое	Подкожная липома, киста яичника	Сахарный диабет 1-го типа

МЭН – множественная эндокринная неоплазия

к пролактину отсутствовало. Экспрессия пролактина наблюдалась в другом участке опухоли по типу "Golgi-pattern" с окрашиванием до 90% в указанном очаге, в то же время окрашивание с антителами АКТГ в данном участке опухоли не определялось (в качестве внутреннего контроля использовался фрагмент ткани аденогипофиза, в котором присутствовала экспрессия АКТГ и пролактина). Во всех участках опухоли наблюдалась экспрессия хромогранина А, за исключением фокуса с окрашиванием пролактином. Экспрессия рецепторов соматостатина 2-го подтипа фиксировалась на мембранах и в цитоплазме около 50% опухолевых клеток (2 балла). Окрашивание с рецепторами допамина 2-го подтипа наблюдалось преимущественно в участке пролактинсекретирующих клеток опухоли (всего до 80%). Экспрессия Ki-67 не определялась. Таким образом, обнаружена двойная опухоль, состоящая из двух компонентов: редкогранулированной пролактиномы и редкогранулированной кортикотропиномы.

В послеоперационном периоде у пациентки развилась вторичная надпочечниковая недостаточность со снижением кортизола в крови до 35 нмоль/л и АКТГ до 1 пг/мл, компенсированная приемом 25 мг гидрокортизона в сутки. Через 9 месяцев после операции: улучшение самочувствия в виде значительного уменьшения мышечной слабости, улучшения настроения, меньшей округлости лица. В 47 лет сохраняется регулярный менструальный цикл без приема агонистов допамина. В настоящее время продолжает прием гидрокортизона 25 мг в сутки. Данных за нарушения тиреоидной функции, водно-электролитного обмена нет.

Из семейного анамнеза известно о наличии МЭН1 у родного брата пациентки, при этом обращает на себя внимание абсолютная синхронность появления опухолей разных органов в одинаковой последовательности (табл. 3). Семейная форма синдрома подтверждена в ходе генетического тестирования. У пациентки и ее брата обнаружена одна и та же гетерозиготная нонсенс-мутация Y77X во втором экзоне гена *MEN1* (рис. 2). Ввиду хорошего самочувствия брат пациентки с 2010 г. категорически отказывается от дополнительного обследования.

Обсуждение и заключение

Пролактинсекретирующие аденомы гипофиза – наиболее часто встречаемые опухоли гипофиза при МЭН1. При этом аденомы гипофиза со смешанным типом секреции при МЭН1 встречаются чаще, чем в общей популяции [8]. Однако сочетание пролактин- и АКТГ-секретирующей активности аденом гипофиза крайне редко, описано всего несколько подобных наблюдений [9]. Случаи трансформации пролактиномы в кортикотропиному встречаются еще реже [10, 11]. В литературе

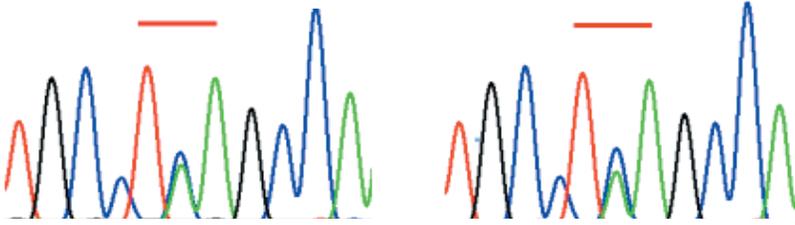


Рис. 2. Нонсенс-мутация Y77X во 2-м экзоне гена МЭН1 у пациентки Ф. и ее брата

подобной трансформации, а тем более выявления двойных опухолей в гипофизе у пациентов с МЭН1, не описано, поэтому нельзя исключить возникновение у пациентки кортикотропиномы *de novo*.

Данный клинический случай характеризовался множественными поражениями эндокринных желез у брата и сестры, которые синхронно и последовательно развивались в течение более чем 25 лет. У сестры дополнительно развился гиперкортицизм без существенных клинических проявлений, с подтвержденной впоследствии кортикотропиномой. Конечно, остается вопрос, что это: уникальная трансформация пролактиномы, оперированной и медикаментозно вылеченной, в рецидивную опухоль двойной секреции – АКТГ- и пролактинсекретирующую (причем секреция АКТГ и пролактина происходила в обособленных участках опухоли) или возникновение кортикотропиномы *de novo*? Тот факт, что в клинической картине заболевания у пациентки первоначально наблюдалась опухоль гипофиза с гиперпролактинемией, чувствительная к агонистам допамина, подтверждается наличием и типом экспрессии пролактина и рецепторов

Конфликт интересов

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

Согласие пациента

Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа выполнена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

допамина 2-го подтипа в опухоли, присутствием псаммомных тел. Не исключено, что изначально также имелась и гормонально неактивная («молчащая», "silent") кортикотропинома с последующим наступлением клинически значимой гиперсекреции АКТГ (циклический тип секреции), что подтверждает очаговый тип со слабой интенсивностью окраски в клетках опухоли в другом ее участке. Однако для подтверждения различного клеточного состава опухоли следует использовать такие дополнительные антитела, как транскрипционные факторы Trp1 и Pit-1, характерные для кортикотрофов и лактотрофов соответственно. В нашем случае по техническим причинам не представилось возможным выполнить иммуногистохимическое исследование с указанными маркерами.

Заключение

Особенность представленного клинического случая – рецидив и трансформация опухоли гипофиза из пролактинсекретирующей в двойную с отдельными компартментами АКТГ- и пролактиновой секреции у пациентки с семейной формой МЭН1 с вовлечением в патологический процесс поджелудочной, околощитовидных желез и гипофиза. Уникальность этой истории болезни также заключается в длительном и поэтапном возникновении опухолей в составе семейной МЭН1 в течение более чем 25 лет и в синхронном развитии таких же опухолей у брата. Описываемое наблюдение иллюстрирует необходимость исключения всех видов гормональной активности опухоли гипофиза при подтвержденном синдроме МЭН1. ☺

Литература

1. Симоненко ВБ, Дулин ПА, Маканин МА. Нейроэндокринные опухоли. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 237 с.
2. Feng Z, Ma J, Hua X. Epigenetic regulation by the menin pathway. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(10):T147–59. doi: 10.1530/ERC-17-0298.
3. Мамедова ЕО, Пржиалковская ЕГ, Пигарова ЕА, Мокрышева НГ, Дзеранова ЛК, Тюльпаков АН. Аденомы гипофиза в рамках наследственных синдромов. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60(4):51–9. doi: 10.14341/probl201460438-46.
4. Friesen SR. The APUD syndromes. *Prog Clin Cancer*. 1982;8:75–87.
5. Piecha G, Chudek J, Wiecek A. Multiple Endocrine Neoplasia type 1. *Eur J Intern Med*. 2008;19(2):99–103. doi: 10.1016/j.ejim.2007.08.004.
6. Ростомян ЛГ, Рожинская ЛЯ, Тюльпаков АН. Клинико-генетические характеристики синдрома множественных эндокринных неоплазий типа 1 и принципы его лечения. *Фарматека*. 2010;(3):50–6.
7. Ростомян ЛГ. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа: распространенность среди пациентов с первичным гиперпаратиреозом, клинические и молекулярно-генетические характеристики. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
8. Uraki S, Ariyasu H, Doi A, Furuta H, Nishi M, Usui T, Yamaue H, Akamizu T. Hypersecretion of ACTH and PRL from pituitary adenoma in MEN1, adequately managed by medical therapy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017;2017. pii: 17–0027. doi: 10.1530/EDM-17-0027.
9. T'Sjoen G, Defeyter I, Van De Saffele J, Rubens R, Vandeweghe M. Macroprolactinoma associated with Cushing's disease, successfully treated with cabergoline. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(2):172–5.
10. Gheri RG, Boddi W, Ammannati F, Olivotto J, Nozzoli C, Franchi A, Bordi L, Luisi ML, Mennonna P. Two-step development of a pituitary adenoma: from hyperprolactinemic syndrome to Cushing's disease. *J Endocrinol Invest*. 1997;20(4):240–4. doi: 10.1007/BF03346911.
11. Brown RL, Wollman R, Weiss RE. Transformation of a pituitary macroadenoma into to a corticotropin-secreting carcinoma over 16 years. *Endocr Pract*. 2007;13(5):463–71. doi: 10.4158/EP.13.5.463.



References

1. Simonenko VB, Dulin PA, Makanin MA. Neuroendocrine Tumors. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 237 p. Russian.
2. Feng Z, Ma J, Hua X. Epigenetic regulation by the menin pathway. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(10):T147–59. doi: 10.1530/ERC-17-0298.
3. Mamedova EO, Przhivalkovskaya EG, Pigarova EA, Mokrysheva NG, Dzeranova LK, Tyulpakov AN. Pituitary adenomas in the framework of hereditary syndromes. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(4):51–9. Russian. doi: 10.14341/probl201460438-46.
4. Friesen SR. The APUD syndromes. *Prog Clin Cancer*. 1982;8:75–87.
5. Piecha G, Chudek J, Wiecek A. Multiple Endocrine Neoplasia type 1. *Eur J Intern Med*. 2008;19(2):99–103. doi: 10.1016/j.ejim.2007.08.004.
6. Rostomyan L, Rozhinskaya L, Tyulpakov A. Clinical and genetic features of multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome and principles of its treatment. *Pharmateca*. 2010;(3):50–6. Russian.
7. Rostomyan LG. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: prevalence among patients with primary hyperparathyroidism, clinical, molecular, and genetic characteristics: dissertation for the degree of the Candidate of Medical Sciences. Moscow; 2011. Russian.
8. Uraki S, Ariyasu H, Doi A, Furuta H, Nishi M, Usui T, Yamaue H, Akamizu T. Hypersecretion of ACTH and PRL from pituitary adenoma in MEN1, adequately managed by medical therapy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017;2017. pii: 17–0027. doi: 10.1530/EDM-17-0027.
9. T'Sjoen G, Defeyter I, Van De Saffele J, Rubens R, Vandeweghe M. Macroprolactinoma associated with Cushing's disease, successfully treated with cabergoline. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(2):172–5.
10. Gheri RG, Boddi W, Ammannati F, Olivetto J, Nozzoli C, Franchi A, Bordi L, Luisi ML, Mennonna P. Two-step development of a pituitary adenoma: from hyperprolactinemic syndrome to Cushing's disease. *J Endocrinol Invest*. 1997;20(4):240–4. doi: 10.1007/BF03346911.
11. Brown RL, Wollman R, Weiss RE. Transformation of a pituitary macroadenoma into to a corticotropin-secreting carcinoma over 16 years. *Endocr Pract*. 2007;13(5):463–71. doi: 10.4158/EP.13.5.463.

Relapse of the pituitary adenoma with a change of its hormonal activity in a female patient with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1

L.Ya. Rozhinskaya¹ • P.M. Khandaeva¹ • A.S. Lutsenko¹ • A.M. Lapshina¹ • A.Yu. Grigor'ev¹ • S.D. Arapova¹ • Zh.E. Belaya¹ • G.A. Mel'nichenko¹

Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN1, Wermer's syndrome) is a group of heterogeneous inherited diseases, with its pathogenesis related to hyperplasia or neoplasms of several endocrine glands. This syndrome is characterized by autosomal dominant mode of inheritance, high penetrance and similar prevalence among males and females. Prevalence of MEN1 is estimated to be 1:100,000 of the population. An interesting feature of the presented clinical case is a relapse and transformation of pituitary tumor from a prolactin-secreting into the mixed one, with distinct compartments of ACTH- and prolactin-secreting, in a female patient with a family MEN1 syndrome, with involvement of the pancreas, parathyroid and pituitary glands. Her brother had a synchronous manifestation of the same types of tumors, except corticotropinoma. The presented clinical case highlights the necessity of a comprehensive and

life-long follow-up of MEN1 patients for a timely detection of neoplasms and appropriate treatment.

Key words: Wermer's syndrome, adenoma transformation, pituitary gland, multiple endocrine neoplasia syndrome type 1, prolactinoma, corticotropinoma, Cushing's disease

For citation: Rozhinskaya LYa, Khandaeva PM, Lutsenko AS, Lapshina AM, Grigor'ev AYu, Arapova SD, Belaya ZhE, Mel'nichenko GA. Relapse of the pituitary adenoma with a change of its hormonal activity in a female patient with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(3):270–5. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-270-275.

Received 23 January 2018; accepted 28 February 2018

Conflict of interests

The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to publication of this manuscript.

The patient's consent

The patient has voluntarily signed her informed consent for publication of her personal medical information in a blinded form in the journal "Almanac of Clinical Medicine".

Liudmila Ya. Rozhinskaya – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Neuroendocrinology and Osteopathy¹

Patimat M. Khandaeva – MD, Research Fellow, Department of Neuroendocrinology and Osteopathy¹

✉ 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (906) 713 11 91. E-mail: pati_khandaeva@mail.ru

Alexander S. Lutsenko – MD, Research Fellow, Department of Neuroendocrinology and Osteopathy¹

Anastasiya M. Lapshina – MD, PhD, Pathoanatomist, Department of Fundamental Pathomorphology¹

✉ 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 846 94 60. E-mail: nottoforget@yandex.ru

Andrey Yu. Grigor'ev – MD, PhD, Head of Department of Neurosurgery¹

Svetlana D. Arapova – MD, Leading Research Fellow, Department of Neuroendocrinology and Osteopathy¹

Zhanna E. Belaya – MD, PhD, Chief Research Fellow, Head of Department of Neuroendocrinology and Osteopathy¹

Galina A. Mel'nichenko – Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Institut of Clinical Endocrinology, Deputy Director¹

¹Endocrinology Research Center; 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation