

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 575.1:616.12-008.331.1:616.4

Генетические аспекты патогенеза первичного гиперальдостеронизма и феохромоцитомы

**Н. В. Ворохобина, С. Б. Шустов,
К. А. Баландина, Р. К. Галахова**
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего профессионального
образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Галахова Рапила Камильевна,
ФГБОУ ВПО «СЗГМУ
им. И. И. Мечникова» Минздрава
России, ул. Вавиловых, д. 14,
Санкт-Петербург, Россия, 195257.
Тел.: +7(812)987-29-13.
Факс: +7(812)555-08-70.
E-mail: rgalakhova@gmail.com,
kafendocrin@szgmu.ru

*Статья поступила в редакцию
28.12.16 и принята к печати 13.01.17.*

Резюме

Наиболее частыми эндокринными причинами вторичной артериальной гипертензии (АГ) являются первичный гиперальдостеронизм и феохромоцитома (ФХ). У пациентов с гиперальдостеронизмом установлена частота соматических мутаций при альдостерон-продуцирующих аденомах (АПА), идентифицированы генетические мутации семейных форм заболевания. Исследователи сделали заключение, что область с альдостерон-продуцирующими клеточными кластерами, происходящая из клубочковой зоны, является следствием соматических мутаций и может быть представлена в качестве предшественника АПА. Наличие аутоантител и хроническая стимуляция ими клубочковой зоны, возможно, объясняет развитие двусторонней гиперплазии и АПА в надпочечниках. Выявление соматических и герминальных мутаций у пациентов с ФХ и параганглиомой способствуют ранней диагностике многих опухолей в рамках синдромальной неоплазии. Внедрение новых генетических исследований в практическую работу будет способствовать ранней диагностике заболеваний надпочечников, протекающих с АГ.

Ключевые слова: симптоматические артериальные гипертензии, феохромоцитома, первичный гиперальдостеронизм, альдостерон-продуцирующая аденома, генетические мутации

Для цитирования: Ворохобина Н. В., Шустов С. Б., Баландина К. А., Галахова Р. К. Генетические аспекты патогенеза первичного гиперальдостеронизма и феохромоцитомы. Артериальная гипертензия. 2017;23(3):178–185. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-178-185

Genetic aspects of primary hyperaldosteronism and pheochromocytoma

**N. V. Vorokhobina, S. B. Shustov,
K. A. Balandina, R. K. Galakhova**
North-Western State Medical University named
after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Ravilya K. Galakhova,
North-Western State Medical University
named after I. I. Mechnikov,
14 Vavilovikh street, St Petersburg,
195257 Russia.
Phone: +7(812)987-29-13.
Fax: +7(812)555-08-70.
E-mail: rgalakhova@gmail.com,
kafendocrin@szgmu.ru

Received 28 December 2016;
accepted 13 January 2017.

Abstract

Pheochromocytoma and primary hyperaldosteronism are the most common causes of secondary hypertension. In a group of patients with primary hyperaldosteronism the prevalence of somatic mutation has been established in patients with aldosterone-producing adenomas (APA), genetic mutations have been identified in patients with family types of the disease. The authors declare that aldosterone-producing cellular clusters, which derived from zona glomerulosa, appear as a result of somatic mutations and might be a precursor of APA. Development of bilateral adrenal hyperplasia and APA might be explained by an existence of autoantibodies and their chronic stimulation of zona glomerulosa. The assessment of somatic and germline mutations in patients with pheochromocytoma and paraganglioma facilitates early diagnostics other tumors within syndromic neoplasia. Implementation of new genetic test in practice would improve early diagnosis of adrenal pathology in hypertensive patients.

Key words: symptomatic arterial hypertension, pheochromocytoma, primary aldosteronism, aldosterone-producing adenoma, genetic mutations

For citation: Vorokhobina NV, Shustov SB, Balandina KA, Galakhova RK. Genetic aspects of primary hyperaldosteronism and pheochromocytoma. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(3):178-185. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-178-185

Вторичные (симптоматические) артериальные гипертензии (АГ) связаны с заболеваниями органов, участвующих в регуляции артериального давления (АД). Среди различных заболеваний надпочечников, протекающих с АГ, ведущее место принадлежит первичному гиперальдостеронизму (ПГА) и феохромоцитоме (ФХ).

По данным различных исследователей ПГА является причиной АГ у 5–25% пациентов [1]. ПГА развивается вследствие альдостерон-продуцирующей аденомы (АПА) или идиопатической гиперплазии коры надпочечников (ИГА). Редкими причинами заболевания являются наследственные формы, такие как семейный гиперальдостеронизм I, II или III типов [2].

За последние десятилетия были пересмотрены данные о распространенности ИГА и АПА. По данным различных исследователей значительно увеличилась частота ИГА по сравнению с другими причинами гиперальдостеронизма. Так, в Mayo Clinic по данным исследований, проведенных в 1999 году, у 120 пациентов был диагностирован ПГА, причем в 20% случаев были подтверждены АПА, в 8% предположили наличие аденом и в 72% — наличие ИГА [3]. По данным скринингового исследования у 1125 пациентов с АГ распространенность ПГА, вызванного как АПА, так и ИГА, значительно возросла (с 7,2 до 19,5% соответственно) при увеличении степени тяжести АГ [4].

В настоящее время проводится большое количество исследований по изучению генетических факторов в развитии первичного ГА. Были проведены работы с целью определения соматических мутаций, генетического спектра и корреляции соматических мутаций и клинической картины у пациентов с АПА [5, 6]. Анализ данных 474 пациентов показал наличие соматических мутаций у 54% из всех обследованных с АПА (варьируя от 27,2 до 56,8% в разных центрах). Данных в литературе о генетике идиопатического гиперальдостеронизма нами не найдено.

Мутация гена *KCNJ5*, представляющая наиболее распространенную генетическую поломку при АПА и выявляемая у 38% пациентов с АПА [7], приводит к изменениям в фильтре калиевого канала *GIRK4*. Эти изменения характеризуются потерей селективности канала, деполяризацией мембраны и повышением концентрации внутриклеточного кальция. Это в свою очередь вызывает повышение синтеза *CYP11B2* и увеличение продукции альдостерона. Мутации *KCNJ5* чаще встречаются у азиатских пациентов с распространенностью 73% в Восточной Азии по сравнению с 39% в Европе [8].

Мутация гена *SACNA1D* является второй наиболее распространенной генетической поломкой и приводит к активации потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов, что способствует увеличению содержания внутриклеточного кальция и стимуляции продукции альдостерона. По данным ряда авторов мутация встречается у 9,3% пациентов с АПА [7]. В настоящее время идентифицированы десять мутаций *SACNA1D*.

Изучение корреляции мутаций генов *KCNJ5* и *SACNA1D* с клиническими и биохимическими параметрами показало, что пациенты с *KCNJ5* мутациями были чаще женского пола и молодого возраста, у всех пациентов отмечалась низкая концентрация калия в крови [9]. Проведен метаанализ 13 исследований по изучению соматической мутации *KCNJ5* у 1636 пациентов с АПА [10]. Анализ показал, что данные мутации сопровождалась высокой продукцией альдостерона, чаще встречались у молодых пациентов женского пола с большими размерами образований.

Мутации *SACNA1D* обнаруживаются при меньших размерах аденом. Не было выявлено связи между данными мутациями и уровнями альдостерона и ренина, альдостерон-ренинового отношения, отсутствовала корреляция с послеоперационными исходами и уровнем АД [9].

Некоторые авторы сообщают о мутациях в генах пациентов с АПА, кодирующих АТФазу: Na^+/K^+ -АТФаза 1, кодируемая как *ATP1A1*, и Ca^{2+} -

АТФаза 3, кодируемая как *ATP2B3*. Эти изменения встречались чаще у мужчин с высокой концентрацией альдостерона плазмы и низким уровнем калия в крови [11, 12]. В целом мутации генов *ATP1A1* и *ATP2B3* мутации выявлены у 5,3 и 1,7% пациентов соответственно [9].

В отличие от остальных форм, семейные формы ПГА наблюдаются у небольшого количества пациентов. Еще в 1992 году причина наследственной формы I типа — глюкокортикоидзависимого альдостеронизма была описана Sutherland и соавторами [13]. При этой форме происходит гибридизация генов из неравного кроссинговера между *CYP11B1* (кодирует 11 β -гидроксилазу) и *CYP11B* (кодирует синтез альдостерона) на хромосоме 8q24 [14].

Семейный гиперальдостеронизм I типа наследуется как аутосомно-доминантное заболевание и составляет 0,5–1% из всех случаев пациентов с АГ, 5% среди всех форм ПГА, встречается как у мужчин, так и у женщин. Это гетерогенное заболевание с широким разнообразием клинических и биохимических характеристик даже внутри одной семьи. Обычно пациенты страдают тяжелой формой АГ с высокой инвалидизацией и смертностью в молодом возрасте в результате геморрагических инсультов. Скрининг должен проводиться у пациентов младше 20 лет с АГ или с семейной историей АГ и геморрагических инсультов в возрасте менее 40 лет [15]. При этой форме имеется гиперпродукция 18-гидрокортизола (18ОНF) и 18-оксокортизола (18оxоF). В большинстве случаев выявляется билатеральная гиперплазия коры надпочечников. Диагноз семейного гиперальдостеронизма I типа обычно подтверждается длинноцепочечной полимеразной реакцией [16].

Семейный гиперальдостеронизм II типа, встречающийся у 1,2–6% пациентов с ПГА, является формой гиперальдостеронизма при отсутствии гибридного *CYP11B1/B2* гена и был впервые описан в 1991 году. Генетическая причина этого типа заболевания до сих пор неизвестна, но ассоциация с локусом 7p22 была описана в некоторых семьях с аутосомно-доминантным типом наследования [17]. Заболевание имеет разные клинические проявления, неотличимые от ИГА и АПА, поэтому диагноз базируется на появлении ПГА у двух и более членов семьи первой степени родства.

После первоначальной идентификации соматических мутаций при альдостеронпродуцирующих аденомах новые возможности генетических исследований привели к открытию герминальных мутаций. Семейный гиперальдостеронизм III типа был впервые описан в 2008 году у отца и двух дочерей с тяжелой гипокалиемической ювенильной

гипертензией [18]. Глюкокортикоиднезависимый гиперальдостеронизм сопровождался высокими уровнями 18OHF и 18охоF. Билатеральная надпочечниковая гиперплазия была выявлена у большинства пациентов. Недавно установлено, что семейная гиперплазия надпочечников III типа обусловлена гетерозиготной мутацией в гене GIRK4 (кодируемом KCNJ5). Также в обследованных семьях наблюдалась Thr158Ala-мутация [19]. U. I. Scholl и соавторы (2015) описали 4 семьи с ПГА, две из которых имели тяжелое течение болезни и герминальную мутацию Gly151Arg KCNJ5 [23]. В двух других семьях с мягким течением ПГА были обнаружены герминальные мутации Gly151Glu KCNJ5. Похожие изменения выявлены в 21 европейской семье [20]. Обнаружены мутации Ile157Ser у матери и дочери с тяжелым гиперальдостеронизмом, массивной надпочечниковой гиперплазией и рефрактерной ювенильной гипертензией [21]. Таким образом, различные герминальные мутации KCNJ5 при семейной форме III типа имеют аутосомно-доминантный тип наследования, у пациентов наблюдаются различная клиническая картина и тяжесть течения заболевания.

Синдром Менделя, включающий ПГА и нервно-мышечные изменения, был описан в двух случаях, вызванных герминальными мутациями CACNA1D [22]. Недавно были описаны 5 независимых случаев идентичных герминальных мутаций в гене CACNA1H среди 40 пациентов с ювенильным ПГА, что является новой семейной формой гиперальдостеронизма, так как эти мутации не были ранее описаны при ПГА. CACNA1H кодирует потенциал-зависимые кальциевые каналы [23]. Мутация способствует снижению инактивации канала и увеличению уровня внутриклеточного кальция, стимулируя продукцию альдостерона.

Как в здоровых надпочечниках, так и при АПА иммуногистохимическими методами были выявлены альдостерон-продуцирующие кластеры клеток с высокой степенью экспрессии CYP11B2 [24]. Количество альдостерон-продуцирующих клеточных кластеров (АРСС) было больше у женщин по сравнению с мужчинами. Данные группы клеток располагаются в слое кортизол-продуцирующих клеток, негативных для CYP11B2. Таким образом, продукция альдостерона происходит из АРСС пучковой зоны и стимулирует клубочковую зону. Исследование с использованием микрочипов показало, что данные кластеры клеток похожи по структуре на клубочковую зону и обладают способностью к усиленной продукции альдостерона [25]. Кроме того, секвенирование нового поколения продемонстрировало, что АРСС-клетки встречаются при АПА с соматическими мутациями (CACNA1D и ATR1A1),

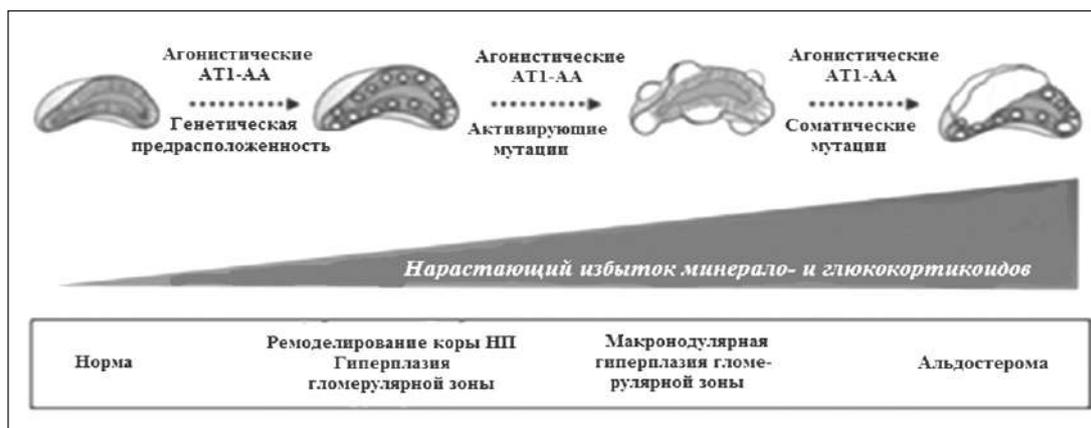
что приводит к ренин-независимому гиперальдостеронизму. Спектр выявленных генетических мутаций в АРСС-клетках отличался от такового при АПА. В них не было обнаружено мутации KCNJ5. В результате исследователи пришли к выводу, что АРСС происходят из клубочковой зоны коры надпочечников вследствие соматических мутаций и могут являться предшественниками АПА.

Для аутоантител против рецептора к ангиотензину II 1-го типа, связанного с G-белком (AT1-AA), недавно была показана ассоциация с такими состояниями, как преэклампсия, отторжение почечного трансплантата, АГ [26]. Kem D. C. и соавторы (2014) исследовали патогенетическую значимость этих аутоантител и пришли к выводу, что они способствуют развитию ПГА и АГ [27]. Авторы показали, что выделенные у 13 пациентов антитела AT1-AA стимулируют активацию лозартан- и кандесартан-чувствительного рецептора AT1 (AT1R). Влияние этих антител приводит к уменьшению сопротивления при сокращении артерий и стимуляции продукции альдостерона при аденокортикальной карциноме (HAC15 клеточная линия). Антитела AT1-AA могут изменять аллостерическую конфигурацию рецептора AT1R и усиливать связывание ангиотензина II. Авторы предположили, что присутствие аутоантител может способствовать сохранению гипертензии у 50% больных с АПА после адреналэктомии [27]. Исследование похожей группы пациентов с ПГА показало большую распространенность антител AT1-AA при идиопатической гиперплазии надпочечников (75%) по сравнению с аденомами (46%) [28]. Таким образом, хроническая стимуляция клубочковой зоны аутоантителами AT1-AA с предрасположенностью к соматическим мутациям, возможно, объясняет развитие двусторонней гиперплазии и АПА в надпочечниках (рис.).

ФХ образуется из хромоафинных клеток мозгового слоя надпочечников. Параганглиомами (ПГЛ) называют опухоли, продуцирующие катехоламины, исходящие из параганглиев различной локализации (около солнечного, почечного, надпочечникового, аортального, подчревного сплетений, впереди от брюшной аорты и выше нижней брыжеечной артерии). При АГ ФХ и ПГЛ встречаются у 0,2–0,6% пациентов [29, 30]. В общей популяции распространенность ФХ составляет 1:100000–200000 случаев в год, а ПГЛ — 1:500000 в год [31, 32].

По данным ряда авторов наследственная причина хромоафинных опухолей выявляется более чем в 30% случаев [32, 33]. ФХ ассоциирована со следующими наследственными заболеваниями: синдром множественной эндокринной неоплазии 2-го типа, нейрофиброматоз 1-го типа (NF-1), болезнь

Рисунок. Адrenокортикальное ремоделирование при первичном гиперальдостеронизме



Примечание: AT1-AA — аутоантитела к рецептору к ангиотензину II 1-го типа; НП — надпочечники.

фон Гиппеля–Линдау (VHL-синдром). ФХ и ПГЛ являются следствием смешанных генетических мутаций и эпигенетических изменений. Эти мутации ответственны за фенотипическую реализацию ФХ. В связи с изменением эпидемиологических представлений об удельном весе генетически детерминированных ФХ актуально изучение фенотипических и лабораторных особенностей различных семейных форм заболевания: время манифестации заболевания, частота метастатического поражения, характер опухолевой секреции. Надежным методом диагностики наследственного характера заболевания является генетическое типирование, необходимое для определения лечебной тактики [34, 35].

Генетические мутации в зависимости от экспрессии генов классифицируются в два основных кластера [33, 36]. Кластер псевдогипоксического пути (кластер 1) включает мутации генов HIF2A, PHD2, VHL, SDHX, IDH, MDH2 и FH. В кластер 2 собраны мутации генов, ассоциированных с нарушенной активацией сигнального пути киназы. В этот кластер входят мутации генов RET, NF1, KIF1B β , MAX и TMEM127. В последние годы выявлены мутации генов, отвечающих за предрасположенность к развитию ФХ и ПГЛ. К таким генам относятся GDNF, H-ras, K-ras, GNAS, CDKN2A, p53, VAP1 и BRCA 1 и 2 [33, 36, 37].

Выявление герминальных мутаций у пациентов с ФХ или ПГЛ способствует ранней диагностике многих опухолей в рамках синдромальной неоплазии. Герминальные мутации были выявлены в генах SDHA, SDHC, SDHAF2, FH, KIF1 β и TMEM127 [33, 37], в то время как соматические мутации были найдены только в гене HRAS [36]. Мутации в гене TMEM127 были описаны недавно при ПГЛ. До сих пор мутации были обнаружены только у пациентов с опухолями, локализованными в надпочечниках. Недавно были описаны генетические мутации ге-

нов при опухолях, находящихся вне надпочечников [33, 37]. Это были соматические и герминальные мутации в генах SDHB, SDHD, NF1, RET, VHL, MAX. Мутации других генов, таких как MEN1, EGLN1, EGLN2, MDH2, IDH1 и VAP1, были обнаружены в единичных случаях у пациентов с ФХ и ПГЛ [33, 35, 38].

В 2002 году Neumann H. P. H. и соавторы (2002) провели типирование основных генов, ассоциированных с ФХ и ПГЛ (SDHB, SDHD, VHL, RET), более чем у 3600 пациентов. У 33,8% обследованных отмечались наследственные мутации [39]. Самые распространенные мутации были обнаружены в генах SDHB (10,3%), SDHD (8,9%), VHL (7,3%), RET (6,3%) и NF1 (3,3%). Наследственные мутации SDHC, SDHA, MAX и TMEM127 выявлялись с частотой менее 2%. При обследовании 315 пациентов со спорадическими случаями ФХ и ПГЛ не было выявлено ни одного случая мутации SDHAF2 [39].

Открытие мутаций гена сукцинатдегидрогеназы (SDH) продемонстрировало намного более частое выявление наследственных вариантов болезни [33]. SDH — интегрированный мембрано-протеиновый комплекс, который участвует как в процессе окислительного фосфорилирования, так и в критических реакциях цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса) [40]. Комплекс SDH связан с внутренней мембраной митохондрий, имеет сложную структуру и состоит из 4 субъединиц: 2 гидрофильные субъединицы — SDHA и SDHB и 2 гидрофобные субъединицы — SDHC и SDHD [41].

Первой выявленной мутацией SDHA была гетерозиготная герминальная мутация p.Arg589Trp, ассоциированная с катехоламинпродуцирующей абдоминальной ПГЛ [42]. Авторами *in vivo* и *in vitro* было продемонстрировано, что мутации SDHA приводят к потере SDH-ферментативной активности в опухолевых тканях [42]. Герминальные мутации

гена SDHB считаются факторами, определяющими злокачественность опухолей из хромаффинной ткани, и являются предикторами плохого прогноза [33, 43, 44]. Мутантные аллели SDHD приводят к потере функциональной активности комплекса II электронтранспортной цепи [33]. На сегодняшний день описано большое количество мутаций SDHB, ассоциированных с нейроэндокринными неоплазиями. При изучении злокачественных ФХ и ПГЛ (злокачественность оценивалась по наличию метастазов и гистологически подтвержденной инвазии в лимфатические узлы) в 42% случаев были обнаружены герминальные мутации SDHB [45, 46]. Vrouwers F. и соавторы (2006) продемонстрировали наличие мутации SDHB у 13 пациентов из 44 обследованных со злокачественными ПГЛ [46]. Среднее время появления метастазов для пациентов с наличием SDHB мутаций составляет 4 месяца, по сравнению с 20 месяцами для пациентов без таких мутаций [45, 46]. В обзоре McWhinney S. R., Pasini V. и Stratakis C. A. (2007) показано, что распространенность мутации гена SDHB зарегистрирована у 36% пациентов со злокачественными ФХ и ПГЛ [47]. Таким образом, считается установленным, что обнаружение герминальных мутаций SDHB является предиктором последующего быстрого метастазирования.

Герминальные мутации SDHC и SDHD встречаются у больных с наследственными ПГЛ («синдром параганглиомы-феохромцитомы»). Вариантные мутации SDH описаны для опухолей желудочно-кишечного тракта [49], почек, в том числе семейной почечно-клеточной карциномы [33, 49], что подтверждает факт ассоциации вариантных герминальных мутаций SDH с различными нейроэндокринными опухолями.

Герминальные мутации RET-протоонкогена, которые влекут за собой бесконтрольную клеточную пролиферацию, обуславливают множественную эндокринную неоплазию 2-го типа (МЭН 2) [50]. Ген RET, расположенный на хромосоме 10q11.2, кодирует белок рецептора, отвечающего за рост, дифференцировку и выживание клетки. В настоящее время типичные мутации гена RET определяются в 8 экзонах [50, 51]. Пациенты с МЭН-2а имеют миссенс-мутации в экзоне 10 (С609, С610, С611, С618, С620) и экзоне 11 (С634) [52]. Эти мутации повреждают один из шести цистеиновых остатков в RET-внеклеточном домене [53]. Мутации в этих остатках цистеина приводят к гомодимеризации рецептора через формирование дисульфидных мостиков. До 98% пациентов с МЭН-2а имеют мутацию в одном из цистеиновых кодонов внеклеточного домена RET-белка: 609, 611, 618, 629 (экзон 10) и 634

(экзон 11) [52, 54]. Более 80% случаев МЭН-2а обусловлено мутацией кодона 634. В редких случаях мутации цистеинового домена могут быть в 610, 620, 630-м и других кодонах [53, 54].

При МЭН-2b более чем у 95% пациентов имеется мутация в экзоне 16 (С918). Подобная локализация мутации предоставляет рецептору тирозинкиназы возможность активироваться в мономерном состоянии, что приводит к усилению фосфорилирования внутриклеточных остатков тирозина (повышается местная киназная каталитическая активность). Также описаны более редкие нецистеиновые мутации, расположенные в пределах внутриклеточного каталитического домена RET [53, 54].

Специфическое место мутирующего остатка в пределах RET-белка коррелирует с фенотипическими особенностями пациентов. При впервые поставленном диагнозе 30% ФХ билатеральные. У 50% пациентов с впервые выявленной односторонней ФХ в среднем в течение десяти лет выявляется ФХ другого надпочечника. Секретция преимущественно адреналина происходит в пароксизмальном режиме. По сравнению с опухолями при болезни фон Гиппеля–Линдау, ФХ при МЭН 2 имеют большой запас катехоламинов и более медленный внутриопухольный метаболизм [54]. Развитие методов секвестирования нового поколения, семейная встречаемость этих генетических мутаций и синдромов могут способствовать ранней постановке диагноза.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Asbach E, Williams TA, Reincke M. Recent developments in primary aldosteronism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(6):335–41. doi:10.1055/s-0042-105278. Epub 2016 May 24.
2. Chao CT, Wu VC, Kuo CC, Lin YH, Chang CC, Chueh SJ et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism: an updated review. *J Annals of medicine*. 2013;45(4):375–383. doi:10.3109/07853890.2013.785234.
3. Young WF. Minireview: primary aldosteronism-changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology*. 2003;144(6):2208–2213. doi:10.1210/en.2003-0279.
4. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am CollCardiol*. 2006;48(11):2293–300.
5. Akerstrom T, Crona J, Delgado Verdugo A, Starker LF, Cupisti K, Willenberg HS et al. Comprehensive re-sequencing of adrenal aldosterone producing lesions reveal three somatic mutations near the KCNJ5 potassium channel selectivity filter. *PLoS ONE*. 2012;7e41926.
6. Boulkroun S, Beuschlein F, Rossi GP, Golib-Dzib JF, Fischer E, Amar L et al. Prevalence, clinical, and molecular correlates of

- KCNJ5 mutations in primary aldosteronism. *Hypertension*. 2012;59(3):592–598. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.186478.
7. Beuschlein F, Boulkroun S, Osswald A, Wieland T, Nielsen HN, Lichtenauer UD et al. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone producing adenomas and secondary hypertension. *Nature Genetics*. 2013;45:440–444. doi:10.1038/ng.2550.
 8. Zheng FF, Zhu LM, Nie AF, Li XY, Lin JR, Zhang K et al. Clinical characteristics of somatic mutations in Chinese patients with aldosterone-producing adenoma. *J Hypertension*. 2015;65(3):622–628. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03346.
 9. Williams TA, Monticone S, Schack VR, Stindl J, Burrello J, Buffolo F et al. Somatic ATP1A1, ATP2B3 and KCNJ5 mutations in aldosterone-producing adenomas. *J Hypertension*. 2014;63(1):188–195. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01733.
 10. Lenzini L, Rossitto G, Maiolino G, Letizia C, Funder JW, Rossi GP. A meta-analysis of somatic KCNJ5 K(+) channel mutations in 1636 patients with an aldosterone-producing adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):E1089–E1095. doi:10.1210/jc.2015–2149.
 11. Boulkroun S, Beuschlein F, Rossi GP, Golib-Dzib JF, Fischer E, Amar L et al. Prevalence, clinical, and molecular correlates of KCNJ5 mutations in primary aldosteronism. *J Hypertension*. 2012;59(3):592–598. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.186478.
 12. Stindl J, Tauber P, Sterner C, Tegtmeier I, Warth R, Bandulik S. Pathogenesis of adrenal aldosterone producing adenomas carrying mutations of the Na(+)/K(+)-ATPase. *J Endocrinology*. 2015;156(12):4582–4591. doi:10.1210/en.2015–1466.
 13. Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J*. 1966;95(22):1109–1119.
 14. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S et al. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *J Nature*. 1992;355(6357):262–265.
 15. Litchfield WR, Anderson BF, Weiss RJ, Lifton RP, Dluhy RG. Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Hypertension*. 1998;31(1 Pt 2):445–450.
 16. MacConnachie AA, Kelly KF, McNamara A, Loughlin S, Gates LJ, Inglis GC et al. Rapid diagnosis and identification of cross-over sites in patients with glucocorticoid remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(12):4328–4331.
 17. So A, Duffy DL, Gordon RD, Jeske YW, Lin-Su K, New MI et al. Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity. *J Hypertension*. 2005;23(8):1477–1484.
 18. Geller DS, Zhang J, Wisgerhof MV, Shackleton C, Kashgarian M, Lifton RP. A novel form of human mendelian hypertension featuring nonglucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3117–3123.
 19. Choi M, Scholl UI, Yue P, Björklund P, Zhao B, Nelson-Williams C et al. K + channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science*. 2011;331(6018):768–772.
 20. Mulatero P, Tauber P, Zennaro MC, Monticone S, Lang K, Beuschlein F et al. KCNJ5 mutations in European families with nonglucocorticoid remediable familial hyperaldosteronism. *Hypertension*. 2012;59(2):235–240.
 21. Charmandari E, Sertedaki A, Kino T, Merakou C, Hoffman DA, Hatch MM et al. A novel point mutation in the KCNJ5 gene causing primary hyperaldosteronism and early-onset autosomal dominant hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):E1532–E1539.
 22. Petramala L, Savoriti C, Zinnamosca L, Marinelli C, Settevendemie A, Calvieri C et al. Primary aldosteronism with concurrent primary hyperparathyroidism in a patient with arrhythmic disorders. *Intern Med*. 2013;52(18):2071–2075.
 23. Scholl UI, Stolling G, Nelson-Williams C, Vichot AA, Choi M, Loring E et al. Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism. *eLife*. 2015;4: e06315.
 24. Nishimoto K, Nakagawa K, Li D, Kosaka T, Oya M, Mikami S et al. Adrenocortical zonation in humans under normal and pathological conditions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2296–2305.
 25. Nishimoto K, Tomlins SA, Kuick R, Cani AK, Giordano TJ, Hovelson DH et al. Aldosterone-stimulating somatic gene mutations are common in normal adrenal glands. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(33):E4591–E4599.
 26. Wallukat G, Homuth V, Fischer T, Lindschau C, Horstkamp B, Jüpner A et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest*. 1999;103(7):945–952.
 27. Kem DC, Li H, Velarde-Miranda C, Liles C, Vanderlinde-Wood M, Galloway A et al. Autoimmune mechanisms activating the angiotensin AT1 receptor in ‘primary’ aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1790–1797.
 28. Li H, Yu X, Cicala MV, Mantero F, Benbrook A, Veitla V et al. Prevalence of angiotensin II type I receptor (AT1R)-activating autoantibodies in primary aldosteronism. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(1):15–20.
 29. Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma: characteristics and treatment. *J Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(2):295–311.
 30. Ulchaker JC, Goldfarb DA, Bravo EL, Novick AC. Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era. *J Urol*. 1999;161(3):764–767.
 31. Santos P, Pimenta T, Taveira-Gomes A. Hereditary phaeochromocytoma. *Int J Surg Pathol*. 2014;22(5):393–400.
 32. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AK. Updates on the genetics and the clinical impacts on phaeochromocytoma and paraganglioma in the new era. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;100:190–208.
 33. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915–1942.
 34. Jafri M, Whitworth J, Rattenberry E, Vialard L, Kilby G, Kumar AV et al. Evaluation of SDHB, SDHD and VHL gene susceptibility testing in the assessment of individuals with non-syndromicphaeochromocytoma, paraganglioma and head and neck paraganglioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(6):898–906.
 35. Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: Diagnosis, genetics, management and treatment. *Curr Probl Cancer*. 2014;38(1):7–12.
 36. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and phaeochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(2):101–111.
 37. Dahia PL. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(2):108–119.
 38. Yang C, Zhuang Z, Fliedner SM, Shankavaram U, Sun MG, Bullova P et al. Germ-line PHD1 and PHD2 mutations detected in patients with pheochromocytoma/paraganglioma-polycythemia. *J Mol Med (Berl)*. 2015;93(1):93–104.
 39. Neumann HPH, Bausch B, Mcwhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 2002;346(19):1459–1466.

40. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoi N et al. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(3):405–414.

41. Yankovskaya V, Horsefield R, Törnroth S, Luna-Chavez C, Miyoshi H, Léger C et al. Architecture of succinate dehydrogenase and reactive oxygen species generation. *Science*. 2003;299(5607):700–704.

42. Korpershoek E, Favier J, Gaal J, Burnichon N, Bram van Gessel, Oudijk L et al. SDHA immunohistochemistry detects germline SDHA gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):E1472–E1476.

43. Brouwers FM, Eisenhofer G, Tao JJ, Kant JA, Adams KT, Linehan WM et al. High frequency of SDHB germline mutations in patients with malignant catecholamine-producing paragangliomas: implications for genetic testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4505–4509.

44. Lorient C, Burnichon N, Gadessaud N, Vescovo L, Amar L, Libé R et al. Epithelial to mesenchymal transition is activated in metastatic pheochromocytomas and paragangliomas caused by SDHB gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):E954–E962.

45. Amar L, Baudin E, Burnichon N, Peyrard S, Silvera S, Bertherat J et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):3822–3828.

46. Brouwers FM, Eisenhofer G, Tao JJ, Kant JA, Adams KT, Linehan WM et al. High frequency of SDHB germline mutations in patients with malignant catecholamine producing paragangliomas: implications for genetic testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4505–4509.

47. McWhinney SR, Pasini B, Stratakis CA. International carney triad and Carney–Stratakis syndrome consortium familial gastrointestinal stromal tumors and germline mutations. *N Engl J Med*. 2007;357(10):1054–6.

48. Pasini B, Stratakis CA. SDH mutations in tumorigenesis and inherited endocrine tumours: lesson from the pheochromocytoma-paraganglioma syndromes. *J Intern Med*. 2009;266(1):19–42.

49. Ricketts C, Woodward ER, Killick P, Morris MR, Astuti D, Latif F et al. Germline SDHB mutations and familial renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(17):1260–2.

50. Raue F, Frank-Raue K. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Update Horm Res*. 2007;68:101–4.

51. Machens A, Brauckhoff M, Holzhausen HJ, Thanh PN, Lehnert H, Dralle H. Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3999–4003.

52. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol*. 2001;86(12):5658–71.

53. Pacak K, Eisenhofer G, Ilias I. Diagnosis of pheochromocytoma with special emphasis on MEN 2 syndrome. *Hormones (Athens)*. 2009;8(2):111–6.

54. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *J Am Med Assoc*. 1996;276(19):1575–9.

Информация об авторах

Ворохобина Наталья Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ФГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России;

Шустов Сергей Борисович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра патологии надпочечников ФГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России;

Баландина Ксения Александровна — доцент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ФГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России;

Галахова Рапила Камилевна — доцент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ФГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

Author information

Natal'ya V. Vorokhobina, MD, PhD, Professor, Head, Department of Endocrinology named after academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Sergey B. Shustov, MD, PhD, Professor, Chief, Center of Adrenal Pathology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Kseniya A. Balandina, MD, PhD, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Ravilya K. Galakhova, MD, PhD, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.