

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-4-49-60>

Семейный *DICER1*-синдром с патологией щитовидной железы. Серия клинических случаев

Н.В. Иванова¹, Е.Е. Зеленова^{1,2}, В.Г. Поляков^{1,3,4}, А.Ю. Лозовая¹, В.В. Семенова^{1,5}, В.М. Козлова¹,
В.А. Королев¹, Т.Л. Ушакова^{1,3}, Т.Р. Панферова¹, Н.А. Козлов¹, А.С. Бидуля⁶, С.Н. Михайлова¹,
М.В. Рубанская¹, С.Р. Варфоломеева^{1,3}

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁵ФГБУН ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН; Россия, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32;

⁶ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9

Контактные данные: Татьяна Леонидовна Ушакова ushtat07@mail.ru

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) в детском возрасте занимают 2-е место после ожирения в структуре общей патологии органов эндокринной системы, расстройств питания и нарушений обмена веществ у детей в Российской Федерации. Рак ЩЖ (РЩЖ) у детей составляет от 1,5 до 3 % всех злокачественных опухолей и от 8 до 22 % злокачественных солидных опухолей головы и шеи, причем чем меньше возраст ребенка, тем агрессивнее протекает заболевание.

Семейные формы заболеваний ЩЖ могут быть связаны с географическими особенностями (проживание в йододефицитных регионах), но также могут входить в состав наследственных синдромов, таких как синдромы множественной эндокринной неоплазии (синдром Сиппла, синдром Горнера, семейный медуллярный РЩЖ), *DICER1*-синдром, синдром Гарднера, синдром Каудена, синдром МакКьюна–Олбрайта–Брайцева и др.

В данной статье приводится описание нескольких случаев патологии ЩЖ, ассоциированной с *DICER1*-синдромом.

Ключевые слова: *DICER1*-синдром, многоузловой зоб, рак щитовидной железы, опухоль из клеток Сертоли–Лейдига, NGS

Для цитирования: Иванова Н.В., Зеленова Е.Е., Поляков В.Г., Лозовая А.Ю., Семенова В.В., Козлова В.М., Королев В.А., Ушакова Т.Л., Панферова Т.Р., Козлов Н.А., Бидуля А.С., Михайлова С.Н., Рубанская М.В., Варфоломеева С.Р. Семейный *DICER1*-синдром с патологией щитовидной железы. Серия клинических случаев. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(4):49–60.

Информация об авторах

Н.В. Иванова: к.м.н., врач-детский хирург хирургического отделения № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: nv.ivanova6@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2859-6710>

Е.Е. Зеленова: врач-генетик поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, стажер-исследователь Научно-образовательного ресурсного центра «Высокопроизводительные методы геномного анализа» РУДН им. Патриса Лумумбы, e-mail: zelenovayeye@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2197-8863>, SPIN-код: 6823-6353

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора и заведующий хирургическим отделением № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

А.Ю. Лозовая: врач-детский онколог хирургического отделения № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: ansti.loz@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-7141-3500>

В.В. Семенова: врач-генетик НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, аспирант лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, e-mail: sulpiridum@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-код: 9014-2847

В.М. Козлова: консультант поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: valentina-mk2011@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>

В.А. Королев: к.м.н., врач-оториноларинголог хирургического отделения № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: korolev4@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1079-7589>, SPIN-код: 9953-6402

Т.Л. Ушакова: д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: ushtat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-код: 2065-8779

Т.Р. Панферова: к.м.н., старший научный сотрудник детского отделения рентгенодиагностики консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: tizmailova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2240-069X>, SPIN-код: 3869-7993

Н.А. Козлов: к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: newbox13@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

А.С. Бидуля: врач-ординатор первого года обучения по специальности «детская онкология» Морозовской ДГКБ, e-mail: 7domra7@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-8153-4695>

С.Н. Михайлова: к.м.н., заведующая поликлиническим отделением НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: astra-sn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>, SPIN-код: 7584-4886

М.В. Рубанская: к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 1 (химиотерапии опухолей тораклоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073

Вклад авторов

Н.В. Иванова, В.А. Королев: участие в тактике ведения пациентов, самостоятельное выполнение операций на щитовидной железе, участие в формировании и написании статьи

Е.Е. Зеленова: участие в сборе информации, разработка дизайна статьи, написание и редактирование обзора тематической литературы, формирование и написание статьи

В.Г. Поляков: хирургия, научное и клиническое руководство, формирование концепции лечения, разработка дизайна статьи, научное и литературное редактирование статьи

А.Ю. Лозовая, А.С. Бидуля: работа с историями болезни, подготовка обзора тематической литературы, участие в формировании и написании статьи

В.В. Семенова: самостоятельное выполнение секвенирования гена *DICER1*, проведение консультирования иллюстративного материала по сегрегационному анализу, формирование и написание статьи

В.М. Козлова: участие в сборе информации, консультирование и редактирование обзора тематической литературы, формирование и написание статьи

Т.Л. Ушакова: участие в сборе информации, участие в формировании и написании статьи, научное и литературное редактирование статьи

Т.Р. Панферова: консультирование иллюстративного материала по ультразвуковому исследованию, научное и литературное редактирование статьи

Н.А. Козлов: консультирование гистологических препаратов и иллюстративного материала по гистологии

С.Н. Михайлова, М.В. Рубанская: участие в формировании и написании статьи, научное и литературное редактирование статьи

С.Р. Варфоломеева: научное и клиническое руководство, формирование концепции лечения, разработка дизайна статьи, научное и литературное редактирование статьи

Familial *DICER1* syndrome with thyroid pathology. A series of clinical cases

N.V. Ivanova¹, E.E. Zelenova^{1, 2}, V.G. Polyakov^{1, 3, 4}, A.Yu. Lozovaya¹, V.V. Semenova^{1, 5}, V.M. Kozlova¹, V.A. Korolev¹, T.L. Ushakova^{1, 3}, T.R. Panferova¹, N.A. Kozlov¹, A.S. Bidulya⁶, S.N. Mikhailova¹, M.V. Rubanskaya¹, S.R. Varfolomeeva^{1, 3}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; ⁵Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow, 119991, Russia;

⁶Morozovskaya Children's Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia

Thyroid diseases in childhood occupy the second place after obesity in the structure of the general pathology of the endocrine system, eating disorders and metabolic disorders in children in the Russian Federation. Thyroid cancer in children makes up from 1.5 to 3 % of all malignant tumors, and from 8 to 22 % of malignant solid tumors of the head and neck, and the younger the child's age, the more aggressive the disease proceeds.

Familial forms of thyroid diseases may be associated with geographical features (living in iodine-deficient regions), but may also be part of hereditary syndromes, such as: multiple endocrine neoplasia syndromes (Sipple syndrome, Gorner syndrome, familial medullary thyroid cancer), *DICER1* syndrome, Gardner syndrome, Cowden syndrome, McCune–Albright–Braitsev syndrome et al.

This article describes several cases of thyroid pathology associated with *DICER1* syndrome.

Key words: *DICER1* syndrome, multi-node goiter, thyroid cancer, Sertoli–Leideg cell tumor, NGS

For citation: Ivanova N.V., Zelenova E.E., Polyakov V.G., Lozovaya A.Yu., Semenova V.V., Kozlova V.M., Korolev V.A., Ushakova T.L., Panferova T.R., Kozlov N.A., Bidulya A.S., Mikhailova S.N., Rubanskaya M.V., Varfolomeeva S.R. Familial *DICER1* syndrome with thyroid pathology. A series of clinical cases. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(4):49–60.

Information about the authors

N.V. Ivanova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Surgeon Surgical Department No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nv.ivanova6@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2859-6710>

E.E. Zelenova: Geneticist Polyclinic Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Intern Researcher Research and Educational Resource Center “High-Performance Methods of Genomic Analysis” People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), e-mail: zelenovayeye@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2197-8863>, SPIN-code: 6823-6353

V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director and Head of the Surgical Department No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Pediatric Oncology Department named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Pediatrics at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-code: 8606-3120

A.Yu. Lozovaya: Pediatric Oncologist Surgical Department No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ansti.loz@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-7141-3500>

V.V. Semenova: Geneticist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Graduate Student of the Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: sulpiridum@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-code: 9014-2847

V.M. Kozlova: Consultant of the Polyclinic Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: valentina-mk2011@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>

V.A. Korolev: Cand. of Sci. (Med.), Otorhinolaryngologist Surgical Department No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: korolev4@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1079-7589>, SPIN-code: 9953-6402

T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Surgical Department No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor at the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: ushtat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-code: 2065-8779

T.R. Panferova: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Pediatric Radiology Department of Consultative and Diagnostic Center at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: tizmailova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2240-069X>, SPIN-code: 3869-7993

N.A. Kozlov: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist Pathological Department of the Department of Morphological and Molecular-Genetic Diagnostics of Tumors at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: newbox13@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

A.S. Bidulya: first year Resident Doctor in the specialty "Pediatric Oncology" Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: 7domra7@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-8153-4695>

S.N. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of Polyclinic Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: astra-sn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>, SPIN-code: 7584-4886

M.V. Rubanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department № 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor at the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-code: 5177-1073

Authors' contributions

N.V. Ivanova, V.A. Korolev: participation in the tactics of patient management, independent performance of operations on the thyroid gland, participation in the formation and writing of the article

E.E. Zelenova: participation in the collection of information, article design development, writing and editing a review of thematic literature, the formation and writing of the article

V.G. Polyakov: surgery, scientific and clinical guidance, formation of the treatment concept, article design development, scientific and literary editing of the article

A.Yu. Lozovaya, A.S. Bidulya: work with case histories, preparation of a review of thematic literature, participation in the formation and writing of the article

V.V. Semenova: independent sequencing of the *DICER1* gene, consulting illustrative material on segregation analysis, formation and writing of the article

V.M. Kozlova: participation in the collection of information, consulting and editing of the review of thematic literature, the formation and writing of the article

T.L. Ushakova: participation in the collection of information, participation in the formation and writing of the article, scientific and literary edition of the article

T.R. Panferova: consulting illustrative material on ultrasound, scientific and literary edition of the article

N.A. Kozlov: consulting histological preparations and illustrative material on histology

S.N. Mikhailova, M.V. Rubanskaya: participation in the formation and writing of the article, scientific and literary edition of the article

S.R. Varfolomeeva: scientific and clinical guidance, formation of the treatment concept, article design development, scientific and literary edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Информированное согласие. От законных представителей пациентов получены письменные добровольные информированные согласия на использование их медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях. /

Informed consent. A written voluntary informed consent was obtained from the patient's legal representative for the use of his medical data (results of examination, treatment and observation) in an impersonal form for scientific purposes.

Введение

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) в детском возрасте занимают 2-е место после ожирения в структуре общей патологии органов эндокринной системы, расстройств питания и нарушений обмена веществ у детей в Российской Федерации [1]. Рак ЩЖ (РЩЖ) у детей составляет от 1,5 до 3 % всех злокачественных опухолей и от 8 до 22 % злокачественных солидных опухолей головы и шеи, причем чем меньше возраст ребенка, тем агрессивнее протекает заболевание [2, 3].

Семейные формы заболеваний ЩЖ могут быть связаны с географическими особенностями (проживание в йододефицитных регионах), но также могут входить в состав наследственных синдромов, таких как синдром множественной эндокринной неоплазии (синдром Сиппла, синдром Горнера, семейный медулярный РЩЖ), *DICER1*-синдром, синдром Гарднера, синдром Каудена, синдром МакКьюна–Олбрайта–Брайцева и др.

Ген *DICER1* (OMIM #606241) расположен на длинном плече 14-й хромосомы в локусе 14q32.13, состоит из 27 экзонов и кодирует белок эндорибонуклеазу РНКазы IIIb, участвующий в образовании микроРНК, которые, в свою очередь, регулируют экспрессию более 30 % генов на посттранскрипционном уровне, ингибируя деградацию мРНК [4].

Плейотропное действие гена *DICER1* обуславливает развитие доброкачественных и злокачественных новообразований различной локализации [5]:

- многоузловой зоб (МУЗ), OMIM #138800;
- дифференцированный РЩЖ (у детей чаще встречается папиллярный РЩЖ (ПРЩЖ)), реже – недифференцированный РЩЖ;
- опухоль яичников из клеток Сертоли–Лейдига (ОКСЛ), OMIM #138800;
- кисты легких и плевропульмональная бластома (ППБ), OMIM #601200;
- кистозная нефрома, саркома почки, нефробластома;

- назальная хондромезенхимальная гамартома;
- эмбриональная рабдомиосаркома, OMIM #180295;
- нейробластома;
- медуллоэпителиома цилиарного тела;
- гипопизарная бластома;
- пинеобластома и др.

DICER1-синдром передается по аутосомно-доминантному типу наследования с неполной пенетрантностью, что обуславливает наличие фенотипически здоровых носителей патогенных вариантов гена *DICER1*. Этиология синдрома — герминальная инактивирующая мутация в гене *DICER1* в гетерозиготном состоянии [6], при этом частота встречаемости или вероятно патогенной герминальной мутации составляет 1:2529—1:10 600 [7].

В соответствии с двухударной теорией канцерогенеза Кнудсена, для возникновения опухолей у гетерозиготных носителей патогенных вариантов в онкосупрессорных генах необходимо «выключение» второго аллеля посредством соматической мутации в том же гене. Однако, учитывая, что функция гена *DICER1* реализуется через микро-РНК и может влиять на работу различных генов, молекулярный механизм развития опухолей при *DICER1*-синдроме до конца не известен и требует дальнейшего изучения [8]. При этом, по данным литературы, патогенные варианты в горячих точках гена *DICER1* (p.E1705, p.D1709, p.G1809, p.D1810, p.E1813 и p.D1713), возникающие в постзиготическом периоде, могут быть ассоциированы с синдромом GLOW (глобальная задержка развития, кисты легких, избыточный рост и опухоль Вильмса — OMIM #618272) [6, 9].

Соматические мутации в гене *DICER1* у носителей патогенных герминальных вариантов встречаются не только в злокачественных новообразованиях (ЗНО) ЩЖ, но и в доброкачественных [10]. Ряд авторов предполагают, что сочетание герминальной и соматической мутаций приводит к возникновению МУЗ, а дальнейшие мутационные события обуславливают малигнизацию узлов [11, 12]. Также, по данным литературы, у одного пациента в разных узлах могут присутствовать различные соматические мутации [12].

Тем не менее риск развития РЩЖ у пациентов с *DICER1*-синдромом увеличивается в 16–24 раза по сравнению с общепопуляционным риском [11], при этом к 10 годам он составляет 5 %. К 20 годам 32 % женщин и 13 % мужчин имеют МУЗ или тиреоидэктомию в анамнезе [11, 13]. При этом у большинства пациентов с неполным удалением ЩЖ по поводу МУЗ в остаточной ткани также развивался МУЗ, что требовало повторной операции.

В отличие от МУЗ и фолликулярного РЩЖ (ФРЩЖ) роль мутаций в гене *DICER1* при ПРЩЖ изучена недостаточно. В то время как для большинства синдромальных форм ПРЩЖ характерно двустороннее поражение с высоким риском метастазирования в центральные лимфатические узлы (ЛУ) шеи и возникновения рецидива [14], опухоли ЩЖ,

развивающиеся в рамках *DICER1*-синдрома, имеют индолентное течение и благоприятный прогноз [15]. Ряд авторов утверждают, что дифференцированный РЩЖ при *DICER1*-синдроме часто инкапсулируется и обычно не метастазирует в региональные ЛУ. Данных о необходимости проведения профилактической тиреоидэктомии нет [16].

Хирургическое вмешательство может потребоваться при появлении симптомов (сдавление, гипертиреоз и др.), быстром увеличении размера узла по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) (оценка по шкале Thyroid Imaging Reporting and Data System — TI-RADS) и в зависимости от результата тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) — оценка по шкале Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology. При невозможности проведения повторного радикального хирургического вмешательства и у пациентов с отдаленными метастазами рекомендовано применение радиоiodтерапии [6, 16].

В ряде случаев пациенты с герминальной мутацией в гене *DICER1* могут иметь несколько метакронных новообразований. В связи с этим необходимо помнить, что к возникновению РЩЖ предрасполагает применение лучевой и химиотерапии в анамнезе в связи с лечением других опухолей, ассоциированных с *DICER1*-синдромом [17]. В окружающей опухоль ткани ЩЖ часто выявляются инволюционные изменения, аналогичные изменениям, которые характерны для гипертиреоза [12].

В 2016 г. Международный регистр ППБ провел первый международный симпозиум, посвященный *DICER1*. Основываясь на консенсусе его участников, тестирование на патогенные варианты *DICER1* рекомендуется пациентам с ППБ, ОКСЛ, гинандробластомой, эмбриональной рабдомиосаркомой, кистозными изменениями в легких в детском возрасте, в особенности содержащими множественные септы, пинеобластомами, гипопизарной бластомой, нейроэндокринными опухолями или саркомами, включая недифференцированную саркому мочеполовой системы [18].

Со стороны ЩЖ показаниями для ДНК-диагностики являются:

- МУЗ или РЩЖ у 2 родственников первой степени родства и более или у пациента с семейным анамнезом *DICER1*-синдрома;
- МУЗ или дифференцированный РЩЖ в детском возрасте;
- сочетание патологии ЩЖ с другими проявлениями из спектра *DICER1*-синдрома.

На сегодняшний день молекулярно-генетическая диагностика *DICER1*-синдрома проводится во многих лабораториях. При назначении исследования и интерпретации результатов необходимо помнить, что, несмотря на наличие горячих точек, необходимо анализировать полную структуру гена. При этом, учитывая широкий спектр патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *DICER1*,

включая внутригенные делеции с утратой одного экзона и более, ДНК-диагностика *DICER1*-синдрома должна включать не только метод секвенирования, но и множественную лигазно-зависимую амплификацию (Multiple Ligation Probe Amplification, MLPA) с последующей верификацией выявленного варианта [5].

Целью настоящей публикации является описание случаев *DICER1*-синдрома с развитием доброкачественных новообразований и ЗНО ЩЖ.

Клинический случай № 1

Девочка Р., 9 лет. Из анамнеза известно, что девочка от первой физиологической беременности, первых самостоятельных родов в срок. Росла и развивалась соответственно возрасту. Семейный анамнез отягощен: матери пациентки в 13 лет была проведена гемитиреоидэктомия в связи с аденомой ЩЖ, в 28 лет — тиреоидэктомия в связи с аденомой в оставшейся доле ЩЖ. Дедушке по материнской линии также в 13 лет была проведена гемитиреоидэктомия в связи с аденомой, в настоящее время в оставшейся доле отмечаются узловые образования (рис. 1).

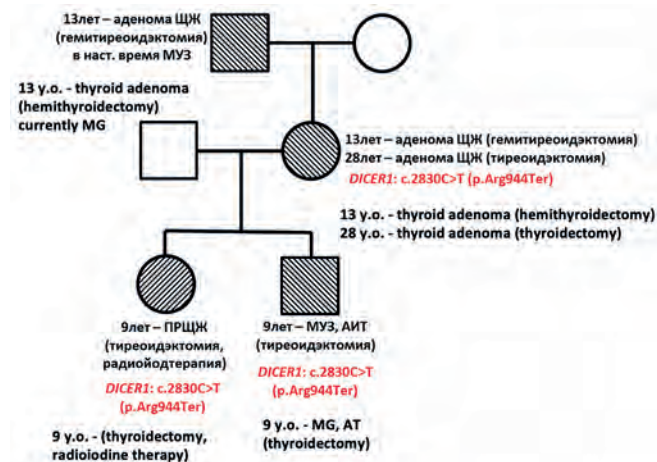


Рис. 1. Родословная *DICER1*-синдрома с развитием у сибсов ПРЩЖ и МУЗ. АИТ — аутоиммунный тиреоидит

Fig. 1. Pedigree of *DICER1*-syndrome with development in siblings papillary thyroid cancer (PTC) and multinodular goiter (MG). AT — autoimmune thyroiditis

В возрасте 9 лет 2 месяцев у ребенка отмечалось повышение температуры тела до 38 °С, при обращении к педиатру установлен диагноз «острый фарингит». В плане обследования выполнено УЗИ ЛУ шеи и ЩЖ, при котором обнаружены множественные узлы в ЩЖ, родители обратились на консультацию в Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова (НИИ ДОиГ).

При УЗИ в НИИ ДОиГ было выявлено увеличение размеров ЩЖ за счет обеих долей (суммарный объем 14,0 см³, при норме — 2,5–6,4 см³). В обеих долях определялись различные узловые образования с четкими контурами, преимущественно кистозно-солидной структуры, с единичными точечными гиперэхогенными включениями, с перинодулярным кровотоком. В правой

доле определялись 6 узлов размерами до 25 × 13 × 15 мм, в левой — 4 узла размерами до 25 × 13 × 17 мм (TI-RADS 4) (рис. 2).

Один из узлов в правой доле размерами 19 × 15 × 15 мм (рис. 3) имел однородную структуру средней эхогенности, овальную форму, вертикальную ориентацию. В узле регистрировался умеренный кровоток, сосуды в толще и по периферии.

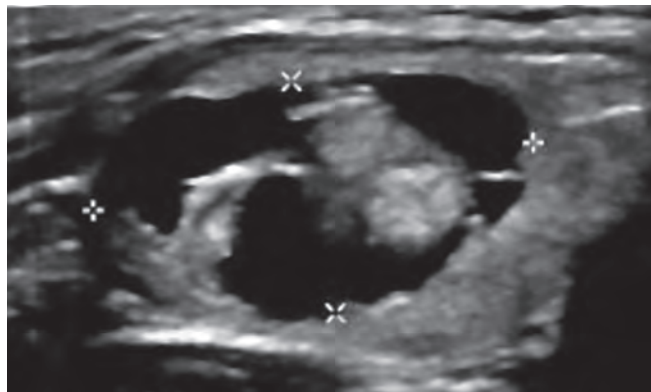


Рис. 2. УЗИ левой доли ЩЖ, продольное сканирование. Кистозно-солидный овальный узел размерами 25 × 13 × 17 мм, горизонтально ориентированный, с четкими контурами, границы отмечены курсором

Fig. 2. Ultrasound of the left lobe of the thyroid gland, longitudinal scanning. A cystic-solid oval node measuring 25 × 13 × 17 mm, horizontally oriented, with clear contours, the boundaries are marked with a cursor

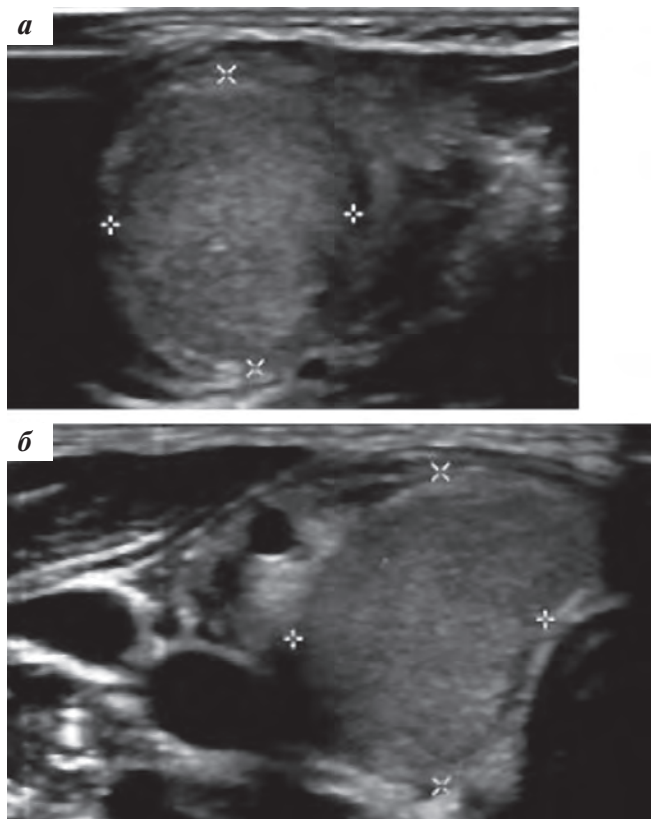


Рис. 3. УЗИ правой доли ЩЖ, продольное (а) и поперечное (б) сканирование. Сплошной, однородный, вертикально ориентированный узел с четкими контурами, границы отмечены курсором

Fig. 3. Ultrasound of the right lobe of the thyroid gland, longitudinal (a) and transverse (b) scanning. A solid, homogeneous, vertically oriented node with clear contours, the boundaries are marked with a cursor

Проведена ТИАБ узлов, по данным цитологического исследования — фолликулярная опухоль обеих долей ЩЖ.

На компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) очаговых изменений в легких не выявлено. При УЗИ органов брюшной полости (ОБП), забрюшинного пространства — патологические изменения не выявлены. Выполнена сцинтиграфия ЩЖ с ^{99m}Tc -технетрилом. Узловые образования обеих долей ЩЖ имели пониженную функциональную активность. В гормональном статусе у пациентки — эутиреоз.

После проведенного комплексного обследования пациентке выполнено хирургическое лечение в объеме тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией. При гистологическом исследовании в ЩЖ выявлен фолликулярный вариант ПРЩЖ, в удаленных ЛУ опухолевых клеток не выявлено (рис. 4).

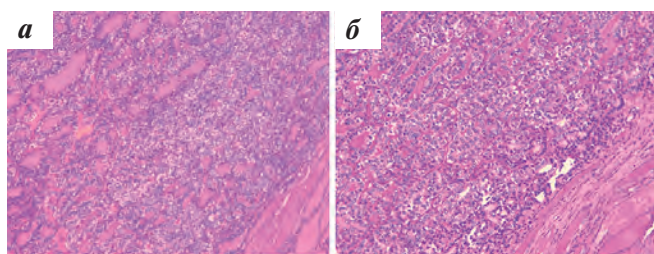


Рис. 4. Результаты гистологического исследования: а — препарат ЩЖ с узлом ПРЩЖ (в нижней правой части снимка интактная ткань ЩЖ). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; б — опухолевый узел представлен фолликулярным вариантом ПРЩЖ. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 4. Results of histological examination: a — preparation of the thyroid gland with a node of PTC (there is intact thyroid tissue in the lower right part of the image). Stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$; b — the tumor node is represented by the follicular variant of PTC. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$

По результатам планового гистологического исследования установлен диагноз: ПРЩЖ, фолликулярный вариант строения. Стадия T2N0M0. По критериям послеоперационной стратификации пациентка относится к средней группе риска по возникновению рецидива заболевания, в связи с этим рекомендовано проведение курса радиойодтерапии. По результатам посттерапевтической сцинтиграфии после курса радиойодтерапии данных за наличие остаточной тиреоидной ткани на шее не выявлено, в легких — без признаков метастатического поражения.

С подозрением на DICER1-синдром пациентке, а также родственникам первой степени родства (отцу, матери, брату пробанда) было проведено молекулярно-генетическое исследование ДНК, по результатам которого у пациентки, ее матери и брата в 20-м экзоне гена DICER1 был выявлен патогенный вариант нуклеотидной последовательности NM_177438.3(DICER1):c.2830C>T (p.Arg944Ter, rs137852978) в гетерозиготном состоянии (рис. 5). Данный вариант приводит к образованию стоп-кодона, что обуславливает преждевременную терминацию трансляции и обрыв синтеза полипептидной цепи.

Длительность наблюдения за больной составляет 24 мес. В настоящее время данных за опухолевый процесс нет.

Через 1 год и 3 мес в НИИ ДООГ поступил брат пациентки (носитель патогенного варианта гена DICER1) в возрасте 9 лет 11 месяцев с жалобами на образование в области шеи. Из анамнеза известно, что мальчик от второй беременности, вторых срочных родов, рос и развивался согласно возрасту. В 8 лет был прооперирован по поводу аденоидов. С детства болеет atopическим дерматитом. В настоящее время наблюдается у врача-иммунолога в связи с хроническим ринитом.

В возрасте 9 лет 5 месяцев во время планового проведения УЗИ ЩЖ в нижнем полюсе правой доли было обнаружено образование размерами $6,8 \times 5,7 \times 4$ мм, в нижнем полюсе левой доли — солидное, округлое, изоэхогенное образование размерами $9 \times 9 \times 7,7$ мм, в среднем сегменте и в верхнем полюсе — кистозно-солидные образования размерами $6 \times 4,4 \times 6,7$ мм и $4,8 \times 4 \times 3$ мм. По гормональному статусу — эутиреоз. В гормональном профиле отмечалось умеренное повышение тиреоглобулина до 72 нг/мл (норма — 0–50 нг/мл).

В 9 лет 7 месяцев в НИИ ДООГ при повторном УЗИ ЩЖ: в правой доле определялось узловое образование размерами $5 \times 3 \times 10$ мм однородной структуры, сниженной эхогенности, с четкими ровными контурами, кровотоков не усилен. В левой доле определялись 2 узла — $9 \times 8 \times 9$ мм и $6 \times 5 \times 6$ мм неоднородной кистозно-солидной структуры. Общий объем ЩЖ — $1,5 \text{ см}^3$. Регионарные ЛУ увеличены до $2,5 \times 0,7$ см. Категория по TI-RADS 3, что является рекомендацией к проведению ТИАБ. В связи с высоким уровнем IgE (3742 МЕ/мл), эозинофилов

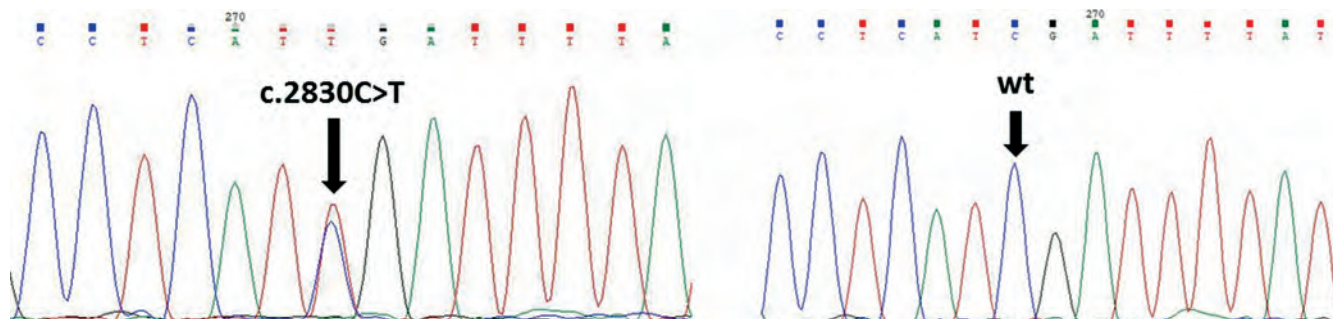


Рис. 5. Сегрегационный анализ. Прямое секвенирование 20-го экзона гена DICER1 (слева для брата — носитель патогенного варианта, справа для его отца — дикого типа)

Fig. 5. Segregation analysis. Direct sequencing of exon 20 of the DICER1 gene (on the left for the brother — a carrier of the pathogenic variant, on the right for his father — the wild type)

(20 % в периферической крови), отягощенным аллергическим анамнезом (атопический дерматит), пациент был консультирован врачом аллергологом-иммунологом, назначена терапия. Пациент оставлен под динамическое наблюдение врача-эндокринолога.

Через 3 мес при контрольном УЗИ в левой доле ЩЖ в нижнем полюсе появилось новое узловое образование солидно-кистозной структуры размерами $7 \times 7 \times 7$ мм, кровотоков не определялся. Категория по TI-RADS 3–4. Уровень тиреоглобулина повысился до 702 нг/мл. По результатам ТИАБ выявлены голые ядра тиреоидного эпителия с признаками атипичии неясного генеза.

В возрасте 9 лет 11 месяцев мальчик был госпитализирован в НИИ ДООГ для проведения хирургического лечения в объеме тиреоидэктомии. Во время операции в левой доле ЩЖ в нижнем полюсе определялись 3 плотных узловых образования размерами 0,6 см, 1,0 см и 0,9 см. Паратрахеально с 2 сторон определялись ЛУ размером до 0,4 см, в связи с чем проведена центральная лимфодиссекция шеи.

По результатам гистологического исследования узловые образования левой доли представлены макро- и микрофолликулярными зобными узлами с папиллярной гиперплазией. Ткань ЩЖ с признаками АИТ. ЛУ обычного строения. В правой доле ЩЖ — макро- и микрофолликулярные зобные узлы с папиллярной гиперплазией.

Пациенту были назначены заместительная терапия левотироксином натрия, витамин D₃, препараты кальция. Рекомендовано наблюдение у эндокринолога 1 раз в 3 мес, контроль уровня тиреотропного гормона и Т4. Учитывая наличие DICER1-синдрома, рекомендовано проводить УЗИ ОБП, забрюшинного пространства и яичек 1 раз в 6 мес. Рентгенологическое исследование ОГК 1 раз в год. Пациент наблюдается по месту жительства и в НИИ ДООГ. Длительность наблюдения составляет 9 мес.

Клинический случай № 2

Девочка С., 12 лет. Пациентка самостоятельно выявила образование в области шеи. Из анамнеза известно: девочка от второй физиологической беременности, вторых срочных родов. Семейный анамнез онкологическими заболеваниями и патологией ЩЖ не отягощен.

В рамках комплексного обследования выявлены множественные узловые образования ЩЖ. Гормональный статус — эутиреоз. Пациентке была выполнена ТИАБ, при цитологическом исследовании обнаружено скопление клеток тиреоидного эпителия без признаков атипичии, полностью исключить фолликулярную опухоль не представлялось возможным. По данным КТОГК в легких выявлена единичная киста в нижней доле правого легкого размерами $3,5 \times 3,6 \times 1,9$ см с наличием перемычек. Хронические заболевания органов дыхания пациентка отрицает.

В соответствии с решением врачебного консилиума пациентке выполнена гемитиреоидэктомия слева с резекцией перешейки, а также удаление узлового образования правой доли ЩЖ. Гистологическое заключение: в левой доле ЩЖ — фолликулярная аденома (ФА)

с сосочковой гиперплазией и кистозными изменениями, в правой доле — гиперпластический узел.

Пациентка была проконсультирована врачом-генетиком с последующим выполнением молекулярно-генетического исследования методом секвенирования нового поколения (Next-Generation Sequencing, NGS) с использованием панели онкоассоциированных генов на платформе NextSeq 2000 Illumina. Результат: при исследовании ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической венозной крови, в 22-м экзоне гена DICER1 выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности NM_177438.3(DICER1):c.C3251G (p.Ser1084Ter) в гетерозиготном состоянии, приводящий к преждевременному образованию стоп-кодона. Согласно критериям American College of Medical Genetics (ACMG), данный вариант оценивается как вероятно патогенный.

Был выполнен сегрегационный анализ методом секвенирования по Сэнгеру. Результат: патогенный вариант c.C3251G (p.Ser1084Ter) в гене DICER1 у пациентки подтвержден, у родителей не выявлен.

Длительность наблюдения составляет 44 мес.

Клинический случай № 3

Мальчик П., 9 лет. Пациент обратился в НИИ ДООГ для планового обследования в связи с отягощенным семейным анамнезом (рис. 6). Из анамнеза известно: ребенок от третьей физиологической беременности, третьих оперативных родов на 38-й неделе.

Ранее в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для брата пациента по поводу МУЗ было выполнено молекулярно-генетическое исследование с использованием таргетной панели генов — в 13-м экзоне гена DICER1 выявлен патогенный вариант NM_177438.3(DICER1):c.2062C>T (p.Arg688Ter, rs886037684) в гетерозиготном состоянии. При проведении сегрегационного анализа данный вариант был также подтвержден у матери и брата нашего пациента.

Являясь носителем патогенного варианта в гене DICER1, пациент находится в группе риска по развитию доброкачественных новообразований и ЗНО различных локализаций. В НИИ ДООГ было проведено комплексное обследование мальчика. По данным УЗИ ЩЖ в правой доле определяется кистозно-солидное образование размерами $8 \times 11 \times 15$ мм, однородной структуры с четкими ровными контурами без усиления кровотока; в правой доле определяется кистозно-солидное образование размерами $8 \times 8 \times 9$ мм; регионарные ЛУ реактивного характера размерами до 20×15 мм (TI-RADS 3). По данным скинтиграфии ЩЖ: в области нижнего полюса правой доли ЩЖ выявлен очаг повышенного накопления радиофармпрепарата по типу «горячего» узла.

По результатам ТИАБ цитологический состав наиболее характерен для узлового зоба.

Гормональный статус — эутиреоз. Пациенту как носителю патогенной мутации в гене DICER1 рекомендовано динамическое наблюдение с обязательным проведением УЗИ ЩЖ в динамике с контролем гормонального статуса.

Длительность наблюдения составляет 40 мес.

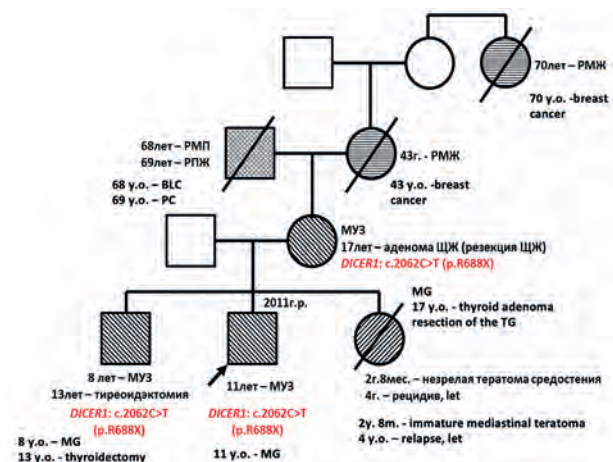


Рис. 6. Родословная пациента № 3. РМЖ — рак молочной железы, РМП — рак мочевого пузыря, РПЖ — рак предстательной железы, let — летальный исход

Fig. 6. Pedigree of patient No. 3. BLC — bladder cancer, PC — prostate cancer, TG — thyroid gland, let — death

Клинический случай № 4

Девочка К., 16 лет. Из анамнеза известно: девочка от первой физиологической беременности, первых срочных родов. Семейный анамнез отягощен заболеваниями ЩЖ (рис. 7). У мамы МУЗ, бабушке и прабабушке по материнской линии были выполнены тиреоидэктомии, данные о патологии ЩЖ, приведшие к операции, отсутствуют.

Пациентка обратилась к гинекологу по месту жительства в связи с отсутствием менархе. При комплексном обследовании по месту жительства при магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлены кистозные изменения в левом яичнике размерами $83 \times 35 \times 72$ мм со структурными изменениями стромы яичника. Онкомаркеры в пределах референсных значений: альфа-фетопrotein — 5,79 МЕ/мл, хорионический гонадотропин человека — 0,1 мМЕ/мл. По данным УЗИ ЩЖ — множественные узловые образования ЩЖ (TI-RADS 2).

Пациентка была проконсультирована врачом-генетиком с последующим выполнением в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России молекулярно-генетического исследования методом NGS с использованием панели 14 генов «Аденомы гипофиза». Результат: при исследовании ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической венозной крови, в 21-м экзоне гена *DICER1* выявлен ранее не описанный патогенный вариант нуклеотидной последовательности — делеция 9 нуклеотидов с инсерцией 1 нуклеотида NM_177438.3(*DICER1*):c.3479_3487delCCCTGGTAinsG (p.Ser1160Ter) в гетерозиготном состоянии, приводящий к преждевременному образованию стоп-кодона.

Выполнено определение кариотипа — 46,XX. Фенотипически выявлен гипертрофированный клитор, молочные железы развиты слабо, избыточный рост волос в андрогензависимых зонах, множественные акне и постакне. Пациентка направлена на консультацию в НИИ ДОУГ.

При выполнении полного спектра инструментальных и лабораторных методов диагностики у пациентки выявлена опухоль левого яичника и множественные узловые образования ЩЖ. МРТ-картина объемного образования левого яичника размерами $7,2 \times 6,2 \times 6,5$ см, кистозно-солидной структуры с интенсивным накоплением контрастного препарата по перегородкам и солидным компонентом. Дифференциально-диагностический ряд между тератомой и муцинозной цистаденомой. КТ ОГК — без патологических изменений. По данным УЗИ: кистозно-солидное образование левого яичника размерами $5,5 \times 7,1 \times 5,8$ см, солидный компонент — $3,5 \times 4,4 \times 3,3$ см. ОБП без патологических изменений, забрюшинные ЛУ не увеличены. Повышение уровня тестостерона до 7,9 нмоль/л (при норме 0–3 нмоль/л).

Пациентке проведено хирургическое лечение в объеме тубовариоэктомии слева. По результатам гистологического исследования образование левого яичника соответствует смешанной опухоли из клеток стромы и полового тяжа — ОКСЛ, умеренно дифференцированная. Участков некрозов не обнаружено. Гетерологичные элементы не обнаружены. Поверхность яичника без признаков опухолевого роста, маточная труба обычного гистологического строения.

Для подтверждения диагноза выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. Заключение: ОКСЛ.

Митотическая активность опухоли — 17/10 репрезентативных полей зрения. Выполнено определение пролиферативной активности и рецепторного статуса, проведено ИГХ-исследование с антителами к ER, PR, WT1, Ki-67, calretinin, melan-A. В клетках опухоли определяется умеренно интенсивная очаговая экспрессия WT1, calretinin, melan-A. Индекс пролиферации опухоли — 31 %. Рецепторы эстрогенов: процент окрашенных ядер (PS) — 34 % (4 балла), интенсивность (IS) — 1 балл, сумма баллов — 5. Рецепторы прогестерона: PS — 40 % (4 балла), IS — 1 балл, сумма баллов — 5.

Цитологическое исследование асцитической жидкости — преимущественно клетки гистиоцитарной и макрофагальной природы, клеток опухоли в просмотренном материале не выявлено.

Длительность наблюдения составляет 23 мес. В настоящее время данных за опухолевый процесс нет.

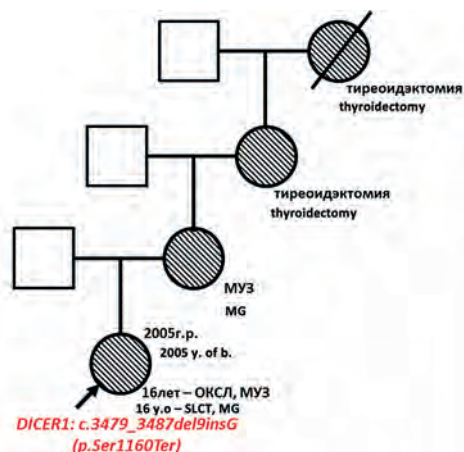


Рис. 7. Родословная пациентки № 4

Fig. 7. Pedigree of patient No. 4. SLCT — Sertoli–Leydig cell tumor

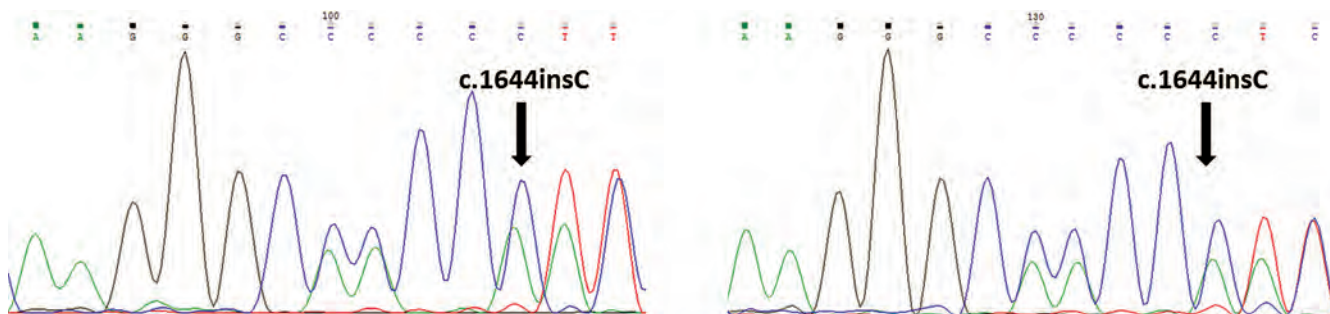


Рис. 10. Сегрегационный анализ пациентки № 6. Прямое секвенирование 12-го экзона гена *DICER1* (справа — для пробанда, слева — для матери)

Fig. 10. Segregation analysis of patient No. 6. Direct sequencing of exon 12 of the *DICER1* gene (on the right for the proband, on the left for her mother)

NM_177438.3(*DICER1*):c.1644insC (p.Pro556fs) в гомозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания. Согласно критериям ACMG, данная мутация оценивается как вероятно патогенная.

При выполнении сегрегационного анализа методом секвенирования по Сэнгеру у матери пациентки выявлен аналогичный патогенный вариант нуклеотидной последовательности гена *DICER1* (рис. 10).

Длительность наблюдения за пациенткой составляет 39 мес.

Обсуждение

В клинических наблюдениях, описанных выше, не было выявлено ни одного фенотипически здорового носителя патогенного варианта гена *DICER1*. Как показывает наш клинический опыт (таблица), а также данные литературы, МУЗ является наиболее распространенной патологией в рамках *DICER1*-синдрома, обладает высокой пенетрантностью и может быть единственным проявлением синдрома. Учитывая редкость МУЗ у детей, при обследовании пациентов данной возрастной группы необходимо исключать *DICER1*-синдром. При этом, по данным M. Altaraihi et al., среди всех случаев МУЗ у пациентов до 25 лет герминальная мутация в гене *DICER1* встречается в 13 %

[19], что также обосновывает проведение молекулярно-генетического исследования всем пациентам детского возраста с МУЗ.

В описываемых нами клинических наблюдениях у всех пациентов с МУЗ был выявлен патогенный вариант в гене *DICER1* (см. таблицу). При этом в клинических наблюдениях №№ 1, 3, 5 и 6 носители герминальной мутации в гене *DICER1* имели поражение исключительно ЩЖ: МУЗ, доброкачественная опухоль ЩЖ, а также ПРЩЖ с манифестацией в возрасте 9 лет 2 месяцев (клиническое наблюдение № 1).

Учитывая возможную двухэтапную теорию возникновения РЩЖ, согласно которой МУЗ является предраковым новообразованием, риск развития РЩЖ предположительно низкий, кумулятивная частота неизвестна [19, 20]. Однако в нашем клиническом наблюдении № 1 *DICER1*-синдром манифестировал с развитием ПРЩЖ.

Диагностика МУЗ и РЩЖ при *DICER1*-синдроме не отличается от sporadических случаев и включает в себя УЗИ ЩЖ и ТИАБ. При этом ряд авторов выделяют особенности УЗИ-признаков МУЗ при *DICER1*-синдроме, а именно наличие 3 узлов и более с преимущественно кистозно-солидной структурой, солидные узлы изоэхогенны, кровоток не усилен [21].

Клинико-генетические характеристики пациентов

Clinical and genetic characteristics of the patients

Клиническое наблюдение Clinical observation	Патогенный вариант гена <i>DICER1</i> Pathogenic variant of the <i>DICER1</i> gene	Семейный анамнез Family history	Клинические проявления Clinical manifestations
№ 1 (сестра/sister)	NM_177438.3(<i>DICER1</i>):c.2830C>T (p.Arg944Ter) rs137852978	Отягощен; передача по материнской линии Burdened; maternal transmission	ПРЩЖ PTC
№ 2 (брат/brother)	NM_177438.3(<i>DICER1</i>):c.2830C>T (p.Arg944Ter) rs137852978	Отягощен; передача по материнской линии Burdened; maternal transmission	МУЗ MG
№ 2	NM_177438.3(<i>DICER1</i>):c.C3251G (p.Ser1084Ter)	de novo	ФА ЩЖ, МУЗ, киста в легком, срединная киста шеи FA of the thyroid gland, cyst in the lung, median neck cyst
№ 3	NM_177438.3(<i>DICER1</i>):c.2062C>T (p.Arg688Ter, rs886037684)	Отягощен; передача по материнской линии Burdened; maternal transmission	МУЗ MG
№ 4	NM_177438.3(<i>DICER1</i>):c.3479_3487delICCCCTGGTAinsG (p.Ser1160Ter)	Отягощен; предположительно передача по материнской линии Burdened; presumably maternal transmission	ОКСЛ, МУЗ SLCT, MG
№ 5	NM_177438.3(<i>DICER1</i>):c.3277_3280delAGTT (p.Asn1093Ter, rs886037699)	Отягощен; передача по материнской линии Burdened; maternal transmission	ФА ЩЖ FA of the thyroid gland
№ 6	NM_177438.3(<i>DICER1</i>):c.1644insC (p.Pro556fs)	Отягощен; передача по материнской линии Burdened; maternal transmission	МУЗ, ФА ЩЖ MG, FA of the thyroid gland

В нашем клиническом наблюдении № 1 УЗИ-характеристики узлов брата пациентки соответствовали данному описанию.

Из-за редкости *DICER1*-синдрома клинических рекомендаций по ведению пациентов с патологией ЩЖ при его обнаружении не разработано, лечение проводится в соответствии с общими рекомендациями. Некоторым пациентам с МУЗ в наших клинических наблюдениях выполнялась тиреоидэктомия в связи с атипией неясного генеза по результатам цитологического исследования. Однако в целом пациентам с МУЗ при отсутствии роста узлов, клинических симптомов и признаков малигнизации операция не требуется [17].

При этом в клиническом наблюдении № 1 у деда и матери пациентки после гемитиреоидэктомии в оставшейся доле ЩЖ были обнаружены новые узловые образования.

Аналогично в клиническом наблюдении № 5 у бабушки пациентки наблюдалось развитие МУЗ после проведенной гемитиреоидэктомии. В клинических наблюдениях № 3 и № 5 на фоне МУЗ впоследствии развивались ФА ЩЖ. Все вышеперечисленное указывает на необходимость дальнейшего изучения и разработки оптимальных алгоритмов лечения пациентов с *DICER1*-синдромом.

Стоит также отметить, что при проведении диагностики не все узлы подвергаются ТИАБ, что не исключает наличие опухолевых клеток в неисследованных узлах [15]. При этом в литературе описаны неоднозначные результаты наблюдений за пациентами со ЗНО ЩЖ при *DICER1*-синдроме. Так, Karin van der Tuin et al. в своем наблюдении за пациентами с МУЗ и дифференцированным РЩЖ не выявили ни одного рецидива и метастатического поражения [13, 16] и постулируют, что дифференцированный РЩЖ при *DICER1*-синдроме характеризуется благоприятным прогнозом. Однако К. Nagasaki et al. описывают у пациентки после гемитиреоидэктомии по поводу ПРЩЖ возникновение через 23 года в оставшейся доле низкодифференцированного РЩЖ с метастазированием в легкие, и подчеркивают важность проведения тиреоидэктомии и дальнейшего наблюдения за пациентами после операции [22]. При этом данных о необходимости проведения адъювантной радиойодтерапии нет [19]. В нашем клиническом наблюдении № 1 пациентка находится под врачебным контролем на протяжении 3 лет после тиреоидэктомии и 1 курса радиойодтерапии. Данных за наличие рецидива не выявлено.

Также необходимо помнить о других проявлениях *DICER1*-синдрома, поскольку для носителей патогенных вариантов гена *DICER1* риск развития доброкачественных новообразований и ЗНО различных локализаций превышает общепопуляционный.

Так, в литературе неоднократно описаны пациенты с ОКСЛ, у которых также был диагностирован МУЗ. Подобное сочетание отмечено и в нашем клиническом случае № 4, где у больной с МУЗ в стадии динамического наблюдения в возрасте 16 лет была выявлена ОКСЛ.

Согласно литературным данным, нередко является сочетание МУЗ с легочными кистами [23]. В нашем клиническом случае № 2 помимо фолликулярной опухоли и узловой гиперплазии ЩЖ у пациентки отмечались срединная киста шеи, киста в нижней доле правого легкого, что и явилось показанием к диагностике гена *DICER1*, несмотря на отсутствие поражения ЩЖ у родственников.

Таким образом, при дальнейшем наблюдении за пациентами с *DICER1*-синдромом, независимо от манифестирующей патологии, необходимо рекомендовать полный спектр инструментальных и лабораторных методов диагностики [6]:

- УЗИ ЩЖ 1 раз в 3–5 лет, начиная с 8 лет; если пациенту проводилась полихимиотерапия, то УЗИ необходимо сделать на этапе лечения, затем 1 раз в год в течение 5 лет [24, 25];
- УЗИ почек 1 раз в 6 мес до достижения 8 лет, далее 1 раз в год до 12 лет;
- КТ ОГК 1 раз в 6 мес до достижения 8 лет, далее 1 раз в год до 12 лет;
- УЗИ органов малого таза для девочек 1 раз в 6–12 мес с 8 и до 40 лет;
- консультация врача-генетика пациенту при планировании деторождения, так как риск передачи патогенных вариантов гена *DICER1* составляет 50 % (высокий генетический риск);
- для родственников пациента первой линии родства рекомендуется провести сегрегационный анализ — молекулярно-генетическое тестирование методом секвенирования по Сэнгеру в целях определения была ли мутация унаследована от родителей или возникла *de novo*.

Заключение

Низкая частота встречаемости *DICER1*-синдрома в популяции, не до конца изученный молекулярно-генетический механизм развития синдрома, а также противоречивые литературные данные затрудняют выбор оптимальной тактики его лечения. В связи с этим клинические наблюдения пациентов данной группы представляют особый научный интерес.

Для разработки клинических рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с *DICER1*-синдромом требуется обобщенная информация обо всех известных случаях с подробным описанием манифестации симптомов. Целесообразно создание регистра больных, а также обсуждение данной патологии на научно-образовательных платформах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Голубев Н.А., Огрызко Е.В., Шелепова Е.А., Залевская О.В. Заболеваемость детей болезнями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ в рамках национального проекта «Здравоохранение» Российской Федерации. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019;3:376–89. [Golubev N.A., Ogryzko E.V., Shelepova E.A., Zalevskaya O.V. The incidence of diseases of the endocrine system, nutritional disorders and metabolic disorders in children within the framework of the national project “Healthcare” of the Russian Federation. *Sovremennyye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki* = Modern Problems of Health Care and Medical Statistics. 2019;3:376–89. (In Russ.)].
2. Национальное руководство «Детская хирургия». Под ред. чл.-корр. РАН А.Ю. Разумовского, 2-е издание, переработанное и дополненное. М.: «ГЭОТАР Медиа», 2021. С. 1175. [National Guidelines for Pediatric Surgery. Ed. Corresponding member RAS A.Yu. Razumovsky, 2nd edition, revised and expanded. M.: “GEOTAR Media”, 2021. P. 1175. (In Russ.)].
3. Долгушин Б.И., Поляков В.Г., Гелиашвили Т.М., Гаджиева Э.Х. Рак щитовидной железы у детей: ключевые рекомендации. Педиатрия сегодня. 2022;6(25):6–7. [Dolgushin B.I., Polyakov V.G., Geliashvili T.M., Gadzhieva E.Kh. Thyroid cancer in children: key recommendations. *Pediatriya segodnya* = Pediatrics Today. 2022;6(25):6–7. (In Russ.)].
4. Caroleo A.M., De Ioris M.A., Boccuto L., Alessi I., Del Baldo G., Cacchione A., Agolini E., Rinelli M., Serra A., Carai A., Mastronuzzi A. *DICER1* Syndrome and Cancer Predisposition: From a Rare Pediatric Tumor to Lifetime Risk. *Front Oncol*. 2021;10:614541. doi: 10.3389/fonc.2020.614541.
5. González I.A., Stewart D.R., Schultz K.A.P., Field A.P., Hill D.A., Dehner L.P. *DICER1* tumor predisposition syndrome: an evolving story initiated with the pleuropulmonary blastoma. *Mod Pathol*. 2022;35(1):4–22. doi: 10.1038/s41379-021-00905-8.
6. Schultz K.A.P., Stewart D.R., Kamihara J., Bauer A.J., Merideth M.A., Stratton P., Laryssa A.H., Harris A.K., Doros L., Field A., Carr A.G., Dehner L.P., Messinger Y., Ashley D.H. *DICER1* Tumor Predisposition. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1998–2023.
7. Kim J., Field A., Schultz K.A.P., Hill D.A., Stewart D.R. The prevalence of *DICER1* pathogenic variation in population databases. *Int J Cancer*. 2017;141(10):2030–6. doi: 10.1002/ijc.30907.
8. Thunders M., Delahunt B. Gene of the month: *DICER1*: ruler and controller. *J Clin Pathol*. 2021;74 (2):69–72. doi: 10.1136/jclinpath-2020-207203.
9. Klein S.D., Martinez-Agosto J.A. Hotspot Mutations in *DICER1* Causing GLOW Syndrome-Associated Macrocephaly via Modulation of Specific microRNA Populations Result in the Activation of PI3K/ATK/mTOR Signaling. *Microna*. 2020;9(1):70–80. doi: 10.2174/2211536608666190624114424.
10. Darbinyan A., Morotti R., Cai G., Prasad M.L., Christison-Lagay E., Dinauer C., Adeniran A.J. Cytomorphologic features of thyroid disease in patients with *DICER1* mutations: A report of cytology-histopathology correlation in 7 patients. *Cancer Cytopathol*. 2020;128(10):746–56. doi: 10.1002/cncy.22329.
11. Khan N.E., Bauer A.J., Schultz K.A.P., Doros L., Decastro R.M., Ling A., Lodish M.B., Harney L.A., Kase R.G., Carr A.G., Rossi C.T., Field A., Harris A.K., Williams G.M., Dehner L.P., Messinger Y.H., Hill D.A., Stewart D.R. Quantification of Thyroid Cancer and Multinodular Goiter Risk in the *DICER1* Syndrome: A Family-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1614–22. doi: 10.1210/je.2016-2954.
12. Cameselle-Teijeiro J.M., Mete O., Asa S.L., LiVolsi V. Inherited Follicular Epithelial-Derived Thyroid Carcinomas: From Molecular Biology to Histological Correlates. *Endocr Pathol*. 2021;32(1):77–101. doi: 10.1007/s12022-020-09661-y.
13. Oliver-Petit I., Bertozzi A.I., Grunenwald S., Gambart M., Pigeon-Kerchiche P., Sadoul J.L., Caron P.J., Savagner F. Multinodular goitre is a gateway for molecular testing of *DICER1* syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(5):669–75. doi: 10.1111/cen.14074.
14. Canberk S., Ferreira J.C., Pereira L., Batista R., Vieira A.F., Soares P., Sobrinho Simões M., Máximo V. Analyzing the Role of *DICER1* Germline Variations in Papillary Thyroid Carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2021;9(6):296–303. doi: 10.1159/000509183.
15. Darbinyan A., Morotti R., Cai G. Cytomorphologic features of thyroid disease in patients with *DICER1* mutations: A report of cytology-histopathology correlation in 7 patients. *Cancer Cytopathol*. 2020;128(10):746–56. doi: 10.1002/cncy.22329.
16. van der Tuin K., de Kock L., Kamping E.J., Hannema S.E., Pouwels M.M., Niedziela M., van Wezel T., Hes F.J., Jongmans M.C., Foulkes W.D., Morreau H. Clinical and Molecular Characteristics May Alter Treatment Strategies of Thyroid Malignancies in *DICER1* Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(2):277–84. doi: 10.1210/je.2018-00774.
17. Peiling Yang S., Ngeow J. Familial non-medullary thyroid cancer: unraveling the genetic maze. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(12):577–95. doi: 10.1530/ERC-16-0067.
18. Шульц К.Э.П., Вильямс Г.М., Качанов Д.Ю., Варфоломеева С.Р., Хилл Э.Д., Денер Л.П., Мессингер Й.Г. *DICER1*-синдром и плевроппульмональная бластома: отчет международного регистра плевроппульмональной бластомы. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГЮО). 2017;4(4):13–9. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-13-19. [Schultz K.A.P., Williams G.M., Kachanov D.Yu., Varfolomeeva S.R., Hill A.D., Dehner L.P., Messinger Y.H. *DICER1* syndrome and pleuropulmonary blastoma: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2017;4(4):13–9. (In Russ.)].
19. Altaraihi M., Hansen T.V.O., Santoni-Rugiu E., Rossing M., Rasmussen Å.K., Gerdes A.M., Wadt K. Prevalence of Pathogenic Germline *DICER1* Variants in Young Individuals Thyroidectomised Due to Goitre - A National Danish Cohort. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:727970. doi: 10.3389/fendo.2021.727970.
20. Bakhuizen J.J., Hanson H., van der Tuin K., Lalloo F., Tischkowitz M., Wadt K., Jongmans M.C.J.; SIOPE Host Genome Working Group; CanGene-CanVar Clinical Guideline Working Group; Expert Network Members. Surveillance recommendations for *DICER1* pathogenic variant carriers: a report from the SIOPE Host Genome Working Group and CanGene-CanVar Clinical Guideline Working Group. *Fam Cancer*. 2021;20(4):337–48. doi: 10.1007/s10689-021-00264-y.
21. Niedziela M., Muchantef K., Foulkes W.D. Ultrasound features of multinodular goiter in *DICER1* syndrome. *Sci Rep*. 2022;12(1):15888. doi: 10.1038/s41598-022-19709-0.
22. Nagasaki K., Shibata N., Nyuzuki H., Sasaki S., Ogawa Y., Soda S., Kogai T., Hishinuma A. A Japanese Family with *DICER1* Syndrome Found in Childhood-Onset Multinodular Goitre. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(7–8):477–82. doi: 10.1159/000511140.
23. Rio Frio T., Bahubeshi A., Kanellopoulou C., Hamel N., Niedziela M., Sabbaghian N., Pouchet C., Gilbert L., O'Brien P.K., Serfas K., Broderick P., Houlston R.S. *DICER1* mutations in familial multinodular goiter with and without ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *JAMA*. 2011;305(1): 68–77. doi: 10.1001/jama.2010.1910.
24. Foulkes W.D., Bahubeshi A., Hamel N., Pasini B., Asioli S., Baynam G., Choong C.S., Charles A., Frieder R.P., Dishop M.K., Graf N., Ekim M., Bouron-Dal Soglio D., Arseneau J., Young R.H., Sabbaghian N., Srivastava A., Tischkowitz M.D., Priest J.R. Extending the phenotypes associated with *DICER1* mutations. *Hum Mutat*. 2011;32(12):1381–4. doi: 10.1002/humu.21600.
25. Schultz K.A.P., Williams G.M., Kamihara J., Stewart D.R., Harris A.K., Bauer A.J., Turner J., Shah R., Schneider K., Schneider K.W., Carr A.G., Harney L.A., Baldinger S., Frazier A.L., Orbach D., Schneider D.T., Malkin D., Dehner L.P., Messinger Y.H., Hill D.A. *DICER1* and Associated Conditions: Identification of At-risk Individuals and Recommended Surveillance Strategies. *Clin Cancer Res*. 2018;24(10):2251–61. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3089.