

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-63-72

Билатеральная феохромоцитома у пациентов с синдромом фон Гиппеля–Линдау: клинические и молекулярно-генетические особенности

Д.Т. Уталиева¹, П.А. Наймушина¹, Д.Г. Ахаладзе¹, М.А. Курникова¹, И.С. Клецкая², Н.А. Андреева¹, С.Р. Талыпов¹, Н.Г. Ускова¹, И.В. Твердов¹, А.А. Кривоносов¹, Л.А. Ясько¹, Н.А. Рыбалко¹, В.В. Щукин¹, Ю.Н. Ликарь¹, Т.В. Шаманская¹, Н.С. Грачев¹, Д.Ю. Качанов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²Российская детская клиническая больница – филиал ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Билатеральное поражение надпочечников при феохромоцитоме (ФХ) у детей встречается крайне редко, основными предрасполагающими факторами являются синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа и синдром фон Гиппеля–Линдау. При билатеральной ФХ на фоне синдрома фон Гиппеля–Линдау отдается предпочтение органосохраняющим операциям ввиду низкого злокачественного потенциала новообразований. Цель работы – изучить клинические и молекулярно-генетические особенности пациентов с билатеральной ФХ, получавших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. За период 2012–2023 гг. 20 пациентов с параганглиомой (ПГ)/ФХ получали лечение ($n = 17$) или консультативную помощь ($n = 3$) в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, среди них билатеральное поражение надпочечников отмечено у 4 (20%) пациентов. Диагноз во всех случаях был верифицирован гистологически. Всем пациентам проводилось молекулярно-генетическое исследование для поиска герминальных патогенных вариантов в генах, ответственных за развитие ФХ/ПГ, в лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Медиана возраста 4 пациентов с билатеральным поражением надпочечников составила 9,5 года (разброс 4,5–14,6 года). Все пациенты были лицами мужского пола. В нашем наблюдении отмечалось синхронное развитие билатеральной ФХ и ПГ у 1 пациента. В 100% (4/4) случаев в дебюте заболевания отмечена артериальная гипертензия, в связи с чем пациентам проводилась предоперационная подготовка альфа-адреноблокаторами. По результатам биохимического анализа суточной мочи у всех пациентов отмечалось повышение норметанефринов более 4 норм. В ходе молекулярно-генетического анализа методом мультиплексной амплификации лигированных зондов (multiplex ligation-dependent probe amplification) у всех пациентов (4/4) выявлен патогенный герминальный вариант в гене *VHL* в 3-м экзоне. У 2/4 (50%) пациентов отмечены доказанные случаи развития ПГ/ФХ в семье. Хирургическое лечение в объеме R0/R1-резекции проведено во всех случаях. Органосохраняющая операция на одном/двух надпочечниках была проведена в 3/4 случаев. У 1/4 (25%) пациента отмечено развитие локального рецидива через 18,4 мес от момента постановки диагноза. Общая выживаемость в данной когорте составила 100% с медианой длительности наблюдения 8,1 мес (разброс 0,8–50,2 мес). Билатеральная ФХ – очень редкое новообразование детского возраста, требующее обязательного медико-генетического консультирования для выявления синдромов предрасположенности к опухолям. Целесообразно мультидисциплинарное обсуждение тактики хирургического лечения с предпочтительным проведением органосохраняющих операций на надпочечнике с 1 или 2 сторон в центрах, специализирующихся на детской онкохирургии. В статье представлено описание редкого клинического наблюдения развития билатеральных ФХ и ПГ забрюшинного пространства у пациента с синдромом фон Гиппеля–Линдау. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: дети, феохромоцитома, синдром фон Гиппеля–Линдау, параганглиома

Уталиева Д.Т. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 63–72. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-63-72

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 14.09.2023

Принята к печати 02.10.2023

Контактная информация:

Уталиева Динара Тиморкановна, врач-детский онколог отделения клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: dinara.utalieva@fccho-moscow.ru

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 14.09.2023

Accepted 02.10.2023

Bilateral pheochromocytoma in patients with von Hippel–Lindau syndrome: clinical and molecular genetic features

D.T. Utalieva¹, P.A. Naimushina¹, D.G. Akhaladze¹, M.A. Kournikova¹, I.S. Kletskaia², N.A. Andreeva¹, S.R. Talypov¹, N.G. Uskova¹, I.V. Tverdov¹, A.A. Krivososov¹, L.A. Yasko¹, N.A. Rybalko¹, V.V. Shchukin¹, Yu.N. Likar¹, T.V. Shamanskaya¹, N.S. Grachev¹, D.Yu. Kachanov¹

¹The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Dinara T. Utalieva,

a pediatric oncologist at the Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Address: 1 Samory Mashela St.,

Moscow 117997, Russia

E-mail: dinara.uttalieva@fccho-moscow.ru

Bilateral adrenal pheochromocytoma (PCC) is extremely rare in children, with major predisposing factors being multiple endocrine neoplasia type 2 and von Hippel–Lindau syndrome. In case of bilateral PCC with underlying von Hippel–Lindau syndrome, organ-preserving surgery is preferred in view of the low malignant potential of such neoplasms. We aimed to study clinical and molecular genetic features of patients with bilateral adrenal PCCs treated at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The study included 20 patients with paraganglioma (PGL)/PCC (PPGL) who had received treatment ($n = 17$) or outpatient care ($n = 3$) at the Center over the period from 2012 to 2023. Bilateral adrenal PCC was diagnosed in 4 (20%) patients. In all these cases, the diagnosis was confirmed by histology. Molecular genetic testing was carried out at the Laboratory of Molecular Biology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation in order to search for germline pathogenic variants in PCC/PGL susceptibility genes. The median age of the four patients with bilateral adrenal PCC was 9.5 years (range 4.5–14.6 years). All the patients were male. In one patient, synchronous bilateral PCC/PGL was observed. In 100% of the cases, arterial hypertension was diagnosed at the onset of the primary disease and was treated with alpha-blockers as part of preparation for surgery. According to the results of a 24-hour urine biochemistry test, all the patients had at least a 4-fold increase above the upper limit of normal for normetanephrine levels. Molecular genetic testing using the multiplex ligation-dependent probe amplification method revealed a pathogenic germline variant in exon 3 of the *VHL* gene in all the children (4/4). Hereditary PPGL was proven in 2/4 (50%) patients. In all the cases, R0/R1 resection was achieved. Organ-sparing surgery on one/two adrenal glands was performed in 3/4 cases. One out of four (25%) patients developed a local relapse 18.4 months after diagnosis. The overall survival rate in this group was 100%, with a median follow-up time of 8.1 months (range 0.8–50.2 months). Bilateral adrenal PCC is a very rare childhood tumor. A medical genetic consultation is necessary to identify tumor predisposition syndromes. A multidisciplinary team discussion of a surgical strategy is recommended, with organ-sparing surgery on one or two adrenal glands being the treatment of choice that should be carried out at centers specializing in pediatric surgical oncology. Here, we report a rare clinical case of bilateral retroperitoneal PCC/PGL in a patient with von Hippel–Lindau syndrome. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: children, pheochromocytoma, von Hippel–Lindau syndrome, paraganglioma

Utalieva D.T., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 63–72.

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-63-72

Параганглиомы (ПГ) и феохромоцитомы (ФХ) являются редкими нейроэндокринными опухолями, развивающимися из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников и ганглиев симпатической или парасимпатической нервной системы [1]. Особенностью патофизиологии ПГ/ФХ является гиперпродукция катехоламинов, которая лежит в основе клинической картины и диагностики заболевания методом определения фракционированных метанефринов/норметанефринов в моче или в плазме крови. У детей с артериальной гипертензией распространенность ФХ/ПГ составляет примерно 1,7% [1, 2]. Устойчивая артериальная гипертензия обнаруживается более чем в 60–90% случаев ФХ у детей, тогда как у взрослых она регистрируется только в 50% случаев [3].

В настоящий момент известно, что ПГ/ФХ могут обладать агрессивным течением заболевания и требуют мультидисциплинарного подхода в лечении каждого пациента. Показано, что в основе развития 50–80% случаев ПГ/ФХ лежат синдромы наследственной предрасположенности к опухолям, ассоциированные с мутациями в генах *SDHx*, *VHL*, *RET*, *NF1* [1, 4, 5]. Клиническая и биологическая гетерогенность, а также механизм развития ПГ/ФХ положили начало созданию 3 основных кластеров: псевдогипоксии, активации сигнального пути WNT и активации

сигнальных путей киназ [4]. В основе кластера псевдогипоксии лежат 2 механизма развития опухоли: нарушение цикла трикарбоновых кислот вследствие мутации генов-супрессоров опухоли *SDHx* с аккумуляцией в клетках онкометаболитов или прямое воздействие на белок HIF (hypoxia-inducible factor), приводящее к его стабилизации в случае мутаций гена *VHL* [4]. Данный кластер связан с герминальными мутациями в генах *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHF*, *FH*, *VHL*. В целом для опухолей кластера псевдогипоксии характерно более агрессивное клиническое течение, в частности мутация в гене *SDHB* в большинстве случаев приводит к инвазии капсулы опухоли и к отдаленному метастазированию.

Все ПГ/ФХ кластера активации сигнального пути WNT, как правило, спорадические и связаны с соматическими мутациями в гене *CSDE1* или транслокациями гена *MAML3* [4].

При ПГ/ФХ кластера активации сигнальных путей киназ наблюдаются как герминальные, так и соматические мутации в генах *RET*, *NF1*, *TMEM127*, *MAX* и *HRAS* [4].

Младший возраст, билатеральное поражение надпочечников и мультифокальное поражение являются клиническими признаками, указывающими на высокую вероятность развития ПГ/ФХ в рамках наследственного синдрома [6]. Молекулярно-генетическое

тестирование и детальный сбор семейного анамнеза должны проводиться всем пациентам с ПГ/ФХ, принимая во внимание высокую частоту встречаемости синдромов предрасположенности к опухолям.

Особую клиническую ситуацию представляет ФХ с билатеральным поражением надпочечников. С одной стороны, билатеральное вовлечение надпочечников указывает на наследственный характер заболевания, с другой – требует междисциплинарного планирования хирургического лечения в целях максимально возможного сохранения непораженной ткани надпочечника. Билатеральное поражение надпочечников встречается относительно редко у пациентов с ФХ, по некоторым источникам литературы, частота может варьировать от 16 до 38% случаев у детей [7–9].

Показана высокая частота встречаемости билатеральной ФХ у пациентов с синдромом множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН2) и синдромом фон Гиппеля–Линдау [5, 7]. Хирургическое лечение является «золотым стандартом» терапии ПГ/ФХ. Важный этап при подготовке к хирургическому вмешательству – предоперационная терапия, блокирующая эффекты катехоламинов в течение как минимум 10–14 дней до операции. Предоперационная терапия альфа-адреноблокаторами предупреждает возможные осложнения в виде значительных колебаний артериального давления, которые могут возникнуть во время удаления ПГ/ФХ. На фоне адекватной предоперационной подготовки альфа-адреноблокаторами отмечено снижение летальных периоперационных осложнений с 45 до 3% [10, 11].

Хирургическое лечение должно проводиться по всем онкологическим принципам, при больших размерах опухоли отдается предпочтение открытому доступу. У пациентов с двусторонним заболеванием и высоким риском метакронной опухоли на фоне наследственной предрасположенности целесообразно обсуждение возможности выполнения органосохраняющей операции, кроме того, данная тактика позволяет предотвратить послеоперационный дефицит кортизола и необходимость пожизненной заместительной гормональной терапии [12].

Целью настоящей публикации явилось изучение клинических и молекулярно-генетических особенностей ФХ у пациентов с билатеральным поражением надпочечников, получавших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. За период 2012–2023 гг. 20 пациентов с ПГ/ФХ получали хирургическое лечение ($n = 17$) или консультативную помощь

($n = 3$) в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. У 13/20 пациентов встречалось развитие ПГ, в 6/20 случаях – поражение надпочечников ФХ, у 1/20 пациента было отмечено синхронное развитие ПГ и ФХ. На этапе первичной диагностики пациентам проводилось стандартное обследование, которое включало компьютерную томографию (КТ) с внутривенным контрастным усилением ($n = 17/20$), магнитно-резонансную томографию с внутривенным контрастным усилением ($n = 10/20$), сцинтиграфию с ^{123}I -метайодбензилгуанидином ($n = 11/20$), позитронно-эмиссионную томографию/КТ (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) ($n = 7/20$), оценку метанефринов/норметанефринов в суточной моче (20/20). Билатеральное поражение надпочечников отмечено у 4 (20%) пациентов. Диагноз во всех случаях был верифицирован гистологически. В качестве морфологической системы оценки злокачественности использовалась шкала GAPP (Grading system for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma), обладающая предиктивным потенциалом в анализе вероятности метастазирования/рецидива заболевания [13]. Согласно исследованиям, шкала GAPP имеет более высокую чувствительность, чем ранее использовавшаяся шкала PASS [14]. Параметры, оцениваемые при использовании шкалы GAPP, включают гистологическое строение опухоли, наличие или отсутствие комедонекроза, клеточность, индекс Ki-67, инвазию сосудов и/или капсулы опухоли и тип продуцируемых катехоламинов.

Принимая во внимание данные о благоприятном прогнозе заболевания у пациентов с мутациями в гене *VHL*, в каждом случае в рамках мультидисциплинарного обсуждения оценивалась возможность проведения органосохраняющей операции.

Пациентам с билатеральным поражением надпочечников проводилось молекулярно-генетическое исследование для поиска герминальных патогенных вариантов в генах, ответственных за развитие ФХ/ПГ, в лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Использовались метод секвенирования нового поколения (next generation sequencing), панель «Синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям»), метод секвенирования по Сэнгеру, мультиплексная амплификация лигированных зондов (multiplex ligation-dependent probe amplification). Под синхронными понимали опухоли, развившиеся в течение 6-месячного интервала. Анализ данных проведен на 31.08.2023.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 4 пациента с ФХ с билатеральным поражением надпочечников.

Детальная характеристика пациентов представлена в таблице. Медиана возраста составила 9,5 года (разброс 4,5–14,6 года). Все пациенты были лицами мужского пола. Во всех случаях в дебюте заболевания отмечена артериальная гипертензия, в связи с чем проводилась предоперационная подготовка альфа-адреноблокаторами в течение 10–14 дней в целях достижения контроля артериального давления. Медиана дозы доксазозина составила 2 мг/сут (разброс 2–4 мг/сут), 1 пациент получал многокомпонентную гипотензивную терапию, включая блокаторы кальциевых каналов и бета1-адреноблокаторы. У последнего пациента диагностирована вторичная кардиомиопатия (дилатационный фенотип) со снижением сократительной способности миокарда, эксцентрической гипертрофией миокарда левого желудочка, по-видимому, как следствие длительно существовавшей неконтролируемой артериальной гипертензии.

Медиана объема образования правого надпочечника соответствовала 2,5 см³ (разброс 0,6–97 см³), левого надпочечника – 20,2 см³ (разброс 1,2–66 см³).

По результатам биохимического анализа суточной мочи у всех пациентов отмечалось повышение норметанефринов более 4 норм (норма до 445 мкг/сут) с медианой значений 4907 мкг/сут (разброс 2574–5980 мкг/сут).

В ходе молекулярно-генетического анализа у всех пациентов с билатеральной ФХ выявлен патогенный герминальный вариант в гене *VHL* в 3-м экзоне. У 2/4 пациентов была семейная форма заболевания с наличием родственников с ПГ/ФХ (рисунки 1). У 1 пациента мутация в гене *VHL* рассматривалась как *de novo*, так как ни у одного из родителей мутации в гене *VHL* не найдено. В 1 случае наличие герминальной мутации было исключено только у одного из родителей, что не позволяет однозначно определить происхождение герминального события.

Хирургическое лечение в объеме R0/R1-резекции проведено во всех случаях. Двум пациентам выполнена операция в региональном центре. В одном случае проведена двусторонняя адреналэктомия (R1-резекция с 2 сторон), в последующем у ребенка отмечено развитие 2 локальных рецидивов: через 18,5 мес слева, в связи с чем он был прооперирован по месту жительства, и через 31,6 мес справа, что потребовало хирургического лечения в условиях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В другом случае у пациента с синхронными ФХ и ПГ забрюшинного пространства проведена односторонняя адреналэктомия (в объеме R0-резекции), в дальнейшем в условиях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России проводи-

лись лапароскопическое удаление ПГ забрюшинного пространства и резекция контрлатерального надпочечника (R1). Два пациента инициально прооперированы в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в объеме двусторонней органосохраняющей операции: у одного – R1-резекция слева, R0-резекция справа, у второго – R0-резекции с 2 сторон. Таким образом, органосохраняющая операция на одном/двух надпочечниках была проведена в 3 (75%) случаях. Заместительную терапию гидрокортизоном получает 1 пациент, подвергшийся билатеральной адреналэктомии в региональном центре.

Морфологическая система оценки злокачественности по шкале GAPP использовалась у всех пациентов, анализировали опухоль с наибольшим количеством баллов: в 3 случаях имели место умеренно-дифференцированные опухоли (3–6 баллов), в 1 – высокодифференцированные опухоли (0–2 балла).

У 1 (25%) пациента с наиболее высокой оценкой по шкале GAPP (6 баллов) отмечено развитие локального рецидива через 18,4 мес от момента постановки диагноза. Общая выживаемость в данной когорте составила 100% с медианой длительности наблюдения 13 мес (разброс 5,7–55,1 мес).

Приводим описание редкого клинического наблюдения развития билатеральных ФХ и ПГ забрюшинного пространства у пациента с синдромом фон Гиппеля–Линдау. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

В 11 лет у мальчика появились жалобы на головную боль, периодически с облегчением после тошноты и рвоты. При очередном эпизоде головной боли школьной медицинской сестрой было проведено измерение артериального давления, зафиксирована артериальная гипертензия. Ребенок был обследован амбулаторно, на ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлено новообразование надпочечника, однако КТ не была проведена. Спустя 1,5 года при плановом посещении педиатра вновь было рекомендовано дообследование. Ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства, где выполнена КТ, по данным которой выявлено поражение 2 надпочечников и 2 парааортальных образований. По месту жительства проведена операция: лапароскопическая туморадреналэктомия слева. Гистологический материал отправлен на пересмотр в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, где верифицирована умеренно дифференцированная ФХ (3 балла по шкале GAPP). Через 2 мес от момента инициальной операции ребенок был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия

Таблица

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table

General characteristics of patients included in the study

Пациент Patient	Возраст, годы Age, years	Пол Sex	Клиническая картина Clinical presentation	Размеры опухоли, см ³ Tumor size, cm ³		Оценка катехоламинов в суточной моче, мкг/сут 24-hour urine catecholamines, µg/day		Генетический вариант в гене VHL Genetic variant in the VHL gene	Носительство мутации VHL и случаи в семье VHL mutation carriership and family cases	Объем резекции Extent of resection		Оценка по шкале GAPP, баллы GAPP score		Заместительная терапия Replacement therapy	Событие Event	Время наблюдения, мес Follow-up time, months
				Слева On the left	Справа On the right	Норметанфрин (норма до 445 мкг/сут) Normetanephrine (normal range: up to 445 µg/day)	Метанфрин (норма до 200 мкг/сут) Metanephrine (normal range: up to 200 µg/day)			Слева On the left	Справа On the right	Слева On the left	Справа On the right			
№1	4,6	Мужской Male	Артериальная гипертензия Arterial hypertension	16,4	4	5980	65	c.355TC/F119L	Да, мать и тетя больны ФХ Yes, his mother and aunt were diagnosed with PCC	Адреналэктомия (R1) Adrenalectomy (R1)	Адреналэктомия (R1) Adrenalectomy (R1)	6	6	Да Yes	Локальный рецидив через 18,5 мес (слева) и через 31,6 мес (справа) Local relapse after 18.5 months (on the left) and after 31.6 months (on the right)	55,1
№2	12,7	Мужской Male	Артериальная гипертензия, головные боли Arterial hypertension, headache	24	1,1	5650	68	c.499CT/R167W	Неизвестно (у матери отец не обследован) Unknown (neither VHL mutation, nor disease was found in his mother, the father was not examined)	Адреналэктомия слева (R0) Adrenalectomy on the left (R0)	Резекция надпочечника справа (R1) Resection of the adrenal gland on the right (R1)	3	3	Нет No	Без событий (синхронная опухоль: ФХ + ПГ) No events (synchronous tumor: PCC + PGJ)	15,2
№3	6,3	Мужской Male	Артериальная гипертензия Arterial hypertension	1,2	97	2574	60	c.482G>A/R161Q	Да, носитель отец, бабушка больна ФХ, мама не тестировалась Yes, his father is a VHL mutation carrier, the grandmother was diagnosed with PCC, the mother was not examined	Резекция надпочечника (R1 слева) Resection of the adrenal gland (R1 on the left)	Резекция надпочечника (R0 справа) Resection of the adrenal gland (R0 on the right)	4	3	Нет No	Без событий No events	10,9
№4	14,6	Мужской Male	Артериальная гипертензия Arterial hypertension	66	0,6	4164	69	c.482G>A/R161Q	Нет, мутация de novo No, de novo mutation	Резекция надпочечника, (R0 слева) Resection of the adrenal gland (R0 on the left)	Резекция надпочечника (R0 справа) Resection of the adrenal gland (R0 on the right)	2	1	Нет No	Без событий No events	5,7

Примечание. R1 – микроскопически остаточная опухоль; R0 – в краях резекции опухоли нет.

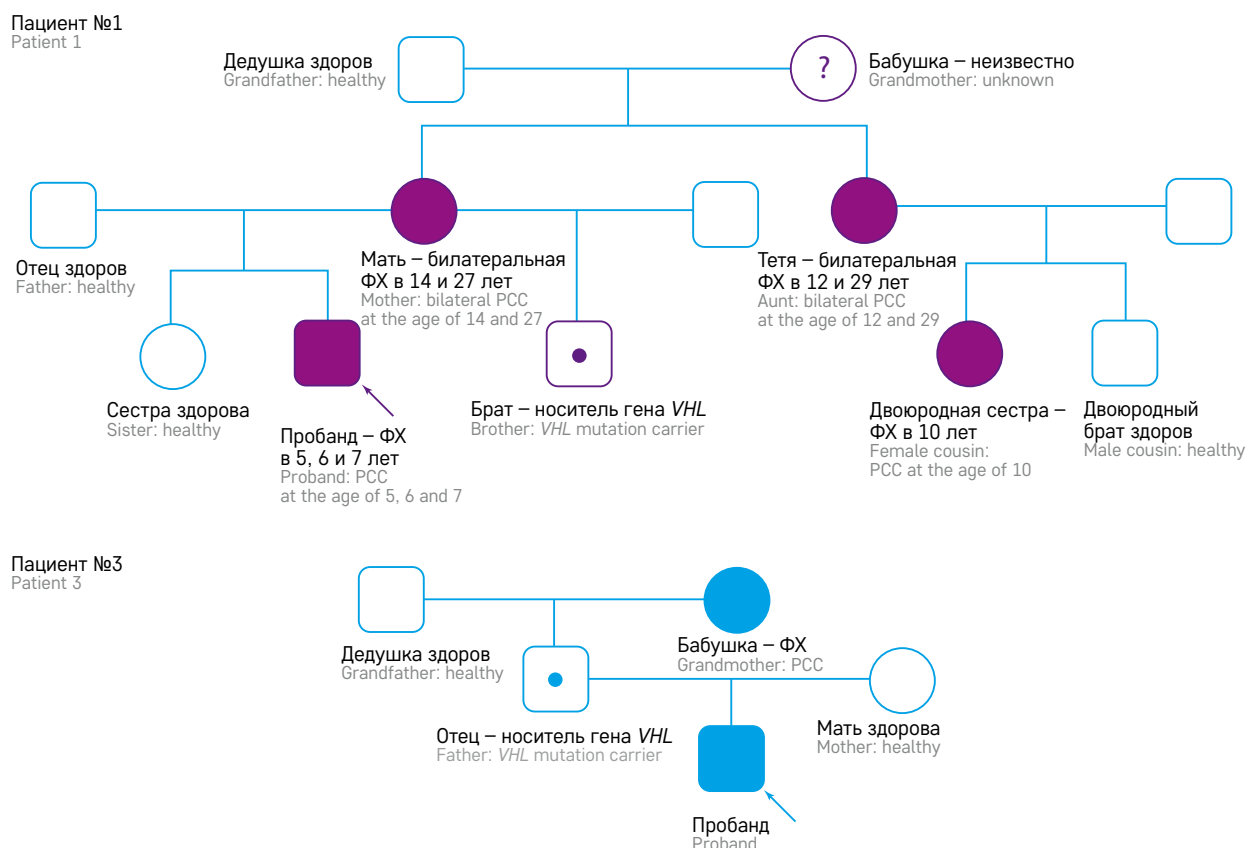
Note. R0L – paraganglioma, PCC – pheochromocytoma, R1 – microscopic residual tumor, R0 – no tumor cells at the resection margins.

Рисунок 1

Генеалогическое древо 2 пациентов (нумерация случаев соответствует таблице) с доказанными случаями развития ПГ/ФХ в семье

Figure 1

Pedigrees of two patients (patient numbers in the figure correspond with the numbers in the table) with confirmed familial cases of PGL/PCC



Рогачева» Минздрава России для дообследования и определения тактики дальнейшей терапии. При поступлении продолжен прием ранее назначенной терапии (амлодипин 10 мг/сут + доксазозин 4 мг/сут) в рамках предоперационной подготовки.

В условиях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России была проведена КТ органов брюшной полости, по данным которой определялось образование в области правого надпочечника, размерами до 12 × 15 × 12 мм ($V = 1,1 \text{ см}^3$). Также на КТ визуализировались 2 парааортальных образования, накапливающих контрастный препарат, размерами до 30 × 35 × 29 мм ($V = 16 \text{ см}^3$) и 23 × 21 × 23 мм ($V = 6 \text{ см}^3$) (рисунок 2).

В целях определения распространенности опухолевого процесса была выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ всего тела, которая показала наличие патологической метаболической активности в образовании правого надпочечника (стандартизованный уровень накопления (Standardized Uptake Value, SUV) = 9,2 и парааортальных забрюшинных образованиях (SUV = 22,2) (рисунок 3).

Также было выполнено генетическое тестирование методом секвенирования по Сэнгеру, по

результатам которого в 3-м экзоне гена *VHL* обнаружена гетерозиготная замена 1 нуклеотида с.499>T, приводящая к замене аминокислоты p.Arg167Trp. Данный генетический вариант многократно описан в научной литературе и ассоциирован с синдромом фон Гиппеля–Линдау. В связи с наличием генетического синдрома на междисциплинарном консилиуме в соответствии с международными рекомендациями было принято решение провести органосохраняющую операцию. После предоперационной подготовки препаратами доксазозин и амлодипин ребенку проведена операция в объеме лапароскопии, удаления опухоли правого надпочечника с его резекцией, удаления 2 парааортальных опухолевых узлов. Интраоперационный и послеоперационный периоды протекали без осложнений.

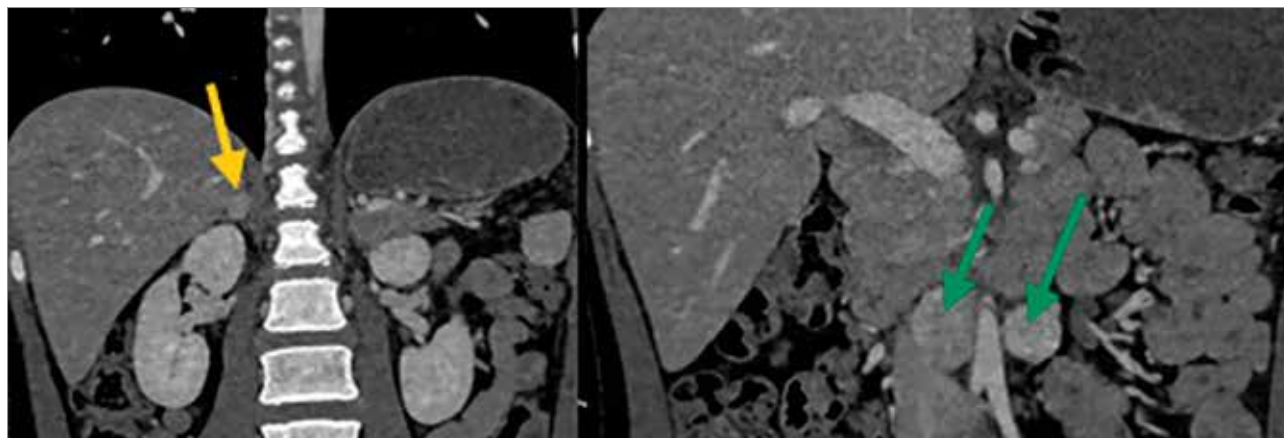
По результатам гистологического исследования установлено, что образование правого надпочечника соответствовало ФХ с низким метастатическим потенциалом (2 балла по шкале GAPP), а образование в парааортальной области – умеренно дифференцированной ПГ (3 балла по шкале GAPP) (рисунок 4). Важно отметить, что в биоптате узлового образования, удаленного из парааортальной забрюшинной

Рисунок 2

КТ-картина образования правого надпочечника (желтая стрелка) и 2 парааортальных образований (зеленые стрелки)

Figure 2

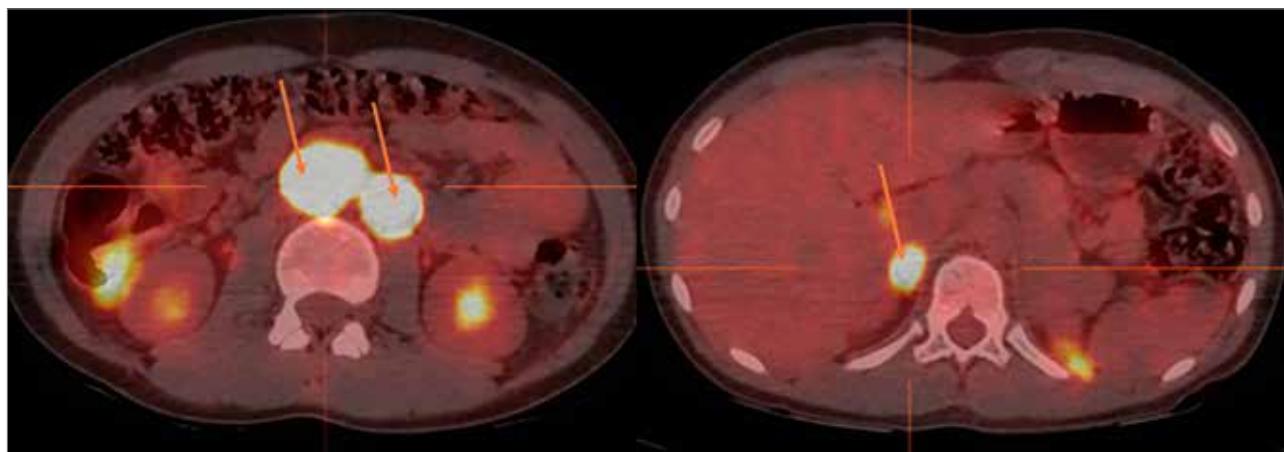
CT images showing a mass of the right adrenal gland (yellow arrow) and 2 paraaortic masses (green arrows)

**Рисунок 3**

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ: на момент исследования определяется патологическая метаболическая активность в образовании правого надпочечника (ФХ) и парааортальных забрюшинных образованиях

Figure 3

PET/CT with ^{18}F -FDG: there is an abnormal metabolic activity in the right adrenal mass (PCC) and in the para-aortic retroperitoneal masses at the time of investigation



области, отсутствовала лимфоидная ткань, что после совместного обсуждения с патоморфологами было расценено как доказательство синхронного мультифокального возникновения данных образований, а не метастатически пораженных лимфатических узлов при ФХ. Пациент остался под динамическим наблюдением, учитывая гистологический вариант опухоли и макроскопически полное удаление всех видимых проявлений заболевания. В настоящее время длительность наблюдения составляет 15,2 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Билатеральная ФХ встречается крайне редко в педиатрической популяции, в литературе описаны единичные клинические случаи или достаточно крупные исследования, но за очень длительный период наблюдения [7, 8]. Показано, что билатеральная ФХ чаще ассоциирована с мутациями в гене *VHL* [8, 9].

Так, ретроспективное исследование, проведенное североамериканской группой, представило частоту встречаемости билатеральной ФХ у пациентов с ПГ/ФХ до 18 лет в период с 1951 по 2015 г., равную 37,5% (15/40). Синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям были подтверждены в 73% (11/15) случаев, включая мутации в гене *VHL* в 47% ($n = 7$), в гене *МЭН2А* в 13% ($n = 2$), в гене *МЭН2В* в 13% ($n = 2$) случаев [7].

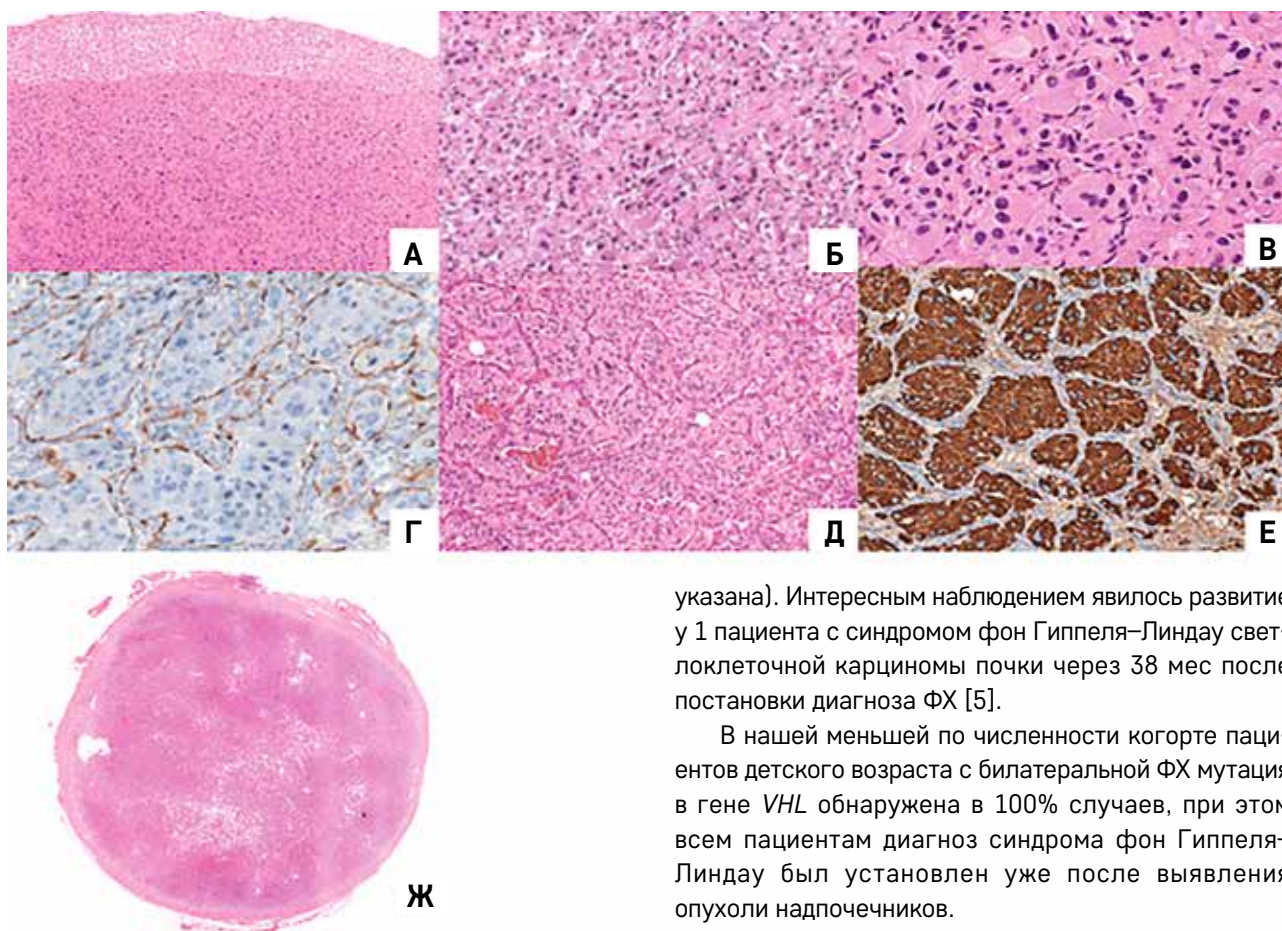
Немецкая группа продемонстрировала результаты популяционного исследования за период с 1997 по 2019 г., изучив истории болезни 88 пациентов из регистра GPOH-MET. Медиана возраста всех пациентов составила 12,6 года (разброс 4–18,7 года). Билатеральное поражение надпочечников в общей популяции наблюдалось в 9% случаев ($n = 8$) и в основном было ассоциировано с мутациями в гене *VHL* [1]. Десятилетняя общая и бессобытийная выживаемость для всей популяции пациентов с ФХ/ПГ составила $98,6 \pm 1,4\%$ (1 событие) и $40,5\% \pm 10\%$ (31 событие) соответственно [1].

Рисунок 4**Гистологическое исследование пациента**

А – к ткани надпочечника прилежит опухоль гнездового строения, построенная из крупных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$; Б – клетки опухоли формируют разновеликие гнездовые структуры. Строма не выражена. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; В – неопластические элементы с обильной эозинофильной мелкогранулярной цитоплазмой и крупными полиморфными ядрами с глыбчатым хроматином и некротическими ядрышками. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 300$; Г – экспрессия S100 в sustentоцитах на периферии гнезд, в клетках опухоли реакция негативная. Иммуногистохимическое исследование, $\times 300$; Д – ткань образования построена из клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой, формирующих крупные гнезда (Zellballen). Строма представлена тонкими фиброваскулярными септами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; Е – экспрессия хромогранина А, иммуногистохимическое исследование, $\times 200$; Ж – узловое инкапсулированное образование, лимфоидная ткань не определяется. Окраска гематоксилином и эозином, скан

Figure 4**Histological examination**

А – hematoxylin and eosin staining showing a tumor adjacent to the adrenal tissue that has a nested appearance and is composed of large cells with abundant eosinophilic cytoplasm, $\times 40$; Б – the tumor cells form nests of various sizes. The stroma is not prominent. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$; В – neoplastic elements with abundant microgranular eosinophilic cytoplasm and large polymorphic nuclei containing chromatin clumps and small nucleoli. Hematoxylin and eosin staining, $\times 300$; Г – sustentacular cells at the periphery of the nests show expression of S100; the tumor cells are negative for S100. Immunohistochemistry, $\times 300$; Д – the tumor tissue is composed of cells with abundant eosinophilic cytoplasm that cluster in large nests (Zellballen). The stroma is composed of thin fibrovascular septa. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$; Е – expression of chromogranin A in the tumor cells, immunohistochemistry, $\times 200$; Ж – a nodular encapsulated mass, no lymphoid tissue is identified. Hematoxylin and eosin staining, a scan



указана). Интересным наблюдением явилось развитие у 1 пациента с синдромом фон Гиппеля–Линдау светлоклеточной карциномы почки через 38 мес после постановки диагноза ФХ [5].

В нашей меньшей по численности когорте пациентов детского возраста с билатеральной ФХ мутация в гене *VHL* обнаружена в 100% случаев, при этом всем пациентам диагноз синдрома фон Гиппеля–Линдау был установлен уже после выявления опухоли надпочечников.

Под синдромом фон Гиппеля–Линдау понимают наследственное заболевание с частотой встречаемости 1 случай на 36 000 населения с пенетрантностью 95% к 60 годам [15, 16]. Однако в педиатрической популяции ФХ при синдроме фон Гиппеля–Линдау манифестирует с ранних лет жизни [5, 9]. Согласно литературным данным, самому молодому пациенту с билатеральной ФХ было 5,5 лет. Мы наблюдали развитие билатеральной ФХ у ребенка 4,5 лет [5]. Таким образом, ранняя оценка норметанефринов в моче/плазме крови может быть оправданной у пациентов с синдромом фон Гиппеля–Линдау, учитывая ранний дебют забо-

Согласно ретроспективному исследованию французской группы за 16 лет наблюдения, включившему 81 пациента с ПГ/ФХ, билатеральное поражение надпочечников также встречалось в 9% случаев ($n = 4/41$) у детей с ФХ. Возраст на момент постановки диагноза унилатеральных и билатеральных ФХ составил 11,5 года (разброс 2,2–18 года). У 75/81 пациентов с ПГ/ФХ клинические симптомы были представлены абдоминальным болевым синдромом и течением артериальной гипертензии. Синдром фон Гиппеля–Линдау был установлен у 17 пациентов с ФХ (латеральность в исследовании не

левания билатеральной ФХ [17]. Известно, что ФХ, ассоциированные с синдромом фон Гиппеля–Линдау, секретируют в основном норметанефрин; повышение метанефрина в плазме крови или моче встречается крайне редко [17], в связи с чем, по мнению многих авторов, в первую очередь целесообразно оценивать секрецию норметанефрина у детей с установленным синдромом фон Гиппеля–Линдау. Данное наблюдение отмечалось и в нашей исследуемой группе, где повышение норметанефрина в моче соответствовало более 4 норм, в то время как метанефрин оставался в пределах референтных значений.

Важно отметить, что при синдроме фон Гиппеля–Линдау встречаются и другие опухоли, такие как гемангиобластомы центральной нервной системы и сетчатки, опухоли внутреннего уха, нейрофибромы, кисты поджелудочной железы, почечно-клеточный рак, наблюдаются такие состояния, как гиперсекреция гормона роста и развитие эпилепсии [18].

Пациенты с билатеральной ФХ и синдромом фон Гиппеля–Линдау требуют пожизненного динамического наблюдения в связи с повышенным риском развития повторных ФХ/ПГ на протяжении всей жизни. Частота рецидивов наследственной ФХ может варьировать в пределах 0–33%, что, возможно, связано с продолжительностью времени наблюдения за пациентами, поскольку рецидивы могут наблюдаться через 10, 20 и 30 лет [5, 9]. В одной из работ сообщено о риске развития рецидива или метакронной ПГ/ФХ у пациентов с синдромом фон Гиппеля–Линдау, перенесших ФХ в детстве, в 50% (46/93) случаев к 30 годам наблюдения, где медиана времени наблюдения составила 19 лет (разброс 0–53 года), при этом с увеличением времени наблюдения риск неблагоприятных событий повышался [9].

Другое исследование показало частоту развития рецидивов у детей с билатеральным поражением надпочечников на фоне синдрома фон Гиппеля–Линдау после частичной адреналэктомии, равной 19% ($n = 4/21$) [5]. Медиана времени развития рецидива у детей в данном исследовании составила 30,4 мес (разброс 6–72 мес), у 1 пациента описано развитие 2 рецидивов через 72 и 476 мес [5]. В нашем исследовании у 1 пациента отмечались подобные рецидивы заболевания, помимо этого, в семейном анамнезе у матери и тети пробанда отмечалось развитие метакронной ФХ. Самый длинный интервал развития метакронной ФХ в данной семье составил 17 лет, а самый короткий интервал – 1,5 года.

Также существует мнение, что при наследственной ФХ рецидивы чаще возникают в силу генетической предрасположенности к опухолевым заболеваниям пациента [19], в связи с чем, несмотря на повышенный риск развития рецидива, необхо-

димо стремиться к выполнению органосохраняющей операции в целях избежания проведения пожизненной гормональной заместительной терапии. Одно из крупнейших проспективных исследований продемонстрировало преимущество частичной адреналэктомии в виде сохранения функции надпочечников для пациентов детского возраста с ФХ, ассоциированными с синдромом фон Гиппеля–Линдау. Всего были проанализированы 10 пациентов в период с 1994 по 2011 г., среди которых в 6 случаях было билатеральное поражение надпочечников. Всего было проведено 18 оперативных вмешательств в объеме частичной адреналэктомии, из которых 4 – открытым доступом и 14 – лапароскопическим доступом. Средний размер удаленной опухоли составил 2,6 см (разброс 1,2–6,5 см). Только в 2 случаях (из них 1 пациент с билатеральным поражением надпочечников) отмечено появление повторных опухолей в ипсилатеральном надпочечнике через 5 и 12 мес после частичной адреналэктомии. Двум пациентам проводилась заместительная терапия в связи с развитием артериальной гипотензии в раннем послеоперационном периоде, однако терапия гидрокортизоном в одном случае проводилась до момента выписки, в другом случае – в течение 2 лет по рекомендации врача-эндокринолога [20].

Систематический обзор 25 исследований с участием 1444 пациентов показал, что после частичной адреналэктомии необходимость в гормональной заместительной терапии была ниже (относительный риск (ОР) 0,32, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,26–0,38, $p < 0,00001$), также пациенты имели более низкий риск развития надпочечниковой недостаточности (соотношение шансов 0,3, 95% ДИ 0,1–0,91, $p = 0,03$). В ходе анализа было отмечено, что риск развития рецидива основного заболевания после частичной адреналэктомии был значительно выше, чем после тотальной адреналэктомии (ОР 3,72, 95% ДИ 1,54–8,96, $p = 0,003$). Тем не менее статистически значимой разницы в риске развития метастазов и в показателях общей выживаемости в группе пациентов с двусторонними ФХ, перенесших тотальную или частичную адреналэктомию, не выявлено [21].

В нашей когорте пациентов в 3/4 случаях удалось провести органосохраняющую операцию по меньшей мере с одной стороны, что позволило исключить необходимость в назначении гормональной заместительной терапии. Последняя требовалась только 1 пациенту после выполненной билатеральной адреналэктомии. Важно подчеркнуть, что к недостаткам нашего исследования можно отнести короткий период наблюдения за пациентами, поскольку, как было продемонстрировано выше, вероятность возникновения рецидива заболевания/метакронных

опухолей возрастает по мере увеличения длительности наблюдения. Тем не менее полученные данные свидетельствуют о выполнимости органосохраняющих операций у значительной части пациентов с билатеральной ФХ. В связи с этим пациенты с билатеральными ФХ должны концентрироваться в центрах, имеющих опыт проведения частичных адреналэктомий. Окончательный объем операции с каждой стороны требует мультидисциплинарного обсуждения с привлечением рентгенологов, детских хирургов, детских онкологов и эндокринологов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Билатеральные ФХ – очень редкие новообразования детского возраста, требующие обязательного медико-генетического консультирования для выявления синдромов предрасположенности к опухолям. Целесообразно мультидисциплинарное обсуждение тактики хирургического лечения с предпочтительным

проведением органосохраняющих операций на надпочечнике с 1 или 2 сторон в центрах, специализирующихся на детской онкохирургии. Все пациенты с патогенными герминальными вариантами в генах, ассоциированных с ПГ/ФХ, требуют пожизненного динамического наблюдения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Utalieva D.T. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-0007>

Akhaladze D.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

Andreeva N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

Talypov S.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5308-6544>

Uskova N.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9424-1646>

Tverdov I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5150-1436>

Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Kachanov D.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Литература

- Redlich A., Pamporaki C., Lessel L., Frühwald M.C., Vorwerk P., Kühlen M. Pseudohypoxic pheochromocytomas and paragangliomas dominate in children. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (7): e28981.
- Park H., Kim M.-S., Lee J., Kim J.-H., Jeong B.C., Lee S., et al. Clinical Presentation and Treatment Outcomes of Children and Adolescents With Pheochromocytoma and Paraganglioma in a Single Center in Korea. *Front Endocrinol* 2021; 11: 610746.
- Zuber S.M., Kantorovich V., Pacak K. Hypertension in Pheochromocytoma: Characteristics and Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40 (2): 295–311.
- Crona J., Taïeb D., Pacak K. New Perspectives on Pheochromocytoma and Paraganglioma: Toward a Molecular Classification. *Endocr Rev* 2017; 38 (6): 489–515.
- Aufforth R.D., Ramakant P., Sadowski S.M., Mehta A., Trebska-McGowan K., Nilubol N., et al. Pheochromocytoma Screening Initiation and Frequency in von Hippel-Lindau Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (12): 4498–504.
- Neumann H.P.H., Bausch B., McWhinney S.R., Bender B.U., Gimm O., Franke G., et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002; 346 (19): 1459–66.
- Kittah N.E., Gruber L.M., Bancos I., Hamidi O., Tamhane S., Iñiguez-Ariza N., et al. Bilateral pheochromocytoma: Clinical characteristics, treatment and longitudinal follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020; 93 (3): 288–95.
- Barontini M., Levin G., Sanso G. Characteristics of pheochromocytoma in a 4- to 20-year-old population. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1073: 30–7.
- Bausch B., Wellner U., Bausch D., Schiavi F., Barontini M., Sanso G., et al. Long-term prognosis of patients with pediatric pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21 (1): 17–25.
- Fishbein L., Orlowski R., Cohen D. Pheochromocytoma/Paraganglioma: Review of perioperative management of blood pressure and update on genetic mutations associated with pheochromocytoma. *J Clin Hypertens Greenwich Conn* 2013; 15 (6): 428–34.
- Ein S.H., Pullerits J., Creighton R., Balfe J.W. Pediatric pheochromocytoma. A 36-year review. *Pediatr Surg Int* 1997; 12 (8): 595–8.
- Yip L., Lee J.E., Shapiro S.E., Waguespack S.G., Sherman S.I., Hoff A.O., et al. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 2004; 198 (4): 525–34; discussion 534–5.
- 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): 405–14.
- Koh J.-M., Ahn S.H., Kim H., Kim B.-J., Sung T.-Y., Kim Y.H., et al. Validation of pathological grading systems for predicting metastatic potential in pheochromocytoma and paraganglioma. *PLoS One* 2017; 12 (11): e0187398.
- Maher E.R., Iselius L., Yates J.R., Littler M., Benjamin C., Harris R., et al. Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet* 1991; 28 (7): 443–7.
- Neumann H.P., Wiestler O.D. Clustering of features and genetics of von Hippel-Lindau syndrome. *Lancet* 1991; 338 (8761): 258.
- Eisenhofer G., Lenders J.W., Linehan W.M., Walther M.M., Goldstein D.S., Keiser H.R. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med* 1999; 340 (24): 1872–9.
- Mikhail M.I., Singh A.K. Von Hippel-Lindau Syndrome. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing; 2023.
- Nambirajan T., Leeb K., Neumann H.P.H., Graubner U.B., Janetschek G. Laparoscopic adrenal surgery for recurrent tumours in patients with hereditary pheochromocytoma. *Eur Urol* 2005; 47 (5): 622–6.
- Volkin D., Yerram N., Ahmed F., Lankford D., Baccala A., Gupta G.N., et al. Partial Adrenalectomy Minimizes the Need for Long-Term Hormone Replacement in Pediatric Patients with Pheochromocytoma and von Hippel-Lindau Syndrome. *J Pediatr Surg* 2012; 47 (11): 2077–82. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.07.003
- Zawadzka K., Tylec P., Matczak P., Major P., Pędziwiatr M., Pisarska-Adamczyk M. Total versus partial adrenalectomy in bilateral pheochromocytoma – a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1127676