DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-55-61

**Г.Г. Петрик^{1,2}, Е.Д. Космачева^{1,2}, С.В. Бутаева²,
М.И. Шевченко^{2*}, Д.В. Соколова², А.С. Соколова¹**

БИЛАТЕРАЛЬНАЯ ФЕОХРОМОЦИТОМА И ОПУХОЛЬ ТОЩЕЙ КИШКИ ПРИ НЕЙРОФИБРОМАТОЗЕ 1 ТИПА

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

✉ * М.И. Шевченко, ГБУЗ НИИ-ККБ №1, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: Shmi.1983@mail.ru

Аннотация Нейрофиброматоз 1 типа (НФ1) – наследственное заболевание с высокой частотой развития нейроэндокринных опухолей. В статье представлен клинический случай диагностики НФ1 у пациента в возрасте 40 лет с билатеральной феохромоцитомой и злокачественной гастроинтестинальной стромальной опухолью тощей кишки в анамнезе.

Клинический диагноз НФ1 заподозрен на основании типичных кожных проявлений. Своевременная диагностика этого заболевания имеет существенную практическую значимость, поскольку ориентирует врачей различных специальностей на целенаправленный поиск нейроэндокринных опухолевых образований у данного контингента больных.

Ключевые слова: нейрофиброматоз 1 типа, нейроэндокринные опухоли, билатеральная феохромоцитома, злокачественные новообразования.

Цитировать: Петрик Г.Г., Космачева Е.Д., Бутаева С.В., Шевченко М.И., Соколова Д.В., Соколова А.С. Билатеральная феохромоцитома и опухоль тощей кишки при нейрофиброматозе 1 типа. Инновационная медицина Кубани. 2019;16(4):55-61. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-55-61

ORCID ID Г.Г. Петрик, <http://0000-0003-4145-5602>
Е.Д. Космачева, <http://0000-0001-8600-0199>
С.В. Бутаева, <http://0000-0001-7774-04994>
М.И. Шевченко, <http://0000-00002-6446-6833>
Д.В. Соколова, <http://0000-0002-9766-5687>
А.С. Соколова, <http://0000-00003-3616-2290>

**G.G. Petrik^{1,2}, E.D. Kosmacheva^{1,2}, S.V. Butaeva²,
M.I. Shevchenko^{2*}, D.V. Sokolova², A.S. Sokolova¹**

BILATERAL PHEOCHROMOCYTOMA AND A TUMOR OF THE JEJUNUM WITH NEUROFIBROMATOSIS OF TYPE 1

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

² Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Krasnodar, Russia

✉ * M.I. Shevchenko, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Krasnodar, Russia, 1st May street, 167, 350086, e-mail: Shmi.1983@mail.ru

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a hereditary disease with the high frequency of neuroendocrine tumors. This article represents a clinical case of the diagnosed NF1 in a 40-year old patient with the history of bilateral pheochromocytoma and malignant gastrointestinal stromal tumor of the jejunum. Clinical diagnosis NF1 was suspected on the basis of the typical skin manifestations. The timely diagnosis of NF1 has practical significance as it enables physicians persistently search for neuroendocrine lesions in a such cohort of patients.

Keywords: neurofibromatosis type I, neuroendocrine tumours, bilateral pheochromocytoma, malignant tumors.

Cite this article as: Petrik G.G., Kosmacheva E.D., Butaeva S.V., Shevchenko M.I., Sokolova D.V., Sokolova A.S. Bilateral pheochromocytoma and a tumor of the jejunum with neurofibromatosis of type 1. Innovative Medicine of Kuban. 2019;16(4):55-61. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-55-61

ORCID ID G.G. Petrik, <http://0000-0003-4145-5602>
E.D. Kosmacheva, <http://0000-0001-8600-0199>
S.V. Butaeva, <http://0000-0001-7774-04994>
M.I. Shevchenko, <http://0000-00002-6446-6833>
D.V. Sokolova, <http://0000-0002-9766-5687>
A.S. Sokolova, <http://0000-00003-3616-2290>

Особенностью современной клинической практики является увеличение числа нейроэндокринных опухолей (НЭО) в общей структуре патологии человека. За последние 40 лет заболеваемость НЭО выросла в 6,4 раза, что существенно превышает рост

других новообразований [1]. В ряде случаев нейроэндокринные опухоли носят спорадический характер, однако часто их появление отмечено у лиц с наследственными заболеваниями в рамках синдромов множественных нейроэндокринных неоплазий (МЭН),

нейрофиброматоза 1 типа (НФ1), синдрома Гиппеля-Линдау и др.

В настоящее время в силу большого числа публикаций и выступлений, посвященных проблемам МЭН, у клиницистов сложился четкий диагностический алгоритм, направленный на выявление сочетанной нейроэндокринной патологии в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий разного типа. Напротив, литературных сведений о других генетических заболеваниях, течение которых также осложняется появлением нейроэндокринных образований на разных этапах жизни, не столь много. Поэтому целью настоящей работы является привлечение внимания врачей различных специальностей к выявлению НФ1 и активному поиску новообразований различной локализации, осложняющих его течение.

Нейрофиброматоз 1 типа – системное наследственное заболевание с преимущественным поражением кожи и нервной системы. Это одно из самых распространенных патологических состояний с аутосомно-доминантным типом наследования, высокой пенетрантностью и частотой возникновения новых мутаций, предрасполагающих к возникновению опухолей [2]. Частота НФ1 сопоставима в различных географических регионах, гендерных и этнических группах, и составляет 1 на 3000 населения [3]. Нередки семейные формы НФ1, прослеживающиеся в поколениях. Риск рождения ребёнка от родителей с этим заболеванием составляет 50 и 100% в случае гетеро и гомозиготного состояний. Половина случаев возникновения этого заболевания представлена мутацией *de novo*. Генетический дефект локализуется на 17 хромосоме в зоне 11.2 (17q11.2). Мутации данной области ингибируют супрессорный эффект гена НФ1 в отношении клеточной пролиферации и нарушают регулируемую роль в каскаде онкогенеза.

НФ1 – системная патология, первые признаки которой появляются при рождении, однако большинство проявлений присоединяется с возрастом. Ведущая причина смерти пациентов с НФ1 – злокачественные новообразования и сердечно-сосудистые осложнения, сокращающие продолжительность жизни на 8-15 лет [4].

В типичных случаях на момент рождения у ребенка имеются крупные с ровными краями пятна цвета «кофе с молоком» ("café au lait macules" CALMs), врожденные дисплазии и костные аномалии (незаращение дужек позвонков, краниовертебральные аномалии, асимметрия черепа, псевдоартроз). К 3-5 годам появляются кожные веснушки (симптом Crowe), которые чаще локализуются в подмышечных и паховых областях, недоступных воздействию солнца, однако веснушки могут носить и диффузный характер. Дополнительными кожными проявлениями являются зуд, ювенильные ксантогранулемы и бледные плоские пятна, не изменяющие цвет при потирании

(nevus anemicus) [5]. Узелки Лиша – пигментные пятна на радужке глаза (гамартромы) еще один патогномоничный признак НФ1. Выявляемость узелков Лиша увеличивается с возрастом и после 20 лет более 95% пациентов с НФ1 имеют гамартромы.

Другим специфическим проявлением этого заболевания является появление в раннем детском или подростковом возрасте различных по размерам и локализации узелков – нейрофибром. Кожные нейрофибромы представлены небольшими доброкачественными новообразованиями, растущими на оболочках мелких нервов. Плексиформные нейрофибромы характеризуются большими размерами, развиваются на крупных нервных стволах и нарушают их функции. В некоторых случаях НФ1 носит ограниченный характер (например, медиастинальные нейрофибромы в сочетании с образованиями в соответствующем кожном сегменте). Однако гораздо чаще встречаются генерализованные формы с локализацией нейрофибром на туловище, шее, голове, конечностях. Нейрофибромы имеются практически у всех взрослых. При этом их число варьирует от единичных до нескольких тысяч у одного пациента [6]. В 8-13% случаев нейрофибромы малигнизируются [7].

У каждого третьего пациента с НФ1 развиваются осложнения, связанные с возникновением объемных образований или патологией сердечно-сосудистой системы. Глиомы зрительного пути, астроцитомы выявляют у 15-20% детей с НФ1 [8]. Также в любом возрасте возможно появление эпендимом, менингиом, нейролемм, шванном, спинальных нейрофибром, а также гастроинтестинальных стромальных опухолей, феохромоцитом, карциноидов, рака молочной железы. Мутация гена НФ1 может быть причиной миелодиспластического синдрома и редкого типа лейкомии – ювенильной миеломоноцитической лейкомии [9].

Поражение сердечно-сосудистой системы при НФ1 характеризуется широким спектром врожденных пороков сердца (стеноз легочной артерии, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, тетрада Фалло, коарктация аорты), гипертрофической кардиопатией [6]. Достаточно распространены при НФ1 сосудистые аномалии. У 2,5-6% детей имеются цереброваскулярные нарушения, стенотические поражения внутренней сонной, средней мозговой или передней церебральной артерий, которые являются угрозой развития инсульта и очаговой неврологической симптоматики [10]. Стеноз почечной артерии, стеноз и коарктация аорты являются причиной артериальной гипертензии, распространенность которой при НФ1 много выше, чем в популяции [11].

Другими характерными проявлениями НФ1 являются невысокий рост, макроцефалия, специфические аномалии костей, когнитивные нарушения. Клинические критерии НФ1 представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клинические критерии нейрофиброматоза 1 типа
(NIH Consensus Development Conference Criteria, 1988)

Table 1

Clinical criteria of neurofibromatosis, type 1
(NIH Consensus Development Conference Criteria, 1988)

1	Шесть или более пятен цвета «кофе с молоком» размером более 5 мм в препубертате и более 15 мм в постпубертате	<ul style="list-style-type: none"> • 2-3 пятна рассматриваются как норма • При НФ1 присутствуют с младенчества • В типичных случаях имеют ровные края
2	Две или более нейрофибромы любого типа или хотя бы одна плексиформная нейрофиброма	<ul style="list-style-type: none"> • Кожные и подкожные нейрофибромы в детстве не обнаруживаются • Плексиформная нейробластома обычно изменяет цвет или текстуру вышележащей кожи
3	Веснушчатость подмышечной или паховой области	<ul style="list-style-type: none"> • Обычно в возрасте старше 5 лет • Веснушки в местах, не подверженных воздействию солнца (не характерны для людей без НФ1)
4	Глиома зрительного нерва	<ul style="list-style-type: none"> • Может присутствовать в младенчестве, раннее обнаружение имеет решающее значение для сохранения зрения
5	Две или более гамартромы (узлы Лиша)	<ul style="list-style-type: none"> • Возникновение связано с возрастом: редко присутствует у младенцев и малышей • Имеется у половины детей школьного возраста, большинства подростков и взрослых, не влияет на зрение
6	Деструктивные костные нарушения: дисплазия крыла клиновидной кости или врожденное истончение кортикального слоя трубчатых костей с/без псевдоартроза	<ul style="list-style-type: none"> • Дисплазия большеберцовой кости наиболее распространена. Для диагностики необходима рентгенография большеберцовой кости, заключение ортопеда
7	Родственник первой степени родства с НФ1 с перечисленными критериями	<ul style="list-style-type: none"> • Родитель – носитель дефектного гена НФ1 должен иметь часть симптомов, даже если они слабо выражены (100% пенетрантность), НФ1 не пропускает поколения

Диагноз устанавливается при наличии не менее 2 критериев.

Генетическое тестирование играет немаловажную роль в диагностике НФ1. В настоящее время установлены 4 корреляции гено- и фенотипа данного заболевания, при которых возможны:

1. Полная делеция гена НФ1 и более 10 окружающих генов с вовлечением от 1,4 до 1,5 Мб ДНК, что сопровождается крайне выраженными фенотипическими изменениями с умственной отсталостью, высоким риском злокачественных опухолей периферических нервных оболочек и сердечно-сосудистой мальформацией [12].

2. Специфическая делеция трех оснований в экзоне 22 гена НФ1 с формированием «мягкого» фенотипа с пятнами цвета «кофе с молоком» и веснушками в кожных складках без поражения нервных окончаний [13].

3. Замещение аминокислот в кодоне, кодирующих аргинин, сопровождающееся пигментными особенностями. Данные пациенты могут иметь фенотип синдрома Нунан, невысокий рост и стеноз клапана легочной артерии [14].

4. Варианты, обозначаемые как «спинальный НФ1», когда пигментные изменения и число дер-

мальных нейрофибром минимально или отсутствует, однако имеется большое количество внутренних опухолей с вовлечением позвоночника, корешков и клубочков периферических нервов [15].

Генетическое тестирование НФ1 проводится в целях диагностики, а также при планировании семьи. Если у ребенка имеются диагностические критерии НФ1, молекулярно-генетическое обследование обычно не требуется. Для младенца, имеющего только CALMs пятна, генетическое обследование может подтвердить диагноз перед появлением второй особенности – веснушек в кожных складках. Чувствительность теста – 95%, специфичность – менее 100%. Тест считается надежным, хотя отрицательный результат не позволяет полностью исключить НФ1.

Для постановки диагноза «Нейрофиброматоз 1 типа» необходимы консультации узких специалистов: невролога, офтальмолога, дерматолога, хирурга, генетика. Если в семье имеются родственники с пятнами цвета «кофе с молоком», учитывая аутосомно-доминантный тип наследования, необходимо детальное обследование данных пациентов с последующей диспансеризацией.

Дифференциальный диагноз проводится с многими генетическими заболеваниями и в первую очередь с теми, при которых имеются пятна «café au lait macules», имеющие ровные и правильные границы. В ряде случаев возможны атипичные пятна с неровными краями, однако их наличие обязательно учитывается в комплексе с другими проявлениями НФ1. В настоящее время описано около 100 патологических состояний, имеющих CALMs. В первую очередь, НФ1 следует отличать от синдромов Легиуса, Мак-Кьюна - Олбрайта, Нунана, Сильвера - Рассела, Сотоса, Карни, типичные признаки которых представлены в таблице 2.

Таким образом, клинические особенности проявлений нейрофиброматоза 1 типа создают определенные сложности в своевременной постановке диагно-

за. Трудности диагностического поиска и проведения лечения отражены в представляемом клиническом случае наличия НФ1 у молодого мужчины.

Клинический случай

Пациент К., 40 лет, поступил в эндокринологическое отделение с жалобами на общую слабость, кратковременные эпизоды повышения артериального давления (АД) до 200/100 мм рт. ст.

Anamnesis vitae: Без видимых причин отмечает повышение АД до 200/100 мм рт. ст. в течение года, антигипертензивных препаратов не принимал, т.к. давление снижалось самопроизвольно. При проведении КТ брюшной полости в феврале 2018 г. выявлены объемные образования надпочечников (в правом надпочечнике – 43х33 мм, в левом – 21х25 мм), в под-

Таблица 2
Дифференциальная диагностика пациентов с «café au lait macules» по Miller D. et al, 2019

Table 2
Differentiated diagnosis of patients with "café au lait macules" according Miller D. et al, 2019

Синдром Легиуса	<ul style="list-style-type: none"> • типичные CALMs • умеренные веснушки • нейрофибромы отсутствуют
Синдром Мак-Кьюна Олбрайта	<ul style="list-style-type: none"> • ассиметричные пятна с неровными контурами • фиброзная дисплазия с переломами • преждевременное половое созревание или другие опухоли • отсутствие нейрофибром
Нунан синдром	<ul style="list-style-type: none"> • типичные, но немногочисленные CALMs • лентиги, чаще чем веснушки • стеноз легочной артерии с крыловидными складками шеи • низкий рост, крипторхизм, воронкообразная грудная клетка • специфические черты лица
Синдром Сильвера-Рассела	<ul style="list-style-type: none"> • типичные, но немногочисленные CALMs • отсутствие веснушек • задержка внутриутробного развития и роста в постнатальном периоде, нормоцефалия • клинодактилия пятого пальца, гипоспадия, асимметрия тела
Хромосомная или ДНК нестабильность при синдромах Блюма, Фанкони, Турко	<ul style="list-style-type: none"> • атипичные CALMs, отсутствие веснушек • замедление роста, микроцефалия • повышенная чувствительность к УФ (синдром Блюма), рак мозга и крови (синдром Турко), врожденные пороки развития (синдром Фанкони)
Мутации в гене PTEN	<ul style="list-style-type: none"> • типичные, но немногочисленные CALMs • отсутствие веснушек • CALMs головки и/или полового члена мужчин • макроцефалия • гипотония, образование доброкачественных опухолей (гамартром) • семейный анамнез рака щитовидной или молочной/грудной железы
Хромосомный мозаицизм	<ul style="list-style-type: none"> • атипичные CALMs, пигментная дисплазия • снижение интеллекта • замедление роста, микроцефалия • асимметрия тела
Синдром Сотоса, базальноклеточная карцинома, нейрофиброматоз типа 2, синдром эпидермального невуза, синдром Карни	<ul style="list-style-type: none"> • атипичные CALMs, отсутствие веснушек • физикальные проявления, отличные от НФ1

вздошной кишке – подслизистая бластома. 28.06.18 г. в онкологическом диспансере выполнена резекция тонкой кишки по поводу злокачественной гастроинтестинальной стромальной опухоли тощей кишки (гистологическое заключение GIST тощей кишки T3N0M0). Полгода спустя (25.01.19 г.) проведено дообследование гормонального статуса – метанефрины мочи 4598 мкг/с (норма 3-345 мкг/с), норметанефрины 4056 мкг/с (30-440 мкг/с). По месту жительства выставлен диагноз: *Suspicio mts* в оба надпочечника с признаками гормональной активности. Назначен доксазалин 2 мг/с. Пациент направлен в эндокринологическое отделение для обследования и определения дальнейшей тактики ведения.

Anamnesis vitae: с детства на коже имелись пятна цвета «кофе с молоком» разного диаметра. Подобные пятна, со слов пациента, имелись и у его двоюродного брата, который умер в возрасте 42 лет от злокачественной опухоли поджелудочной железы. Многоузловой коллоидный зоб – с 2018 г.

Объективные данные: общее состояние удовлетворительное. Кожа бледная, сухая, на животе и в поясничной области пятна цвета «кофе с молоком» диаметром более 20 мм в количестве 8 штук, мелкие множественные веснушчатые высыпания в подмышечных областях, на спине, груди, подкожные нейрофибромы преимущественно в области правой лопатки и поясничной области, кифоз позвоночника (рис. 1). Тоны сердца ритмичные, звучные, ЧСС 80 уд. в минуту, АД 130/80 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания – отрицательный с обеих сторон. Отеков нет.

Рис. 1. Пятна «кофе с молоком» (А), веснушки, подкожная нейрофиброма (Б)

Fig. 1. "Café au lait macules" stains (A), sunspots, sub-cutaneous neurofibroma (B)

В лабораторных показателях десятикратное повышение уровня метанефрина и норметанефрина крови, снижение 25 (ОН) витамина D, увеличение уровня паратормона. Данные лабораторных методов обследования представлены в таблице 3.

Результаты инструментальных методов:
19.03.19 г. по результатам КТ органов грудной клетки, брюшной полости: буллы обоих легких, образование в правом надпочечнике нативной плотностью до 38 ед. НУ, размерами 43x33 мм; в левом надпочечнике – плотностью до 21 ед. НУ размерами 21x25 мм (рис. 2). Расширен позвоночный канал на уровне

Рис. 2. Объемные образования обоих надпочечников
Fig. 2. Bulky formations of both adrenal glands

Таблица 3
Данные лабораторных методов исследования пациента К., 40 лет
Table 3
Patient K., laboratory test data, 40 years

	Показатель	Референсные значения
Метанефрины плазмы	>900 пг/мл	0-90 пг/мл
Норметанефрины плазмы	>1500 пг/мл	0-190 пг/мл
Паратормон	8,5 пмоль/л	1,5- 7,6 пмоль/л
ТТГ	0,58 мМЕ/мл	0,35-4,5 мМЕ/мл
Свободный Т4	20 пмоль/л	12 -22 пмоль/л
Кальцитонин	9,28 пг/мл	<18,2 пг/мл
Кальций в суточной моче	2,14 ммоль/л	2,5-6,0 ммоль/л
Кальций крови	2,17 ммоль/л	2,11- 2,55 ммоль/л
АКТГ	10 пг/мл	0-46 пг/мл
Кортизол крови	440,91 нмоль/л	118,6- 618 нмоль/л
Пролактин	71,25 мМЕ/мл	45-375 мМЕ/мл
25 (ОН) витамин Д	17 нг/мл	30- 50 нг/мл

Сокращения: ТТГ – тиреотропный гормон гипофиза, АКТГ – адренокортикотропный гормон

Abbreviations: THN – Thyrotropic hormone of hypophyse, ACH – Adrenocorticotrophic hormone

Рис. 3. Расширение спинномозгового канала
Fig. 3. Extension of spinal cord

Рис. 4. Незаращение дужек L2 позвонка
Fig. 4. L2 spinafibida

T11-S2 до 23 мм. Незаращение дужек L2 позвонка (рис. 3, 4).

14.02.19 г. УЗИ щитовидной железы: В среднем сегменте правой доли три кистозно-солидных образования: два размерами по 8х6 мм с периферическим типом кровотока и одно 18х13 мм с кровотоком в тканевом компоненте. TIRADS 2.

22.03.19 г. Цитологическое исследование узлообразования щитовидной железы: картина соответствует коллоидному зобу.

20.03.19 г. Сцинтиграфия паращитовидных желез: данных за аденому паращитовидных желез не получено.

04.04.19 г. Офтальмолог: изменений в радужке и патологии зрительного нерва не выявлено.

02.04.19 г. Невролог: Очаговой патологии не выявлено. Аномалия развития спинного мозга.

22.03.19 г. Пульмонолог: Буллезная трансформация обоих легких.

На основании наличия у пациента свыше шести пятен цвета «кофе с молоком» размером более 15 мм, веснушчатых высыпаний в подмышечных областях и верхней половине туловища, подкожных нейрофибром, костных аномалий установлен диагноз: Нейрофиброматоз 1 типа. Объемные образования обоих надпочечников. Феохромоцитома с высоким риском злокачественного потенциала. GIST тощей кишки (TONOM0) после оперативного лечения от 28.06.18 г.

Сопутствующие заболевания: Буллезная трансформация обоих легких. Узловой коллоидный зоб 1 ст. (по ВОЗ), эутиреоз. Начальные проявления церебро-васкулярной недостаточности. Дефицит витаминов Д, вторичный гиперпаратиреоз.

Пациент переведен в хирургическое отделение, 25.03.2019 г. выполнена двусторонняя адреналэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений, подобрана заместительная глюкокортикоидная терапия.

Иммуногистохимическое исследование (04.04.2019 г.):

1. Cytokeratin, clone AE1/AE3 – реакция отрицательная в клетках опухоли.

2. CD56, clone MRQ-42 – реакция положительная в клетках опухоли.

3. Chromogranin A, polyclonal – реакция положительная в клетках опухоли.

4. S-100, polyclonal – реакция положительная в части клеток.

5. Melan-A, Clone A103 – реакция отрицательная в клетках опухоли.

6. Ki67, clone 30-9 – реакция положительная в 1,5% клеток опухоли.

Заключение: Иммуноморфологическая картина опухоли исследованного материала соответствует феохромоцитоме. Индекс пролиферации – 1,5%:

1. Феохромоцитома левого надпочечника. PT1. ICD-O 8700/3.

2. Феохромоцитома правого надпочечника. PT2. ICD-O 8700/3

12.09.19 г. выполнено молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH): Результат: пус ish 17q11(*NF1*x2), 17q22(*MPO*x2). Дополнительно: По результатам исследования участков 17q11, 17q22 хромосомы 17 делеции в указанных локусах не выявлены.

Примечание: Информативность метода – 50%. Полученные результаты имеют отношение только к исследуемым тканям. Тест предназначен только для выявления микроделений в регионах *NF1*(17q11)/*MPO*(17q22) хромосомы 17.

Врачебное заключение генетика от 13.09.2019 г.: Нейрофиброматоз Реклингаузена. Тип наследования – аутосомно-доминантный.

Таким образом, представленный клинический случай иллюстрирует появление опухолевых осложнений злокачественной гастроинтестинальной стромальной опухоли тощей кишки и билатеральной фео-

охромоцитомы у пациента с нейрофиброматозом 1 типа, заподозрить который позволило наличие типичных кожных проявлений заболевания пятен "café au lait macules" с ровными границами, веснушек подмышечных областей, нейрофибром, а также имеющаяся аномалия развития позвоночника. И хотя по результатам генетического анализа дефекта в исследуемых локусах 17 хромосомы не обнаружено, врач-генетик подтвердил диагноз «нейрофиброматоза 1 типа», поскольку наличие специфических клинических проявлений имеет приоритетное значение.

В заключении следует отметить, что несмотря на то, что НФ1 относится к группе орфанных болезней с его многообразными проявлениями, информированность и компетентность врачей различных специальностей позволяет своевременно выявить и устранить возникающие осложнения и, соответственно, улучшить качество и увеличить продолжительность жизни не только пациента, но и его родственников, носителей гена нейрофиброматоза 1 типа.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335-1342.
2. Evans D. G, Howard E, Giblin C, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a uk family genetic register service. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(2):327-332.
3. Virginia C. Williams, John Lucas, Michael A. Babcock et al. Neurofibromatosis Type 1 Revisited. *Pediatrics.* 2009;123:124-133.
4. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, et al. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *J. Invest Dermatol.* 2015;135(3):904-906.
5. Ferrari F, Masurel A, Olivier-Faivre L. et al., Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *JAMA Dermatol.* 2014;150(1):42-46.
6. Miller D.T., Freedenberg D., Schorry E, et al. Supervision for Children with Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics.* 2019;143(5):116.
7. Evans DG, Huson SM, Birch JM. Malignant peripheral nerve sheath tumours in inherited disease. *Clin. Sarcoma Res.* 2012;2(1):17.
8. Listernick R, Charrow J, Gutmann DH. Intracranial gliomas in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet.* 1999;89(1):38-44.
9. Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *Br J Cancer.* 2013;108(1):193-198.
10. Rea D, Brandsema JF, Armstrong D, et al. Cerebral arteriopathy in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics.* 2009;124(3):476-83.
11. Dubov T, Toledano-Alhadeef H, Chernin G et al., High prevalence of elevated blood pressure among children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(1):131-136. [http://doi.org/10.1530/endoabs.32.p.363].
12. Pasmant, E., Sabbagh, A., Spurlock, G., et al. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Hum. Mutat.* 2010;31:1506-1518.
13. Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, et al. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet.* 2007;80(1):140-151. [http://doi.org/10.1086/510781].
14. Rojnueangnit K, Xie J, Gomes A, et al. High incidence of Noonan syndrome features including short stature and pulmonic stenosis in patients carrying NF1 mis-sense mutations affecting p. Hum Mutat. 2015;36(11):1052-63. [http://doi:10.1002/humu.22832].
15. Ruggieri M., Polizzi A, Spalice, et al. The natural history of spinal neurofibromatosis: a critical review of clinical and genetic features. *Clin. Genet.* 2015;87(5):401-410.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Петрик Галина Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры терапии №1 ФПК и ППС, Кубанский государственный университет, врач-эндокринолог, НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: pgg@mail.ru.

Космачева Елена Дмитриевна, д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующая кафедрой терапии №1 ФПК и ППС, Кубанский государственный университет (Краснодар, Россия). E-mail: Kosmachova_h@mail.ru.

Бутаева Светлана Васильевна, заведующая эндокринологическим отделением, НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: havivi@mail.ru.

Шевченко Мария Ивановна, врач-эндокринолог, НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: Shmi.1983@mail.ru.

Соколова Диана Валерьевна, врач-эндокринолог, НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: sokolova.d.v@mail.ru.

Соколова Анастасия Сергеевна, студентка 6 курса лечебного факультета, Кубанский государственный университет (Краснодар, Россия). E-mail: ilovegold@mail.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 18.10.2019 г.

AUTHOR CREDENTIALS

Galina G. Petrik, Cand. Med. Sci, PhD, assistant professor of Department of Therapy #1 ATF, Kuban State Medical University, endocrinologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: pgg@mail.ru.

Elena D. Kosmachova, PhD, Chief Medical Officer, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1; Head of Department of Therapy #1 ATF, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: Kosmachova_h@mail.ru.

Svetlana V. Butaeva, Head of Endocrinology Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: havivi@mail.ru.

Diana V. Sokolova, endocrinologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: sokolova.d.v@mail.ru.

Mariya I. Shevchenko, endocrinologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: Shmi.1983@mail.ru.

Anastasiya S. Sokolova, 6th year student of the Faculty of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: ilovegold@mail.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 18.10.2019