

Клиническое наблюдение пациентки с вариантами генов TMEM127 и EGLN1, феохромоцитомой и опухолью поджелудочной железы

М.Ю. Юкина✉, endo-yukina@yandex.ru, В.Р. Мустафина, Е.В. Васильев, Е.А. Трошина, Н.М. Платонова, Д.Г. Бельцевич

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Феохромоцитома/параганглиома – нейроэндокринная опухоль из хромоаффинных и нехромоаффинных клеток вегетативной нервной системы, в большинстве случаев локализуемая в мозговом слое надпочечника. Ее развитие нередко ассоциировано с генетической предрасположенностью. Более 30% взрослых пациентов имеет генетически детерминированную ФХЦ/ПГ. В последнее десятилетие найдено множество генов, предрасполагающих к манифестации ФХЦ/ПГ: RET, VHL, NF1, SDHB, SDHC, SDHD, SDHA, SDHAF2, TMEM127, MAX, KIF1B β , PHD2, EGLN1, FH, H-RAS, IDH, SLC25A11, MDH2. Мутация генов-онкосупрессоров TMEM127 и EGLN1, регулирующих уровень факторов, индуцируемых гипоксией HIF, у пациентов с ФХЦ/ПГ встречается крайне редко, а в сочетании с опухолью поджелудочной железы не описана вовсе. На сегодняшний день сведения о клинических проявлениях мутаций данных генов ограничены. Накопление клинических данных о пациентах с выявленными генетическими изменениями важно для прогнозирования течения заболевания, уточнения злокачественного потенциала и стратификации риска развития коморбидной патологии. Мы представляем клинический случай 62-летней пациентки с ФХЦ/ПГ и опухолью поджелудочной железы, у которой обнаружена ранее не описанная комбинация вариантов гена TMEM127 c.99G > A (p.S33S) и EGLN1 c.515C > T (p.A172V).

Ключевые слова: TMEM127, EGLN1, HIF, феохромоцитома, параганглиома, опухоль поджелудочной железы

Для цитирования: Юкина М.Ю., Мустафина В.Р., Васильев Е.В., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. Клиническое наблюдение пациентки с вариантами генов TMEM127 и EGLN1, феохромоцитомой и опухолью поджелудочной железы. *Медицинский совет.* 2021;(7):150–154. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-150-154.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical observation of a patient with TMEM127 and EGLN1 gene variants, pheochromocytoma and pancreatic tumor

Marina Yu. Yukina✉, endo-yukina@yandex.ru, Violetta R. Mustafina, Evgeny V. Vasilyev, Ekaterina A. Troshina, Nadezhda M. Platonova, Dmitry G. Beltsevich

National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

Pheochromocytoma/paraganglioma is a neuroendocrine tumor of chromaffin and nonchromaffin cells of the autonomic nervous system, in most cases localized in the medullary layer of the adrenal gland. Its development is often associated with genetic predisposition. More than 30% of adult patients have genetically determined PCC/PG. In the last decade, many genes predisposing to the manifestation of PCC/PG have been found: RET, VHL, NF1, SDHB, SDHC, SDHD, SDHA, SDHAF2, TMEM127, MAX, KIF1B β , PHD2, EGLN1, FH, H-RAS, IDH, SLC25A11, MDH2. Mutation of the oncosuppressor genes TMEM127 and EGLN1, which regulate the level of factors induced by HIF hypoxia, is extremely rare in patients with PCC/PG, and has not been described at all in combination with pancreatic tumor. To date, data on the clinical manifestations of these gene mutations are limited. Accumulating clinical data on patients with identified genetic alterations is important for predicting the course of the disease, clarifying the malignant potential and stratifying the risk of developing comorbid pathology. We present the clinical case of a 62-year-old patient with PCC/PG and pancreatic tumor in whom a previously undescribed combination of TMEM127 c.99G > A (p.S33S) and EGLN1 c.515C > T (p.A172V) gene variants was found.

Keywords: TMEM127, EGLN1, HIF, pheochromocytoma, paraganglioma, pancreatic tumor

For citation: Yukina M.Yu., Mustafina V.R., Vasilyev E.V., Troshina E.A., Platonova N.M., Beltsevich D.G. Clinical observation of a patient with TMEM127 and EGLN1 gene variants, pheochromocytoma and pancreatic tumor. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(7):150–154. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-150-154.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Феохромоцитома/параганглиома (ФХЦ/ПГ) — нейро-эндокринная опухоль из хромоаффинных и нехромоаффинных клеток вегетативной нервной системы, в большинстве случаев локализуемая в мозговом слое надпочечника и синтезирующая катехоламины. ФХЦ/ПГ встречаются редко, по некоторым данным, обнаруживаются у одного больного на 100 000 населения [1]. Наиболее распространенными симптомами ФХЦ/ПГ являются артериальная гипертензия, головная боль, потливость, тахикардия, тремор. Они часто возникают пароксизмально, однако гипертензия может носить и персистирующий характер. ФХЦ/ПГ ассоциирована с высокими кардиоваскулярными рисками (острые ишемии сердца и головного мозга, нарушения ритма, разрыв аневризмы), которые определяют необходимость своевременной диагностики и предоперационной фармакологической подготовки.

До сих пор этиология и патогенез развития ФХЦ/ПГ изучены недостаточно подробно. Полагается, что мутация в некоторых специфичных генах приводит к развитию онкологического процесса. При этом мутации могут быть герминальными (наследственными), например при болезни фон Гиппеля — Линдау или синдроме МЭН 2-го типа, а могут быть соматическими, возникающими случайно и только локально.

Вследствие большого разнообразия генов, ассоциированных с развитием ФХЦ/ПГ, в последнее время все чаще используется клинически ориентированное генетическое тестирование для диагностики конкретной мутации. Однако по некоторым новым генам все еще продолжает накапливаться клиническая информация, поэтому особенно актуально тщательное изучение этих редких случаев. В связи с этим представляем клинический случай пациентки с ФХЦ/ПГ и опухолью поджелудочной железы, ассоциированной с ранее не описанной в мире комбинацией вариантов TMEM127 и EGLN1.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Л., 61 год, в январе 2019 г. поступила в НМИЦ эндокринологии с жалобами на повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст., общую слабость и слабость в нижних конечностях, неустойчивый стул. При осмотре пациентки значимых нарушений не выявлено.

Из анамнеза известно, что артериальная гипертензия с кризовым течением (максимально до 200/110 мм рт. ст.), не поддающаяся медикаментозному лечению, беспокоила пациентку с 45 лет (с 2002 г.). С 2007 г. впервые отмечено повышение глюкозы в венозной крови до 8 ммоль/л, на фоне приема метформина 1500 мг/сут достигалась компенсация углеводного обмена (HbA1c 6,0%). С 2009 г. пациентка отметила учащение гипертонических кризов в сочетании с выраженной головной болью, страхом упасть в обморок, «мельканием мушек перед глазами», требовавшими госпитализации или самопроизвольно купирующимися на фоне принятия горизонтального положения, длительностью от 15 мин до часа. При проведении УЗИ органов брюшной полости выявлено гипозохогенное образование левого надпочечника с ровными конту-

рами 3,9 × 3,7 × 3,7 см. Учитывая данные лабораторного обследования (результаты не предоставлены), диагностирована феохромоцитома, пациентке в дополнение к комбинированной гипотензивной терапии (Амлодипин, Карведилол, Периндоприл) добавлен Доксазозин 4 мг/сут с положительным эффектом. Рекомендовано оперативное лечение, от которого пациентка отказалась.

Состояние пациентки в течение последующих лет без значимых изменений, несмотря на увеличение дозы Доксазозина до 16 мг/сут. При обследовании в августе 2017 г. проведена МСКТ с контрастным усилением — подтверждено наличие объемного образования левого надпочечника 4,5 см в диаметре, неоднородной структуры, нативная плотность от 20 до 30 ед. Н, амплитудный захват контраста до 158, задержка в фазу вымывания; в паренхиме головки и хвоста поджелудочной железы определяются кальцинаты до 2,3 мм. По данным ПЭТ-КТ: подтверждено наличие гиперметаболического образования (SUV 4.2) в левом надпочечнике, в щитовидной железе отмечается диффузное накопление РФП (гиперметаболический процесс) и метаболически активный процесс в пилорическом отделе желудка. В суточной моче норметанефрин — 2 578 мкг (при норме лаборатории менее 445), метанефрин — 435 мкг (при норме лаборатории менее 312). Первичный гиперкортицизм и гиперальдостеронизм исключены. После проведения предоперационной фармакотерапевтической коррекции (увеличена доза Доксазозина до 32 мг и Карведилола до 37,5 мг/сут) в феврале 2018 г. проведена эндоскопическая ретроперитонеальная адреналэктомия слева. По данным морфологического исследования — картина феохромоцитомы солидно-альвеолярного строения из крупных хромоаффинных клеток; в опухоли отмечается большое количество сосудов, кровоизлияний, очаги дегенеративных изменений; отмечается атрофия в прилежащем к опухоли корковом слое надпочечника. В послеоперационном периоде отменен Доксазозин, уменьшена доза других гипотензивных препаратов. По данным ПГТТ нарушений не выявлено, HbA1c 6,1%, метформин отменен.

Из сопутствующей патологии у пациентки ранее диагностированы: гипотиреоз вследствие хронического аутоиммунного тиреоидита, по поводу которого принимает левотироксин натрия в дозе 50 мкг, и многоузловой левосторонний коллоидный зоб; гиперхолестеринемия, распространенный атеросклероз (максимальный стеноз до 70% в проксимальном отделе правой наружной сонной артерии); неалкогольная жировая болезнь печени; полипоз желчного пузыря; кисты и микролиты почек; киста яичника; дивертикулез толстой кишки; левосторонний коксартроз; гиперурикемия; открытоугольная глаукома правого глаза.

В ходе последней госпитализации в НМИЦ эндокринологии в январе 2019 г. по данным анализа суточной мочи выявлено повышение уровня норметанефрина до 566 мкг/сут (35–445 мкг/сут). Выполнена МРТ органов брюшной полости, заподозрена гиперплазия правого надпочечника. По данным КТ с контрастированием форма и размеры правого надпочечника не изменены, но по контуру ножки диафрагмы слева визуализируется мягкоткан-

ная структура вытянутой формы, размерами 18,5 x 5 мм, плотностью по фазам: нативной/артериальной/венозной/отсроченной – 30/55/89/90 ед. Н. По результатам обследования нельзя исключить рецидив феохромоцитомы. Учитывая повышение АД, к терапии добавлен Доксазозин по 1 мг утром и вечером с положительным эффектом. Рекомендовано наблюдение.

Проведены лабораторные анализы: в общеклиническом анализе крови обнаружен незначительный тромбоцитоз ($384 \cdot 10^9$ кл/л), остальные показатели без патологии; HbA1c 5,6%.

При проведении УЗИ щитовидной железы обнаружены признаки левостороннего многоузлового зоба объемом 15,1 см³. По данным пункционной биопсии – доброкачественное образование в соответствии с критериями классификации Bethesda II. В анализе крови: ТТГ – 4,5 мМЕ/л, кальцитонин – менее 1 нг/мл.

Выполнена ЭГДС, выявлены формирующиеся полипы свода и тела желудка. Рекомендовано динамическое наблюдение.

При проведении МРТ брюшной полости также выявлено объемное образование тела поджелудочной железы овоидной формы, с четкими контурами, наиболее вероятно, нейроэндокринной природы. Локализация образования подтверждена УЗИ и МСКТ с контрастированием: гипervasкулярное образование тела, ближе к переднему контуру (деформируя его), с кальцинатами 22,6 x 16,5 x 20,3 мм, плотностью до 44 ед. Н. Парапанкреатические л/у не увеличены. При сравнении с МСКТ с контрастированием от 10.08.2017 г. без существенной динамики по размерам. В анализе крови выявлено повышение уровня гастрина (519 пг/мл). Хромогранин А, РЭА, АФП, бета-ХГЧ (инсулин), С-пептид, глюкоза – в норме. Гипогликемии у пациентки по данным непрерывного мониторингирования гликемии в интерстициальной жидкости не зафиксированы. Рекомендовано динамическое наблюдение.

С учетом наличия ФХЦ/ПГ и образования поджелудочной железы заподозрена генетическая причина заболевания, в частности болезнь фон Гиппеля – Линдау. При уточнении семейного анамнеза данных за опухолевую патологию нет, дети здоровы. Однако известно, что отец пациентки скончался в возрасте 63 лет от острого нарушения мозгового кровообращения. Пациентке проведено секвенирование таргетной NGS-панели по технологии NimbleGen (SeqCap EZ Prime Choice Library) на платформе Illumina MiSeq. Исследованы гены: EGLN1, EGLN2, EPAS1, FH, H3F3A, HRAS, KIF1B, MAX, MDH2, MERTK, MET, NF1, RET, SDHA, SDHA2, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127, VHL.

В гене TMEM127 в экзоне 2 выявлена синонимичная замена с.99G > A, p.S33S (rs746237736). В базе данных аллельных вариантов человека gnomAD Exomes v.2.11 замена с.99G > A имеет крайне низкую частоту встречаемости ($f = 0,00000607$) и представлена лишь двумя гетерозиготными случаями. В соответствии с системой оценки патогенности нуклеотидных вариантов, рекомендованной Американским обществом медицинской генетики (American College of Medical Genetics, ACMG) [2], по совокупности критериев патогенности (BP4, BP7, PM2) замену с.99G > A (p.S33S) следует отнести к вероятно доброкачественной.

Синонимичные однонуклеотидные замены, как правило, представляют собой трансляционно нейтральные полиморфизмы (молчащие мутации), однако в некоторых случаях они могут оказаться патогенными, например, за счет влияния на стабильность и вторичную структуру мРНК, активации криптических или создания новых сайтов сплайсинга, нарушения регуляторных элементов сплайсинга SRE (splicing regulatory elements) или сайтов связывания регуляторных белков [3].

В гене EGLN1 (NM_022051.3) в экзоне 1 выявлена однонуклеотидная замена с.515C > T, p.A172V (rs777466821), приводящая к замене аминокислоты аланина на валин в 172-м кодоне. В базе данных gnomAD Exomes v.2.11 этот вариант представлен пятью случаями, в т. ч. одним гомозиготным, с аллельной частотой $f = 0,0000213$. Согласно критериям патогенности ACMG (BS2, BP1, BP4) вариант с.515C > T расценен как вероятно доброкачественный.

В мае 2020 г. состояние пациентки удовлетворительное, жалобы не предъявляла, АД медикаментозно стабилизировано. Проведена МСКТ с контрастированием: в области головки поджелудочной железы определяется единичный кальцинат диаметром до 3 мм. По вентральной поверхности тела поджелудочной железы определяется образование с ровными четкими контурами, овоидной формы 14 x 21 x 12 мм, плотностью 47/112/99/67 HU в нативную/артериальную/венозную/отсроченную фазы контрастного усиления соответственно, деформирующее передний контур железы. Расположение, форма и размеры правого надпочечника не изменены, толщина тела и ножек до 4 мм. По сравнению с МСКТ от 19.11.2019 г. – состояние без существенной динамики. Продолжено динамическое наблюдение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие ФХЦ/ПГ связывают как с герминальными, так и соматическими мутациями. Мутации в более чем 19 генах ассоциированы с развитием опухолевого процесса, при этом не менее 12 относятся к наследственным синдромам.

Гены, ассоциированные с развитием опухолевого процесса, можно разделить на две группы. В группу 1 входят гены, включенные в реализацию ответной реакции на гипоксию, а в группу 2 – ответственные за активацию киназного рецептора. Соответственно, патогенез опухолевого процесса может развиваться в одном из двух основных направлений – через псевдогипоксический путь или через гиперактивацию тирозинкиназы [1, 4].

Кроме того, группу 1 можно условно разделить на две подгруппы генов:

■ 1а – входят гены, которые кодируют ферменты цикла Кребса: (SDHx: SDHA, SDHB, SDHC, SDHD), сукцинатдегидрогеназа (SDHA2), фумаратгидратаза (FH), малатдегидрогеназа 2 (MDH2) и изоцитратдегидрогеназа (IDH).

■ 1b – состоит из гена-супрессора опухоли фон Гиппеля – Линдау (VHL), гена, кодирующего фактор транскрипции, участвующий в индукции генов, регулируемых гипоксией (EPAS1/HIF2A), генов, кодирующих ферменты, которые участвуют в образовании факторов, индуцируемых гипоксией: 1 (EGLN1/PHD2) и 2 (EGLN2/PHD1).

В условиях достаточного потребления кислорода происходит кислородозависимое гидроксигирование альфа-субъединицы фактора, индуцируемого гипоксией (HIF) по двум остаткам пролина с помощью пролил-гидроксилаз (PHDs). Существует три различные формы альфа-субъединицы: HIF1- α , HIF2- α , HIF3- α . Фактор, индуцируемый гипоксией, в активной форме состоит из двух субъединиц: стабильной β -субъединицы и регулируемой α -субъединицы. Реакция гидроксигирования α -субъединицы позволяет белку Гиппеля – Линдау (pVHL) опознать HIF- α для последующего убиквитирования и протеосомальной деградации. Поэтому в условиях достаточного потребления кислорода альфа-единица постоянно разрушается. Однако в условиях гипоксии, а также вследствие мутаций генов, участвующих в процессе деактивации HIF- α , по той или иной причине не происходит протеосомальной деградации субъединицы α , вследствие чего происходит стабилизация HIF посредством связывания HIF- α с HIF- β , что ведет к транскрипции генов, участвующих в ангиогенезе, гликолизе и клеточном росте. Таким образом, мутации в генах, ассоциированных с функцией белков VHL, PHDs и HIF, могут активировать HIF даже при условии достаточного потребления кислорода, что ведет к феномену псевдогипоксии. Развивающиеся опухоли, как правило, содержат большое количество сосудов, а также экспрессируют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецепторы к нему (rVEGF).

Прол-4-гидроксилаза (PHD) – фермент класса оксидоредуктаз, который катализирует конвертирование α -кетоглутарата в сукцинат, а также гидроксигирование в положении 4 двух остатков пролина, располагающихся в кислород-зависимом домене деградации HIF- α ; Fe²⁺- и O₂-зависимым путем. Гидроксигирование HIF- α необходимо для его последующего распознавания белком фон Гиппеля – Линдау и деактивацией. Семейство PHD состоит из PHD1, PHD2, PHD3. PHD2, кодируемый геном EGLN1, наиболее чувствителен к уровню кислорода, вследствие чего является ключевым регулятором уровней HIF- α [5]. Нарушение PHD2-pVHL-HIF2 α -зависимого процесса, соответственно, ведет к псевдогипоксии, вследствие которой вероятно развитие таких состояний, как полицитемия и ФХЦ/ПГ.

Впервые мутация в гене EGLN1 описана у пациентов с семейной полицитемией и повышенным уровнем эритропоэтина [6]. В дальнейшем С. Ladroue et al. [5] представили случай пациента с полицитемией, у которого впоследствии была обнаружена рецидивирующая параганглиома, пациент оказался носителем герминальной гетерозиготной мутации EGLN1 в крайне стабильном остатке H374R, который участвует в связывании ионов Fe²⁺ с молекулой PHD2. Обнаруженная мутация H374R может быть причиной нестабильности и потери активности PHD2, приводящей к активации HIF2- α . Такой тип развития мутаций схож с развитием болезни фон Гиппеля – Линдау 2-го типа.

Однако некоторые мутации EGLN1 (усекающие мутации), как, например, в R398X, также ассоциированы с развитием полицитемией, но с низким риском возникновения опухолей, что и наблюдалось при болезни фон Гиппеля – Линдау 1-го типа [6]. Таким образом, мутации

в гене *EGLN1*, так же как и мутации в гене *VHL*, могут по-разному клинически проявляться.

Ген TMEM127 кодирует высококонсервативный белок длиной 238 аминокислот, локализуется преимущественно в мембранах эндолизосом, экспрессируется во всех тканях и, как полагают, относится к генам-супрессорам опухолевого роста. Детальные механизмы функционирования и регуляции белка TMEM127 не изучены, однако показана его роль как негативного регулятора mTOR-сигнального пути [7].

В недавнем исследовании на 990 пациентах с ФХЦ/ПГ скрининг выявил потенциально патогенные мутации TMEM127 только у 20 пациентов (2%), 5 из которых имели семейный анамнез ФХЦ/ПГ. В 30% случаев ФХЦ/ПГ двусторонняя [8]. В другом исследовании 151 члена семьи в шести поколениях с герминальной мутацией TMEM127 средний возраст манифестации ФХЦ/ПГ составил 43 года, а кумулятивная пенетрантность составила 0% в период 0–20 лет, 3% – в 21–30 лет, 15% – в 31–40 лет, 24% – в 41–50 лет и 32% – в 51–65 лет [9]. Эти исследования показывают, что пенетрантность наследственной ФХЦ/ПГ при мутации в TMEM127 относительно низкая.

В исследовании В. Bausch et al. мутация TMEM127 выявлена у 29 участников из 79 (58 пациентов с ФХЦ/ПГ и 21 родственник). Семейный анамнез выявлен в 10%, множественная – в 39%, надпочечниковая – в 74%, двусторонняя – в 39% и злокачественная ФХЦ/ПГ – в 10% случаев. Кроме того, у 25% пациентов также наблюдались другие, в т. ч. злокачественные, новообразования: рак толстой кишки, острый миелоидный лейкоз, аденокарцинома поджелудочной железы, злокачественная меланома и аденома паращитовидной железы [10]. Описан случай сочетания с соматотропиномой гипофиза [11]. В представленном клиническом случае мы наблюдаем пациентку с феохромоцитомой преимущественно нормотанефринового типа секреции и опухолью поджелудочной железы. Однако полицитемии у пациентки не отмечалось, за исключением незначительного повышения тромбоцитов. Поскольку вариант гена EGLN1 уже описан как вероятно доброкачественный, по всей видимости, патогенное влияние на развитие заболевания было оказано именно вариантом гена TMEM127 или комбинацией выявленных генетических изменений. Множественный опухолевый процесс в высокой степени предполагает наследственную природу заболевания у пациентки. Отягощенный семейный анамнез по отцу, мы считаем, почти исключает мутацию *de novo*. Кроме того, наличие многоузловой зоба, полипоза желудка и желчного пузыря, кист почек и яичника также может свидетельствовать о генерализованном, генетически обусловленном, пролиферативном процессе. Безусловно, пациентка требует дальнейшего наблюдения и регулярного обследования, а патогенность мутаций – экспериментальной проверки. При подтверждении гипотезы о повреждающем варианте гена – обследование членов семьи первой степени родства.

Хотелось бы также отметить, что у пациентки заболевание манифестировало после 45 лет, что, согласно мнению большинства экспертов [12], не характерно для наследственного варианта феохромоцитомы. В эпоху стремительного развития молекулярной диагностики и все более активного

выявления генетической природы опухолей, вероятно, следует рассмотреть повышение этого возрастного порога для генетического обследования, например, до 45 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что EGLN1 и TMEM127 являются генами-кандидатами, ответственными за развитие ФХЦ/ПГ. Однако клинических описаний таких случаев крайне мало, а комбинации выявленных генетических нарушений и вовсе не зарегистрированы. Отсутствие информации затрудняет тактику ведения как самих пациентов, так и их бессимптомных родственников – носителей мутации. Предсказать точный прогноз заболевания в настоящее время невозможно.

Особенностями представленного клинического случая является как впервые выявленная комбинация генетических нарушений, ответственных за формирование ФХЦ/ПГ, так и ее клиническое представление: наличие у пациентки опухоли поджелудочной железы, многоузловой зоба, полипоза желудка и желчного пузыря, кист почек и яичника, отсутствие эритроцитоза. Кроме того, относительно поздний возраст манифестации заболевания (после 45 лет) может также являться характерной особенностью данной наследственной патологии.



Поступила / Received 20.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 05.02.2021

Принята в печать / Accepted 10.02.2021

Список литературы / References

1. Mercado-Asis L.B., Wolf K.I., Jochmanova I., Taieb D. Pheochromocytoma: a genetic and diagnostic update. *Endocr Pract.* 2018;24(1):78–90. doi: 10.4158/EP-2017-0057.
2. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–423. doi: 10.1038/gim.2015.30.
3. Shabalina S.A., Spiridonov N.A., Kashina A. Sounds of silence: synonymous nucleotides as a key to biological regulation and complexity. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(4):2073–2094. doi: 10.1093/nar/gks1205.
4. Amorim-Pires D., Peixoto J., Lima J. Hypoxia Pathway Mutations in Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Cytogenet Genome Res.* 2016;150(3–4):227–241. doi: 10.1159/000457479.
5. Ladrone C., Carcenac R., Leporrier M., Gad S., Le Hello C., Galateau-Salle F. et al. PHD2 mutation and congenital erythrocytosis with paraganglioma. *N Engl J Med.* 2008;359(25):2685–2692. doi: 10.1056/NEJMoa0806277.
6. Ladrone C., Hoogewijs D., Gad S., Carcenac R., Storti F., Barrois M. et al. Distinct deregulation of the hypoxia inducible factor by PHD2 mutants identified in germline DNA of patients with polycythemia. *Haematologica.* 2012;97(1):9–14. doi: 10.3324/haematol.2011.044644.
7. Qin Y., Yao L., King E.E., Buddavarapu K., Lenci R.E., Chocron E.S. et al. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet.* 2010;42(3):229–233. doi: 10.1038/ng.533.
8. Yao L., Schiavi F., Cascon A., Qin Y., Inglada-Pérez L., King E.E. et al. Spectrum and prevalence of FP/TMEM127 gene mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *JAMA.* 2010;304(23):2611–2619. doi: 10.1001/jama.2010.1830.
9. Toledo S.P.A., Lourenço D.M. Jr., Sekiya T., Lucon A.M., Baena M.E.S., Castro C.C. et al. Penetrance and clinical features of pheochromocytoma in a six-generation family carrying a germline TMEM127 mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):308–318. doi: 10.1210/jc.2014-2473.
10. Bausch B., Schiavi F., Ni Y., Welander J., Patocs A., Ngeow J. et al. Clinical Characterization of the Pheochromocytoma and Paraganglioma Susceptibility Genes SDHA, TMEM127, MAX, and SDHAF2 for Gene-Informed Prevention. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1204–1212. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0223.
11. Stütz B., Korbonits M., Kothbauer K., Müller W., Fischli S. Identification of a TMEM127 variant in a patient with paraganglioma and acromegaly. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2020;2020(1). doi: 10.1530/EDM-20-0119.
12. Lenders J.W., Duh Q.Y., Eisenhofer G., Gimenez-Roqueplo A.P., Grebe S.K.G., Murad M.H. et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915–1942. doi: 10.1210/jc.2014-1498.

Информация об авторах:

Юкина Марина Юрьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID: 0000-0002-8771-8300; endo-yukina@yandex.ru

Мустафина Виолетта Рафаэлевна, ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID: 0000-0003-4298-0329; violetta-mustafi@mail.ru

Васильев Евгений Витальевич, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики моногенных эндокринных заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID: 0000-0003-1107-362X; vas-evg@yandex.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Института клинической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID: 0000-0002-8520-8702; troshina@inbox.ru

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н., заведующая отделом терапевтической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID: 0000-0001-6388-1544; doc-platonova@inbox.ru

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н., главный научный сотрудник отдела хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID: 0000-0001-7098-4584; beltsevich@rambler.ru

Information about the authors:

Marina Yu. Yukina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Therapeutic Endocrinology, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; ORCID: 0000-0002-8771-8300; endo-yukina@yandex.ru

Violetta R. Mustafina, Resident, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; ORCID: 0000-0003-4298-0329; violetta-mustafi@mail.ru

Evgeny V. Vasilyev, Cand. Sci. (Bio.), Leading Researcher of the Laboratory of Genetics of Monogenic Endocrine Diseases, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; ORCID: 0000-0003-1107-362X; vas-evg@yandex.ru

Ekaterina A. Troshina, Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of the Center – Director of the Institute of Clinical Endocrinology, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; ORCID: 0000-0002-8520-8702; troshina@inbox.ru

Nadezhda M. Platonova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; ORCID: 0000-0001-6388-1544; doc-platonova@inbox.ru

Dmitry G. Beltsevich, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Surgery, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; ORCID: 0000-0001-7098-4584; beltsevich@rambler.ru