

N.N. Kuznetsov - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

mezina.masha@gmail.com

УДК 616.453-006.6-07

## КЛИНИЧЕСКАЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИЯ – КАК ПЕРВЫЙ СИМПТОМ СИНДРОМА ЛИ-ФРАУМЕНИ

Анастасия Александровна Муратова<sup>1</sup>, Алексей Васильевич Кияев<sup>1,2</sup>, Людмила Геннадьевна Черных<sup>2</sup>, Анна Валерьевна Чванова<sup>2</sup>, Григорий Анатольевич Цаур<sup>1,2,3</sup>, Юлия Алексеевна Ситникова<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра госпитальной педиатрии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ

<sup>2</sup>ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»

<sup>3</sup>ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»

Екатеринбург, Россия

### Аннотация

**Введение.** Аденокортикальная карцинома (АКК) – редкая эндокринная злокачественная опухоль надпочечников, характеризующаяся поздним сроком выявления и весьма неблагоприятным прогнозом. У ряда детей клинические признаки включают вирилизацию, связанную с опухолевой гиперпродукцией андрогенов. АКК редко встречается в педиатрической популяции и чаще всего ассоциирована с синдромами предрасположенности к опухолевым неоплазиям, в частности, с синдромом Ли-Фраумени (СЛФ). Описана связь развития данного синдрома с мутацией гена TP53 на хромосоме 17p13.1. Пациенты с этим синдромом представляют высокий риск развития одной или нескольких опухолей различных локализаций. **Цель исследования** – представить комплексный подход к определению терапевтической тактики при синдроме гиперандрогении у детей на примере редкого клинического случая. **Материал и методы.** Подробно описан клинический случай гиперандрогении у девочки младшего возраста. В результате комплексного подхода, с последовательным применением современных методов диагностики и лечения, удалось диагностировать редкий генетический синдром. **Результаты.** Клинический случай иллюстрирует выявленный синдром Ли-Фраумени, представленный аденокортикальным раком с изолированной гиперпродукцией андрогенов, ассоциированный с мутацией в гене TP53. **Выводы.** Представленный клинический случай демонстрирует значимость МГИ как важного элемента комплексного подхода к диагностике редких форм опухоли коры надпочечника в детском возрасте. Диагностированная мутация в гене TP53, диктует необходимость дальнейшего динамического наблюдения пациента у онколога, так как имеется высокий риск развития неоплазий других локализаций, характерных для синдрома Ли-Фраумени.

**Ключевые слова:** синдром гиперандрогении; преждевременное половое развитие по гетеросексуальному типу; адренокортикальная карцинома; синдром Ли–Фраумени; ген TP53; дети.

## **CLINICAL HYPERANDROGENISM – AS THE FIRST SYMPTOM OF LI-FRAUMENI SYNDROME**

Anastasia A. Muratova<sup>1</sup>, Alexey V. Kiyayev<sup>1,2</sup>, Lyudmila G. Chernykh<sup>2</sup>, Anna V. Chvanova<sup>2</sup>, Grigory A. Tsaur<sup>1,2,3</sup>, Yulia A. Sitnikova<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Hospital Pediatrics

Ural state medical university

<sup>2</sup>Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital

<sup>3</sup>Institute of Medical Cell Technologies

Yekaterinburg, Russia

### **Abstract**

**Introduction.** Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare endocrine malignant tumor of the adrenal glands, characterized by a late detection period and a very unfavorable prognosis. In a number of children, clinical signs include virilization associated with tumor androgen hyperproduction. ACC is rarely found in the pediatric population and is most often associated with syndromes of predisposition to tumor neoplasia, in particular, with Li-Fraumeni syndrome (SLF). The relationship of the development of this syndrome with a mutation of the TR53 gene on chromosome 17p13.1 is described. Patients with this syndrome present a high risk of developing one or more tumors of various localizations. **The purpose of the study** is to present a comprehensive approach to the definition of therapeutic tactics for hyperandrogenism syndrome in children on the example of a rare clinical case. **Material and methods.** A clinical case of hyperandrogenism in a young girl is described in detail. As a result of an integrated approach, with the consistent application of modern methods of diagnosis and treatment, it was possible to diagnose a rare genetic syndrome. **Results.** The clinical case illustrates the verified Lee-Fraumeni syndrome, represented by adrenocortical cancer with isolated androgen hyperproduction associated with a mutation in the TR53 gene. **Conclusions.** The presented clinical case demonstrates the importance of molecular genetic as an important element of an integrated approach to the diagnosis of rare forms of adrenal cortex tumors in childhood. The diagnosed mutation in the TR53 gene dictates the need for further dynamic observation of the patient by an oncologist, since there is a high risk of developing neoplasias of other localizations characteristic of the Li-Fraumeni syndrome.

**Keywords:** hyperandrogenism; heterosexual precocity; adrenocortical carcinoma; Li-Fraumeni syndrome; TP53 gene; children.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Адренокортикальная карцинома представляет собой редкое агрессивное новообразование, исходящее из коры надпочечников, поражающее все возрастные группы. Годовая заболеваемость в мире среди взрослого населения составляет 1-2 на 1 млн., в то время как у детей до 15 лет – 0,3 на 1 млн. в год (в педиатрической популяции – 0,2% всех раков) [1,2]. АКК имеет бимодальное

возрастное распределение с пиком заболеваемости в раннем детстве и на четвертом-пятом десятилетии жизни, женщины болеют чаще (55–60%), соотношение женщины/мужчины составляет 2,5:1 [3,4]. В общей сложности, 80-90% случаев опухоли коры надпочечников являются гормон-активными [1]. У большинства детей (50–84%) клинические признаки гормонально-активной опухоли включают вирилизацию (преждевременное оволосение лобка, ускоренный рост и несоответствие костного возраста паспортному, фалло- и клиторомегалия, гирсутизм и акне), связанную с гиперпродукцией андрогенов. В более редких случаях наблюдаются признаки гиперпродукции других гормонов коры надпочечника: стероидных гормонов (15-40%), эстрогенов (9%), альдостерона (1-4%) [2].

Большинство случаев АКК являются спорадическими, однако описано несколько наследственных синдромов, известным компонентом которых является АКР, включая синдром Ли-Фраумени, синдром Линча, синдром Беквита-Видемана, МЭН1 и семейный аденоматозный полипоз [3]. СЛФ является редким наследственным синдромом с аутосомно-доминантным типом наследования. На сегодняшний день известно, что важную роль в патогенезе СЛФ играет ген TP53 (в основе 70-80% случаев) в связи с тем, что он вовлекается в канцерогенез различных видов опухолей [5].

**Цель исследования** – представить комплексный подход к определению терапевтической тактики при синдроме гиперандрогении у детей на примере редкого клинического случая.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Представлено клиническое наблюдение пациента с аденокортикальным раком с клинической картиной синдрома гиперандрогении с лабораторно-подтвержденной мутацией в гене TP53, соответствующей СЛФ. Наблюдение, обследование и лечение пациента осуществлялось на базе детского эндокринологического отделения и отделения детской онкологии №1 ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» города Екатеринбурга в 2022 году. От законных представителей пациента получено письменное информированное согласие на публикацию описания клинического случая. Поиск литературных источников осуществлялся в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU и информационной базе National Library of Medicine (PubMed.gov).

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Девочка, 1 год и 2 месяца впервые была проконсультирована детским эндокринологом в ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» города Екатеринбурга в сентябре 2022 года. Родители отмечали, что в течение нескольких месяцев появились жалобы на: гипертрофию клитора (май 2022 года), угревую сыпь на лице, половое оволосение на больших половых губах (август 2022 года). Клинические симптомы стремительно прогрессировали. Со слов родителей – генеалогический анамнез на предмет онкологических заболеваний не отягощен, биологический анамнез без особенностей. Объективно при поступлении в отделение: на коже лобной области, носа, щек – проявления кожных высыпаний по типу «юношеских угрей», акне. Самочувствие не страдает. Половое развитие: Таннер 2 (Ах 1 Рв 2 Ма 1 Ме abs).

Увеличение клитора до 3 ст. по Прадеру (Рис. 1). SDS роста + 2,2. По результатам рентгенографии кистей: костный возраст соответствует 2,5-3 годам. Лабораторно: ЛГ 0,07 мМЕ/мл (РИ <0,33), тестостерон 4,370 нмоль/л (ВПРИ 2,151), 17-ОН-прогестерон 8,07 нмоль/л (РИ 0,1 – 4,0 нмоль/л), ДГЭА-сульфат 35,4 мкмоль/л (ВПРИ 4,00), кортизол 300,7 нмоль/л (РИ 200-650 нмоль/л).



Рис. 1. Фенотипические проявления синдрома гиперандрогении: половое оволосение на больших половых губах, гипертрофия клитора (3 ст. по Прадеру)

Для уточнения гормональной активности опухоли был проведен подавляющий тест с 1 мг дексаметазона: тестостерон 4,16 нмоль/л, ДГЭА-сульфат 20,9 мкмоль/л, кортизол 69,17 нмоль/л, 17-ОН-прогестерон 5,9 нмоль/л. Отсутствие подавления андрогенов на фоне снижения уровня кортизола, указывает на изолированную опухолевую гиперпродукцию половых гормонов. При МРТ забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием: определяется преимущественно солидное образование, исходящее из левого надпочечника, неправильной овальной формы, с неровным, четким контуром, размерами 37x39x46 мм с неравномерным накоплением контрастного вещества (Рис. 2).

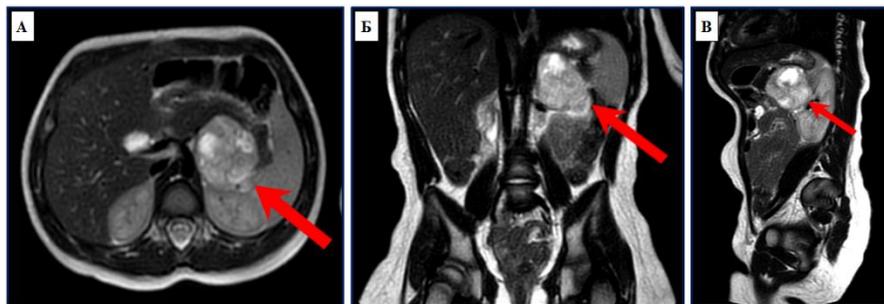


Рис. 2. МРТ забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием: стрелками указано образование, исходящее из левого надпочечника. А – аксиальная проекция; Б – фронтальная проекция; В – сагиттальная проекция.

В октябре 2022 проведено оперативное лечение: верхне-срединная лапаротомия, адреналэктомия слева. Операционный материал (Рис. 3) был взят на гистологическое исследование.



Рис. 3. Операционный материал: надпочечник с опухолью

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование (ноябрь 2022): индекс пролиферативной активности – Ki67 неравномерный, отмечаются очаги до 10%. Заключение: гистологическая картина и иммунофенотип опухоли надпочечника соответствуют аденокартинальной карциноме надпочечника, low grade. Принимая во внимание развитие у пациента в детском возрасте редкого вида злокачественной опухоли с быстро прогрессирующей клинической симптоматикой, было рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования (МГИ) гена TP53. При исследовании ДНК, выделенной из срезов с парафиновых блоков опухоли с использованием определения мутации методом секвенирования нового поколения (декабрь 2022): обнаружен патогенный генетический вариант в гене TP53 с.374С> G (p.T125R). Для достоверной дифференцировки соматических и герминальных вариантов было рекомендовано исследование неопухолового материала пациента. МГИ лейкоцитов, выделенных из венозной крови (февраль 2023): обнаружен патогенный генетический вариант в гене TP53 с.374С> G (p.T125R). Определение мутационных изменений TP53 в обоих исследуемых материалах указывает на герминальный характер данного изменения.

### **ОБСУЖДЕНИЕ**

На сегодняшний день, согласно клиническим рекомендациям по раку коры надпочечника, АКК включена в перечень орфанных заболеваний в РФ [4]. Хотя распространенность адренокортикальной карциномы у детей чрезвычайно низка, клинически важно диагностировать ее на ранней стадии, поскольку возраст и стадия опухоли являются факторами, тесно связанными с прогнозом заболевания [6]. По данным литературы, у детей гормональная активность АКК выявляется чаще, чем у взрослых и составляет 87-95%, против 60% у лиц старше 18 лет. В детской популяции большинство опухолей изолированно секретирует кортизол (55%) или андрогены в комбинации с кортизолом (30%). Другие варианты гормональной активности в данной возрастной группе, как в случае представленной нами пациентки, можно считать казуистическими [4].

МГИ позволяет расширить диагностические возможности в плане определения тактики наблюдения в послеоперационном периоде за пациентами с АКК. Изучение ассоциации адренокортикального рака с СЛФ занимает важное место в понимании патогенеза детских раковых заболеваний, что показали недавние исследования по секвенированию ДНК. Так, 50% детей с АКК имеют герминальную мутацию гена TP53, часто при отсутствии очевидного семейного анамнеза [7], как и в представленном нами, клиническом наблюдении. Известно, что СЛФ, как правило, характеризуется ранним началом

множественных первичных раковых новообразований, таких как рак молочной железы, мягкотканые и остеогенные саркомы, опухоли головного мозга и аденокортикальная карцинома [6]. Согласно данным исследования из NCI (Bethesda, Maryland), в среднем, почти у 50% пациентов с одним видом неоплазии, развилось, по крайней мере, еще одно раковое новообразование в течение последующих 10 лет наблюдения [7], что должно учитываться при последующем наблюдении за пациентами.

### **ВЫВОДЫ**

1. Представленный клинический случай демонстрирует значимость МГИ как важного элемента комплексного подхода к диагностике редких форм опухоли коры надпочечника в детском возрасте.

2. Радикальная адреналэктомия могла стать завершающим этапом в лечении пациента, однако, выявленная мутация гена TP53 диктует необходимость дальнейшего динамического наблюдения пациента у онколога.

3. Учитывая наличие синдрома Ли-Фраумени, необходимо помнить о высоком риске развития неоплазий других локализаций, характерных для данного заболевания.

### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Adrenocortical carcinoma: Pediatric aspects (Review) / F. Sandru, R. Petca, M. Carsote [et al.] // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2022. – 23(4) – P. 287.

2. Особенности морфологической диагностики и определение злокачественного потенциала аденокортикальных опухолей у детей / И.С. Клецкая, Д.В. Рогожин, Д.М. Коновалов [и др.] // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. – 2018. – 17(3). – С. 111-119.

3. Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / M. Shah, W. Goldner, A. Benson [et al.] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. – 2021. - 19(7) – P. 839–868.

4. Клинические рекомендации. Рак коры надпочечника (Аденокортикальный рак). – М., 2020. – 94 с.

5. Синдром Ли–Фраумени: описание клинического случая / Т.В. Кожанова, С.С. Жилина, Т.И. Мещерякова [и др.] // *Педиатрия*. – 2016. – 95(3). – С 102-108.

6. Adrenocortical carcinoma and a sporadic MEN1 mutation in a 3-year-old girl: a case report / S. Kim, N. Lee, W. Cho [et al.] // *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. - 2022. – 27(4). – P. 315-319.

7. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome / C. Kratz, M. Achatz, L. Brugières [et al.] // *An official journal of the American Association for Cancer Research*. – 2017. – 23(11). – P. 38-45.

### **Сведения об авторах**

А.А. Муратова\* – ординатор

А.В. Кияев – доктор медицинских наук, профессор

Л.Г. Черных – кандидат медицинских наук, заведующая отделением

А.В. Чванова – детский хирург

Г.А. Цаур – доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии

Ю.А. Ситникова – врач-патологоанатом

## Information about the authors

A.A. Muratova\* – postgraduate student

A.V. Kiyayev – Doctor of Science (Medicine), Professor

L.G. Chernykh – Candidate of Sciences (Medicine), Head of Department

A.V. Chvanova – pediatric surgeon

G.A. Tsaur – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor, Head of the Laboratory of Molecular Biology, Immunophenotyping and Pathomorphology

Y.A. Sitnikova – pathologist

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
muratova.nastya@gmail.com

УДК 616-039.61

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ У ПАЦИЕНТКИ 14 ЛЕТ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Александр Александрович Никонов, Юлия Александровна Трунова

Кафедра поликлинической педиатрии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ

Екатеринбург, Россия

### Аннотация.

**Введение.** Семейная гиперхолестеринемия (СГХ) — моногенное заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в крови, и как следствие, преждевременным развитием и прогрессирующим течением атеросклероза, и ассоциированными с ним сердечно-сосудистыми (СС) заболеваниями. В клинической практике СГХ недооценена, и часто диагноз верифицируют только после манифестации сердечно-сосудистых осложнений, а диагностика среди детей находится на крайне низком уровне т.к. СГХ сохраняет статус малоизвестной патологии в работе педиатра. **Цель исследования** – демонстрация клинического случая гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии (геСГХ) у девочки 14 лет, особенности диагностики в педиатрической практике. **Материал и методы.** Ретроспективно-проспективный анализ истории болезни пациентки, наблюдающейся в Детском городском кардиологическом центре ДГКБ №11 г. Екатеринбурга. **Результаты.** Рассмотренный клинический случай является примером оппортунистического скрининга – гиперхолестеринемия выявлена у ребенка случайно, при обращении в детскую поликлинику по другому поводу, без учета наследственного анамнеза. **Выводы.** Высокая распространенность в популяции геСГХ, приводящей со временем к развитию серьезных СС осложнений, требует своевременной диагностики и соответствующих лечебно-профилактических мер, в том числе среди детского населения. Ранняя диагностика СГХ может осуществляться посредством внедрения в рутинную педиатрическую практику скрининговых программ.