

## Генодерматозы, ассоциированные со злокачественными опухолями

Т.С. Бельшева<sup>1</sup>, Т.В. Наседкина<sup>2</sup>, В.В. Семенова<sup>1, 2</sup>, В.М. Козлова<sup>1</sup>, Е.В. Шарапова<sup>1</sup>, С.Н. Михайлова<sup>1</sup>, Т.Т. Валиев<sup>1</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук»; Россия, ГСП-1, 119991, Москва, ул. Вавилова, 325

Контактные данные: Татьяна Сергеевна Бельшева [klinderma@bk.ru](mailto:klinderma@bk.ru)

Генодерматозы представляют собой гетерогенную группу наследственных заболеваний, отличительным признаком которых является преимущественное поражение кожи. К настоящему времени насчитывается более 200 генетически детерминированных заболеваний кожи, что составляет около 35 % всех наследственных синдромальных патологий. В некоторых случаях кожные поражения могут быть единственным проявлением заболевания, но все же более часто они возникают в сочетании с нарушениями других систем органов. Во многих наблюдениях генодерматозы ассоциированы с повышенным риском развития злокачественных новообразований, что делает особенно важным раннее выявление наследственной синдромальной патологии для профилактики онкологических заболеваний.

В настоящем обзоре приводится краткое описание дерматологических проявлений, а также других фенотипических особенностей ряда генодерматозов, их генетической природы и тактики ведения пациентов.

**Ключевые слова:** генодерматозы, наследственные синдромы, мутации, диагностика, онкологический риск

**Для цитирования:** Бельшева Т.С., Наседкина Т.В., Семенова В.В., Козлова В.М., Шарапова Е.В., Михайлова С.Н., Валиев Т.Т., Варфоломеева С.Р. Генодерматозы, ассоциированные со злокачественными опухолями. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(2):60–74.

### Информация об авторах

Т.С. Бельшева: д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [klinderma@bk.ru](mailto:klinderma@bk.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, SPIN-код: 2645-4049

Т.В. Наседкина: д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, e-mail: [tanased06@rambler.ru](mailto:tanased06@rambler.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>, SPIN-код: 3741-8214

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

В.М. Козлова: врач-генетик научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [valentina-mk2011@yandex.ru](mailto:valentina-mk2011@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>

Е.В. Шарапова: врач-онколог научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [sharapova.v@yandex.ru](mailto:sharapova.v@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-5836-0338>, SPIN-код: 5236-8312

С.Н. Михайлова: к.м.н., заведующая научно-консультативным отделением НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [astra-sn@mail.ru](mailto:astra-sn@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [s.varfolomeeva@ronc.ru](mailto:s.varfolomeeva@ronc.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

### Вклад авторов

Т.С. Бельшева, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи

Т.В. Наседкина: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме

В.В. Семенова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, проведение молекулярно-генетического исследования

Е.В. Шарапова: сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи

В.М. Козлова: обзор публикаций по теме статьи

С.Н. Михайлова, С.Р. Варфоломеева: научное редактирование статьи

## Cancer-associated genodermatoses

T.S. Belysheva<sup>1</sup>, T.V. Nasedkina<sup>2</sup>, V.V. Semenova<sup>1, 2</sup>, V.M. Kozlova<sup>1</sup>, E.V. Sharapova<sup>1</sup>, S.N. Mikhailova<sup>1</sup>, T.T. Valiev<sup>1</sup>, S.R. Varfolomeeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

<sup>2</sup>Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow, 119991, GSP-1, Russia

Genodermatoses are a heterogeneous group of hereditary diseases that are characterized by predominantly skin lesions. To date, there are more than 200 genetically determined skin diseases, representing about 35 % of all hereditary syndromes. In some cases, skin lesions may be the only manifestation of the disease, but still more often, they occur in combination with disorders of other organ systems. In many cases, genodermatoses are associated with an increased risk of malignancy which makes early detection of hereditary syndromic pathology especially important for cancer prevention.

This review provides a brief description of the dermatological manifestations as well as other phenotypic features of a number of genodermatoses, their genetic nature, and the strategy of management.

**Key words:** genodermatoses, hereditary syndromes, mutations, diagnostics, oncological risk

**For citation:** Belysheva T.S., Nasedkina T.V., Semenova V.V., Kozlova V.M., Sharapova E.V., Mikhailova S.N., Valiev T.T., Varfolomeeva S.R. Cancer-associated genodermatoses. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(2):60–74.

**Information about the authors**

T.S. Belysheva: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Scientific Advisory Division Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: klinderma@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, SPIN-code: 2645-4049

T.V. Nasedkina: Dr. of Sci. (Biol.), Leading Researcher Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: tanased06@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>, SPIN-code: 3741-8214

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

V.M. Kozlova: Geneticist of the Scientific Advisory Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: valentina-mk2011@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>

E.V. Sharapova: Oncologist of the Scientific Advisory Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sharapovae.v@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5836-0338>, SPIN-code: 5236-8312

S.N. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of Scientific Advisory Division Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: astra-sn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

**Authors' contribution**

T.S. Belysheva, T.T. Valiev: development of the concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text of the article

T.V. Nasedkina: development of the concept and design of the study, collection and processing of material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

V.V. Semenova: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, conducting molecular genetics research

E.V. Sharapova: collection and processing of material, review of publications on the topic of the article

V.M. Kozlova: review of publications on the topic of the article

S.N. Mikhailova, S.R. Varfolomeeva: scientific edition of the article

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

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

## Пигментная ксеродерма

Пигментная ксеродерма (ПК; xeroderma pigmentosum, XP, OMIM ##278700, 610651, 278720, 278740, 278730, 278760, 278780, 278750) — наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся повышенной чувствительностью кожи к повреждающему действию ультрафиолетового (УФ) излучения [1].

### Молекулярная диагностика

На сегодняшний день известно о 8 комплементарных группах ПК, выделяемых на основе генетических поломок. Первые 7 комплементарных групп обозначают как ХРА-ХРГ, 8-я комплементарная группа носит обозначение ХРВ [2–4]. В развитие заболевания вовлечены гены *ХРА*, *ERCC3*, *ХРС*, *ERCC2*, *ДДВ1/2*, *ERCC5*, *РОЛН* [5, 6].

### Клинические проявления

Выделяют следующие клинические варианты ПК: классический с кожными проявлениями; ПК с неврологическими симптомами (нейросенсорная глухота, психические нарушения, атаксия); ПК с симптомами трихотриодистрофии; ПК с синдромом Кокейна и цереброокулофациоскелетный синдром (Cerebrooculofacioskeletal syndrome 3, COFS3) [7, 8]. У 75 % пациентов заболевание манифестирует в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, у 5 % — в возрасте старше 14 лет [9]. Характерными ранними признаками ПК являются светобоязнь, острые кожные реакции по типу солнечного ожога. Хроническое солнечное поражение кожи развивается у всех больных с ПК и имеет

стадийность. Обычно у детей в возрасте 2 лет и более уже можно наблюдать пигментные высыпания по типу эфелидов (веснушек) или лентиго — пятна темно- и светло-коричневого цвета, диаметром до 3–5 мм на открытых участках кожи. В дальнейшем в этих зонах формируется картина атрофических изменений — истончение, сухость кожи, множественные телеангиэктазии, очаги гипо- и гиперпигментации (пойкилодермия) (рис. 1). Кожа становится более грубой, приобретает пестрый вид, теряет способность собираться в складку. В области головы отмечается изменение подлежащей хрящевой ткани — деформация и истончение носа, ушных раковин, уменьшаются размеры носовых отверстий. Развивается микростомия (уменьшение размеров рта), актинический хейлит — стойкое воспаление красной каймы губ, ее истончение. Позже формируются гиперкератотические и веррукозные (бородавчатые) разрастания, которые расцениваются как предраковые. Далее развиваются злокачественные опухоли. Отмечено, что у пациентов с остро протекающими кожными реакциями и наличием неврологической симптоматики реже наблюдается рак кожи, что связывают с ранней диагностикой и активной профилактикой [9, 10].

К характерным неврологическим проявлениям ПК относятся прогрессирующие когнитивные нарушения, нейросенсорная тугоухость, атаксия, пирамидные и экстрапирамидные расстройства, арефлексии [10]. Чаще всего неврологическая симптоматика присутствует в комплементарных группах ХРА и ХРД [3–5].



Рис. 1. Пациент В., 12 лет, ПК. Визуализируются множественные пигментные пятна на коже лица — лентиго, телеангиэктазии, очаги гиперкератоза и атрофических изменений

Fig. 1. Patient V., 12 years old, XP. Multiple pigment spots on the skin of the face are visualized — lentigo, telangiectasia, foci of hyperkeratosis and atrophic changes.

#### Онкологический риск

При ПК значительно возрастает риск возникновения злокачественных опухолей кожи, в том числе базальноклеточной карциномы, меланомы, плоскоклеточного рака кожи (ПКР) [11–13]. Частота возникновения базальноклеточного рака (БКР) и ПКР у больных ПК в возрасте до 20 лет в 10 000 раз, а меланомы — в 2000 раз выше, чем в общей популяции [3, 12], средний возраст развития опухолей составляет 8 лет [3, 6]. Помимо БКР и ПКР, меланомы у больных с ПК описаны случаи ангиосаркомы [14].

#### Наблюдение

Этиопатогенетической терапии ПК на данный момент не существует. Своевременно (в первые месяцы жизни) поставленный диагноз и соблюдение превентивных мер, направленных на изоляцию пациента от УФ, может предотвратить быстрое развитие опухолей [3, 6]. Обязательным является динамическое наблюдение у онколога-дерматолога с выполнением дерматоскопического исследования всех участков кожи, подвергавшихся солнечному воздействию, не реже 1 раза в 3 мес. Рекомендован регулярный осмотр офтальмологом и неврологом для раннего выявления поражения глаз и неврологических нарушений. По показаниям рекомендуется магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием.

#### Синдром Пейтца—Егерса

Синдром Пейтца—Егерса (СПЕ) (Peutz–Jeghers syndrome, PJS; OMIM #602216) — редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, для которого характерно нарушение пигментации кожи и слизистых, образование гамартомных полипов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), повышенный риск развития онкологических заболеваний в течение жизни. Согласно данным литературы, СПЕ встречается с частотой 1:50 000–200 000 человек [15].

#### Молекулярная диагностика

Развитие СПЕ связано с наличием патогенных мутаций в гене *STK11* (прежнее название — *LKB1*), который расположен на хромосоме 19p13.3. Согласно данным литературы, патогенные мутации в гене *STK11* обнаруживают у 75–94 % пациентов с клинической картиной СПЕ. В 64 % случаев встречаются точечные мутации, в 30 % — крупные делеции [16–18]. Около 55 % больных не имеют отягощенного семейного анамнеза, следовательно, более чем в половине случаев образование мутаций в гене *STK11* происходит *de novo* [19].

#### Клинические проявления

К основным клиническим проявлениям СПЕ относят нарушение пигментации кожи и слизистых, полипоз ЖКТ и повышенный риск развития онкологических заболеваний. Диагностические критерии СПЕ, утвержденные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), включают в себя наличие одного из следующих признаков: 2 гистологически верифицированных полипа или более; любое количество полипов, обнаруженных у пациента с отягощенным по СПЕ семейным анамнезом; наличие характерной для СПЕ пигментации у пациента, чьи родственники имеют подтвержденный диагноз СПЕ; любое количество гамартомных полипов у пациента с характерной для СПЕ пигментацией [20]. К характерным кожным проявлениям относятся пигментные пятна на красной кайме губ (94 % пациентов), слизистой щек (66 %), коже ладоней и стоп (74 % и 64 % соответственно). В ряде случаев пигментные пятна встречаются также на гениталиях, в перианальной области, на коже век и слизистой конъюнктивы [21–25] (рис. 2).

При СПЕ полипы ЖКТ диагностируются у большинства пациентов. В 33 % случаев их обнаруживают в возрасте до 10 лет, у 50–60 % больных — до 20 лет [26]. Чаще они локализируются в тонкой и толстой кишке (64 % пациентов), также встречаются в желудке и прямой кишке (49 % и 32 % соответственно) [27].

#### Онкологический риск

Риск развития онкологических заболеваний в течение жизни у пациентов с СПЕ составляет 55–85 % [28]. Чаще всего развивается колоректальный рак, кумулятивный риск его возникновения к 60 годам составляет 28 %. Повышен риск развития рака пищевода, желудка, поджелудочной железы, тонкой кишки, молочных желез. Описаны случаи рака легких, яичников, матки, яичек [29, 30].





**Рис. 2.** Пациентка Ц., 5 лет, СПЕ. Визуализируются множественные пигментные пятна (лентиго) в области красной каймы и слизистой оболочки нижней губы. При генетическом тестировании обнаружен патогенный вариант с.543C>G (p.Asn181Lys) в 4-м экзоне гена *STK11* в гетерозиготном состоянии [25]

**Fig. 2.** Patient C., 5 years old, PJS. Multiple pigment spots (lentigo) are visualized in the area of the red border and mucous membrane of the lower lip. Genetic testing revealed a heterozygous pathogenic variant с.543C>G (p.Asn181Lys) in exon 4 of the *STK11* gene [25]

#### Наблюдение

Пациентам с установленным диагнозом СПЕ рекомендовано регулярное наблюдение с применением эндоскопических методов визуализации ЖКТ, начиная с возраста 8 лет у лиц, не имеющих клинических проявлений, либо раньше по показаниям. Повторять скрининговое обследование необходимо не реже чем 1 раз в 3 года [20].

#### Глазокожный альбинизм

Глазокожный альбинизм (ГКА) (Oculocutaneous albinism, ОКА) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся снижением уровня меланина в коже, волосах и радужной оболочке глаз. Диагноз ГКА ставится на основании клинических проявлений, таких как белые волосы и кожа, а также светлые глаза (рис. 3). Глазные проявления включают также нистагм, гипоплазию фовеальной области и снижение остроты зрения [31–34]. В мире распространенность ГКА составляет приблизительно 1 случай на 17 000 человек [33].

#### Молекулярная диагностика

В настоящее время известны 8 форм ГКА с различной тяжестью клинических проявлений и различными мутациями в пути биосинтеза меланина. Конкретные подтипы ГКА определяются присутствующей генетической мутацией, что подтверждается с помощью генетического тестирования (табл. 1) [33, 34].

Дифференциальный диагноз ГКА следует проводить с различными заболеваниями, связанными с гипопигментацией и/или глазными проявлениями, характерными для ГКА (синдром Германского–Пудлака, синдром Чедиака–Хигаси, синдром Ваарденбурга 2, синдром Титца, синдром Ангельмана, синдром Прадера–Вилли, частичный альбинизм, витилиго).



**Рис. 3.** Сибсы с ГКА. У обоих визуализируются волосы белого цвета, I фототип кожи, светлые глаза

**Fig. 3.** Siblings with OCA. Both have white hair, skin phototype I, light eyes

#### Онкологический риск

ПКР является наиболее распространенной формой рака кожи у африканских пациентов с ГКА, в то время как у европеоидных пациентов чаще встречается БКР [35, 36]. Эти виды рака кожи чаще всего возникают на участках с высокой солнечной экспозицией, например, на голове и шее. Меланома при ГКА встречается крайне редко, менее чем в 1 % случаев [35].

#### Наблюдение

Этиотропного лечения не существует. Пациентам рекомендовано динамическое наблюдение дерматолога для раннего обнаружения признаков злокачественной трансформации [36].

#### Кардиофациокожный синдром

Кардиофациокожный синдром (КФКС) или сердечно-кожно-лицевой синдром (Cardiofaciocutaneous syndrome, CFCS, OMIM ##115150, 615278, 615279, 615280) — это наследственное заболевание из группы RAS-патий, для которого характерен широкий спектр нарушений развития лицевого скелета, врожденных аномалий сердца и поражений кожи [37].

#### Молекулярная диагностика

КФКС имеет аутосомно-доминантный тип наследования, его развитие связано с наличием повреждающих мутаций в генах сигнального пути RAS/MAPK (митоген-активированной протеинкиназы): *BRAF* (~75 %), *MAP2K1* и *MAP2K2* (~25 %), *KRAS* (< 2 %). В большинстве случаев мутации возникают *de novo* и пациенты не имеют родственников с КФКС. Чаще всего в вышеупомянутых генах выявляют точечные мутации, однако описаны отдельные случаи крупных перестроек в генах *BRAF* и *MAP2K2* [38–41].

#### Клинические проявления

Пациенты с КФКС, как правило, имеют относительную макроцефалию, высокий лоб с сужением в области висков и короткий нос с широкой переносицей, низкий рост, задержку умственного развития. Глаза широко расставлены, внешние углы глаз наклонены вниз, характерны птоз, эпикант. Уши могут быть низко посаженными или ротированными назад (рис. 4). У пациентов с КФКС отмечены фенотипические

Таблица 1. Типы ГКА (по данным OMIM)

Table 1. Types of OCA (according to OMIM)

Тип Type	OMIM	Ген Gene	Клинические особенности Clinical features
1A	#203100	TYR (полная инактивация) TYR (complete inactivation)	Полное отсутствие пигментации, острота зрения 1/10 Complete absence of pigmentation, visual acuity 1/10
1B	#606952	TYR (частичная инактивация) TYR (partial inactivation)	Слабая пигментация («желтый альбинизм») Weak pigmentation ("yellow albinism")
2	#203200	OCA2	Различная степень гипопигментации, цвет радужной оболочки варьирует, но не бывает розовым, острота зрения 3/10 Variable degree of hypopigmentation, iris color variable but not pink, visual acuity 3/10
3	#203290	TYRP1	Ярко-рыжие волосы и красновато-бурая кожа у африканцев, снижение зрения. В других популяциях почти не встречается Bright red hair and reddish-brown skin in Africans, decreased vision. Almost never found in other populations
4	#606574	SLC45A2	Различная степень гипопигментации, цвет радужной оболочки варьирует (очень редко розовый), острота зрения 3/10 Variable degree of hypopigmentation, variable iris color (very rarely pink), visual acuity 3/10
5	#615312	Не известен Unknown	Золотистые волосы, белая кожа, сниженная острота зрения (единичные описания) Golden hair, white skin, reduced visual acuity (single descriptions)
6	#113750	SLC24A5	Светлые волосы, которые темнеют с возрастом, снижение зрения Blond hair that darkens with age, decreased vision
7	#113750	C10ORF11 (LRMDA)	Светлые или каштановые волосы, гипопигментированная кожа, нистагм, цвет глаз голубой или карий, трансиллюминация радужки (единичные описания) Blond or brown hair, hypopigmented skin, nystagmus, blue or brown eyes, transillumination of the iris (single descriptions)
8	#619165	DCT (TYRP2)	Умеренная гипопигментация волос, кожи и радужки, сниженная острота зрения (единичные описания) Moderate hypopigmentation of hair, skin and iris, decreased visual acuity (single descriptions)

сходства с пациентами с синдромом Нунан и синдромом Костелло, что нужно учитывать при дифференциальной диагностике [39]. У 71 % больных наблюдаются аномалии сердечно-сосудистой системы, могут развиваться структурные аномалии головного мозга, встречаются пороки ЖКТ [40]. К наиболее частым кожным аномалиям относят фолликулярный кератоз на лице и конечностях (37 %), ихтиоз (33 %), несеборейную экзему (26 %), гемангиомы (24 %), повышенную эластичность кожи (22 %). У большинства пациентов с КФКС редкие выходящие волосы, брови могут быть редкими либо отсутствовать [38, 39].

#### Онкологический риск

Описаны случаи развития острого лимфобластного лейкоза, рабдомиосаркомы, гепатобластомы у пациентов с КФКС [42, 43].

#### Наблюдение

Пациенты с КФКС должны находиться под тщательным динамическим наблюдением врачей-специалистов для своевременной коррекции симптомов заболевания и ранней диагностики опухолевых процессов.

#### Синдром Горлина—Гольца

Синдром Горлина—Гольца (СГГ) (Gorlin—Goltz syndrome; Gorlin syndrome; Basal cell nevus syndrome,

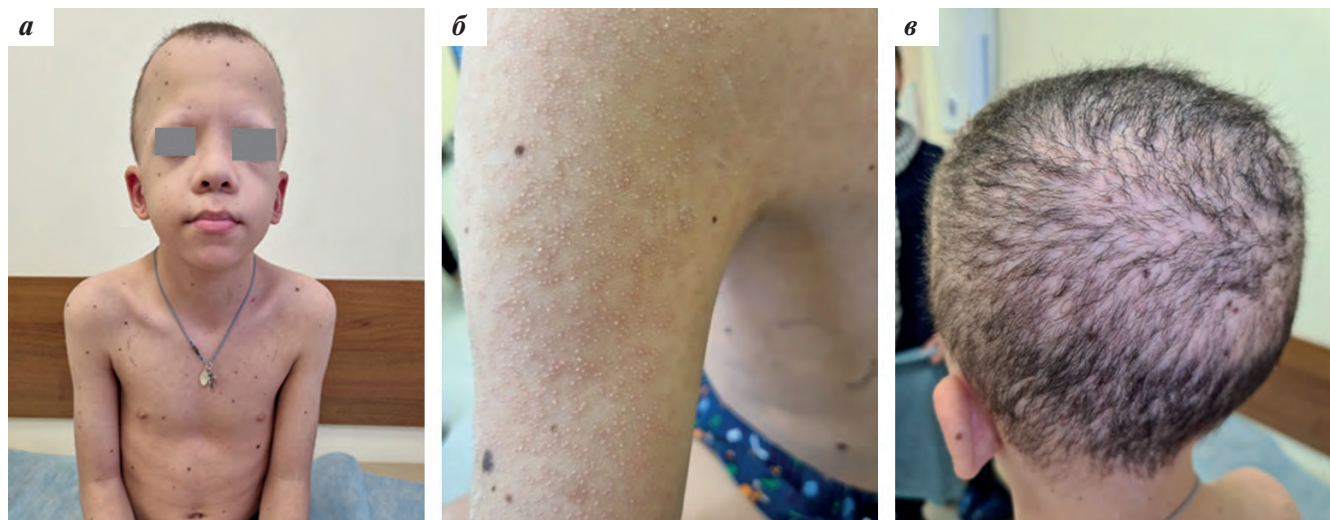


Рис. 4. Пациент Г., 10 лет, КФКС: а — отмечаются макроцефалия, высокий лоб, короткий нос. Глаза широко расставлены, внешние углы глаз наклонены вниз; птоз, эпикант, уши низкопосаженные. У пациента задержка умственного развития; б — со стороны кожи и ее придатков: фолликулярный кератоз, несеборейная экзема, повышенная эластичность кожи; в — редкие выходящие волосы, брови отсутствуют. У пациента выявлен патогенный вариант с.400Т>С (р. Tyr134His) в гене MAP2K2 (CFC4, OMIM #615280)

Fig. 4. Patient G., 10 years old, KFCFS: a — macrocephaly, high forehead, short nose are noted. The eyes are widely spaced, the outer corners of the eyes are tilted down; ptosis, epicanthus, low set ears are noted. The patient has mental retardation; б — skin: follicular keratosis, non-seborrheic eczema, increased skin elasticity; в — sparse curly hair, no eyebrows. A pathogenic variant c.400T>C (p. Tyr134His) in the MAP2K2 gene (CFC4, OMIM #615280) was found



OMIM #109400) — наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, для которого характерен высокий риск развития злокачественных новообразований, в том числе в раннем возрасте. Около 40 % случаев СГГ связаны с мутациями *de novo* [44, 45].

#### Молекулярная диагностика

Считается, что развитие СГГ обусловлено наличием патогенных мутаций в генах *PTCH1*, *PTCH2* и *SUFU* [45]. Однако в связи с тем, что патогенетические варианты в гене *PTCH2* встречаются крайне редко [46] и имеется недостаточное количество наблюдений по поводу их ассоциации с развитием заболевания, ген *PTCH2* не рассматривают в большинстве клинических рекомендаций [47].

#### Клинические проявления

Основными проявлениями СГГ являются множественные одонтогенные кисты челюстей и БКР (рис. 5). Кроме того, для пациентов с СГГ свойственны участки дискератоза на ладонях и подошвах, скелетные и глазные аномалии, характерный лицевой фенотип.

#### Онкологический риск

Спектр опухолей при СГГ является достаточно широким и кроме одонтогенных кист челюстей и БКР включает в себя медуллобластому (МБ), менингиому, фиброму яичников, кардиальную фиброму. Фибромы яичников и опухоли головного мозга чаще встречаются у пациентов с мутациями в гене *SUFU* [48, 49]. В литературе описаны отдельные случаи развития саркомы, рака щитовидной железы, нефробластомы у пациентов с СГГ [50, 51].

БКР при СГГ имеет первично-множественный характер. Средний возраст пациентов на момент

диагностики составляет 33 года, однако он может проявляться и в более раннем возрасте, в том числе детском [52]. Одонтогенные кисты челюстей описывают у 75–89 % пациентов с СГГ [49]. Риск развития одонтогенных кист выше при СГГ, ассоциированном с мутациями в гене *PTCH1* [47]. МБ является наиболее частой детской опухолью, ассоциированной с СГГ, и, как правило, диагностируется у детей до 3 лет [48, 52, 53]. Менингиома развивается у 0,8–5 % пациентов с СГГ [47, 49] и манифестирует после 40 лет, но существуют наблюдения о более раннем возрасте манифестации у больных, которые в детстве получали лечение по поводу МБ [53–55]. Фибромы и фибротеккомы яичников отмечены у 6–23 % пациенток с СГГ. Чаще всего опухоли яичников бессимптомны и диагностируются только во взрослом возрасте, редко у подростков. Кардиальные фибромы описывают у 1–3 % пациентов с СГГ, их диагностируют внутриутробно или на первом году жизни [47, 49, 50].

#### Наблюдение

Ввиду высокого риска развития опухолей пациентам с СГГ рекомендовано тщательное динамическое наблюдение (табл. 2).

Тем не менее требуется дальнейшая оценка клинической значимости и эффективности этих рекомендаций по мере накопления новых данных.

#### Синдром Коудена

Синдром Коудена (СК, Cowden syndrome, синдром множественных гамартом) — наследственное заболевание из группы генодерматозов с вариабельной пенетрантностью и выраженным генетическим полиморфизмом.

#### Молекулярная диагностика

СК 1-го типа (OMIM #158350) связан с доминантными мутациями гена *PTEN* [56]. Развитие фенотипа, характерного для СК, может быть также связано с повреждением генов *KLLN* (OMIM #615107), *PIK3CA* (OMIM #615108), *AKT1* (OMIM #615109), *SEC23B* (OMIM #616858). По данным различных авторов, с мутациями в гене *PTEN* ассоциировано 25–80 % случаев синдрома Коудена, 47 % наблюдений вызваны мутациями *de novo* [57].

#### Клинические проявления

Основными клиническими признаками СК являются множественные гамартромы и высокий риск развития злокачественных опухолей (рис. 6). Клинический диагноз СК ставится на основании диагностических критериев (табл. 3).

#### Онкологический риск и наблюдение

СК ассоциирован с высоким риском развития злокачественных опухолей молочных желез, щитовидной железы, почек, кишечника, матки, а также меланомы. По этой причине пациенты должны находиться под тщательным диспансерным наблюдением (табл. 4).

Для лечения опухолевых процессов при СК возможно назначение таргетной терапии ингибиторами mTOR [60].



Рис. 5. Пациент Ч., 11 лет, синдром Горлина–Гольца. А, Б. Отмечаются гипертелоризм, широкая западающая переносица, выступающие лобные бугры, прогнатизм. У пациента выявлен патогенный вариант гена *PTCH1* с.3450-1G>A, затрагивающий акцепторный сайт сплайсинга, в гетерозиготном состоянии

Fig. 5. Patient Ch., 11 years old, Gorlin-Goltz syndrome. Hypertelorism, wide retracted bridge of the nose, protruding frontal tubercles, prognathism are noted. A heterozygous pathogenic variant of the *PTCH1* gene c.3450-1G>A was found

Таблица 2. Рекомендации по наблюдению за пациентами с СГГ (по данным L. Guerrini-Rousseau et al.) [47]

Table 2. Recommendations for monitoring patients with Gorlin–Goltz syndrome (according to L. Guerrini-Rousseau et al.) [47]

Опухоль Tumor	Метод скрининга Screening method	PTCH1-ассоциированный СГГ PTCH1-associated Gorlin–Goltz syndrome	SUFU-ассоциированный СГГ SUFU-associated Gorlin–Goltz syndrome
БКР Basal cell carcinoma	Дерматоскопия Dermatological examination	Ежегодно с 10 лет либо раньше, если ранее назначалась лучевая терапия Annually beginning at 10 earlier if previous radiotherapy	Ежегодно с 20 лет либо раньше, если ранее назначалась лучевая терапия Annually beginning at 20 earlier if previous radiotherapy
Одонтогенные кисты челюсти Odontogenic cysts of jaws	Наблюдение стоматолога; ортопантограмма либо МРТ Dental examination; orthopanthogram consider MRI	Ежегодно с 2 лет Annually beginning at 2 year	Ежегодно с 8 лет Annually beginning at 8 year
МБ Medulloblastoma	МРТ головного мозга Brain MRI	Наблюдение невролога, МРТ по показаниям Neurological examination, brain MRI, only if symptoms or neurological signs appear	Каждые 3–4 мес первые 3 года жизни, затем каждые 6 мес до 5 лет Every 3–4 months during the first 3 years then every 6 months until 5 years
Менингиома Meningioma	МРТ головного мозга Brain MRI	—	Каждые 3–4 года с 30 лет либо после завершения лечения по поводу МБ Every 3–5 years beginning at age 30 or after completion of treatment for medulloblastoma
Опухоли яичников Ovarian tumors	Ультразвуковое исследование (УЗИ) малого таза Pelvic ultrasound	Однократно по окончании пубертатного периода (18 лет) Once at the end of adolescence (18 years)	Каждые 3 года с 5 лет Every 3 years beginning at 5 year
Кардиальная фиброма Cardiac fibroma	Эхокардиография Echocardiography	В момент постановки диагноза, желательно в первые 6 месяцев жизни At the time of diagnosis of Gorlin–Goltz syndrome, ideally in the first 6 months of life	В момент постановки диагноза, желательно в первые 6 месяцев жизни At the time of diagnosis of Gorlin–Goltz syndrome, ideally in the first 6 months of life



Рис. 6. Пациент Н., 14 дней, СК. Визуализируются множественные гамартомы кожи и слизистых оболочек полости рта. Фото из архива профессора Н.Н. Мурашкина

Fig. 6. Patient N., 14 days old, Cowden's syndrome. Multiple hamartomas of the skin and mucous membranes of the oral cavity are visualized. Photo from the archive of professor N.N. Murashkina

Таблица 3. Диагностические критерии СК NCCN (версия 2.2017) [58, 59]

Table 3. NCCN diagnostic criteria for Cowden's syndrome (version 2.2017) [58, 59]

Большие критерии Major criteria	Малые критерии Minor criteria
Рак молочной железы <i>Breast cancer</i>	Расстройства аутистического спектра <i>Autism spectrum disorders</i>
Эпителиальный рак эндометрия <i>Epithelial endometrial cancer</i>	Рак толстой кишки <i>Colon cancer</i>
Фолликулярный рак щитовидной железы <i>Follicular thyroid cancer</i>	Гликогенный акантоз пищевода ( $\geq 3$ участков) <i>Esophageal glycogen acanthosis (<math>\geq 3</math> sites)</i>
Гастроинтестинальные гамартомы (включая ганглионевромы; кроме гиперпластических полипов; $\geq 3$ ) <i>Gastrointestinal hamartomas (including ganglioneuromas; except hyperplastic polyps; <math>\geq 3</math>)</i>	Липомы ( $\geq 3$ ) <i>Lipomas (<math>\geq 3</math>)</i>
Болезнь Лермитта—Дукло (у взрослых) <i>Lhermitte—Duclos disease (in adults)</i>	Умственная отсталость ( $IQ \leq 75$ ) <i>Mental retardation (<math>IQ \leq 75</math>)</i>
Макроцефалия (мегалоцефалия) <i>Macrocephaly (megalcephaly)</i>	Папиллярный или фолликулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы <i>Papillary or follicular variant of papillary thyroid cancer</i>
Макулярная гиперпигментация головки полового члена <i>Macular hyperpigmentation of the glans penis</i>	Доброкачественные заболевания щитовидной железы (аденома, многоузловой зоб) <i>Benign thyroid diseases (adenoma, multinodular goiter)</i>
Множественные фибромы и папилломы кожи, фиброматоз десен <i>Multiple fibromas and papillomas of the skin, fibromatosis of the gums</i>	Почечно-клеточная карцинома <i>Renal cell carcinoma</i>
Множественные трихолемматомы ( $\geq 3$ , хотя бы 1 с гистологическим подтверждением) <i>Multiple tricholemmomas (<math>\geq 3</math>, at least one with histological confirmation)</i>	Тестикулярный липоматоз <i>Testicular lipomatosis</i>
Ладонно-подошвенный кератоз ( $\geq 3$ участков) <i>Palmar plantar keratosis (<math>\geq 3</math> sites)</i>	Сосудистые аномалии, в том числе внутричерепные венозные аномалии <i>Vascular anomalies, including intracranial venous anomalies</i>
Кожно-слизистые невриномы ( $\geq 3$ ) <i>Mucocutaneous neuromas (<math>\geq 3</math>)</i>	—
Папилломы в полости рта, особенно на языке и деснах ( $\geq 3$ ) <i>Papillomas in the oral cavity, especially on the tongue and gums (<math>\geq 3</math>)</i>	—

**Примечание.** Клинический диагноз СК является правомочным при наличии 3 или более больших критериев, включая макроцефалию, болезнь Лермитта—Дукло или гамартомы гастроинтестинального тракта; либо 2 больших и 3 или более малых критериев.

**Note.** The clinical diagnosis of Cowden's syndrome is eligible when 3 or more major criteria are present, including macrocephaly, Lhermitte—Duclos disease, or gastrointestinal hamartomas; or 2 major and 3 or more minor criteria.

Таблица 4. Рекомендации по диспансерному наблюдению пациентов с СК (по данным M.P. Smerdel et al.) [56]

Table 4. Recommendations for dispensary observation of patients with Cowden syndrome (according to M.P. Smerdel et al) [56]

Нозология Nosology	Риск развития опухоли в течение жизни Lifetime cancer risk	Рекомендации по наблюдению Surveillance recommendations
Рак молочной железы <i>Breast cancer</i>	До 85 % <i>Up to 85%</i>	Начиная с 30 лет ежегодный клинический осмотр, УЗИ + маммография. МРТ по показаниям <i>Beginning at 30 year clinical examination, ultrasound + mammography annually. MRI if needed</i>
Рак щитовидной железы <i>Thyroid cancer</i>	35–38 %	УЗИ и клинический осмотр ежегодно с 15 лет <i>Ultrasound and clinical examination annually beginning at 15 year</i>
Почечно-клеточная карцинома <i>Renal cell carcinoma</i>	34 %	МРТ забрюшинного пространства каждые 6 мес, начиная с 40 лет <i>Kidney MRI every 6 months beginning at 40 year</i>
Рак эндометрия <i>Endometrial cancer</i>	19–28 %	Ежегодно трансвагинальное УЗИ и биопсия эндометрия с 30 лет либо на 5–10 лет раньше возраста постановки диагноза у члена семьи <i>Annually transvaginal ultrasound and endometrial biopsy beginning at 30 year or 5–10 years earlier than the age of diagnosis in a family member</i>
Рак кишечника <i>Colon cancer</i>	9–16 %	Колоноскопия каждые 5 лет с 35 лет, либо раньше по показаниям <i>Colonoscopy every 5 years from age 35, or earlier if needed</i>
Меланома <i>Melanoma</i>	6 %	Дерматологический осмотр при постановке диагноза, периодичность определяется индивидуально <i>Dermatological examination at the time of diagnosis, the frequency is determined individually</i>



**Туберозный склероз**

Туберозный склероз (ТС) или болезнь Бурневилля (Tuberous sclerosis, TSC) — это генетически детерминированное заболевание из группы фактоматозов с ауто-сомно-доминантным типом наследования. Частота патологии у новорожденных варьирует от 1:6000 до 1:10 000, среди взрослого населения составляет 1:20 000 — 1:100 000 [61].

**Молекулярная диагностика**

Развитие ТС связано с наличием патогенных (инактивирующих) мутаций в генах *TSC1* (ТС 1-го типа, TSC1, OMIM #191100) и *TSC2* (ТС 2-го типа, TSC2, OMIM #613254). Около 10–30 % случаев ТС обусловлены мутациями в гене *TSC1*. Мутации в гене *TSC2* ассоциированы с более тяжелой формой заболевания [62].

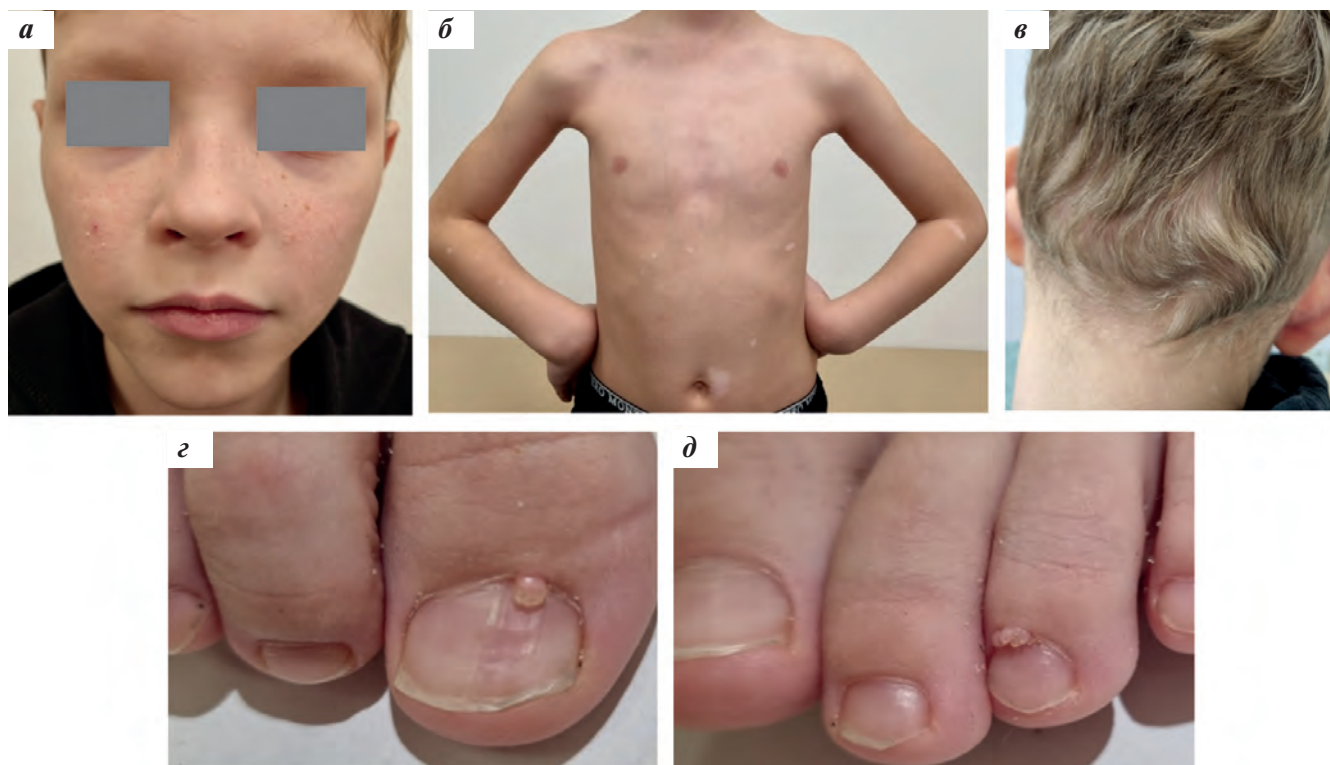
**Клинические проявления**

Наиболее характерным признаком ТС является развитие множественных доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие, ЖКТ, эндокринную и костную системы (рис. 7). Появление новообразований в головном мозге существенно повышает риск развития эпилепсии и умственной отсталости. Наиболее часто встречающимися ранними признаками являются рабдомиома сердечной мышцы (59 %) и гипомеланотические макулы или другие кожные проявления (39 %). Один или оба этих признака наблюдаются у 85 % пациентов [63]. Как

правило, диагноз ТС ставится в первые 6 месяцев жизни ребенка ввиду возможности антенатального выявления кардиальной патологии [64]. Судороги на момент постановки диагноза наблюдаются всего у 15 % детей с ТС, но в течение первого года жизни эпилепсия развивалась у 73 % пациентов [65]. Эпилепсия при ТС часто отличается резистентностью к противосудорожной терапии [66]. Умственная отсталость развивается у 57 % больных [67]. Диагноз ТС ставится на основании международных диагностических критериев (табл. 5).

**Онкологический риск**

Наиболее распространенными новообразованиями при ТС являются рабдомиомы сердца или кардиальные рабдомиомы. У 96 % младенцев с кардиальными рабдомиомами в дальнейшем диагностируется ТС [68]. После рождения клинические проявления рабдомиомы могут быть различными и варьируют от бессимптомного течения (или их обратного развития до зрелого возраста) до тяжелых форм, приводящих к летальному исходу, что определяется размером опухоли, ее множественностью, локализацией, степенью пролабирования в полости сердца и сосудов, обструкцией клапанов. В ряде случаев рабдомиомы вызывают нарушение сердечного ритма [69]. Поражение почек — самая частая причина смерти при ТС, обычно вызванная ангиомиолипомами. Почечные ангиомиолипозы встречаются у 70–90 % пациентов во взрослом возрасте и могут привести к спонтанно-



**Рис. 7.** Пациент Ю., 9 лет, ТС. Визуализируются фиброматозные подкожные узелки, телеангиэктазии, аденомы сальных желез, ангиофибромы кожи лица (а), очаги депигментации (б, в), околоногтевые фибромы (г, д). У пациента выявлен патогенный вариант *c.138+1G>A* в гене *TSC2*, затрагивающий донорный сайт сплайсинга

**Fig. 7.** Patient Y., 9 years old, TSC. Fibromatous subcutaneous nodules, telangiectasias, adenomas of the sebaceous glands, angiofibromas of the skin of the face (a), foci of depigmentation (б, в), periungual fibromas (г, д) are visualized. The patient has a pathogenic variant *c.138+1G>A* in the *TSC2* gene affecting the donor splicing site

Таблица 5. Диагностические критерии ТС (по данным H. Northrup et al.) [62]

Table 5. Diagnostic criteria for TSC (according to H. Northrup et al.) [62]

Большие критерии <i>Major criteria</i>	Малые критерии <i>Minor criteria</i>
Гипомеланотические макулы (в количестве $\geq 3$ ; диаметр $\geq 5$ мм) <i>Hypomelanotic maculae (<math>\geq 3</math>; diameter <math>\geq 5</math> mm)</i>	Пятна типа «конфетти» на коже <i>"Confetti" spots on the skin</i>
Ангиофибромы ( $\geq 3$ ) или фиброзные бляшки на коже головы <i>Angiofibromas (<math>\geq 3</math>) or fibrous plaques on the scalp</i>	Углубления эмали зубов ( $\geq 3$ ) <i>Enamel pits (<math>\geq 3</math>)</i>
Околоногтевые фибромы ( $\geq 2$ ) <i>Periungual fibromas (<math>\geq 2</math>)</i>	Ахроматический участок сетчатки <i>Achromatic area of the retina</i>
Участки «шагреновой» кожи <i>"Shagreen" leather patches</i>	Множественные кисты почек <i>Multiple renal cysts</i>
Множественные гамартомы сетчатки <i>Multiple retinal hamartomas</i>	Гамартомы внепочечной локализации <i>Extrarenal hamartomas</i>
Корковые дисплазии ( $\geq 3$ ): корковые туберы (зоны дисплазии коры головного мозга) и миграционные тракты в белом веществе головного мозга <i>Cortical dysplasias (<math>\geq 3</math>): cortical tubers (zones of dysplasia of the cerebral cortex) and migratory tracts in the white matter of the brain</i>	Склеротические поражения костей <i>Sclerotic bone lesions</i>
Субэпендимальные узлы ( $\geq 2$ ) <i>Subependymal nodes (<math>\geq 2</math>)</i>	Фибромы полости рта ( $\geq 2$ ) <i>Oral fibromas (<math>\geq 2</math>)</i>
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома <i>Subependymal giant cell astrocytoma</i>	—
Кардиальная рабдомиома <i>Cardiac rhabdomyoma</i>	—
Лимфангиолейомиоматоз* <i>Lymphangiomyomatosis*</i>	—
Ангиомиолипомы ( $\geq 2$ )* <i>Angiomyolipomas (<math>\geq 2</math>)*</i>	—
<b>Однозначный диагноз:</b> 2 больших критерия или 1 большой и 2 малых (*сочетание лимфангиолейомиоматоза легких и ангиомиолипомы без других признаков туберозного склероза недостаточно для окончательного диагноза) <b>Definite diagnosis:</b> 2 major criteria or 1 major and 2 minor (*a combination of the 2 Major clinical features Lymphangiomyomatosis and angiomyolipomas without other features does not meet criteria for a Definite Diagnosis)	
<b>Возможный диагноз:</b> 1 большой и 1 малый критерий либо $\geq 2$ малых критериев <b>Possible diagnosis:</b> 1 major and 1 minor criterion or $\geq 2$ minor criteria	

му кровотечению и прогрессирующему разрушению органа. Ангиолипомы могут обнаруживаться также в легких и печени. У пациентов с ТС может возникать карцинома почек (в 2–3 % случаев), обычно она развивается в детском возрасте [68, 69].

#### Наблюдение

Пациентам с установленным и предполагаемым диагнозом ТС показано тщательное наблюдение: МРТ головного мозга 1 раз в 1–3 года, электроэнцефалография 1 раз в 6 нед до года и 1 раз в 3 мес до 2 лет, МРТ органов брюшной полости (ОБП) 1 раз в 1–3 года, электрокардиограмма и эхокардиография 1 раз в 1–3 года, ежегодный осмотр офтальмолога, дерматолога, тщательный мониторинг темпов умственного и моторного развития. Взрослым пациентам рекомендована регулярная компьютерная томография органов грудной клетки. При наличии показаний частота и объем исследований могут быть увеличены [62]. Для лечения опухолевых образований (ангиолипомы, астроцитомы) пациентам с ТС показано хирургическое лечение, назначение ингибиторов mTOR. Кроме того, назначение ингибиторов mTOR уменьшает частоту судорог [68].

#### Нейрофиброматоз 1-го типа

Нейрофиброматоз (НФ) — одно из распространенных наследственных заболеваний, предрасполагающих к возникновению опухолей с поражением нервов, кожи и центральной нервной системы. НФ включает 3 генетически раздельных нейрокожных синдрома: НФ 1-го типа (НФ1), НФ 2-го типа (НФ2)

и шванноматоз. Каждый из них имеет свой патогенез и ассоциируется с генетическими изменениями в разных генах: *NF1*, *NF2*, *SMARCB1* или *LZTR1* соответственно, благодаря чему стала возможной их генетическая диагностика [70–72].

#### Молекулярная диагностика

Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования и ассоциируется с мутациями в гене *NF1*. Около 50 % случаев — результат мутации *de novo*. Ген *NF1* локализуется на коротком плече 17-й хромосомы (локус 17q11.2) и кодирует белок нейрофибромин, который является опухолевым супрессором [74]. Открытие роли *NF1* в передаче сигнала во внутриклеточном каскаде RAS/MAPK позволило рассматривать НФ1 в качестве одного из многих аутосомно-доминантных генетических синдромов, относящихся к RAS-патиям [75–77].

#### Клинические проявления

Заболевание характеризуется вовлечением в патологический процесс практически всех органов и систем, широким диапазоном и вариативностью клинических проявлений, даже в пределах одной семьи, прогрессирующим течением и высоким риском осложнений, среди которых есть тяжелые (слепота за счет опухоли зрительных нервов, развитие злокачественных опухолей). Типичные клинические проявления включают наличие множественных пятен цвета «кофе с молоком», лентициноза преимущественно аксиллярных и паховых складок, узелков Лиша, глиом зрительных нервов и нейрофибром (рис. 8). Другие особенности, связанные с НФ1, — это низкий



**Рис. 8.** Пациент Г., 7 лет, НФ1. Визуализируются множественные пятна цвета «кофе с молоком» на коже лица, туловища; плексиформная нейрофиброма (ПН) правой щечной, околоушной, височной и шейной областей. Выявлен патогенный вариант в 24-м экзоне гена *NF1* с.С3163Т (р.С1055Х), приводящий к преждевременной остановке синтеза белка нейрофибрина

**Fig. 8.** Patient G., 7 years old, NF1. Multiple “café-au-lait” spots are visualized on the skin of the face and body; plexiform neurofibroma of the right buccal, parotid, temporal, and cervical regions. A pathogenic variant was found in exon 24 of the *NF1* gene c.С3163Т (p.С1055Х), leading to premature termination of neurofibromin protein synthesis

рост, макроцефалия, сколиоз и специфические костные аномалии, когнитивные расстройства, дефицит внимания, расторможенность, трудности с обучением и повышенный риск развития злокачественных опухолей.

Диагноз НФ1 ставится на основании диагностических критериев, принятых в 2021 г. Международной группой по разработке диагностических критериев нейрофиброматоза (International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria, I-NF-DC), которые представлены ниже [78].

**А:** В отсутствие НФ1 у родителей заболевание диагностируется у детей при наличии 2 и более следующих критериев:

- 6 и более светло-коричневых пигментных пятен цвета «кофе с молоком» размером более 5 мм в препубертатном периоде/15 мм в постпубертатном периоде;
- множественные лентигио в подмышечной или паховой областях;
- 2 или более нейрофибром любого типа или одна ПН;
- глиома зрительного нерва;
- 2 и более узелков Лиша на радужной оболочке, обнаруженных методом осмотра при помощи щелевой лампы или 2 и более аномалий сосудистой оболочки глаза;
- отличительные изменения костной ткани (переднебоковая дисплазия большеберцовой кости, дисплазия крыльев клиновидной кости, псевдоартроз длинной трубчатой кости);
- гетерозиготный патогенный вариант в гене *NF1*.

**В:** НФ1 диагностируется у ребенка, у родителей которого присутствуют вышеперечисленные критерии НФ1, если у самого ребенка при этом наблюдаются один или более таких критериев.

Следует иметь в виду, что возможна мозаичная форма НФ1, поэтому также разработаны критерии диагностики мозаичного НФ1 [78]. Диагноз «мозаичный НФ1» наиболее вероятен в случае наличия из перечня симптомов лишь пятен цвета «кофе с молоком» или лентигио.

Дифференциальный диагноз следует проводить в первую очередь с синдромом Легиуса (СЛ) (Legius syndrome, LGSS, OMIM #611431). СЛ также является аутосомно-доминантным заболеванием и имеет некоторое сходство с НФ1, однако протекает менее тяжело. СЛ встречается с частотой 1:46 000–75 000 новорожденных и ассоциирован с мутациями в гене *SPRED1* на хромосоме 15q14. Пациенты с СЛ обычно имеют множественные пятна цвета «кофе с молоком», иногда связанные с лентигинозом крупных складок, различные дисморфические признаки, такие как гипертелоризм или макроцефалия, липомы, а также когнитивные расстройства. Однако СЛ не ассоциирован с нейрофибромами, глиомами зрительного нерва, узелками Лиша или предрасположенностью к опухолям [78, 79].

Также НФ1 имеет некоторые перекрывающиеся признаки, такие как пятна цвета «кофе с молоком» и опухоли головного мозга, с синдромом дефицита репарации ошибочно спаренных оснований (или синдром Тюрко) (Constitutional mismatch repair syndrome, CMMRD; Mismatch repair cancer syndrome, MMRCS), который ассоциирован с биаллельными мутациями в генах системы репарации ДНК [80].

НФ2 (Neurofibromatosis type II, NF2; OMIM #101000) — аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутацией в гене *NF2*, расположенном на хромосоме 22q12. Ген *NF2* кодирует белок нейрофибромин-2, или мерлин, который играет важную роль в реализации контактного торможения при делении клеток, участвуя в соединении мембранных белков с актиновым цитоскелетом. Частота встречаемости НФ2 составляет 1 на 25 000 новорожденных [81]. Абсолютным признаком НФ2 являются двусторонние опухоли VIII пары черепно-мозговых нервов (акустические невриномы), также встречаются опухоли головного и спинного мозга: менингиомы, эпендимомы и глиомы. Приблизительно 70 % больных имеют изменения на коже и дистальных ветвях периферических нервов (пятна цвета «кофе с молоком», шванномы, нейрофибромы). У 60–80 % пациентов с НФ2 отмечены зрительные нарушения, чаще всего это катаракта (80 %), гамартомы сетчатки, менингиомы зрительных нервов [82, 83].

Шванноматоз (Schwannomatosis, SWNTS) — это редкая форма НФ, которая была выявлена не так давно. Для этого заболевания характерно образование множественных шванном при отсутствии критериев НФ2. Шванноматоз наследуется аутосомно-доминантно и связан с мутацией гена *SMARCB1* (SWNTS1, #615670) на хромосоме 22q11.23 [84] или гена *LZTR1* (SWNTS2, OMIM #6156700) на хромосоме 22q11.21 [85]. Шванномы обычно возникают после 30 лет.



Такие признаки НФ1, как пятна цвета «кофе с молоком» и когнитивные нарушения, при шванноматозе могут отсутствовать.

### Онкологический риск

У носителя герминальных мутаций гена *NF1* могут возникать доброкачественные и злокачественные опухоли. ПН развиваются у 30–50 % пациентов с НФ1 и представляют собой доброкачественные опухоли оболочек периферических нервов, однако они могут включать множество нервных сплетений и расти вдоль нервных волокон, достигая гигантских размеров [78, 83, 86]. ПН состоят из неопластических шванновских клеток, также могут включать дополнительные неопластовые компоненты. Важно отличать ПН от кожных и подкожных нейрофибром, так как ПН могут вызывать серьезные клинические осложнения, также имеется риск их малигнизации. Злокачественные опухоли оболочки периферических нервов развиваются у 3 % всех пациентов с НФ1, могут возникать в возрасте 15–40 лет, всегда связаны с сильной болью и имеют неблагоприятный прогноз [87]. В целом, согласно эпидемиологическим исследованиям, заболеваемость онкологическими заболеваниями при НФ1 примерно в 4 раза выше, чем в общей популяции [88]. В детском возрасте у лиц с НФ1 встречаются эмбриональные детские опухоли, чаще — эмбриональная рабдомиосаркома с локализацией в урогенитальном тракте [89].

### Наблюдение

Пациентам с НФ1 показано тщательное динамическое наблюдение врачей-специалистов, включая невролога, онколога, офтальмолога, дерматолога, ортопеда и кардиолога, ежегодно УЗИ ОБП, забрюшинного пространства, малого таза, МРТ головного мозга в динамике с 3 лет 1 раз в 3–4 года [90].

Хирургическое лечение является в настоящее время единственным методом лечения злокачественных опухолей или опухолей, вызывающих сильный дискомфорт или косметический дефект либо приводящих к развитию жизнеугрожающих состояний (сдавление расположенных рядом с опухолью органов) [90, 91]. ПН в большинстве случаев являются неоперабельными, поскольку они часто окружают жизненно важные органы, а также обладают высокой инвазивностью или васкуляризацией прилежащих тканей. Настоящим прорывом в лечении нерезектабельных ПН стало применение селективного ингибитора MEK1/2 селуметиниба, который блокирует передачу сигналов пути RAS/RAF/MEK, пролиферацию и рост опухолевых клеток. На фоне приема селуметиниба у большинства пациентов наблюдается уменьшение объема ПН, 56 % пациентов имели длительный ответ, продолжавшийся более года [92].

### Заключение

Генодерматозы представляют серьезную проблему в современной дерматологии, что вызвано большим разнообразием фенотипических проявлений и сложностью диагностики, отсутствием этиологической терапии, повышенным риском развития злокачественных новообразований. Различные кожные признаки, проявляющиеся в детстве, могут быть связаны с системным онкологическим заболеванием и представлять собой первое проявление синдромов предрасположенности к развитию рака. Раннее их распознавание позволяет своевременно начать наблюдение и профилактику злокачественных новообразований у больных детей и других членов семьи, входящих в группу риска.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lehmann A.R., McGibbon D., Stefanini M. Xeroderma pigmentosum. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:70. doi: 10.1186/1750-1172-6-70.
- Nishigori C., Nakano E., Masaki T., Ono R., Takeuchi S., Tsujimoto M., Ueda T. Characteristics of Xeroderma Pigmentosum in Japan: Lessons From Two Clinical Surveys and Measures for Patient Care. Photochem Photobiol. 2019;95(1):140–53. doi: 10.1111/php.13052.
- Mareddy S., Reddy J., Babu S., Balan P. Xeroderma pigmentosum: man deprived of his right to light. ScientificWorldJournal. 2013;2013:534752. doi: 10.1155/2013/534752.
- Feltes B.C., Bonatto D. Overview of xeroderma pigmentosum proteins architecture, mutations and post-translational modifications. Mutat Res Rev Mutat Res. 2015;763:306–20. doi: 10.1016/j.mrrev.2014.12.002.
- Bradford P.T., Goldstein A.M., Tamura D., Khan S.G., Ueda T., Boyle J., Oh K.S., Imoto K., Inui H., Moriwaki S., Emmert S., Pike K.M., Raziuddin A., Plona T.M., DiGiovanna J.J., Tucker M.A., Kraemer K.H. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. J Med Genet. 2011;48(3):168–76. doi: 10.1136/jmg.2010.083022.
- Lehmann A.R., Fassihi H. Molecular analysis directs the prognosis, management and treatment of patients with xeroderma pigmentosum. DNA Repair (Amst). 2020;93:102907. doi: 10.1016/j.dnarep.2020.102907.
- Kraemer K.H., Lee M.M., Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. Arch Dermatol. 1987;123(2):241–50. doi:10.1001/archderm.123.2.241.
- Kraemer K.H., Patronas N.J., Schiffmann R., Brooks B.P., Tamura D., DiGiovanna J.J. Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: a complex genotype-phenotype relationship. Neuroscience. 2007;145(4):1388–96. doi:10.1016/j.neuroscience.2006.12.020.
- Jaspers N.G., Raams A., Silengo M.C., Wijgers N., Niedernhofer L.J., Robinson A.R., Giglia-Mari G., Hoogstraten D., Kleijer W.J., Hoeijmakers J.H., Vermeulen W. First reported patient with human ERCC1 deficiency has cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome with a mild defect in nucleotide excision repair and severe developmental failure. Am J Hum Genet. 2007;80(3):457–66. doi: 10.1086/512486.
- Abeti R., Zeitlberger A., Peelo C., Fassihi H., Sarkany R.P.E., Lehmann A.R., Giunti P. Xeroderma pigmentosum: overview of pharmacology and novel therapeutic strategies for neurological symptoms. Br J Pharmacol. 2019;176(22):4293–301. doi: 10.1111/bph.14557.
- Zheng J.F., Mo H.Y., Wang Z.Z. Clinicopathological characteristics of xeroderma pigmentosum associated with keratoacanthoma: a case report and literature review. Int J Clin Exp Med. 2014;7(10):3410–4. PMID: 25419376.
- Grampurohit V.U., Dinesh U.S., Rao R. Multiple cutaneous malignancies in a patient of xeroderma pigmentosum. J Cancer Res Ther. 2011;7(2):205–7. doi: 10.4103/0973-1482.82932.
- Schierbeck J., Vestergaard T., Bygum A. Skin Cancer Associated Genodermatoses: A Literature Review. Acta Derm Venereol. 2019;99(4):360–9. doi: 10.2340/00015555-3123.

14. Olson M.T., Puttgen K.B., Westra W.H. Angiosarcoma arising from the tongue of an 11-year-old girl with xeroderma pigmentosum. *Head Neck Pathol.* 2012;6(2):255–7. doi: 10.1007/s12105-011-0303-x.
15. Schreibman I.R., Baker M., Amos C., McGarrity T.J. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(2):476–90. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40237.x.
16. Hemminki A., Markie D., Tomlinson I., Avizienyte E., Roth S., Loukola A., Bignell G., Warren W., Aminoff M., Höglund P., Järvinen H., Kristo P., Pelin K., Ridanpää M., Salovaara R., Toro T., Bodmer W., Olschwang S., Olsen A.S., Stratton M.R., de la Chapelle A., Aaltonen L.A. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz–Jeghers syndrome. *Nature.* 1998;391(6663):184–7. doi: 10.1038/34432.
17. Altamish M., Dahiya R., Singh A.K., Mishra A., Aljabali A.A., Satija S., Mehta M., Dureja H., Prasher P., Negi P., Kapoor D.N., Goyal R., Tambuwala M.M., Chellappan D.K., Dua K., Gupta G. Role of the Serine/Threonine Kinase 11 (*STK11*) or Liver Kinase B1 (*LKB1*) Gene in Peutz–Jeghers Syndrome. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2020;30(3):245–52. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020033451.
18. Aretz S., Stienen D., Uhlhaas S., Loff S., Back W., Pagenstecher C., McLeod D.R., Graham G.E., Mangold E., Santer R., Propping P., Friedl W. High proportion of large genomic *STK11* deletions in Peutz–Jeghers syndrome. *Hum Mutat.* 2005;26(6):513–9. doi: 10.1002/humu.20253.
19. Zhao H.M., Yang Y.J., Duan J.Q., Ouyang H.J., Liu L., Yi L.C., Xiao Z.H., Zheng Y., Peng L., Attard T.M., Li D.Y., You J.Y. Clinical and Genetic Study of Children With Peutz–Jeghers Syndrome Identifies a High Frequency of *STK11* De Novo Mutation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(2):199–206. doi: 10.1097/MPG.0000000000002166.
20. Latchford A., Cohen S., Auth M., Scailion M., Viala J., Daniels R., Talbot C., Attard T., Durno C., Hyer W. Management of Peutz–Jeghers Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(3):442–52. doi: 10.1097/MPG.0000000000002248.
21. McGarrity T.J., Amos C. Peutz–Jeghers syndrome: clinicopathology and molecular alterations. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63(18):2135–44. doi: 10.1007/s00018-006-6080-0.
22. Traboulsi E.I., Maumenee I.H. Periorbital pigmentation in the Peutz–Jeghers syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1986;102(1):126–7. doi: 10.1016/0002-9394(86)90229-1.
23. Jeghers H., McKusick V.A., Katz K.H. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits; a syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med.* 1949;241(26):1031–6. doi: 10.1056/NEJM194912292412601.
24. Boardman L.A., Pittelkow M.R., Couch F.J., Schaid D.J., McDonnell S.K., Burgart L.J., Ahlquist D.A., Carney J.A., Schwartz D.I., Thibodeau S.N., Hartmann L.C. Association of Peutz–Jeghers-like mucocutaneous pigmentation with breast and gynecologic carcinomas in women. *Medicine (Baltimore).* 2000;79(5):293–8. doi: 10.1097/00005792-200009000-00002.
25. Бельшева Т.С., Наседкина Т.В., Валиев Т.Т., Матинян Н.В., Малихова О.А., Семенова В.В., Козлова В.М., Казубская Т.П., Вишневская Я.В., Михайлова С.Н., Варфоломеева С.Р. Синдром Пейтца–Егерса: мультидисциплинарный подход в диагностике на примере клинического случая. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2021;8(4):95–102. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-95-102. [Belysheva T.S., Nasedkina T.V., Valiev T.T., Matinyan N.V., Malikhova O.A., Semenova V.V., Kozlova V.M., Kazubskaya T.P., Vishnevskaya Ya.V., Mikhailova S.N., Varfolomeeva S.R. Peutz–Jeghers syndrome: a multidisciplinary approach to diagnosis based on a clinical case. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii.* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(4):95–102. (In Russ.)].
26. Beggs A.D., Latchford A.R., Vasen H.F., Moslein G., Alonso A., Aretz S., Bertario L., Blanco I., Bülow S., Burn J., Capella G., Colas C., Friedl W., Möller P., Hes F.J., Järvinen H., Mecklin J.P., Nagengast F.M., Parc Y., Phillips R.K., Hyer W., Ponz de Leon M., Renkonen-Sinisalo L., Sampson J.R., Stormorken A., Tejpar S., Thomas H.J., Wijnen J.T., Clark S.K., Hodgson S.V. Peutz–Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut.* 2010;59(7):975–86. doi: 10.1136/gut.2009.198499.
27. Wagner A., Aretz S., Auranen A., Bruno M.J., Cavestro G.M., Crosbie E.J., Goverde A., Jelsig A.M., Latchford A., Leerdam M.E.V., Lepisto A., Puzzono M., Winship I., Zuber V., Möslin G. The Management of Peutz–Jeghers Syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. *J Clin Med.* 2021;10(3):473. doi: 10.3390/jcm10030473.
28. Chen H.Y., Jin X.W., Li B.R., Zhu M., Li J., Mao G.P., Zhang Y.F., Ning S.B. Cancer risk in patients with Peutz–Jeghers syndrome: A retrospective cohort study of 336 cases. *Tumour Biol.* 2017;39(6):1010428317705131. doi: 10.1177/1010428317705131.
29. Giardiello F.M., Brensinger J.D., Tersmette A.C., Goodman S.N., Petersen G.M., Booker S.V., Cruz-Correa M., Offerhaus J.A. Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome. *Gastroenterology.* 2000;119(6):1447–53. doi: 10.1053/gast.2000.20228.
30. Solh H.M., Azoury R.S., Najjar S.S. Peutz–Jeghers syndrome associated with precocious puberty. *J Pediatr.* 1983;103(4):593–5. doi: 10.1016/s0022-3476(83)80595-2.
31. Grønskov K., Ek J., Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:43. doi: 10.1186/1750-1172-2-43.
32. Federico J.R., Krishnamurthy K. Albinism. [Updated 2021 Aug 27]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [Electronic resource]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519018/>.
33. Ma E.Z., Zhou A.E., Hoegler K.M., Khachemoune A. Oculocutaneous albinism: epidemiology, genetics, skin manifestation, and psychosocial issues. *Arch Dermatol Res.* 2022. Online ahead of print. doi: 10.1007/s00403-022-02335-1.
34. Gong Y., Shao C., Zheng H., Chen B., Guo Y. [Study on genetic epidemiology of albinism]. *Yi Chuan Xue Bao.* 1994;21(3):169–72. Chinese. PMID: 7917429.
35. Kiprono S.K., Chaula B.M., Beltraminelli H. Histological review of skin cancers in African Albinos: a 10-year retrospective review. *BMC Cancer.* 2014;14:157. doi: 10.1186/1471-2407-14-157.
36. Asgari M.M., Moffet H.H., Ray G.T., Quesenberry C.P. Trends in Basal Cell Carcinoma Incidence and Identification of High-Risk Subgroups, 1998–2012. *JAMA Dermatol.* 2015;151(9):976–81. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.1188.
37. Roberts A., Allanson J., Jadico S.K., Kavamura M.I., Noonan J., Opitz J.M., Young T., Neri G. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet.* 2006;43(11):833–42. doi: 10.1136/jmg.2006.042796.
38. Siegel D.H., McKenzie J., Frieden I.J., Rauen K.A. Dermatological findings in 61 mutation-positive individuals with cardiofaciocutaneous syndrome. *Br J Dermatol.* 2011;164(3):521–9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10122.x.
39. Schulz A.L., Albrecht B., Arici C., van der Burgt I., Buske A., Gillissen-Kaesbach G., Heller R., Horn D., Hübner C.A., Korenke G.C., König R., Kress W., Krüger G., Meinecke P., Mücke J., Plecko B., Rossier E., Schinzel A., Schulze A., Seemanova E., Seidel H., Spranger S., Tuysuz B., Uhrig S., Wiczorek D., Kutsche K., Zenker M. Mutation and phenotypic spectrum in patients with cardiofacio-cutaneous and Costello syndrome. *Clin Genet.* 2008;73(1):62–70. doi: 10.1111/j.1399-0004.2007.00931.x.
40. Chen J., Che L., Xu C., Zhao S., Yang J., Li M., Li G., Shen Y. Cardiofacio-cutaneous syndrome-associated pathogenic MAP2K1 variants activate autophagy. *Gene.* 2020;733:144369. doi: 10.1016/j.gene.2020.144369.
41. Gos M., Smigiel R., Kaczan T., Landowska A., Abramowicz A., Sasiadek M., Bal J. MAP2K2 mutation as a cause of cardiofacio-cutaneous syndrome in an infant with a severe and fatal course of the disease. *Am J Med Genet A.* 2018;176(7):1670–4. doi: 10.1002/ajmg.a.38837.
42. Al-Rahawan M.M., Chute D.J., Sol-Church K., Gripp K.W., Stables D.L., McDaniel N.L., Wilson W.G., Waldron P.E. Hepatoblastoma and heart transplantation in a patient with cardiofacio-cutaneous syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(13):1481–8. doi: 10.1002/ajmg.a.31819.
43. Makita Y., Narumi Y., Yoshida M., Niihori T., Kure S., Fujieda K., Matsubara Y., Aoki Y. Leukemia in cardiofacio-cutaneous (CFC) syndrome: a patient with a germline mutation in *BRAF* proto-oncogene. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(5):287–90. doi: 10.1097/MPH.0b013e3180547136.

44. Booms P, Harth M., Sader R., Ghanaati S. Vismodegib hedgehog-signaling inhibition and treatment of basal cell carcinomas as well as keratocystic odontogenic tumors in Gorlin syndrome. *Ann Maxillofac Surg*. 2015;5(1):14–9. doi: 10.4103/2231-0746.161049.
45. Gorlin R.J. Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. *Genet Med*. 2004;6(6):530–9. doi: 10.1097/01.gim.0000144188.15902.c4.
46. Fan Z., Li J., Du J., Zhang H., Shen Y., Wang C.Y., Wang S. A missense mutation in PTCH2 underlies dominantly inherited NBCCS in a Chinese family. *J Med Genet*. 2008;45(5):303–8. doi: 10.1136/jmg.2007.055343.
47. Guerrini-Rousseau L., Smith M.J., Kratz C.P., Doergeloh B., Hirsch S., Hopman S.M.J., Jorgensen M., Kuhlen M., Michaeli O., Milde T., Ridola V., Russo A., Salvador H., Waespe N., Claret B., Brugieres L., Evans D.G. Current recommendations for cancer surveillance in Gorlin syndrome: a report from the SIOPE host genome working group (SIOPE HGWG). *Fam Cancer*. 2021;20(4):317–25. doi: 10.1007/s10689-021-00247-z.
48. Guerrini-Rousseau L., Dufour C., Varlet P., Masliah-Planchon J., Bourdeaut F., Guillaud-Bataille M., Abbas R., Bertozzi A.L., Fouyssac F., Huybrechts S., Puget S., Bressac-De Paillerets B., Caron O., Sevenet N., Dimaria M., Villebasse S., Delattre O., Valteau-Couanet D., Grill J., Brugières L. Germline SUFU mutation carriers and medulloblastoma: clinical characteristics, cancer risk, and prognosis. *Neuro Oncol*. 2018;20(8):1122–32. doi: 10.1093/neuonc/nox228.
49. Evans D.G., Oudit D., Smith M.J., Rutkowski D., Allan E., Newman W.G., Lear J.T. First evidence of genotype-phenotype correlations in Gorlin syndrome. *J Med Genet*. 2017;54(8):530–6. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104669.
50. Endo M., Fujii K., Sugita K., Saito K., Kohno Y., Miyashita T. Nationwide survey of nevoid basal cell carcinoma syndrome in Japan revealing the low frequency of basal cell carcinoma. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(2):351–7. doi: 10.1002/ajmg.a.34421.
51. Isidor B., Bourdeaut F., Lafon D., Plessis G., Lacaze E., Kannengiesser C., Rossignol S., Pichon O., Briand A., Martin-Coignard D., Piccione M., David A., Delattre O., Jeanpierre C., Sévenet N., Le Caignec C. Wilms' tumor in patients with 9q22.3 microdeletion syndrome suggests a role for PTCH1 in nephroblastomas. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(7):784–7. doi: 10.1038/ejhg.2012.252.
52. Bächli H., Ecker J., van Tilburg C., Sturm D., Selt F., Sahn F., Koelsche C., Grund K., Sutter C., Pietsch T., Witt H., Herold-Mende C., von Deimling A., Jones D., Pfister S., Witt O., Milde T. Molecular Diagnostics in Pediatric Brain Tumors: Impact on Diagnosis and Clinical Decision-Making – A Selected Case Series. *Klin Padiatr*. 2018;230(6):305–13. doi: 10.1055/a-0637-9653.
53. Jones E.A., Sajid M.I., Shenton A., Evans D.G. Basal cell carcinomas in gorlin syndrome: a review of 202 patients. *J Skin Cancer*. 2011;2011:217378. doi: 10.1155/2011/217378.
54. Brugières L., Pierron G., Chompret A., Paillerets B.B., Di Rocco F., Varlet P., Pierre-Kahn A., Caron O., Grill J., Delattre O. Incomplete penetrance of the predisposition to medulloblastoma associated with germ-line SUFU mutations. *J Med Genet*. 2010;47(2):142–4. doi: 10.1136/jmg.2009.067751.
55. Kool M., Jones D.T., Jäger N., Northcott P.A., Pugh T.J., Hovestadt V., Piro R.M., Esparza L.A., Markant S.L., Remke M., Milde T., Bourdeaut F., Ryzhova M., Sturm D., Pfaff E., Stark S., Hutter S., Seker-Cin H., Johann P., Bender S., Schmidt C., Rausch T., Shih D., Reimand J., Sieber L., Wittmann A., Linke L., Witt H., Weber U.D., Zapatka M., König R., Beroukheim R., Berthold G., van Sluis P., Volckmann R., Koster J., Versteeg R., Schmidt S., Wolf S., Lawerenz C., Bartholomae C.C., von Kalle C., Unterberg A., Herold-Mende C., Hofer S., Kulozik A.E., von Deimling A., Scheurlen W., Felsberg J., Reifenberger G., Hasselblatt M., Crawford J.R., Grant G.A., Jabado N., Perry A., Cowdrey C., Croul S., Zadeh G., Korbel J.O., Doz F., Delattre O., Bader G.D., McCabe M.G., Collins V.P., Kieran M.W., Cho Y.J., Pomeroy S.L., Witt O., Brors B., Taylor M.D., Schüller U., Korshunov A., Eils R., Wechsler-Reya R.J., Lichter P., Pfister S.M.; ICGC PedBrain Tumor Project. Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothened inhibition. *Cancer Cell*. 2014;25(3):393–405. doi: 10.1016/j.ccr.2014.02.004.
56. Smerdel M.P., Skytte A.B., Jelsig A.M., Ebbelhøj E., Stochholm K. Revised Danish guidelines for the cancer surveillance of patients with Cowden Syndrome. *Eur J Med Genet*. 2020;63(5):103873. doi: 10.1016/j.ejmg.2020.103873.
57. Yehia L., Eng C. *PTEN Hamartoma Tumor Syndrome*. 2001 [updated 2021 Feb 11]. In: Adam M.P., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A., eds. *GeneReviews*® [Electronic resource]: Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. PMID: 20301661.
58. Pilarski R., Burt R., Kohlman W., Pho L., Shannon K.M., Swisher E. Cowden syndrome and the *PTEN* hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Ins*. 2013;105:1607–16. doi: 10.1093/jnci/djt277.
59. NCCN, 2019. Clinical practice guidelines in Oncology version 3. Pp. 20–24. [Electronic resource]: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_screening.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf).
60. Komiya T., Blumenthal G.M., DeChowdhury R., Fioravanti S., Ballas M.S., Morris J., Hornyak T.J., Wank S., Hewitt S.M., Morrow B., Memmott R.M., Rajan A., Dennis P.A. A Pilot Study of Sirolimus in Subjects with Cowden Syndrome or Other Syndromes Characterized by Germline Mutations in *PTEN*. *Oncologist*. 2019;24(12):1510–e1265. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0514.
61. Davis P.E., Dhima R.F., Sideridis G., Peters J.M., Au K.S., Northrup H., Bebin E.M., Wu J.Y., Krueger D., Sahin M. On behalf of the Tuberous Sclerosis Complex Autism Center of Excellence Research Network; Presentation and Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in Infants. *Pediatrics*. 2017;140(6):e20164040. doi: 10.1542/peds.2016-4040.
62. Northrup H., Aronow M.E., Bebin E.M., Bissler J., Darling T.N., de Vries P.J., Frost M.D., Fuchs Z., Gosnell E.S., Gupta N., Jansen A.C., Jóźwiak S., Kingswood J.C., Knillans T.K., McCormack F.X., Pounders A., Roberds S.L., Rodriguez-Buritic D.F., Roth J., Sampson J.R., Sparagana S., Thiele E.A., Weiner H.L., Wheelless J.W., Towbin A.J., Krueger D.A.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol*. 2021;123:50–66. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011.
63. Ebrahimi-Fakhari D., Mann L.L., Poryo M., Graf N., von Kries R., Heinrich B., Ebrahimi-Fakhari D., Flotats-Bastardas M., Gortner L., Zemlin M., Meyer S. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):117. doi: 10.1186/s13023-018-0870-y. Erratum in: *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):106. PMID: 30016967.
64. Gamzu R., Achiron R., Hegesh J., Weiner E., Tepper R., Nir A., Rabinowitz R., Auslander R., Yagel S., Zalel Y., Zimmer E. Evaluating the risk of tuberous sclerosis in cases with prenatal diagnosis of cardiac rhabdomyoma. *Prenat Diagn*. 2002;22(11):1044–7. doi: 10.1002/pd.464.
65. Salussolia C.L., Klonowska K., Kwiatkowski D.J., Sahin M. Genetic Etiologies, Diagnosis, and Treatment of Tuberous Sclerosis Complex. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2019;20:217–40. doi:10.1146/annurev-genom-083118-015354.
66. Curatolo P., Nabbout R., Lagae L., Aronica E., Ferreira J.C., Feucht M., Hertzberg C., Jansen A.C., Jansen F., Kotulska K., Moavero R., O'Callaghan F., Papavasiliou A., Tzadok M., Jóźwiak S. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(5):738–48. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.05.006.
67. Crino P.B., Nathanson K.L., Henske E.P. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med*. 2006;355(13):1345–56. doi: 10.1056/NEJMra055323.
68. Curatolo P., Bombardieri R., Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9639):657–68. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61279-9.
69. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М., Кобринский Б.А., Подольная М.А., Шагам Л.И., Полякова А.В., Имянитов Е.Н., Захарова Е.Ю. Первые результаты функционирования регистра больных туберозным склерозом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;60(5):113–20. [Dorofeeva M.Yu., Belousova E.D., Pivovarova A.M., Kobrinsky B.A., Podolnaya M.A., Shagam L.I., Polyakova A.V., Imanyitov E.N., Zakharova E.Yu. The first results of tuberous sclerosis registry. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2015;60(5):113–20. (In Russ.)].



70. Ferner R.E., Huson S.M., Thomas N., Moss C., Willshaw H., Evans D.G., Upadhyaya M., Towers R., Gleeson M., Steiger C., Kirby A. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007;44(2):81–8. doi: 10.1136/jmg.2006.045906.
71. Lloyd S.K., Evans D.G. Neurofibromatosis type 2 (NF2): diagnosis and management. *Clin Neurol.* 2013;115:957–67. doi: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00054-0.
72. Neurofibromatosis Fact Sheet, NINDS, Publication date August 2020. NIH Publication No. 20-NS-2126. [Electronic resource]: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/patient-caregiver-education/fact-sheets/neurofibromatosis-fact-sheet>.
73. Williams V.C., Lucas J., Babcock M.A., Gutmann D.H., Korf B., Maria B.L. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics.* 2009;123(1):124–33. doi: 10.1542/peds.2007-3204.
74. Cichowski K., Jacks T. NF1 tumor suppressor gene function: narrowing the GAP. *Cell* 2001;4(4):593–604. doi: 10.1016/S0092-8674(01)00245-8.
75. Tidyman W., Rauen K. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev.* 2009;19(3):230–6. doi: 10.1016/j.cde.2009.04.001.
76. Rauen K.A., Huson S.M., Burkitt-Wright E., Evans D.G., Farschtschi S., Ferner R.E., Gutmann D.H., Hanemann C.O., Kerr B., Legius E., Parada L.F., Patton M., Peltonen J., Ratner N., Riccardi V.M., van der Vaart T., Vikkula M., Viskochil D.H., Zenker M., Upadhyaya M. Recent developments in neurofibromatosis and RASopathies: management, diagnosis and current and future therapeutic avenues. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(1):1–10. doi: 10.1002/ajmg.a.36793.
77. Kratz C.P., Rapisuwon S., Reed H., Hasle H., Rosenberg P.S. Cancer in Noonan, Costello, cardiofaciocutaneous and LEOPARD syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157C(2):83–9. doi: 10.1002/ajmg.c.30300.
78. Legius E., Messiaen L., Wolkenstein P., Pancza P., Avery R.A., Berman Y., Blakeley J., Babovic-Vuksanovic D., Cunha K.S., Ferner R., Fisher M.J., Friedman J.M., Gutmann D.H., Kehrer-Sawatzki H., Korf B.R., Mautner V.F., Peltonen S., Rauen K.A., Riccardi V., Schorry E., Stemmer-Rachamimov A., Stevenson D.A., Tadini G., Ullrich N.J., Viskochil D., Wimmer K., Yohay K.; International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC), Huson S.M., Evans D.G., Plotkin S.R. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med.* 2021;23(8):1506–13. doi: 10.1038/s41436-021-01170-5.
79. Brems H., Chmara M., Sahbatou M., Denayer E., Taniguchi K., Kato R., Somers R., Messiaen L., De Schepper S., Fryns J.P., Cools J., Marynen P., Thomas G., Yoshimura A., Legius E. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet.* 2007;39(9):1120–6. doi: 10.1038/ng2113.
80. Wimmer K., Rosenbaum T., Messiaen L. Connections between constitutional mismatch repair deficiency syndrome and neurofibromatosis type 1. *Clin Genet.* 2017;91(4):507–19. doi: 10.1111/cge.12904.
81. Asthagiri A.R., Parry D.M., Butman J.A., Kim H.J., Tsilou E.T., Zhuang Z., Lonser R.R. Neurofibromatosis type 2. *Lancet.* 2009;373(9679):1974–86. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60259-2.
82. Baser M.E., Friedman J.M., Wallace A.J., Ramsden R.T., Joe H., Evans D.G. Evaluation of clinical diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Neurology.* 2002;59(11):1759–65. doi: 10.1212/01.wnl.0000035638.74084.f4.
83. Kresak J.L., Walsh M. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *J Pediatr Genet.* 2016;5(2):98–104. doi:10.1055/s-0036-1579766.
84. Bacci C., Sestini R., Provenzano A., Paganini I., Mancini I., Porfirio B., Vivarelli R., Genuardi M., Papi L. Schwannomatosis associated with multiple meningiomas due to a familial SMARCB1 mutation. *Neurogenetics.* 2010;11(1):73–80. doi: 10.1007/s10048-009-0204-2.
85. Piotrowski A., Xie J., Liu Y.F., Poplawski A.B., Gomes A.R., Madanec P., Fu C., Crowley M.R., Crossman D.K., Armstrong L., Babovic-Vuksanovic D., Bergner A., Blakeley J.O., Blumenthal A.L., Daniels M.S., Feit H., Gardner K., Hurst S., Kobelka C., Lee C., Nagy R., Rauen K.A., Slopis J.M., Suwannarat P., Westman J.A., Zanko A., Korf B.R., Messiaen L.M. Germline loss-of-function mutations in LZTR1 predispose to an inherited disorder of multiple schwannomas. *Nat Genet.* 2014;46(2):182–7. doi: 10.1038/ng.2855.
86. Tchernev G., Chokoeva A.A., Patterson J.W., Bakardzhiev I., Wollina U., Tana C. Plexiform Neurofibroma: A Case Report. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(6):e2663. doi: 10.1097/MD.0000000000002663.
87. Leroy K., Dumas V., Martin-Garcia N., Falzone M.C., Voisin M.C., Wechsler J., Revuz J., Créange A., Levy E., Lantieri L., Zeller J., Wolkenstein P. Malignant peripheral nerve sheath tumors associated with neurofibromatosis type 1: a clinicopathologic and molecular study of 17 patients. *Arch Dermatol.* 2001;137(7):908–13. PMID: 11453810.
88. Zöller M.E., Rembeck B., Odén A., Samuelsson M., Angervall L. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer.* 1997;79(11):2125–31. PMID: 9179058.
89. Crawford A.H. Neurofibromatosis in children. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1986;218:1–60. PMID: 3083645.
90. Ly K.I., Blakeley J.O. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Med Clin North Am.* 2019;103(6):1035–54. doi: 10.1016/j.mcna.2019.07.004.
91. Goodden J., Pizer B., Pettorini B., Williams D., Blair J., Didi M., Thorp N., Mallucci C. The role of surgery in optic pathway/hypothalamic gliomas in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;13(1):1–12. doi: 10.3171/2013.8.PEDS12546.
92. Gross A.M., Wolters P.L., Dombi E., Baldwin A., Whitcomb P., Fisher M.J., Weiss B., Kim A., Bornhorst M., Shah A.C., Martin S., Roderick M.C., Pichard D.C., Carbonell A., Paul S.M., Therrien J., Kapustina O., Heisey K., Clapp D.W., Zhang C., Peer C.J., Figg W.D., Smith M., Glod J., Blakeley J.O., Steinberg S.M., Venzon D.J., Doyle L.A., Widemann B.C. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1430–42. doi: 10.1056/NEJMoa1912735.

Статья поступила в редакцию: 06.05.2022. Принята в печать: 26.05.2022.

Article was received by the editorial staff: 06.05.2022. Accepted for publication: 26.05.2022.