

# Синдром множественной эндокринной неоплазии 2 типа

**М.Ю. Юкина**, к.м.н.

**Е.А. Трошина**, д.м.н., профессор

ФГБУ Эндокринологический Научный Центр Минздрава России, отделение терапии, г. Москва

Множественная эндокринная неоплазия 2 типа (МЭН 2) – это редкий синдром с аутосомно-доминантным вариантом наследования. Заболевание обусловлено герминальной мутацией *RET*-протоонкогена. МРЦЖ – самая частая причина смерти этих больных, который пенетрирует почти в 100% случаев. МЭН 2 включает в себя А и В типы, а также семейную форму МРЦЖ (СМРЦЖ) клинически проявляющуюся только МРЦЖ. 60% – 85% приходится на пациентов с МЭН 2А, около 5% с синдромом МЭН 2В и 10%– 5% с СМРЦЖ. При МЭН 2А, помимо МРЦЖ, диагностируется односторонняя или двусторонняя феохромоцитома и гиперпаратиреоз. МЭН 2В является более агрессивным вариантом МЭН 2 и включает в себя МРЦЖ, феохромоцитому и различные фенотипические проявления. Синдромы могут отличаться друг от друга распространенностью, возрастом манифестации заболевания, генетическими аспектами, ассоциацией с другими заболеваниями, агрессивностью МРЦЖ и прогнозом.

**Ключевые слова:** феохромоцитома, множественная эндокринная неоплазия, медуллярный рак щитовидной железы, наследственный, *RET*.

## Multiple Endocrine Neoplasia Type 2

PhD M.Yu. Lukina, MD, PhD E.A. Troshina, MD, PhD

Endocrinology Research Center, Department of Therapy, Moscow

Multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome (MEN-2) is a rare hereditary cancer syndrome with autosomal dominant trait of inheritance. The most characteristic feature of this syndrome is a complete penetrance of medullary thyroid cancer. On the basis of differences in variable expression of pheochromocytomas, hyperparathyroidism, and other clinical features, MEN-2 is divided into three clinical variants, referred to as MEN-2A, MEN-2B and familial medullary thyroid cancer. In the most frequent variant, MEN-2A syndrome, apart from thyroid carcinoma, this syndrome includes also unilateral or bilateral pheochromocytoma and hyperparathyroidism. In less common MEN-2B, medullary thyroid cancer and pheochromocytoma occur together with complex nervous and skeletal abnormalities. Familial medullary thyroid cancer is a variant of MEN-2 in which individuals affected develop only this neoplasm without other manifestations of MEN-2. It is well known that MEN-2 is caused by mutations of different codons of the *RET* proto-oncogene. The identification of mutations associated with this syndrome has led to genetic testing to identify patients at risk for MEN-2. There is a significant genotype-phenotype correlation, which allows a more individualised approach to the timing of prophylactic thyroidectomy.

Key words: pheochromocytoma, multiple endocrine neoplasia, medullary thyroid cancer, hereditary, *RET*.

**М**ножественная эндокринная неоплазия 2 типа (МЭН 2) – это синдром с аутосомно-доминантным вариантом наследования и с предполагаемой распространенностью 1 человек на 30 000 населения. Заболевание обусловлено герминальной мутацией *RET*-протоонкогена, которая влечет за собой бесконтрольную клеточную пролиферацию. Более, чем в половине случаев причиной синдрома является вновь возникшая мутация *RET* в отцовском аллеле [1].

МЭН 2 включает в себя А и В типы, а также семейную форму медуллярного рака щитовидной железы (СМРЦЖ). Синдромы могут отличаться друг от друга распространенностью, возрастом манифестации заболевания, генетическими аспектами, ассоциацией с другими заболеваниями, агрессивностью медуллярного рака щитовидной железы (МРЦЖ) и прогнозом [1]. Таблица 1.

В 1961 году Sipple et al. опубликовал клинический случай, в котором была продемонстрирована ассоци-

ация рака щитовидной железы и феохромоцитомы. Steiner et al. выявил ассоциацию ПГПТ с данным синдромом и ввел термин «множественная эндокринная неоплазия 2 типа». Определение МЭН 2В типа было обозначено William et al. и Pollock et al. в 1966 году. Ген *RET* впервые обнаружен в 1985 году.

Семейная форма МРЦЖ впервые выделена Farndon et al. в 1986 году. В 1987 году генетический дефект, приводящий к МЭН 2А обнаружен в 10-й хромосоме. В 1993 и в 1994 годах продемонстрировано, что МЭН 2А, семейная форма медуллярного рака щитовидной железы и МЭН 2В вызваны герминальной мутацией *RET*. У 90–100% носителей измененного гена развивается МРЦЖ. Риск развития унилатеральной или билатеральной феохромоцитомы составляет приблизительно 57%, а у 15–30% носителей развивается ПГПТ. Опухолевый скрининг у носителей МЭН 2 зависит от типа мутации и внутрисемейных клинических проявлений [2].

Таблица 1. Варианты поражений при мутации RET

Синдром	Характеристика	Распространенность %
1. МЭН 2А	1. МРЩЖ 2. Феохромоцитома 3. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ)	85–90%
2. МЭН 2А + кожный лихеноидный амилоидоз	Составляющие МЭН 2 А и кожный лихеноидный амилоидоз	
3. МЭН 2А или СМРЩЖ + болезнь Гиршпрунга	Составляющие МЭН 2 А или МРЩЖ и болезнь Гиршпрунга	
4. МЭН 2В	1. МРЩЖ 2. Феохромоцитома 3. Ганглионейроматоз слизистых ЖКТ 4. Марфаноподобный фенотип	5–10 %
5. Семейный МРЩЖ	МРЩЖ	5%

### Медуллярный рак щитовидной железы

МРЩЖ – редкая кальцитонинпродуцирующая опухоль, исходящая из парафолликулярных клеток щитовидной железы, производных эндодермы. Рак щитовидной железы представляет приблизительно 1% всех злокачественных новообразований, а из всех новообразований щитовидной железы 2–8% приходится на МРЩЖ. В то время как большинство пациентов с МРЩЖ имеют спорадический вариант заболевания, 25%–30% приходится на наследственные формы МРЩЖ [14]. Наследственный МРЩЖ обычно бывает двусторонним, мультифокальным и манифестирует в раннем возрасте, а в спорадических случаях – односторонний и солитарный [9]. Мультифокальная С-клеточная гиперплазия (СКГ) является предшественником МРЩЖ у пациентов с наследственной формой болезни [3].

60%–90% пациентов с наследственной формой МРЩЖ имеют мутации характерные для МЭН 2А. МРЩЖ при МЭН 2А клинически проявляется в возрасте от 5 до 25 лет. 5–10% наследственных случаев МРЩЖ выявляются в рамках синдрома МЭН 2В. СМРЩЖ составляет 10%–35% наследственных случаев МРЩЖ и клинически проявляется только МРЩЖ. СМРЩЖ манифестирует позже, чем МРЩЖ при МЭН 2А и МЭН 2В, обычно между 20 и 40 годами. Основная тяжесть клинических проявлений при МЭН 2 зависит от МРЩЖ. Агрессивность последнего уменьшается в следующем порядке: МЭН 2В > МЭН 2А > СМРЩЖ [2, 4].

МРЩЖ – самая частая причина смерти больных с МЭН 2. МРЩЖ имеет тенденцию к медленному опухолевому росту, но быстрому и раннему распространению метастазов. Метастазы могут определяться в центральных и боковых лимфоузлах шеи и средостения, в легких, печени или костной ткани [2, 5].

Кальцитонин – первичный секреторный продукт злокачественных С-клеток МРЩЖ, который определяется иммунометрическим методом. Для повышения чувствительности лабораторной диагностики МРЩЖ применяют тесты с секретогогами (пентагастрин и глюконата кальция), которые стимулируют опухолевую секрецию кальцитонина. Уровень кальцитонина (как базальный, так и стимулируемый) почти всегда повышен при МРЩЖ. Главный недостаток лабораторной диагностики МРЩЖ заключается в том, что болезнь выявляется на этапе развития и прогрессирования, даже, если нет еще никаких клинических признаков заболевания. Сегодня роль ба-

зального и стимулируемого уровня кальцитонина имеет ограниченную ценность в точном предсказании стадии заболевания и долгосрочного прогноза. Эти тесты не могут использоваться для определения времени профилактического хирургического лечения МРЩЖ, для этого проводят генетический анализ, который позволяет идентифицировать мутацию в RET. Исследование определяет RET-мутацию у более, чем 95% пациентов с синдромом МЭН 2 типа. Генетическое тестирование необходимо для подтверждения наследственной формы МРЩЖ и для идентификации бессимптомных носителей – родственников пациента с МРЩЖ. Генетический анализ дает возможность определить фенотип-генотипическую корреляцию и четко определить время профилактической тиреоидэктомии. В настоящее время, известно, что время манифестации и агрессивность МРЩЖ тесно связаны с местоположением измененного кодона в пределах гена RET [2,6].

МРЩЖ относительно устойчив к лучевой терапии и к стандартным химиотерапевтическим схемам. Лучевая терапия применяется только как паллиативное лечение. Профилактическая хирургия (тиреоидэктомия) остается единственным эффективным методом в предотвращении или лечении наследственного МРЩЖ. Профилактическая тиреоидэктомия – это тотальное удаление щитовидной железы у пациентов с доказанной RET-мутацией, но без образований щитовидной железы >5 мм и поражения лимфатических узлов (по данным УЗИ). Профилактическая тиреоидэктомия в некоторых случаях выполняется в первые месяцы жизни, но не позднее, чем в первом десятилетии. Фактически, МЭН 2 типа – первое заболевание, для которого профилактическое удаление органа рекомендуется перед развитием злокачественного процесса, основываясь, исключительно, на результаты генетического исследования. Это почти совершенная модель подхода к лечению, в отличие от других форм семейного рака. Существует лишь минимальный риск после- и периоперационных осложнений и дальнейшее ведение таких пациентов (заместительная гормональная терапия и контроль уровня кальцитонина) не вызывает никаких сложностей [2, 4].

После операции, в целях наиболее раннего выявления рецидива, показано наблюдение. Рецидив наиболее вероятен у пациентов на клинической стадии заболевания. Долговременное наблюдение включает в себя ежегодное измерение уровня сывороточного кальцитонина и РЭА.

Повышенные уровни базального и стимулируемого кальцитонина после хирургического лечения – признак персистенции или рецидива болезни [4].

10-летняя выживаемость для пациентов с отсутствием распространения опухоли за пределы щитовидной железы составляет 95%. 5-летняя выживаемость у пациентов с региональными метастазами – 80%, а 10-летняя – 70%, и 40% для пациентов с отдаленными метастазами. Для пациентов с RET-мутацией и своевременно проведенной профилактической тотальной тиреоидэктомией 5- и 10-летняя выживаемость приближаются к 100% [5].

### Феохромоцитома

У пациентов с МЭН 2 феохромоцитома локализована в надпочечниках. При впервые поставленном диагнозе 30% феохромоцитом билатеральные. У 50% пациентов с впервые выявленной односторонней феохромоцитомой, в среднем, в течение десяти лет выявляется феохромоцитома контралатерального надпочечника. Феохромоцитомы чаще выявляются у пациентов с мутациями в 634 и 918 кодонах (приблизительно 50% пациентов) и редко диагностируются при мутациях 10 (609, 611, 618 и 620 кодоны) или 15 экзона (791и 804 кодон)[6]. (Рис. 1.)

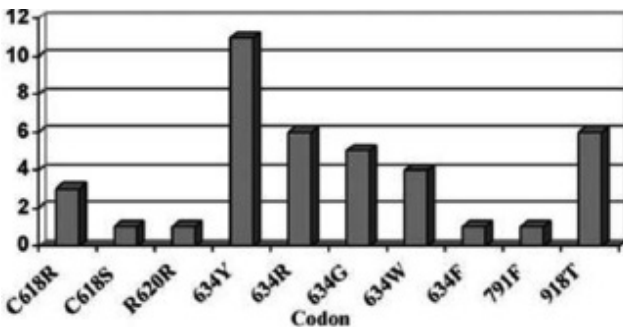


Рис. 1. Распределение пациентов с феохромоцитомой при различных RET- мутациях (130 семей)

Опухоли при синдроме МЭН 2 вырабатывают фенилэтаноламин-N-метилтрансферазу – фермент, который преобразовывает норадреналин в адреналин, в связи с этим отсутствует необходимость исследования на RET-мутацию при изолированном повышении плазменного или мочевого норметанефрина. Секреция преимущественно адреналина происходит в пароксизмальном режиме. По сравнению с опухолями при болезни фон Гиппеля-Линдау, феохромоцитома при МЭН 2 имеют большой запас катехоламинов и более медленный внутриопухолевый метаболизм. Для пациентов с опухолями, которые производят, преимущественно, адреналин характерны следующие клинические проявления: дрожь, беспокойство, одышка, гипергликемия и кризовое течение артериальной гипертензии. Есть данные, что у пациентов с МЭН 2 более высокие уровни Хромогранина А и В, нейропептида Y [7].

В качестве главного диагностического теста и самого точного метода скрининга используют определение плазменных или мочевых фракций метанефринов. Скрининг на предмет наличия феохромоцитомы про-

водится с 8-ми летнего возраста у пациентов с МЭН 2В и RET-мутациях в 634, 630 кодонах, а у других пациентов с МЭН 2 – с 20-ти летнего возраста [4].

У пациентов с повышенным уровнем метилированных катехоламинов в плазме крови или при анализе суточной мочи, в качестве топической диагностики феохромоцитомы проводят КТ или МРТ надпочечников. Чувствительность КТ для надпочечниковых феохромоцитом размером более 5 мм доходит до 100%. МРТ лучше детализирует соотношение опухоли с кровеносными сосудами. При проведении КТ или МРТ, с учетом специфичности 50–90%, могут иметь место и ложноположительные результаты. При обследовании пациентов после оперативного лечения, при подозрении на первично-множественное поражение, анатомическая визуализация (КТ или МРТ) может оказаться малоинформативной. В таких случаях необходимо проведение функциональных методов диагностики [8].

Хромаффинные опухоли секретируют человеческий транспортер адреналина (hNET) и дают возможность использовать меченные радиоактивными изотопами молекулы, которые встраиваются в синтез катехоламинов. Метайодбензилгуанидин (МЙБГ) является предшественником катехоламина, который находится в феохромоцитоме в связанном состоянии с hNET. Радиоактивной меткой обычно является йод-123 [123I], реже йод-131 [131I]. Чувствительность [123I] МЙБГ для феохромоцитомы/параганглиомы составляет 63–100%, а для [131I]МЙБГ 77–90% (для вненадпочечниковых параганглиом и метастазов чувствительность ниже). Специфичность этих исследований 95–100% [9].

Несколько последних исследований подтвердили отличные результаты визуализации опухоли с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с [18F]-допамином ([18F]DA). Для надпочечниковых феохромоцитом, этот метод, практически равен другим функциональным методам, таким как ПЭТ с [18F]-фтордопой ([18F]DOPA) или скинтиграфия с [123I]МЙБГ. Визуализация с помощью ПЭТ с [18F]DA незаменима при обследовании пациентов с семейной феохромоцитомой, особенно в сомнительных случаях или слабopоложительных биохимических результатах [10].

Ядерная медицина, также, использует и неспецифические методы, так как некоторые формы феохромоцитомы имеют высокий метаболизм глюкозы или экспрессируют рецепторы соматостатина. Феохромоцитомой может экспрессировать рецепторы соматостатина (в основном 2, 3 и 5 типы). Чувствительность скинтиграфисоматостатиновых рецепторов и ПЭТ с [18F]-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) достигает 69–90% для выявления злокачественной феохромоцитомы и метастазов [9].

Несмотря на то, что феохромоцитома при МЭН 2 является доброкачественной опухолью, отсутствие лечения может привести к летальному исходу. Гипертензивный криз может осложнить беременность и роды. Учитывая высокий риск для плода и матери, женщины с RET-мутацией, перед планированием беременности или в случае незапланированной беременности, как можно раньше должны быть обследованы на предмет наличия феохромоцитомы. Также,

учитывая высокий риск проведения анестезиологического пособия и хирургического вмешательства при наличии феохромоцитомы, любые инвазивные манипуляции необходимо проводить после соответствующей предоперационной подготовки гипотензивными препаратами. Предоперационная фармакологическая блокада при феохромоцитоме признана обязательной. Как только поставлен диагноз, необходимо назначение лекарственных препаратов, чтобы уменьшить риск периоперационных осложнений. Во время хирургической манипуляции может произойти массивный выброс катехоламинов, что может привести к гипертоническому кризу, аритмии, острому нарушению мозгового и коронарного кровообращения, отёку легких и ДВС синдрому. В настоящее время нет полноценных рандомизированных перспективных исследований относительно лекарственного препарата выбора. Однако, большинство клиницистов считает альфа-адреноблокатор оптимальным для дооперационного медикаментозного ведения пациентов с феохромоцитомой, который успешно используются в пероральной форме. Бета-адреноблокаторы, также, могут назначаться, но только на фоне блокады альфа-адренорецепторов [6, 10].

При артериальной гипертензии тяжелой степени, вызванной феохромоцитомой, для контроля артериального давления и снижения риска развития гипертонического криза в составе комбинированной терапии может применяться альфа-адреноблокатор урапидил [17, 18]. В то же время урапидил (в форме внутривенной инфузии) может быть полезен при хирургическом вмешательстве по поводу феохромоцитомы – ее резекции, требующей интраоперационной коррекции повышенного артериального давления [19].

При выявлении феохромоцитомы показано оперативное лечение преимущественно лапароскопическим методом, при котором отмечено уменьшение послеоперационных болей, более короткое пребывание в стационаре, более быстрое восстановление и лучший косметический эффект по сравнению с открытым хирургическим доступом. Все надпочечниковые феохромоцитомы менее 10 см могут быть благополучно удалены лапароскопическим методом. Независимо от размера опухоли лапароскопическая операция может быть изменена на открытый доступ при трудностях в процессе удаления, сильном кровотечении и подозрении на злокачественную опухоль [11].

Полное удаление доброкачественной спорадической опухоли приводит к выздоровлению, при наследственном варианте рецидив феохромоцитомы наблюдается в 17–20% случаев (первично-множественное поражение), особенно при органосохраняющих операциях. Учитывая отсутствие четких критериев, наличия злокачественного варианта феохромоцитомы все пациенты после удаления хромаффинной опухоли должны ежегодно обследоваться [10].

Хирургическое вмешательство с сохранением коркового вещества надпочечника может рассматриваться в случае, если имеется только один надпочечник или при двусторонней феохромоцитоме. Однако, необходимо понимать, что такой объем операции сопряжен со

значительным возрастанием риска местного рецидива опухоли. Также, возможно выполнение одномоментного оперативного лечения феохромоцитомы и МРЩЖ в процессе одного анестезиологического пособия [12].

Таким образом, ранний диагноз, индивидуализация прогноза на основании лабораторной и генетической диагностики позволяют улучшить результаты лечения. При правильном и своевременном лечении, феохромоцитомы при МЭН 2 не является у этих больных причиной смерти [2].

### Первичный гиперпаратиреоз

ПГПТ диагностируется только у пациентов с МЭН 2А (20–30% больных) и обычно связан с мутацией 634 кодона (в особенности, с С634R мутацией). Рис. 2 [13].

Средний возраст выявления заболевания – 38 лет. Однако, сообщались случаи о выявлении ПГПТ у детей 13 и 18 лет с МЭН 2А. Некоторые исследователи предлагают начинать обследование (ежегодное исследование общего или ионизированного кальция) носителей RET-мутации в кодонах 630 и 634 на предмет наличия ПГПТ с 8-ми летнего возраста и с 20-ти летнего возраста, у носителей других RET- мутаций при МЭН 2А. Большинство наблюдений протекают бессимптомно, но могут выявляться гиперкальциурия и камни мочевыводящей системы. Отмечается более мягкое течение ПГПТ при МЭН 2А по сравнению с МЭН 1. Показания и тактика хирургического лечения (резекция увеличенных желез, субтотальная паратиреоидэктомия, тотальная паратиреоидэктомия с аутоперитрансплантацией) основаны на общем принципе множественного поражения желез и высокой вероятности рецидива ПГПТ [4].

### Болезнь Гиршпрунга

Болезнь Гиршпрунга определяют как врожденное отсутствие тонкокишечной иннервации, приводящее к кишечной непроходимости в раннем детстве. При этом заболевании делеции, вставки, миссенс и нонсенс мутации выявляются на протяжении всего гена RET. У всех пациентов мутации обнаружены только в 10-м экзоне [14].

### МЭН 2В

МЭН 2В менее распространен (5–10% всех случаев), но является более агрессивным вариантом МЭН 2 и включает в себя МРЩЖ и феохромоцитому. Для пациентов с МЭН 2В характерны следующие фенотипические проявления: крупные губы и язык с наличием множественных невром, марфаноподобная внешность с деформациями скелета и суставов (полая стопа, воронкообразная грудная клетка), ганглионевромы слизистой оболочки ЖКТ (ганглионейроматоз), пигментные пятна на лице, слабость проксимальных мышц, ганглионейромы конъюнктивы, миелинизацию роговичного нерва, ганглионейроматоз и мальформацию мочевого пузыря. Первоначальными проявлениями заболевания могут быть желудочно-кишечные симптомы: рвота, дегидратация, копростаз, возможна кишечная непроходимость, а также, задержка роста, синдром сухого глаза, отставание в прибавке веса. У 2/3 пациентов развивается мегаколон и около 1/3 нуждаются в хирургическом лечении [4].

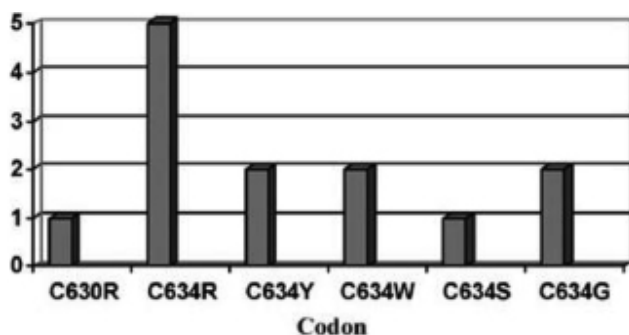


Рис. 2. Распределение пациентов с ПГПТ при различных RET- мутациях (130 семей)

Средний возраст выявления МРЩЖ на клинической стадии составляет 10 лет, что раньше, чем при МЭН 2А. МРЩЖ при МЭН 2В имеет более агрессивное течение с более высокой заболеваемостью и смертностью по сравнению с МЭН 2А, клинические проявления манифестируют на первом году жизни. В прежние годы большинство пациентов умирали до 30 лет. Диарея, как результат мультигормональной секреции МРЩЖ, и нарушение координации работы ЖКТ, вследствие ганглионейроматоза, может значительно ухудшить качество жизни пациентов[2].

Самый ранний возраст выявления феохромоцитомы при RET-мутации в 918 кодоне – 12 лет. Средний возраст выявления феохромоцитомы у пациентов с МЭН 2В 23–28 лет. Мутация М918Т (16-й экзон) имеется у >95% пациентов с МЭН 2В, у 2–3% имеется скрытая мутация А883F в 15-м экзоне. Реже у пациентов с МЭН 2 имеется двойная RET-мутация [15].

### Пренатальная диагностика

Для выявления семейной RET-мутации применяют как предимплантационную, так и пренатальную диагностику с исследованием плода или эмбриона.

Пренатальная диагностика выполняется в первом или во втором триместре при исследовании образца ворсинок хориона или материала амниоцентеза соответственно.

Предимплантационная генетическая диагностика (ПГД) – технология, применяемая при ЭКО. Выделяется единичная клетка эмбриона и исследуется на предмет RET-мутации. Непоражённые эмбрионы переносятся в полость матки. Следовательно, с помощью ПГД можно потенциально избавить семью от заболевания посредством имплантации только тех эмбрионов, у которых отсутствует RET-мутация. Роль ПГД в случаях с поздней манифестацией заболевания остаётся спорной, данное исследование в основном применяется при синдромах с началом заболевания в молодом и детском возрасте, с достоверным риском злокачественных новообразований и с ассоциированной высокой заболеваемостью или смертностью. Таким образом, ПГД рекомендуется пациентам с МЭН 2 при среднем возрасте манифестации заболевания до 30-ти лет.

Всем носителям RET-мутации детородного возраста необходимо сообщать о возможности такой диагностики [16].

### Заключение

Таким образом, для определения более индивидуализированной тактики лечения и ведения пациентов с МЭН 2 необходимо активное продолжение молекулярно-генетических исследований. Несмотря на значительный прогресс за последние годы в понимании механизмов туморогенеза у пациентов с МЭН 2, еще много работы остается впереди. Заключительная цель – предотвращение развития опухолей и разработка оптимальной программы лечения.

### Литература

1. Raue F., Frank-Raue K. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. Update//Horm Res. 2007.V. 68. P.101-104.
2. Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2// J Clin EndocrinolMetab. 2001. V. 86(12)P5658-5671.
3. Kouvaraki M.A., Shapiro S.E., Perrier N.D. RET proto-oncogene, a review and update of genotype/phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors// Thyroid. 2005. 15(6):531-544.
4. Kloos R.T. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association// Thyroid.2009.V. 19(6).P565-612.
5. Skinner M.A., Moley J.A., Dilley W.G. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A// N Engl J Med. 2005;353(11):1105-1113.
6. Machens A., Brauckhoff M., Holzhausen H.J. Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2// J Clin EndocrinolMetab. 2005. V.90.P. 3999–4003.
7. Pacak K. Diagnosis of pheochromocytoma with special emphasis on MEN2 syndrome// HORMONES. 2009. 8(2):111-116.
8. Jacques A.E., Sahdev A., Sandrasagara M. Adrenal pheochromocytoma: correlation of MRI appearances with histology and function//2008. EurRadiol 18: 2885-2892.
9. Ilias I., Chen C.C., Carrasquillo J.A. Comparison of 6-[18F]-fluorodopamine positron emission tomography to [123I]-metaiodobenzylguanidine and [111In]-pentetreotide scintigraphy in the localization of non-metastatic and metastatic pheochromocytoma/ 2008. J Nucl Med 49: 1613-1619.
10. Kaji P, Carrasquillo J.A., Linehan W.M. The role of 6-[18F]fluorodopamine positron emission tomography in the localization of adrenal pheochromocytoma associated with von Hippel-Lindau syndrome//Eur J Endocrinol. 2007. 156: 483-487.
11. Ippolito G., Palazzo F.F., Sebag F. Safety of laparoscopic adrenalectomy in patients with large pheochromocytomas: A single institution review// World J Surg 2008;32:840-844; discussion 845-846.
12. ЮкинаМ.Ю., ТрошинаЕ.А., БельцевичД.Г. Феохромоцитомы/параганглиома: клинико-генетические аспекты// Проблемы эндокринологии.2013. №3. с.19-26.
13. Schuffenecker I., Virally-Monod M., Brohet R. Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene//J Clin Endocrinol. 1998.
14. Mulligan L.M., Eng C., Attie T. Diverse phenotypes associated with exon 10 mutations of the RET protooncogene// Hum Mol Genet. 1994. 3:2163–2167.
15. Brauckhoff M., Machens A., Hess S. Premonitory symptoms preceding metastatic medullary thyroid cancer in MEN 2B: an exploratory analysis// Surgery. 2008. 144:1044–1051.
16. Offit K., Sagi M., Hurley K. Preimplantation genetic diagnosis for cancer syndromes: a new challenge for preventive medicine// JAMA. 2006. 296:2727–2730.
17. Инструкция по медицинскому применению препарата Эбрантил®
18. Miura Y. et al. Antihypertensive efficacy and safety of urapidil, alone or in combination with beta-blockers, in patients with pheochromocytoma//Journal of Hypertension. – 1988. – Т. 6. – С. 559-62.
19. Steib A. et al. [Use of urapidil during surgery for pheochromocytoma]//Annales francaises d'anesthesie et de reanimation. – 1995. – Т. 15. – №. 2. – С. 142-148.