

БОЛЕЗНЬ ГИППЕЛЯ–ЛИНДАУ

© Ф. Е. Шадричев¹, В. В. Рахманов², Е. Б. Шкляр¹, Н. Н. Григорьева¹

¹ Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр

² Кафедра офтальмологии с клиникой СПбГМУ им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург

✧ **Ключевые слова:** болезнь Гиппеля–Линдау, ангиоматоз сетчатки, гемангиобластома мозжечка, лазерная коагуляция.

Болезнь Гиппеля–Линдау характеризуется ауто-сомно-доминантным типом наследования и развитием различных опухолей и кист в центральной нервной системе (ЦНС) и других внутренних органах. Частота встречаемости заболевания 1:36 000. Для заболевания характерна неполная пенетрантность и зависимость ее от возраста. Так, к 65 годам она достигает 90 % [20].

ИСТОРИЯ

Первое описание процесса принадлежит Fuchs (1882 г.) [1]. Впервые распознал ангиоматозную природу выявленных изменений сетчатки в 1894 г. T. Collins [8]. В 1904 г. von Hippel описал 2 пациентов с подобными изменениями [40]. A. Lindau (1926 г.) показал связь между ангиоматозным поражением сетчатки и кистозными опухолями в ЦНС и других органах [38]. K. L. Melmon и S. W. Rosen (1964 г.) ввели понятие «болезнь Гиппеля–Линдау» [23]. В случае болезни Гиппеля обнаруживается только ретинальная ангиома [1].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА БОЛЕЗНИ ГИППЕЛЯ–ЛИНДАУ

B. R. Seizinger с соавт. (1989 г.), используя анализ сцепления, выявил локус 3p25–26, связанный с развитием болезни Гиппеля–Линдау [34]. Latif в 1993 г. посредством позиционного клонирования идентифицировал ген, связанный с развитием заболевания на коротком плече 3-й хромосомы (3p25–26) и назвал его «*VHL tumor suppressor gene*» (ген, угнетающий развитие опухоли) [18]. Ген имеет три экзона и кодирует белок, состоящий из 213 аминокислот. Этот протеин существует в организме человека в виде 2-х функционально активных изоформ — 19 kD и 30kD [31, 13]. Взаимодействуя с транскрипционными факторами (элонгин В, С, куллин-2 (CUL2)), VHL-белок образует комплекс, участвующий в убиквитинировании и последующей деградации ряда протеинов. К ним относятся индуцированные гипоксией факторы (HIF1 α , HIF2 α) [13, 39]. Отсутствие функционально активного VHL-белка приводит к их накоплению и повышенной экспрес-

сии генов, ответственных за продукцию сосудистого фактора роста эндотелия (VEGF), вырабатываемого тромбоцитами фактора роста (PDGF), трансформирующего фактора роста α (TGF- α), эритропоэтина и ряда других факторов [38]. Это ведет к росту клеток и сосудов, с образованием ангиобластом и кист различных органов. Постоянному делению клеток в опухолевой ткани также способствует нарушение регуляции клеточного цикла, происходящее при отсутствии VHL-белка [29] и участие этого белка в процессе регуляции апоптоза [32, 41].

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНИ ГИППЕЛЯ–ЛИНДАУ

H. P. Neumann и O. D. Wiestler (1991 г.) по клиническим признакам разделили болезнь Гиппеля–Линдау на 2 типа: 1 тип — без феохромоцитомы; 2 тип — с феохромоцитомой [25]. H. Brauch с соавт. (1995 г.) подразделили 2-й тип на 2А (с феохромоцитомой) и 2В (с феохромоцитомой и почечноклеточной карциномой) [5]. M. A. Hoffman с соавт. (2001 г.) для пациентов с изолированной феохромоцитомой выделили тип 2С [12]. При генетическом исследовании у таких пациентов выявляются мутации VHL-гена, при которых VHL-белок сохраняет способность участвовать в процессах деградации индуцированных гипоксией факторов (HIF1 α , HIF2 α), но нарушается его связь с фибронектином и формирование экстрацеллюлярного матрикса, а также происходит накопление атипичной протеинкиназы λ , что приводит к подавлению апоптоза в надпочечниках [12, 27, 19].

Кардинальными признаками болезни Гиппеля–Линдау является наличие ангиомы сетчатки и ангиобластомы мозжечка. Также может выявляться гемангиома спинного мозга, феохромоцитома, почечноклеточная карцинома, гемангиомы легких, печени, множественные кисты поджелудочной железы, почек, придатка яичка, яичника. Наличие опухолей почек, мозжечка часто сопровождается развитием полицитемии [20].

Наиболее частым и ранним проявлением болезни Гиппеля–Линдау является ретинальная ангиома.

Она обнаруживается у 49–85 % пациентов с этим заболеванием, а средний возраст ее выявления составляет 25 лет [37]. Выделяют также гемангиобластомы зрительного нерва и юкстапапиллярные гемангиомы, но они встречаются реже [7]. Лечение их обычно затруднено, а прогноз для зрения хуже по сравнению с ретинальными ангиомами [21].

Ангиомы сетчатки существуют с рождения в виде скопления ангиобластных и астроглиальных клеток, однако клинически они проявляются только при значительном росте опухоли. Гемангиомы наиболее часто локализуются в височной половине сетчатки. Часто имеет место множественный (33 %) и билатеральный характер роста опухоли (более 50 % случаев). Рост опухоли сопровождается увеличением калибра питающих и дренирующих сосудов, появлением экссудатов, отслойкой нейроэпителия, в том числе в макулярной зоне. Отслойка нейроэпителия, кистозный отек в макулярной зоне характеризуются большей выраженностью и развиваются чаще при юкстапапиллярной ангиоме, чем при периферической. В последующем может формироваться эпиретинальная мембрана. Значительное увеличение ангиоматозного узла может приводить к экссудативной отслойке сетчатки, кровоизлияниям в стекловидное тело [7]. Также возможно развитие осложненной катаракты, глаукомы, иридоциклита.

J. Siegelman выделяет следующие стадии ангиоматоза сетчатки [1]:

Стадия I: характеризуется наличием красного пятна на сетчатке. Нет активных сосудов, нет экстравазального выхода флюоресцеина и нет питающих сосудов.

Стадия II: определяются слегка проминирующий красный узел, активные сосуды, выход флюоресцеина, минимальные питающие сосуды.

Стадия III: характеризуется наличием проминирующего сферического узла, экссудатом на ангиоме и в макулярной зоне, геморрагиями, выраженными питающими сосудами и микроаневризмами в окружающей сетчатке. При флюоресцентной ангиографии определяется активное просачивание красителя.

Стадия IV: ангиома с экссудативной отслойкой сетчатки.

Стадия V: тотальная экссудативная отслойка сетчатки, катаракта, фтизис глазного яблока.

ЛЕЧЕНИЕ

Описаны случаи спонтанного регресса ретинальных гемангиом, но они встречаются очень редко [33].

Если раньше среди методов лечения преобладали диатермокоагуляция, криопексия и лазеркоагуляция,

то в настоящее время спектр лечебных методов значительно расширился.

Применение диатермокоагуляции возможно как изолированно, так и в сочетании с дренированием субретинальной жидкости, введением в полость глаза газа при выраженной экссудативной отслойке сетчатки [6]. Данный метод позволяет достичь у больных без выраженных экссудативных изменений в сетчатке положительных результатов.

Криопексия, так же как и диатермокоагуляция, эффективна при начальных стадиях развития ангиомы, когда еще нет выраженной экссудации и ангиоматозный узел не удален от склеры [1, 36].

Развитие лазерных технологий позволило занять этому методу доминирующее положение. Предлагаются различные методики в зависимости от выраженности ангиоматозного поражения и экссудативного компонента.

Наряду с модификацией и использованием сочетания рассмотренных выше методов в последние годы появились данные о применении новых подходов в лечении болезни Гиппеля—Линдау.

Для лечения перипапиллярной гемангиомы D. N. Parmar с соавт. (2000 г.) предлагают использовать методику транспупиллярной термотерапии [28].

A. Obana с соавт. (2004 г.) для пациентов с папиллярной гемангиомой, у которых невозможно применение лазеркоагуляции, предлагает использовать метод фотодинамической терапии [26].

Попытки использования радиологических методов лечения при болезни Гиппеля—Линдау были предприняты еще в 30-е годы прошлого века. Они не получили широкого распространения из-за высокого риска развития радиационной ретинопатии. D. Raja с соавт. (2004 г.) предлагают наружную лучевую терапию узконаправленным пучком, как метод, дополняющий стандартную лазеркоагуляцию при ее неэффективности [30].

B. Junker с соавт. (2007 г.) считают, что большие гемангиобластомы сетчатки более эффективно лечить с помощью брахитерапии [14].

N. Bornfeld с соавт. (2007 г.) также считают, что небольшие периферические ангиомы могут быть излечены с помощью транспупиллярной термотерапии, в то время как большие ангиомы требуют применения брахитерапии. Использование фотодинамической терапии, по мнению авторов, возможно в качестве альтернативного метода, особенно в комбинации с интравитреальным введением лекарственных препаратов для повышения эффективности лечения [4, 17].

В последнее время появилось большое количество сообщений о системном или интравитреальном

введении различных антиангиогенных препаратов для лечения болезни Гиппеля—Линдау [7, 11, 2]. Несмотря на патогенетическую обоснованность данного метода в большинстве случаев не удается получить значимых улучшений в клиническом состоянии пациентов [7]. S. Dahg с соавт. (2007 г.) использовали интравитреальное введение пегаптана (Макугена) для лечения юкстапапиллярных и больших периферических ангиом. У ряда пациентов было выявлено уменьшение макулярного отека без существенной динамики со стороны ангиоматозных изменений, а у некоторых больных отмечалось дальнейшее прогрессирование процесса, несмотря на продолжающееся лечение [9]. В то же время S. Michels с соавт. (2008 г.) сообщили об удачном опыте применения ранибизумаба (Люцентиса) интравитреально и предложили использовать данную процедуру в качестве как самостоятельного метода лечения ретинальных ангиом, так и в комплексе с другими методами лечения [24].

M. Farah с соавт. (2001 г.) в далеко зашедших случаях, когда лазерное лечение не приводит к успеху, предлагают использовать как метод выбора трансретинальное лигирование питающего сосуда с витректомией и последующей лазеркоагуляцией [10].

К витреоретинальной хирургии, по мнению большинства авторов, следует прибегать, если все другие методы лечения уже использованы [4]. Чаще всего такого рода вмешательства выполняют при наличии тракционной отслойки сетчатки, эпиретинальной мембраны [22, 15, 16].

Дифференцировать болезнь Гиппеля—Линдау необходимо с ретинитом Коатса, рацемозной гемангиомой (синдром Wyburn—Mason), ретинальными микроаневризмами и другими сосудистыми опухолями сетчатки [37, 35]. Гемангиобластому зрительного нерва необходимо дифференцировать с передней ишемической нейрооптикопатией, папиллитом, саркоидозным поражением, отеком диска зрительного нерва [3].

Пациент М., 21 год, обратился к невропатологу 23 марта 2006 года с жалобами на приступообразные головные боли в течение 2 недель преимущественно в затылочной области, тошноту. За последние 2 дня интенсивность болей усилилась, ухудшился аппетит, отмечалась рвота после еды.

В анамнезе черепно-мозговые травмы (ушиб головного мозга в 2005 году, сотрясение головного мозга в 2006 году).

При осмотре: сознание ясное, контактный, адекватный. Эмоционально — вегетативно-лабильный. Лицо симметричное. Зрачки D = S, установочный горизонтальный нистагм в крайних отведениях. Язык по средней линии. Мышечный тонус снижен. Парезов нет. Сухожильные рефлексы D = S. Патологических стопных знаков нет. Чувствительность D = S. В позе Ромберга относительно устойчив. Менингеальных симптомов нет. Ограничены движения

в шейном отделе позвоночника, нарушение осанки. Перкуссия черепа безболезненна.

Пациенту был поставлен диагноз: посттравматическая энцефалопатия, синдром внутричерепной гипертензии. Больному было рекомендовано стационарное лечение.

29 марта 2006 года пациент был госпитализирован на неврологическое отделение.

При сборе анамнеза выяснилось, что мать пациента страдала болезнью Гиппеля—Линдау, находилась под наблюдением офтальмолога с 15-летнего возраста и умерла в возрасте 32-х лет в результате острого нарушения мозгового кровообращения. Данное заболевание также было выявлено у родного брата деда пациента, который умер в 34-летнем возрасте от поражения головного мозга.

При поступлении: состояние тяжелое, АД 140/80 мм рт. ст., пульс 68 ударов в минуту. Неврологический статус представлен выраженным синдромом внутричерепной гипертензии, очаговая симптоматика в виде ментальных, интеллектуально-мнестических расстройств. Парез взора вверх и влево, ротаторный нистагм, больше при взгляде вверх и влево, гипестезия в зоне иннервации 2 ветви V нерва слева, легкая девиация языка влево. Сухожильные рефлексы высокие, D > S, умеренной выраженности менингеальный синдром.

На компьютерной томографии головного мозга: срединные структуры не смещены, отмечается выраженное расширение боковых и III желудочков, деформация и сдавление IV желудочка и цистерн основания. В мозжечке определяется кистозное образование размером 4,4 × 5,5 × 4,0 см с солитарным узлом размером 1,0 × 1,9 см. При внутривенном усилении отмечается накопление контрастного вещества в зоне образования. Заключение: окклюзионная тривентрикулярная гидроцефалия на уровне нижних отделов Сильвиева водопровода, субтенториальное кистозное образование правого полушария мозжечка с солитарным узлом.

При осмотре офтальмолога были выявлены двусторонние застойные диски зрительных нервов (больше слева) и ретинальный ангиоматозный узел OS.

При ультразвуковой диагностике органов брюшной полости выявлено кистозное образование правой почки.

Был поставлен диагноз: множественный ангиоматоз (болезнь Гиппеля—Линдау), окклюзионная тривентрикулярная гидроцефалия, кистозная гемангиобластома правого полушария мозжечка, ангиома сетчатки левого глаза, киста правой почки.

В экстренном порядке 2 апреля 2006 года больному была выполнена вентрикулостомия правого бокового желудочка по Аренту. На следующий день произвели вентрикуперитонеальное шунтирование системой высокого давления. Через сутки после контрольной компьютерной томографии, которая показала отсутствие признаков гидроцефалии, была выполнена резекционная трепанация задней черепной ямки и удалена кистозная ангиома мозжечка. Послеоперационный период протекал без осложнений.

В результате лечения наступило улучшение, неврологическая симптоматика существенно регрессировала, сохранялись легкие

координационные нарушения с тенденцией к регрессу. В удовлетворительном состоянии пациент был выписан под наблюдение невропатолога по месту жительства.

19 апреля 2006 года по рекомендации офтальмолога стационара пациент обратился в офтальмологическое отделение территориального диабетологического центра. При обследовании:

OU: Острота зрения 1,0 со слабой миопической коррекцией. Внутриглазное давление в пределах нормы. Передний отрезок без патологических изменений. Оптические среды прозрачные.

OD: Диск зрительного нерва (ДЗН) бледно-розовый, границы четкие, уровень обычный (рис. 1). Артерии не изменены. Вены полнокровны. В макулярной области очаговой патологии нет, рефлексy сохранены. Периферия глазного дна без особенностей.

Поля зрения (компьютерный периметр «Периком», программа «тотальная периметрия») в пределах нормы.

Оптическая когерентная томография (Stratus OCT): толщина и топография слоев сетчатки в пределах нормы.

OS: ДЗН и перипапиллярная сетчатка слегка отечны. С носовой стороны парапипиллярно видны штрихообразные геморрагии (рис. 2). Имеется неравномерное расширение артериального и венозного сосудов верхневисочного сосудистого пучка. В макулярной области очаговой патологии нет, рефлексy сохранены. На средней периферии в верхневисочном квадранте выявляется ангиоматозный узел с локальной отслойкой сетчатки, от которого отходит извитый отводящий венозный сосуд (рис. 3). В остальных квадрантах периферия сетчатки не изменена.

При исследовании поля зрения выявлено незначительное расширение «слепого» пятна.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) не выявила патологических изменений сетчатки в макулярной зоне.

После подписания информированного согласия больному была произведена лазеркоагуляция ангиоматозного узла на OS (офтальмокоагулятор «Visulas-532s», энергия 420 мВт, диаметр пятна 500 мкм, экспозиция 0,2 сек.).

Через пять недель после удаления гемангиобластомы мозжечка был отмечен рецидив, и больной был вновь госпитализирован. При поступлении: состояние средней тяжести, общемозговая симптоматика, нарушение координации, атаксия.

По данным компьютерной томографии головного мозга определялась картина рецидива кистозной опухоли задней черепной ямки, тривентрикулярная гидроцефалия.

Было выполнено повторное удаление кистозной ангиомы задней черепной ямки. В результате лечения состояние больного улучшилось, отмечался регресс неврологической симптоматики. Пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии под наблюдение невропатолога по месту жительства. При последующем томографическом контроле отмечалась положительная динамика.

При контрольном осмотре в офтальмологическом отделении **через 4 месяца** после лазеркоагуляции:

OD: Острота зрения 1,0 со слабой миопической коррекцией. Передний отрезок не изменен. Оптические среды прозрачные. ДЗН бледно-розовый, границы четкие, уровень обычный. В маку-

лярной области очаговой патологии нет. Периферия глазного дна без особенностей.

Данные периметрии и ОКТ макулярной сетчатки в пределах нормы.

OS: Острота зрения 1,0 со слабой миопической коррекцией. Передний отрезок без патологических изменений. Оптические среды прозрачные. ДЗН бледно-розовый, границы четкие, уровень обычный (рис. 4). В макулярной области очаговой патологии нет, рефлексy сохранены. На средней периферии в верхненаружном квадранте имеется пигментированный очаг с участком фиброза в центре, окруженный зоной атрофии. Отмечается уменьшение калибра и извитости приводящего и отводящего сосудов (рис. 5).

Данные периметрии и ОКТ макулярной сетчатки в пределах нормы.

При очередном осмотре **через 7 месяцев:**

OU: Острота зрения прежняя. Передний отрезок не изменен. Оптические среды прозрачные. ДЗН бледно-розовый, границы четкие, уровень обычный. В макулярной области очаговой патологии нет.

Данные исследования полей зрения и ОКТ макулярной сетчатки в пределах нормы.

OD: На границе средней и крайней периферии в наружном отделе глазного дна выявляется формирующийся ангиоматозный узел (рис. 6).

OS: На средней периферии в верхневисочном квадранте — пигментированный очаг в области коагуляции ангиоматозного узла.

Была выполнена лазеркоагуляция ангиоматозного узла на OD (офтальмокоагулятор «Visulas-532s», энергия 400 мВт, диаметр пятна 500 мкм, экспозиция 0,2 сек.).

При осмотре через один год:

OU: Острота зрения 1,0 со слабой миопической коррекцией. Передний отрезок не изменен. Оптические среды прозрачные. ДЗН бледно-розовый, границы четкие, уровень обычный. Сетчатка в макулярной области не изменена. На периферии имеются пигментированные атрофические очаги в зоне коагуляции (рис. 7 а, б).

Периметрия и ОКТ патологических изменений макулярной сетчатки не выявляют.

Капиллярные ангиомы сетчатки являются достаточно редким заболеванием и в подавляющем большинстве случаев оказываются глазным проявлением болезни Гиппеля—Линдау, при которой характерно поражение различных органов и систем. Поэтому наблюдение этих больных требует участия различных специалистов. Обследование таких пациентов должно включать компьютерную или магнито-резонансную томографию головного мозга и органов брюшной полости. Кроме этого необходимо обследовать ближайших родственников пациентов (в том числе и генетическая консультация). Дети больных, страдающих болезнью Гиппеля—Линдау должны проходить ежегодное офтальмологическое обследование с 5 лет.



Рис. 1. Диск зрительного нерва правого глаза

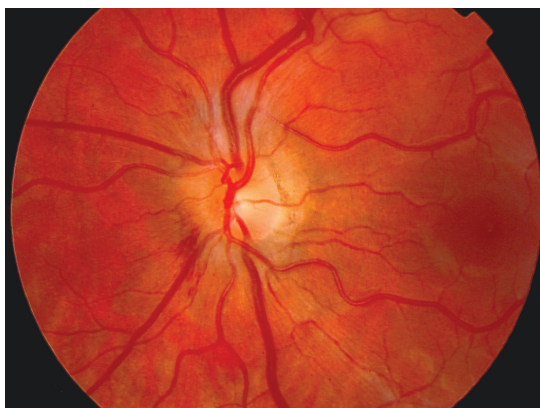


Рис. 2. Диск зрительного нерва левого глаза

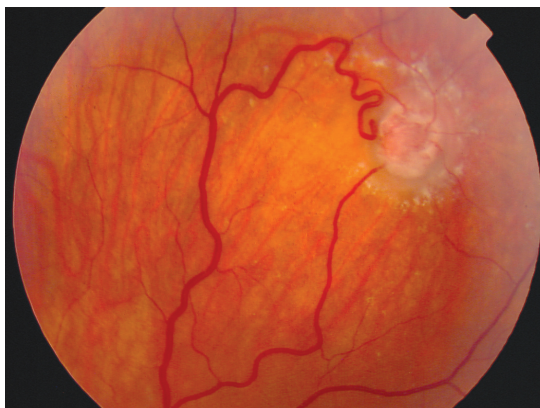


Рис. 3. Ангиоматозный узел на периферии глазного дна левого глаза



Рис. 4. Диск зрительного нерва левого глаза при осмотре через 4 месяца

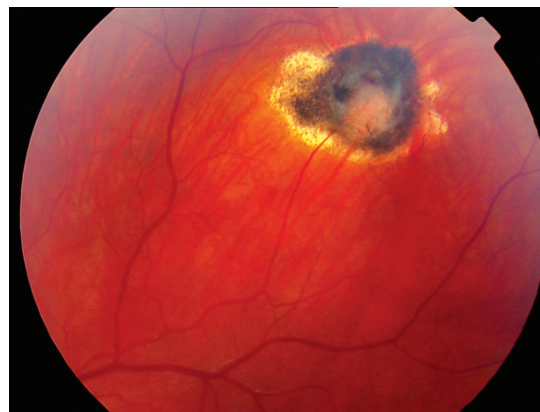


Рис. 5. Пигментированный хориоретинальный очаг после лазеркоагуляции ангиоматозного узла при осмотре через 4 месяца

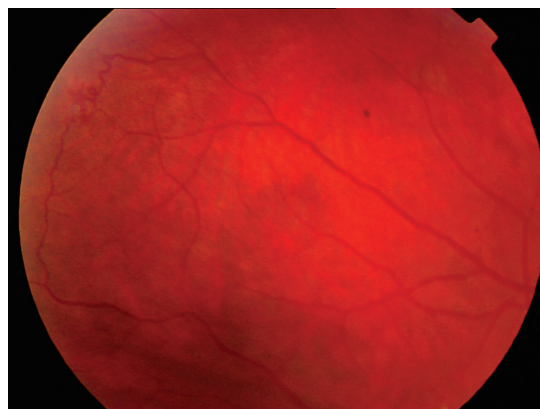


Рис. 6. Формирующийся ангиоматозный узел на периферии глазного дна правого глаза

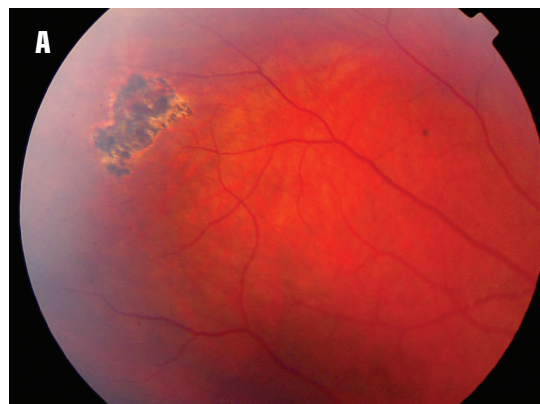


Рис. 7. Пигментированный хориоретинальный очаг после лазеркоагуляции ангиоматозного узла (А — правый глаз, Б — левый глаз) при осмотре через один год

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кацнельсон Л. А., Форофонова Т. И., Бунин А. Я. Сосудистые заболевания глаз. — М.: Медицина, 1990. — 272 с.
2. Aiello L. P., George D. J., Cahill M. T. et al. Rapid and durable recovery of visual function in a patient with von Hippel-Lindau syndrome after systemic therapy with vascular endothelial growth factor receptor inhibitor su5416 // *Ophthalmology*. — 2002. — Vol. 109. — P. 1745–1751.
3. Aumiller M. S. Juxtapapillary hemangioma: a case report and review of clinical features and management of von Hippel-Lindau disease // *Optometry*. — 2005. — Vol. 76. — P. 442–449.
4. Bornfeld N., Kreusel K. M. Capillary hemangioma of the retina in cases of von Hippel-Lindau syndrome. New therapeutic directions // *Ophthalmologie*. — 2007. — Vol. 104, N. 2. — P. 114–118.
5. Brauch H., Kishida T., Glavac D. et al. Von Hippel-Lindau (VHL) disease with pheochromocytoma in the Black Forest region of Germany: evidence for a founder effect // *Hum. Genet.* — 1995. — Vol. 95. — P. 551–556.
6. Cardoso R. D., Brockhurst R. J. Perforating diathermy coagulation for retinal angiomas // *Arch Ophthalmol.* — 1976. — Vol. 94, N 10. — P. 1702–1715.
7. Chew E. Y. Ocular manifestations of von Hippel-Lindau disease: clinical and genetic investigations // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* — 2005. — Vol. 103. — P. 495–511.
8. Collins E. T. Intra-ocular growths (two cases, brother and sister, with peculiar vascular new growth, probably primarily retinal, affecting both eyes) // *Trans. Ophthalm. Soc. U.K.* — 1894. — Vol. 14. — P. 141–149.
9. Dahr S. S., Cusick M., Rodriguez-Coleman H. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy with pegaptanib for advanced von Hippel-Lindau disease of the retina // *Retina*. — 2007. — Vol. 27, N 2. — P. 150–158.
10. Farah M. E., Uno F., Höfling-Lima A. L. et al. Transretinal feeder vessel ligation in von Hippel-Lindau disease // *Eur. J. Ophthalmol.* — 2001. — Vol. 11, N. 4. — P. 386–388.
11. Girmens J. F., Erginay A., Massin P. et al. Treatment of von Hippel-Lindau retinal hemangioblastoma by the vascular endothelial growth factor receptor inhibitor SU5416 is more effective for associated macular edema than for hemangioblastomas // *Am. J. Ophthalmol.* — 2003. — Vol. 136. — P. 194–196.
12. Hoffman M. A., Ohh M., Yang H. et al. Von Hippel-Lindau, protein mutants linked to type 2C VHL disease preserve the ability to downregulated HIF // *Hum. Molec. Genet.* — 2001. — Vol. 10. — P. 1019–1027.
13. Iliopoulos O., Ohh M., Kaelin W. G. pVHL(19) is a biologically active product of the von Hippel-Lindau gene arising from internal translation initiation // *Proc. Nat. Acad. Sci.* — 1998. — Vol. 95. — P. 11661–11666.

14. Junker B., Schmidt D., Agostini H. T. Retinal angiomas. Ocular manifestation of von Hippel-Lindau disease // *Ophthalmology*. — 2007. — Vol. 104, N 2. — P. 107–113.
15. Kreusel K. M., Bechrakis N. E., Neumann H. P. et al. Juxtapapillary capillary retinal angioma with epiretinal membrane of the macula in familial Von-Hippel-Lindau-Syndrome // *Ophthalmology*. — 2007. — Vol. 104, N 4. — P. 317–320.
16. Kreusel K. M., Bechrakis N. E., Neumann H. P. Pars plana vitrectomy for juxtapapillary capillary retinal angioma // *Am. J. Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 141, N 3. — P. 587–589.
17. Kreusel K.-M., Bornfeld N., Lommatzsch A. et al. Ruthenium-106 brachytherapy for peripheral retinal capillary haemangioma // *Ophthalmology*. — 1998. — Vol. 105. — P. 1386–1392.
18. Latif F., Tory K., Gnarr J. et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene // *Science*. — 1993. — Vol. 260. — P. 1317–1320.
19. Lee S., Nakamura E., Yang H. et al. Neuronal apoptosis linked to EglN3 prolyl hydroxylase and familial Pheo genes: developmental culling and cancer // *Cancer Cell*. — 2005. — Vol. 8. — P. 155–67.
20. Lonser R. R., Glenn G. M., Walther M. et al. von Hippel-Lindau disease // *Lancet*. — 2003. — Vol. 361. — P. 2059–2067.
21. McCabe C. M., Flynn H. W., Shields C. L. et al. Juxtapapillary capillary hemangiomas. Clinical features and visual acuity outcomes // *Ophthalmology*. — 2000. — Vol. 107. — P. 2240–2248.
22. McDonald H. R., Schatz H., Johnson R. N. Vitrectomy in eyes with peripheral retinal angioma associated with traction macular detachment // *Ophthalmology*. — 1996. — Vol. 103, N 2. — P. 329–335.
23. Melmon K. L., Rosen S. W. Lindau's disease: review of the literature and study of a large kindred // *Am. J. Med.* — 1964. — Vol. 36. — P. 595–617.
24. Michels S., Messmer E., Sutter F. et al. Intravitreal Anti-VEGF Therapy for Capillary Hemangioblastomas in von Hippel-Lindau Disease // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* — 2008. — Vol. 225, N 4. — P. 292–294.
25. Neumann H. P., Wiestler O. D. Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus // *Lancet*. — 1991. — Vol. 337. — P. 1052–1054.
26. Obana A., Goto Y. A case of von Hippel-Lindau disease with papillary capillary hemangioma treated by photodynamic therapy // *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. — 2004. — Vol. 108, N 4. — P. 226–232.
27. Ohh M., Yauch R. L., Lonergan K. M. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein is required for proper assembly of an extracellular fibronectin matrix // *Molec. Cell*. — 1998. — Vol. 1. — P. 959–968.
28. Parmar D. N., Mireskandari K., McHugh D. Transpupillary thermotherapy for retinal capillary hemangioma in von Hippel-Lindau disease // *Ophthalmic. Surg. Lasers*. — 2000. — Vol. 31, N 4. — P. 334–336.
29. Pause A., Lee S., Lonergan K. M. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene is required for cell cycle exit upon serum withdrawal // *Proc. Nat. Acad. Sci.* — 1998. — Vol. 95. — P. 993–998.
30. Raja D., Benz M. S., Murray T. G. Salvage external beam radiotherapy of retinal capillary hemangiomas secondary to von Hippel-Lindau disease: visual and anatomic outcomes // *Ophthalmology*. — 2004. — Vol. 111. — P. 150–153.
31. Richards F. M., Schofield P. N., Fleming S., Maher E. R. Expression of the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene during human embryogenesis // *Hum. Molec. Genet.* — 1996. — Vol. 5. — P. 639–644.
32. Roe J.-S., Kim H., Lee S.-M. et al. p53 stabilization and transactivation by a von Hippel-Lindau protein // *Molec. Cell*. — 2006. — Vol. 22. — P. 395–405.
33. Schmidt D., Neumann H. P. Spontaneous regression of retinal angiomatous lesions in v. Hippel-Lindau disease (VHL) // *Eur. J. Med. Res.* — 2005. — Vol. 7. — P. 532–534.
34. Seizinger B. R., Farmer G., Haines J. Isolating the gene(s) for von Hippel-Lindau disease and renal cell carcinoma // *Am. J. Hum. Genet.* — 1989. — Vol. 45. (suppl.). — P. 32.
35. Shields J. A., Decker W. L., Sanborn G. E. et al. Presumed acquired retinal hemangiomas // *Ophthalmology*. — 1983. — Vol. 90. — P. 1292–1300.
36. Singh A. D., Nouri M., Shields C. L. et al. Treatment of retinal capillary hemangioma // *Ophthalmology*. — 2002. — Vol. 109, N 10. — P. 1799–806.
37. Singh A. D., Shields C. L., Shields J. A. von Hippel-Lindau disease // *Surv. Ophthalmol.* — 2001. — Vol. 46. — P. 117–142.
38. Taro Shuin, Ichiro Yamasaki, Kenji Tamura, Heiwa Okuda Von Hippel-Lindau Disease: Molecular Pathological Basis, Clinical Criteria, Genetic Testing, Clinical Features of Tumors and Treatment // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 36. — P. 337–343.
39. Tyers M., Willems A. R. One ring to rule a superfamily of E3 ubiquitin ligases // *Science* — 1990. — Vol. 248. — P. 602–604.
40. von Hippel E. Ueber eine sehr seltene Erkrankung der Netzhaut // *Albrecht von Graefes Arch. Ophthal.* — 1904. — Vol. 59. — P. 83–106.
41. Yang H., Minamishima Y. A., Yan Q. et al. pVHL acts as an adaptor to promote the inhibitory phosphorylation of the NF-kappa-B agonist Card9 by CK2 // *Molec. Cell*. — 2007. — Vol. 28. — P. 15–27.

VON HIPPEL-LINDAU DISEASE

Shadrichov F. E., Rakhmanov V. V,
Shklyarov E. B., Grigorieva N. N.

✧ **Key words:** von Hippel-Lindau disease, retinal angiomas, cerebellar hemangioblastoma, photocoagulation.