

Синдром фон Хиппеля-Линдау

Ершова Е.В., Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Мустафаева Э.З.

ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Синдром фон Хиппеля-Линдау – системное заболевание, проявляющееся множественным опухолевым ростом, наследуемое по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью. Понимание патогенеза заболевания важно для определения времени начала скрининга на предмет наличия опухоли и адекватного лечения, в том числе метаболических нарушений. *Ключевые слова:* синдром фон Хиппеля-Линдау, феохромоцитома, гемангиоматоз сетчатки.

Resume. Von Hippel-Lindau syndrome – a systemic disease manifesting with multiple tumor growth, inherited by autosomal-dominant type with high penetrance. Understanding the pathogenesis of the disease is important for determining the start time of screening for the presence of the tumors and adequate treatment, including metabolic disorders. *Keywords:* von Hippel-Lindau syndrome, pheochromocytoma, retinal angiomas.

В 1895 г. Ю. фон Хиппель впервые описал пациента с ретиальной ангиомой, в 1926 г. А. Линдау – пациента с ретиальной ангиомой и гемангиоматозом ЦНС, а год спустя – их ассоциацию с почечными и панкреатическими кистами. Синдром фон Хиппеля-Линдау (VHL) выявляется приблизительно у 1 из 36 000 человек [12] и вызван мутацией в 3 (3p25/26) хромосоме, которая кодирует ген подавления роста опухоли *VHL* [10].

VHL-синдром характеризуется развитием гемангиобластом сетчатки глаза (45–60%) и ЦНС (44–72%), билатеральной и мультифокальной дифференцированной карциномы (40–70%) и поликистоза почек (45%), феохромоцитомы (7–26%), кист (75%) и нейроэндокринных опухолей (17%) поджелудочной железы, папиллярной цистаденомы придатка яичка у мужчин и широкой связки у женщин (26%), опухоли эндолимфатического мешочка (10%).

Клиническая классификация, основанная на корреляциях фенотипа и генотипа, делит заболевание на два типа: тип 1 характеризуется полным фенотипическим проявлением (поражение сетчатки, кисты или опухоли ЦНС, панкреатические, почечные и селезеночные кисты, солидные панкреатические опухоли, реже аденокарциномы, карциномы почек, цистаденомы эпидидимуса и опухоль эндолимфатического мешочка), но без феохромоцитомы. Тип 2, протекающий с феохромоцитомой, подразделен на подтипы: 2А с низким риском рака почки, 2В с высоким риском рака почки, 2С, представленный только феохромоцитомой [1, 4, 7].

Герминальные мутации *VHL* наследуются по аутосомно-доминантному типу. У 90% носителей мутации выявляется один или более клинических проявлений синдрома к 60-летнему возрасту [6]. На долгосрочный прогноз и смертность обычно влияют такие осложнения, как гемангиобластомы сетчатки глаза и ЦНС, карцинома почки на поздних стадиях.

Понимание патогенеза заболевания важно в выборе оптимального времени начала скрининга пациентов

с синдромом VHL на предмет наличия различных опухолей и их соответствующего лечения [16].

Феохромоцитома может быть первым проявлением синдрома VHL. VHL-феохромоцитомы надпочечников обычно двусторонние [5], вненадпочечниковые феохромоцитомы встречаются в 30% случаев [14], имеют исключительно норадренергический фенотип, отражающий преобладающий синтез и секрецию норадреналина [5]. Приблизительно в 50% случаев опухоли являются двусторонними. Около 80% феохромоцитом, как правило, бессимптомные и обнаруживаются при визуализирующих обследованиях. Злокачественные феохромоцитомы (т.е. наличие хромаффинной ткани в местах, где такая ткань не должна присутствовать – легкие, печень, кость, лимфатические узлы) редко встречаются при синдроме VHL [9, 14, 15]. Выявление феохромоцитомы у пациентов с синдромом VHL особенно важно, учитывая высокую вероятность хирургических вмешательств по поводу других опухолей (гемангиобластом ЦНС и др.). Невыявленная феохромоцитома при хирургических и других вмешательствах может привести к опасным для жизни гипертоническим кризам. Лечение феохромоцитомы оперативное.

35–75% пациентов с синдромом VHL имеют доброкачественные кисты и микрокистозные аденомы поджелудочной железы [8, 11], по данным КТ у 17% пациентов выявляются панкреатические нейроэндокринные опухоли [13], диагностируемые в среднем с 35 лет. Гормонально-активные нейроэндокринные опухоли встречаются редко [3]. Панкреатические кисты (чаще всего бессимптомные) встречаются с 15-летнего возраста. В зависимости от размера и местоположения клинические симптомы могут быть вызваны обструкцией желчных путей и/или ферментной недостаточностью. Лечение в этих случаях – установка желчного стента и/или назначение ферментных препаратов.

Представляем клиническую иллюстрацию синдрома VHL.

Пациент Ж., 34 года, поступил в ФГУ ЭНЦ с жалобами на отсутствие зрения в левом глазу и ухудшение — в правом, повышение артериального давления (АД) до 140/90 мм рт. ст.

Из анамнеза известно, что в возрасте 17 лет у пациента случайно выявлено повышение АД до 160/90 мм рт. ст., обследования по этому поводу не проводилось, гипотензивных препаратов не получал. В возрасте 23 лет при проведении УЗИ почек в связи с подозрением на пиелонефрит случайно были обнаружены объемные образования обоих надпочечников. Однако их обнаружение осталось пациенту неизвестно (!), и никакого дальнейшего обследования по этому поводу предпринято не было. Спустя год пациент отметил ухудшение зрения на левый глаз, при обследовании в институте глазных болезней им. Гельмгольца был выявлен ангиоматоз сетчатки ОУ и заподозрен синдром фон Хиппеля-Линдау. Однако необходимого обследования и наблюдения, учитывая наследственный характер заболевания, его возможные полиорганные проявления и инвалидизирующие осложнения, по месту жительства не проводилось. В течение 10 (!) лет после обнаружения опухолей надпочечников и гемангиоматоза сетчатки пациент не получал каких-либо врачебных рекомендаций, не обследовался и не лечился, за исключением нескольких сеансов лазерной фотокоагуляции (ЛФК) сетчатки в институте глазных болезней им. Гельмгольца, куда пациент обращался за медицинской помощью самостоятельно. В возрасте 33 лет в связи с повышением АД до 160/100 мм рт. ст. был назначен лизиноприл, однако, положительного эффекта не наблюдалось. При дальнейшем обследовании (впервые спустя 11 (!) лет после обнаружения объемных образований обоих надпочечников) на УЗИ и КТ надпочечников вновь были выявлены объемные образования максимальным диаметром 3,8 см справа и 6,3 см слева. В крови отмечено изолированное почти 10-кратное повышение уровня норметанефрина (1975,3 пг/мл при норме до 200) при уровне метанефрина в пределах нормы. Таким образом, диагностированы феохромоцитомы обоих надпочечников. Назначена терапия α -блокаторами (доксазозин 3 мг/сут) и отмечено снижение АД до 120–140/80–90 мм рт. ст.

В дальнейшем при проведении КТ головного мозга было выявлено кистовидное объемное образование продолговатого мозга размерами 1,6×2,3 см.

Из анамнеза удалось выяснить, что у матери пациента была отслойка сетчатки, умерла она в возрасте 47 лет от карциноида поджелудочной железы; дядя пациента (по материнской линии) умер в возрасте 50 лет от рака почки; тетя (по материнской линии) умерла в возрасте 48 лет от острого нарушения мозгового кровообращения.

При поступлении в ФГУ ЭНЦ: рост 1,83 м, вес 90 кг, ИМТ 26,9. Кожные покровы обычного цвета, подкожно-жировая клетчатка развита умеренно и равномерно. АД 140/90 мм рт. ст.

Учитывая наличие клинических составляющих синдрома фон Хиппеля-Линдау (отягощенный по злокачественным опухолям семейный анамнез, наличие

ангиоматоза сетчатки, феохромоцитом обоих надпочечников, объемного образования продолговатого мозга), с целью генетической верификации заболевания методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и последующего прямого секвенирования был проведен анализ нуклеотидной последовательности экзон 1–3 и примыкающих участков интронов гена *VHL*. Выявлена гетерозиготная мутация *R167Q*, подтверждающая наличие у пациента синдрома фон Хиппеля-Линдау, который представляет собой системное заболевание, проявляющееся множественным опухолевым ростом, наследуемое по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью.

При исследовании суточного анализа мочи на метилированные производные катехоламинов выявлен характерный для синдрома фон Хиппеля-Линдау преимущественно норадреналиновый тип секреции (норметанефрина — 9522,0 мкг/сут при норме 35–445, метанефрина 708,0 мкг/сут при норме 25–312).

При УЗИ органов брюшной полости и почек очаговой патологии не выявлено.

При офтальмологическом осмотре выявлено: OS — слепота; OD — ангиоматозный узел с подходящим к нему крупным сосудом, в связи с чем пациенту были проведены сеансы ЛФК.

По данным МРТ головного мозга с контрастированием обнаружено объемное образование кранио-вертебрального перехода, очаговое изменение правого полушария мозжечка (микроаденома), МР-признаки ангиоматоза, отслойки сетчатки OS. Пациент был консультирован в НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко: оперативное лечение по поводу образования кранио-вертебрального перехода не показано, противопоказаний к оперативному лечению феохромоцитом нет.

При обследовании в биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение уровня общего холестерина до 6,2 ммоль/л (норма 3,3–5,2), ХС ЛПНП до 4,7 ммоль/л (норма 1,1–3,0), уровня глюкозы натощак (однократно) до 7,5 ммоль/л (3,3–6,1). При проведении орального глюкозотолерантного теста отмечено повышение уровня глюкозы натощак до 6,9 ммоль/л (норма 3,3–6,1), через 2 часа после нагрузки — до 9,1 ммоль/л (норма до 7,8).

Таким образом, на основании клинической картины, результатов генетического исследования, гормонального и биохимических анализов, а также данных различных визуализирующих методов был поставлен клинический диагноз: Синдром фон Хиппеля-Линдау, тип 2В. Ангиоматоз сетчатки OD, отслойка сетчатки OS. Феохромоцитомы обоих надпочечников. Симптоматическая артериальная гипертензия. Объемное образование продолговатого мозга. Избыточная масса тела. Нарушенная толерантность к глюкозе. Дислипидемия IIa.

В плане предоперационной подготовки пациент получал доксазозин в дозе 12 мг/сут., на этом фоне гемодинамика была стабильной, АД в пределах 110–120/70–80 мм рт. ст.

В хирургическом отделении ФГУ ЭНЦ пациенту была проведена двусторонняя лапароскопическая

Таблица 1

Рекомендации по скринингу пациентов с синдромом VHL

Возраст (годы)	Рекомендации
0–2	Ежегодно физикальный осмотр (в т.ч. офтальмологическое обследование)
2–5	Исследование катехоламинов каждые 1–2 года
11	МРТ головного мозга и позвоночника два раза в год; ежегодно УЗИ брюшной полости (если выявлены кисты или опухоль почки – КТ каждые 6 месяцев)
20	УЗИ брюшной полости заменить на КТ-исследование (ежегодно)
60	Если проявления синдрома VHL не выявлены, МРТ головного мозга и позвоночника каждые 3–5 лет, а КТ брюшной полости каждые 2 года

адреналэктомия с опухолями. Гистологическое заключение: феохромоцитома обоих надпочечников, имеющая солидное и солидно-альвеолярное строение, с диффузным типом роста, выраженными явлениями ангиоматоза с протрузией опухолевых структур в просветы тонкостенных сосудов, очагами миелиноматоза и инфильтрации эозинофильными лейкоцитами, а также участками фиброза стромы. Опухоль прорастает в корковый слой, клетки ее в отдельных участках «перемешаны» с клетками коркового слоя надпочечников. Отмечаются периневральный рост опухоли, признаки расстройства кровообращения. Очаги некроза и фигуры митоза опухолевых клеток не обнаружены. Опухолевые клетки экспрессируют хромогранин А, реакция с антителами к ингибину α – отрицательная. Корковый слой в месте расположения опухоли атрофирован.

В послеоперационном периоде отмечена нормализация АД на уровне 110–120/70–80 мм рт. ст., в биохимическом анализе крови – колебания гликемии натощак и в течение дня от 4,0 до 5,7 ммоль/л. При контрольном исследовании метилированных производных катехоламинов уровень метанефрина

и норметанефрина в пределах референсных значений, что свидетельствовало о радикальности проведенной операции. С целью компенсации надпочечниковой недостаточности рекомендован прием глюко- и минералокортикоидов.

Таким образом, после удаления феохромоцитом у пациента была отмечена нормализация показателей углеводного обмена (гликемии натощак и постпрандиальной), что свидетельствует о вторичности этих изменений на фоне выраженной гиперкатехоламинемии. Динамики со стороны показателей липидного спектра крови выявлено не было.

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии, с рекомендациями периодического контроля метилированных производных катехоламинов, наблюдения офтальмолога, ежегодного проведения КТ брюшной полости, МРТ головы и позвоночного канала, обязательного проведения у близких родственников генетического исследования гена *VHL* с целью поиска гетерозиготной мутации *R167Q*. В случае обнаружения у родственников мутации гена *VHL* показан скрининг с целью раннего выявления гемангиоматоза сетчатки и опухолей различных органов. Время и степень этого поражения определяют выбор времени и методов наблюдения за такими пациентами (табл. 1) [2, 12, 17].

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение еще раз подтверждает необходимость тщательного динамического наблюдения за пациентами с синдромом фон Хиппеля-Линдау; учитывая аутосомно-доминантный тип наследования, важность генетического обследования их родственников для поиска мутации гена *VHL*; принимая во внимание высокую пенетрантность аномального гена, тщательное неоднократное обследование членов семьи, носителей мутации гена *VHL*.

Литература

- Chen F., Kishida T., Yao M. et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlation with phenotype // *Hum Mutat.* – 1995. – № 5. – P. 66–75.
- Choyke P.L., Glenn G.M., Walther M.M. et al. von Hippel-Lindau disease: Genetic, clinical, and imaging features // *Radiology.* – 1995. – № 194. – P. 629–42.
- Corcos O., Couvelard A., Giraud S. et al. Endocrine pancreatic tumors in von Hippel-Lindau disease: clinical, histological, and genetic features // *Pancreas.* – 2008. – № 37(1). – P. 85–93.
- DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U. et al. World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of endocrine organs // IARC Press, Lyon. – 2004.
- Eisenhofer G., Walther M.M., Huynh T.T. et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes // *JCEM.* – 2001. – № 86. – P. 1999–2008.
- Filling-Katz M.R., Choyke P.L., Oldfield E. et al. Central nervous system involvement in von Hippel-Lindau disease // *Neurology.* – 1991. – № 41. – P. 41–46.
- Gross D., Avishai N., Meiner V. et al. Familial pheochromocytoma associated with a novel mutation in the von Hippel-Lindau gene // *JCEM.* – 1996. – № 81. – P. 147–49.
- Hough M.T., Stephens D.H., Johnson C.D. et al. Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease: prevalence, clinical significance, and CT findings // *Am J Roentgenol.* – 1994. – № 162. – P. 1091–94.
- Koch C.A., Mauro D., Walther M.M. et al. Pheochromocytomas in VHL disease: distinct histopathologic phenotype compared to pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2 // *Endocrine Pathol.* – 2002. – № 13(1). – P. 17–27.
- Latif F., Tory K., Gnarr J. et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene // *Science.* – 1993. – № 260. – P. 1317–20.
- Lubensky I.A., Pack S.D., Ault D. et al. Multiple neuroendocrine tumors of the pancreas in von Hippel-Lindau disease patients // *Am J Pathol.* – 1998. – № 153. – P. 223–31.
- Maher E.R., Iselius L., Yates J.R. et al. von Hippel-Lindau disease: a genetic study // *J Med Genet.* – 1991. – № 28. – P. 443–47.
- Marcos H.B., Libutti S.K., Alexander H.R. et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas in von Hippel-Lindau disease: spectrum of appearances at CT and MR imaging with histopathologic comparison // *Radiology.* – 2002. – № 225. – P. 751–58.
- Neumann H.P., Berger D.P., Sigmund G. et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease // *N Engl J Med.* – 1993. – № 329. – P. 1531–38.
- Pacak K., Chrousos G.P., Koch C.A. et al. Pheochromocytoma: progress in diagnosis, therapy, and genetics. In *Adrenal Disorders*. A. Margioris & G.P. Chrousos, Eds.: 379–413. Humana Press. New York, NY. – 2001.
- Wanebo J.E., Lonser R.R., Glenn G.M. et al. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease // *J Neurosurg.* – 2003. – № 98. – P. 82–94.
- Weise M., Merke D.P., Pacak K. et al. Utility of plasma free metanephrines for detecting childhood pheochromocytoma // *JCEM.* – 2002. – № 87. – P. 1955–60.

Ершова Е.В.	научный сотрудник отделения терапии с группой ожирения ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва E-mail: Yu99pol06@rambler.ru
Юкина М.Ю.	научный сотрудник отделения терапии с группой ожирения ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва E-mail: Kuronova@yandex.ru
Трошина Е.А.	д.м.н., проф., зав. отделением терапии с группой ожирения ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва E-mail: Troshina@inbox.ru.
Бельцевич Д.Г.	д.м.н., главный научный сотрудник отделения хирургии ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва E-mail: Beltsevich@rambler.ru
Мустафаева Э.З.	клинический ординатор отделения терапии с группой ожирения ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва E-mail: Pumbal@yandex.ru