

И.И. Ларина\*, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина, А.А. Рослякова,  
Д.Г. Бельцевич, Л.С. Селиванова, М.Ю. Юкина, Л.В. Никанкина,  
Н.М. Малышева, А.Н. Тюльпаков, Л.Д. Ковалевич

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России,  
Москва, Россия

## СИНДРОМ ФОН ГИППЕЛЯ-ЛИНДАУ: ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

I.I. Larina\*, N.M. Platonova, E.A. Troshina, A.A. Roslyakova,  
D.G. Belzevich, L.S. Selivanova, M.Yu. Ukina, L.V. Nikankina,  
N.M. Malysheva, A.N. Tyulpakov, L.D. Kovalevich

Endocrinology research centre, Moscow, Russia

## VON HIPPEL-LINDAU SYNDROME: ASPECTS OF TREATMENT AND MANAGEMENT. CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

### Резюме

Неуклонно растущий интерес к изучению генетических аспектов эндокринных заболеваний обусловлен не столько поиском новых патологий, сколько стремлением разработать методы ранней диагностики, а также необходимостью подбора оптимального алгоритма лечения и наблюдения пациентов. Хотя 20% пациентов с синдромом фон Гиппеля-Линдау и не имеют семейного анамнеза заболевания, в рамках данной патологии наследственная предрасположенность более закономерна и сопряжена с определёнными фенотипическими проявлениями. Несмотря на неагрессивное течение, относительная непредсказуемость манифестации компонентов синдрома и отсутствие регулярного динамического контроля могут повысить риск осложнений хирургического лечения и стать причиной инвалидизации в раннем возрасте. Представленный клинический случай отражает необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению пациента с синдромом фон Гиппеля-Линдау. Персональные медицинские данные публикуются с письменного согласия пациента.

**Ключевые слова:** *факоматоз, синдром фон Гиппеля-Линдау, феохромоцитома, гемангиобластома, VHL*

**Для цитирования:** Ларина И.И., Платонова Н.М., Трошина Е.А. и др. СИНДРОМ ФОН ГИППЕЛЯ-ЛИНДАУ: ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(3): 165-171. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-165-171

### Abstract

The steadily growing interest in studying of endocrine genetics is driven not only by the search for new pathologies but also by the most pressing need to develop methods for early diagnosis, treatment and management of patients. Though 20% of all the patients with von Hippel-Lindau syndrome do not have a family history of the disease; a genetic basis is a natural characteristic of the disease and determinates a phenotype. Despite the non-aggressive course, in general, a relative unpredictability of the syndrome signs onset and the lack of regular monitoring can increase the risk of surgery complications and cause a disability at a young age. The presented clinical case shows the need for a multidisciplinary approach to management of the patients with von Hippel-Lindau syndrome.

**Key words:** *facomatosis, Von Hippel-Lindau syndrome, pheochromocytoma, hemangioblastoma, VHL*

**For citation:** Larina I.I., Platonova N.M., Troshina E.A. et al. VON HIPPEL-LINDAU SYNDROME: ASPECTS OF TREATMENT AND MANAGEMENT. CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(3): 165-171. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-165-171

DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-165-171

\*Контакты/Contacts. E-mail: irina.larina1993@mail.ru

Anti-VEGF — ингибиторы факторов роста эндотелия сосудов, VHL-синдром, VHL — синдром фон Гиппеля-Линдау, КТ-компьютерная томография, МИБГ — 123I-МИБГ, метайодбензилгуанидин, МРТ-магнитно-резонансная томография, ПКР — почечно-клеточный рак, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, РФП — радиофармпрепарат, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФГБУ НМИЦЭ — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, ЦНС — центральная нервная система

## Актуальность

Синдром фон Гиппеля-Линдау представляет собой факоматоз с аутосомно-доминантным типом наследования, проявляющийся формированием ангиоматозных, ангиоретикулематозных и кистозных образований сетчатки глаз, центральной нервной системы и внутренних органов. В основе патогенеза лежит мутация в участке *3p25-26*, где локализован ген-супрессор опухолевого роста *VHL*. Продукт мутировавшего гена приводит к сверхрегулированию генов, индуцирующих системную гипоксию, ускоряющих ангиогенез, иницирующих аномальный рост капилляров и формирование мультисистемных новообразований, обладающих доброкачественным и, реже, злокачественным потенциалом [1]. В зависимости от клинических проявлений в рамках VHL-синдрома выделяются два фенотипа: тип 1 протекает без феохромоцитомы, включает в себя ангиомы (сосудистые опухоли) сетчатки глаза, гемангиобластомы, почечно-клеточный рак (ПКР), панкреатические, почечные и селезёночные кисты, солидные панкреатические опухоли, реже аденокарциномы, цистаденомы эпидидимуса и опухоль эндолимфатического мешочка; тип 2 — с феохромоцитомой, подразделяется на подтипы: 2А — с низким риском рака почки, 2В — с высоким риском рака почки, 2С — представлен только феохромоцитомой [2-4]. Благодаря успехам генетического тестирования, верификация мутаций стала доступной, вследствие чего обеспечивается своевременная диагностика и медицинское вмешательство, предупреждающие инвалидизацию и смерть в молодом возрасте от VHL-синдрома. Однако последующее ведение пациента требует мультидисциплинарного подхода в целях активного мониторинга компонентов заболевания и выявления «спящих» опухолей, потенциально обладающих агрессивным ресурсом (метастазирование, компрессионный синдром). В данной статье мы приводим описание клинического случая пациента с синдромом фон Гиппеля-Линдау 2 типа, демонстрирующего сложность динамического ведения пациента с данной патологией, несмотря на классическую закономерность эволюции его составляющих.

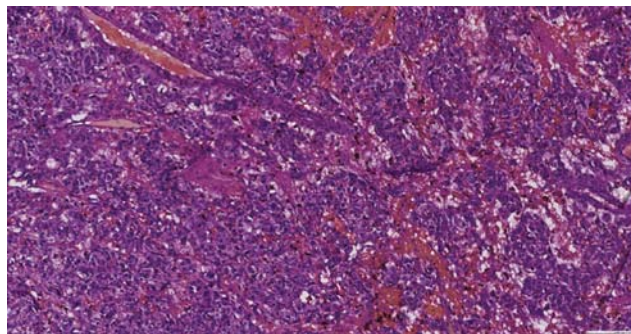
## Описание клинического случая

Пациент Б., 25 лет впервые поступил в отдел терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в мае 2017 года

с жалобами на боли в сердце, ощущение сердцебиения, слабость, тошноту, рвоту, снижение аппетита до отвращения к пище, ухудшение сна. Из анамнеза известно, что с 2005 года (с возраста 14 лет) отмечал эпизодическое повышение артериального давления до 160/100 мм рт.ст., сердцебиения, в связи с чем осенью 2006 года был госпитализирован в отделение детской эндокринологии ЭНЦ РАМН для исключения эндокринной причины гипертензии. При расспросе пациента и родственников выяснено, что у бабушки (матери отца) в 1968г (в возрасте 24 лет) диагностирована двусторонняя феохромоцитома надпочечников с метастазированием (по поводу которого проводилась рентгенотерапия без положительного эффекта, оперативное лечение), в 1984г — параплегия нижних конечностей (при МРТ — множественные образования спинного мозга). В 1996г отец пациента оперирован по поводу двусторонней феохромоцитомы надпочечников, а в 2005г с появлением неврологической симптоматики (боли, парестезии) в нижних конечностях при дообследовании выявлены гемангиобластомы спинного мозга (впоследствии манифестирующие развитием стойкого тетрапареза), по данным генетического исследования — мутация *Trp157Ile* в экзоне 3 гена *VHL*. Учитывая отягощенный наследственный анамнез с последовательными проявлениями множественного опухолевого роста и сердечно-сосудистых событий, в целях генетической верификации заболевания методом полимеразной цепной реакции и последующего секвенирования по Сэнгеру был проведен анализ нуклеотидной последовательности экзона 3 гена *VHL*: выявлена гетерозиготная мутация *Trp157Ile* в экзоне 3 гена, подтверждающая наличие у пациента вышеупомянутого синдрома. Наряду с этим по результатам комплексного обследования диагностировано образование правого надпочечника размерами 1,5×1,4×1,1 см, с преимущественно характерным для синдрома фон Гиппеля-Линдау норадреналиновым типом секреции: повышение норметанефрина — 673 мкг/сут (при норме 35-445 мкг/сут), при нормальном уровне метанефрина 167 мкг/сут (норма 25-312 мкг/сут). Для исключения вненадпочечникового расположения параганглиомы была проведена скintiграфия с 123 I-MIBG по результатам которой очаг аномального накопления РФП отмечался только в правой супраренальной области. При УЗИ, МРТ органов брюшной полости и почек, а также скintiграфии, левый надпочечник был интактен. При офтальмологическом осмотре выявлены: ангиоматозный узел в нижне-наружном квадранте сетчатки левого глаза, ангиоматозный узел в нижне-наружном квадранте и зоне экватора сетчатки право-

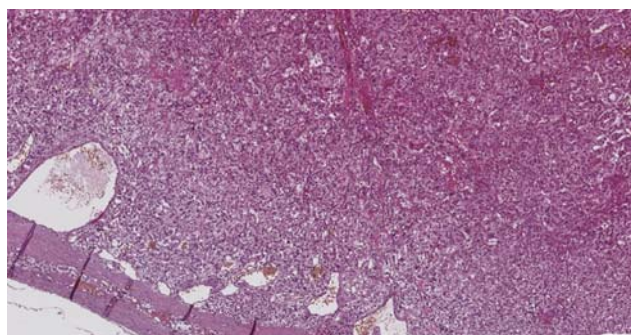
го глаза, в связи с чем пациенту был проведен сеанс лазерной фотокоагуляции. Данных МРТ мозга не представлено. Таким образом, на основании клинической картины, результатов генетического и лабораторно-инструментального исследований окончательный клинический диагноз был сформулирован следующим образом: синдром фон Гиппеля-Линдау. Феохромоцитомы сетчатки обоих глаз. После предоперационной подготовки доксазолином в дозе 8 мг/сутки с достижением стабильных показателей гемодинамики (АД в пределах 120/70-80 мм рт.ст.) 08.04.2007 в хирургическом отделении ФГБУ НМИЦЭ пациенту была выполнена правосторонняя лапароскопическая адреналэктомия с опухолью, без формирования надпочечниковой недостаточности впоследствии. После выписки пациент продолжил наблюдаться в клинике микрохирургии глаза им. С.Н. Федорова, где неоднократно проводилась лазерокоагуляция сетчатки по поводу новообразованных гемангиобластом (без субъективного ухудшения зрения). В 2008г при проведении МРТ головного и спинного мозга выявлены очаговые образования мозжечка, шейного, грудного отделов спинного мозга, по поводу чего в Германии получил 2 сеанса Cyberknife в 2008г и в 2013г. С 2014 года впервые отметил появление эпизодов сердцебиения, повышенную потливость. При проведении МРТ органов брюшной полости выявлено образование левого надпочечника размерами 2,7×2,3×2,5 см с характерным для феохромоцитомы гиперинтенсивным на Т2-взвешенных изображениях сигналом (по отношению к ткани надпочечника); при гормональном исследовании подтверждена гиперсекреция метилированных катехоламинов в суточной моче, в связи с чем в апреле 2015г в хирургическом отделении пациенту была выполнена левосторонняя адреналэктомия. При гистологическом исследовании препаратов надпочечников от 2007г и от 2015г выявлена аналогичная картина: ткань надпочечников с гиперплазией и узловатой перестройкой коркового слоя. В мозговом слое надпочечников обнаружена опухоль из крупных полиморфных клеток с гиперхромными ядрами и ядерными включениями со смешанным характером роста: альвеолярным, образующим, в основном, крупные гнезда, переходящим в диффузный, без признаков прорастания капсулы. В центральных отделах опухоли определялись кровоизлияния (рис. 1-3).

Выполнено иммуногистохимическое исследование на срезах с парафиновых блоков в автоматическом режиме в иммуноштейнере Bond max Leica с антителами к хромогранину А, синаптофизину, S100, Ki-67. По его результатам подтверждена диффузная позитивная реакция с антителами против хромогранина А и синаптофизина (рис. 4), что доказывает нейроэндокринную природу образований; отрицательная реакция с маркерами коркового слоя надпочечника: белками меланом А и альфа-ингибином; отмечена позитивная реакция с антителами против S-100



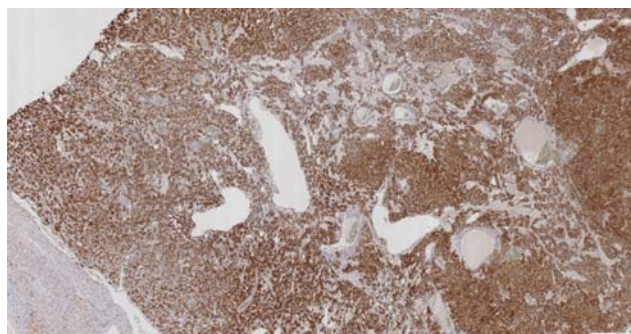
**Рисунок 1.** Микропрепарат. Феохромоцитомы правого надпочечника. Окраска гематоксилином и эозином, ×100

**Figure 1.** Pheochromocytoma of the right adrenal gland. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification 100×



**Рисунок 2.** Микропрепарат. Феохромоцитомы левого надпочечника. Окраска гематоксилином и эозином, ×100.

**Figure 2.** Pheochromocytoma of the left adrenal gland. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification 100×

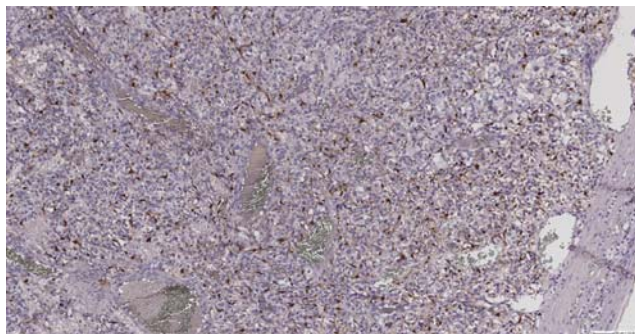


**Рисунок 3.** Позитивная реакция опухолевых клеток с синаптофизинном ×100.

**Figure 3.** Positive reaction of tumor cells with synaptophysin. Magnification 100×

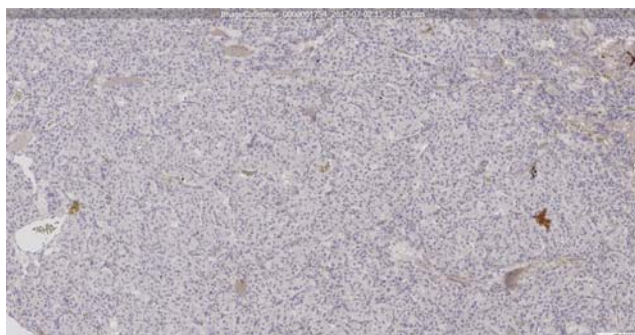
(рис.5), однако индекс пролиферации Ki-67 составил менее 1 %, что в сумме прямо указывает на низкий злокачественный потенциал обеих опухолей.

В послеоперационном периоде была назначена заместительная терапия надпочечниковой недостаточности гидрокортизоном 60 мг/сутки. После выписки, по месту жительства пациент самостоятельно



**Рисунок 4.** Позитивная реакция sustentоцитов с S100,  $\times 100$ .

**Figure 4.** Positive reaction sustentacular cells with anti-S100 antibodies. Magnification 100 $\times$



**Рисунок 5.** Отсутствие реакции с антителами против Ki67 (индекс пролиферации)  $\times 100$ .

**Figure 5.** No reaction with antibodies against the Ki-67 protein (cellular marker for proliferation). Magnification 100 $\times$

корректировал дозу препарата, к врачу не обращался. С ноября 2016г возвращение приступов сердцебиения и потливости, сохраняющиеся несмотря на увеличение дозы гидрокортизона. С апреля 2017г присоединились боли в сердце сжимающего характера, по поводу чего кардиологом по месту жительства назначен калия + магния аспарагинат 4 таблетки в сутки — субъективно отмечал положительную динамику в виде стихания болей. В мае 2017г с жалобами на боли в сердце, выраженную слабость, тошноту, рвоту, отвращение к пище, сердцебиение до 130/минуту на фоне приема 60 мг гидрокортизона в сутки пациент обратился на амбулаторный прием в КДО ФГБУ НМИЦЭ. Суммируя клинические проявления и данные представленных анализов (гиперкалиемия до 5,2 ммоль/л (3,5-5,1), гипонатриемия 134 ммоль/л (136-145)), состояние пациента было расценено как выраженная декомпенсация надпочечниковой недостаточности, в связи с чем он был госпитализирован в отдел терапевтической эндокринологии. При осмотре рост и вес пациента составил 184 см и 82 кг соответственно, отмечались явные клинические признаки надпочечниковой недостаточности: выраженная слабость, тошнота, артериальное давление снижено до 90/60 мм рт.ст., тахикардия 100 уд/минуту, поло-

жительная динамика по самочувствию при введении 100 мг гидрокортизона в инъекционной форме. Учитывая двустороннюю адреналэктомию в анамнезе, типичный водно-электролитный дисбаланс (гиперкалиемия в сочетании с гипонатриемией), повышение ренина более 500 мкМЕ/мл (2,8-39,9) и снижение альдостерона до 26,9 пмоль/л (54,5-57,0), состояние пациента было расценено как тяжелое, вызванное минералокортикоидной недостаточностью. На фоне терапии флуоидокортизоном 0,1 мг с коррекцией дозы гидрокортизона до 30 мг/сутки было достигнуто состояние компенсации первичной надпочечниковой недостаточности. Учитывая генетически подтвержденный синдром фон Гиппеля-Линдау, дальнейший план обследования составлен с акцентом на динамический контроль за состоянием органов-мишеней. В суточной моче уровни метаболитов катехоламинов сохранялись в пределах нормы: норметанефрин 435,42 мкг/сут при норме до 445 и метанефрин 82,08 мкг/сут при норме до 312. Однако, принимая во внимание анамнез метастазирующей феохромоцитомы у бабушки, состояние после двусторонней адреналэктомии, уровень норметанефрина на верхней границе нормы расценен как подозрительный в отношении вероятной вненадпочечниковой локализации параганглиом и метастазов. Несмотря на редкую встречаемость вненадпочечниковой локализации феохромоцитомы при VHL-синдроме и результаты гистологических исследований, была выполнена сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -MIBG: данных за рецидив нет. При УЗИ органов брюшной полости и почек без очаговой патологии, при урологическом исследовании выявлены кисты правого яичка и кисты придатка левого яичка. На глазном дне новых гемангиом не обнаружено, старые полностью запустели на фоне лечения. При МРТ головного и спинного мозга — образование левого полушария мозжечка, интрамедуллярные объемные образования шейного отдела без динамики роста; обнаружена умеренно выраженная отрицательная динамика: на уровне Th 6-7 образование 6 $\times$ 5мм, с перифокальным отеком на протяжении 3 см — что, согласно консультации нейрохирурга, требовало МРТ-контроля в динамике через 6 месяцев. По итогам госпитализации 2017г пациент был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по лечению и плану амбулаторного наблюдения. В последующем пациент поступил в отделение повторно через год на динамику с жалобами на эпизодически возникающие приступы учащенного сердцебиения. С учетом повышенного риска формирования опухолей из хромаффинной ткани при обследовании был исключен, в первую очередь, рецидив параганглиомы: в суточной моче норметанефрин 534,13 мкг/сут (до 445), метанефрин 64,532 мкг/сут (до 312). Состояние глазного дна по данным офтальмоскопии сохранялось стабильным: поля зрения на белый цвет сохранены, новых гемангиом не диагностировано. При обследовании поджелудочной железы данных

за наличие объемных образований не получено. При УЗИ органов мошонки сохраняются кисты придатков обоих яичек — справа до 17 мм, слева до 5 мм — без значительной динамики по сравнению с маем 2017г. Отрицательная динамика была верифицирована по результатам МРТ спинного и головного мозга в сравнении с 2017г: на уровне Th 6-7 образование размерами 9×6 мм, с перифокальным отеком на протяжении 6 см (от мая 2017г размеры 6×5мм, с перифокальным отеком на протяжении 3 см); на уровне Th12-L1 определяются три расположенные на небольшом расстоянии друг от друга образования размерами 6 мм, 5 мм и 3 мм, с умеренно выраженным перифокальным отеком (в мае 2017г — на уровне Th12 образования 5 мм, 3 мм и 2 мм, соответственно, с умеренным перифокальным отеком); в левом полушарии мозжечка очаг диаметром 5 мм, с окружающей зоной, гиперинтенсивной на *flair* и T2-взвешенных изображениях размером 8×19 мм (в мае 2017г — очаг диаметром 4 мм, с окружающей зоной, гиперинтенсивной на *flair* и T2-взвешенных изображениях размером 10×19 мм), новый очаг до 2 мм в левой теменной доле, интенсивно накапливающий контрастный препарат, с периферическим отеком. Учитывая прогрессию МРТ-картины, согласно рекомендациям нейрохирурга центра, пациент был направлен в НМИЦ Нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко для решения вопроса о радиохирургическом лечении. Сопутствующей клинической проблемой в данном эпизоде выступило впервые выявленное при УЗИ почек объемное образование правой почки размерами 3,8×3,9 см, в ходе дообследования по МРТ забрюшинного пространства — картина кистозно-солидного объемного образования размерами 44×42×46мм в области нижнего полюса правой почки с признаками кровоизлияния (Bosniak II) при интактной паранефральной клетчатке. Ввиду того, что ПКР в 30% случаев представляет собой часть фенотипических проявлений VHL-синдрома и выступает основной причиной смерти носителей мутантного гена, пациент был проконсультирован онкологом — урологом. По заключению специалиста данный тип кисты по Bosniak имеет злокачественный потенциал с вероятностью не более 20%, в связи с чем было рекомендовано продолжить наблюдение с повторением КТ через 6 месяцев.

## Обсуждение

Генетически запрограммированное формирование у носителей мутации гена *VHL* доброкачественных и злокачественных новообразований на протяжении всей жизни позволяет отметить, что сложности в наблюдении данной когорты пациентов, главным образом, обусловлены полисистемностью поражения с вовлечением ЦНС, висцеральных органов, таких как почки, поджелудочная железа, надпочечники, и органов репродуктивные системы, а также

необходимостью строгого динамического контроля за прогнозируемой манифестацией «молчащих» опухолей широкого спектра локализации. Феохромоцитомы может быть дебютом синдрома VHL, особенно в детском возрасте. В 70 % случаев — это доброкачественные образования надпочечниковой локализации, в 50 % случаев двусторонней топики, обладающие исключительно норадреналиновым типом секреции [5]. Внемареналиновые параанглиомы при синдроме VHL встречаются в 30 % случаев [2]. Особенностью биохимического фенотипа таких опухолей является более выраженная экспрессия тирозинкиназы, индуцирующая более высокие концентрации непрерывно секретируемых катехоламинов. Диагностика проводится с использованием МРТ, КТ с контрастированием, ПЭТ с 6-18F –фтордопамином, <sup>123</sup>I МИБГ-сцинтиграфия. Несмотря на то, что <sup>123</sup>I МИБГ-сцинтиграфия является среди всех функциональных методов «золотым стандартом» для визуализации феохромоцитомы, при VHL относительная нехватка гранул хранения или уменьшенная экспрессия мембранного норадреналина и везикулярных моноаминных транспортеров может приводить к ложноотрицательному результату. Основным методом лечения — хирургический, при условии обязательной предоперационной подготовки альфа-адреноблокаторами [6]. У 60-80 % пациентов клинические проявления синдрома фон Гиппеля-Линдау во многом обусловлены возникновением гемангиобластом в центральной нервной системе — доброкачественных новообразований кровеносных сосудов. Основным диагностическим методом выступает МРТ головного мозга и позвоночника с контрастированием. В нервной ткани рост опухоли, окруженной тонкой оболочкой, провоцирует развитие компрессионного синдрома с экссудацией окружающих структур. Краниоспинальная локализация поражения подлежит хирургическому лечению, но поскольку гемангиобластомы ЦНС характеризуются хаотичным ростом, оно не применяется до появления клинической симптоматики. Стереотаксическая радиохирurgia используется для лечения небольших новообразований ЦНС (диаметром менее 3 см), а также, в неоперабельных случаях [7, 8]. Для верификации гемангиобластомы сетчатки требуется регулярный осмотр глазного дна, поскольку у 5-8 % больных их развитие приводит к слепоте и тяжелым нарушениям зрения. Основным методом лечения является безотлагательная лазерная коагуляция или криотерапия (наиболее эффективна при опухолях диаметром менее 3 мм), витреоретинальная хирургия применяется в случаях отслоения сетчатки. Опухоли, локализующиеся вблизи зрительного нерва, подлежат анти-VEFG-терапии, что помогает уменьшить отек и образование экссудата [9, 10]. При VHL-синдроме типа 1 или 2В формируются доброкачественные кисты печени, кисты почек или ПКР, который проявляется у 45 % пациентов, характеризуется бессимптомным течением и диагностируется

ся с использованием КТ. Причем у 60 % пациентов с VHL к 60 годам манифестирует ПКР и является основной причиной смерти в этой группе пациентов. Метастазирование коррелирует с размером образования, в связи с чем при опухолях более 3 см (стандарт США) / 5 см (стандарт Европы) показано хирургическое лечение [5, 11]. «Золотой стандарт» лечения ПКР — органосохраняющая операция: открытая и лапароскопическая частичная нефрэктомия. В настоящее время наиболее перспективны альтернативные методы — криотерапия и радиочастотная абляция [3, 11]. 12-77% пациентов с синдромом VHL имеют как доброкачественные, так и злокачественные новообразования, включая кисты и, в 7-12 % случаев нейроэндокринные опухоли [12]. Большая часть подобных новообразований относится к медленно растущим. Диагностика проводится с помощью МРТ и эндоскопического ультразвука. При опухоли более 2,8 см и отсутствия метастазов, показано хирургическое лечение. Если опухоль не превышает 2,8 см, необходим динамический контроль [13]. Опухоль эндолимфатического мешка внутреннего уха обнаруживается у 11 % пациентов, являясь доброкачественной, нередко двусторонней и клинически проявляется глухотой, шумом в ушах, головокружениями и нарушением равновесия. Лечение хирургическое [14, 15]. У 25-60 % мужчин при УЗИ визуализируется папиллярная цистаденома придатка яичка, а у женщин опухоль широкой связки матки (описаны единичные случаи). Образования, как правило, являются доброкачественными и не требуют лечения [16]. Около 20 % пациентов с мутацией *de novo* в гене *VHL* не имеют семейного анамнеза, в то время как в преобладающем проценте случаев (до 80%) прослеживается наследственный анамнез, для большинства пациентов открывающий возможности проведения регулярного скрининга [12]. Согласно рекомендациям, ведение больных с подтвержденным VHL-синдромом с раннего возраста (2-5 лет) должно включать ежегодный офтальмологический осмотр, исследование уровня метилированных катехоламинов, с возраста 11 лет — МРТ головного и спинного мозга не реже 2 раз в год и ежегодное УЗИ органов брюшной полости, заменяемое на КТ с 20 лет. При отсутствии проявлений синдрома частота обследований урежается: МРТ мозга каждые 3-5 лет и КТ брюшной полости каждые 2 года [2, 6, 17]. По мере взросления пациентов при планировании ими семьи немаловажное значение обретает генетическое консультирование на этапе предгравидарной подготовки с разъяснением возможных рисков, а также решением вопроса о проведении преимплантационной генетической диагностики [3, 18]. Хирургическое лечение отдельных компонентов синдрома, таких как опухоли поджелудочной железы и почек, требуют совместного послеоперационного наблюдения эндокринологом и хирургом, в целях своевременной оптимальной коррекции возможных осложнений: нарушений углеводного обмена

и вторичного гиперпаратиреоза на фоне почечной недостаточности после резекции почки. Наиболее опасным следствием двусторонней адреналэктомии по поводу феохромоцитомы несомненно является надпочечниковая недостаточность, когда требуется комплексная терапия с включением не только глюко-, но и минералокортикоидов [19].

## Заключение

Представленный клинический случай подтверждает тот факт, что синдром фон Гиппеля-Линдау является тяжелой сочетанной патологией, требующей мультидисциплинарного подхода к обследованию, лечению и наблюдению. Ввиду высокой пенетрантности патологического гена, раннее генетическое обследование и выявление носителей мутации позволяет проводить регулярный скрининг спектра составляющих его патологий для обеспечения своевременной диагностики и лечения.

## Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

## Список литературы/References:

1. Wang Y., Liang G., Tian J., et al. Pedigree analysis, diagnosis and treatment in Von Hippel-Lindau syndrome: A report of three cases. *Oncology Letters*. 2018; 15(4): 4882-4890. doi:10.3892/ol.2018.7957.
2. Ершова Е.В., Юкина М.Ю., Трошина Е.А., и др. Синдром фон Хиппеля-Линдау. Ожирение и метаболизм. 2011; 2(8): 65-68. doi:10.14341/2071-8713-4955. Ershova E.V., Yukina M.Yu., Troshina E.A., et al. Von Hippel-Lindau syndrome. *Obesity and metabolism*. 2011; 2(8): 65-68. doi:10.14341/2071-8713-4955. [In Russian].
3. Varshney N., Kebede A.A., Owusu-Dapaah H., et al. A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome. *J Kidney Cancer VHL*. 2017; 4(3): 20-29. doi:10.15586/jkcvhl.2017.88.
4. Сафронова Ю.В., Глухов Д.В., Струкова С.С., и др. Болезнь фон Хиппеля — Линдау. Поволжский онкологический вестник. 2016; 4(26): 72-75. Safronova Yu.V., Glukhov D.V., Strukova S.S., et al. Hippel-Lindau Disease. *Oncology bulletin of the Volga Region*. 2016; 4(26): 72-75 [In Russian].
5. Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., и др. Феохромоцитома/параганглиома: клинико-генетические аспекты. Проблемы эндокринологии. 2013; 3(59):19-26. doi:10.14341/probl201359319-26. Yukina M.Yu., Troshina E.A., Beltsevich D.G., et al. Pheochromocytoma/paraganglioma: clinical and genetic aspects. *Problems of endocrinology*. 2013; 3(59): 19-26. doi:10.14341/probl201359319-26. [In Russian].
6. Chittiboina P., Lonser R.R. Von Hippel-Lindau disease. *Handbook of clinical neurology*. 2015; 132: 139-56. doi:10.1016/B978-0-444-62702-5.00010-X.

7. Vortmeyer A.O., Alomari A.K. Pathology of the Nervous System in Von Hippel-Lindau Disease. Journal of kidney cancer and VHL. 2015; 2(3): 114-129. doi:10.15586/jkcvhl.2015.35.

8. Lonser R.R., Butman J.A., Huntuon K., et al. Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. Journal of neurosurgery. 2014; 5(120): 1055-62. doi:10.3171/2014.1.JNS131431.

9. Crespigio J., Berbel L.C. L., Dias M.A., et al. Von Hippel-Lindau disease: a single gene, several hereditary tumors. Journal of endocrinological investigation. 2018; 41(1): 21-31. doi: 10.1007/s40618-017-0683-1.

10. 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. American Journal of Ophthalmology. 2003; 136(1): 194—196. doi:10.1016/S0002-9394(03)00101-6

11. Chretien Y., Chauveau D., Richard S., et al. Treatment of von Hippel—Lindau disease with renal involvement. Progrès en urologie: journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie. 1997; 7: 939—947. doi:10.1053/gast.2000.18143.

12. Maher E.R., Neumann H.P., Richard S. Von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. European Journal of Human Genetics. 2011; 19(6): 617-23. doi:10.1038/ejhg.2010.175.

13. Krauss T, Ferrara AM, Links TP et al. Preventive medicine for von Hippel-Lindau disease-associated pancreatic neuroendocrine tumors. Endocr Relat Cancer. 25(9): ERC-18-0100 2018. doi:10.1530/ERC-18-0100.

14. Blansfield J.A., Choyke L., Morita S.Y., et al. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). Surgery. 2007; 142: 814–818. doi:10.1016/j.surg.2007.09.012.

15. Yaghobi J.A., Azadeh P. Von Hippel-Lindau Disease With Multi-Organ Involvement: A Case Report and 8-Year Clinical Course With Follow-Up. The American journal of case reports. 2017; 18: 1220-1224. doi:10.12659/AJCR.907356.

16. Ward TL, Zarrin-Khameh N. Papillary Cystadenoma: An Incidental Finding in Tubal Ligation. Case Rep Obstet Gynecol. 2018; 2018: 7964238. 2018 Apr 23. doi:10.1155/2018/7964238

17. Choyke P.L., Glenn G.M., Walther M.M., et al. von Hippel—Lindau disease: Genetic, clinical, and imaging features. Radiology 1995; 194: 629—642. doi:10.1148/radiology.194.3.7862955

18. Simpson J.L., Carson S.A., Cisneros P. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for heritable neoplasia. Journal of the National Cancer Institute. Monographs. 2005; 34: 87–90. doi:10.1093/jncimonographs/lgi027.

19. Grossman A., Johannsson G., Quinkler M., et al. Therapy of endocrine disease: Perspectives on the management of adrenal insufficiency: clinical insights from across Europe. European journal of endocrinology. 2013;169(6): R165-75. doi:10.1530/EJE-13-0450

Статья получена/Article received 03.04.2019 г.  
Принята к публикации/Adopted for publication  
09.04.2019 г.

Частота выявления различных поражений у пациентов с VHL-синдромом\*

Опухоли при синдроме VHL	Частота выявления, %
Кисты поджелудочной железы	75
Гемангиобластомы ЦНС	44—72
Ангиомы сетчатки	45—60
Карцинома почки	40—70
Поликистоз почек	45
Феохромоцитома	7—26
Папиллярная цистаденома придатка яичка у мужчин и широкой связки у женщин	26
Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы	17
Опухоли внутреннего уха	10

\* — Юркина М.Ю., Тюльпаков А.Н., Трошина Е.А. и др. Болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL-синдром). Проблемы эндокринологии. 2012; 2: 34-41.

171