



КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Краткое сообщение.

УДК 616-006.03

<https://doi.org/10.52560/2713-0118-2022-2-84-93>

Мультимодальный подход в диагностике болезни Гиппеля — Линдау. Клинический случай

Д. С. Стегура*, Р. Н. Коновалов, М. В. Кротенкова, М. В. Древаль,
П. А. Ануфриев, А. Н. Ковалева, Д. Д. Курышев

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Реферат

Болезнь Гиппеля — Линдау является редкой наследственной сочетанной патологией, характеризующейся развитием множества доброкачественных и злокачественных опухолей в центральной нервной системе, почках, поджелудочной железе, надпочечниках, что обуславливает широкий спектр клинических проявлений. Комплексный подход в диагностике с использованием различных методов визуализации, таких как ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, и генетическое исследование являются неотъемлемой частью успешного лечения.

Ключевые слова: болезнь Гиппеля — Линдау, гемангиобластома, магнитно-резонансная томография, мультисрезовая компьютерная томография.

Финансирование исследования и конфликт интересов

Исследование не финансировалось какими-либо источниками. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов. Мнения, изложенные в статье, принадлежат авторам рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE

* **Стегура Диана Сергеевна**, ординатор отделения лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва.

Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

Тел.: +7 (915) 358-75-45. Электронная почта: stegura@neurology.ru

ORCID.org/0000-0002-1395-8264

Stegura Diana Sergeevna, Resident of the Department of Neuroradiology, Research Center of Neurology, Moscow.

Address: 80, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125367, Russia.

Phone number: +7 (915) 358-75-45. E-mail: stegura@neurology.ru

ORCID.org/0000-0002-1395-8264

© Д. С. Стегура, Р. Н. Коновалов, М. В. Кротенкова, М. В. Древаль, А. Н. Ковалева,
Д. Д. Курышев, П. Л. Ануфриев.

(все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

CLINICAL REVIEWS AND SHORT REPORTS

Short reports.

Multimodal Approach in the Diagnosis of Hippel – Lindau Disease. Case Report

D. S. Stegura*, R. N. Konovalov, M. V. Krotenkova, M. V. Dreval',
P. L. Anufriev, A. N. Kovaleva, D. D. Kuryshev

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Hippel-Lindau disease is a rare hereditary combined pathology characterized by development of a variety of benign and malignant tumors in the central nervous system, kidneys, pancreas, adrenal glands, which causes a wide range of clinical manifestations. A comprehensive diagnostic approach using various imaging techniques such as ultrasound, magnetic resonance imaging, computed tomography, and genetic testing is an integral part of successful treatment.

Key words: Hippel-Lindau disease, Hemangioblastoma, Magnetic Resonance Tomography, Multislice Computed Tomography.

Research funding and conflict of interest

The study was not funded by any sources. The authors state that this work, its topic, subject and content do not affect competing interests. The opinions expressed in the article belong to the authors of the manuscript. The authors confirm the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, the preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Актуальность

Болезнь Гиппеля — Линдау — это редкое наследственное прогрессирующее мультисистемное заболевание, относящееся к группе факоматозов, обусловленное активацией ангиогенеза и онкогенеза, характеризующееся развитием доброкачественных и злокачественных опухолей в различных органах [2]. Термин «факоматоз» предложил в 1923 году голландский врач-офтальмолог Jan van der Hoeve (1878–1952). Шведский па-

толог A. Lindau в 1926 году обнаружил, что ангиоматозные узлы в мозжечке являются проявлением общего процесса, для которого характерно наличие множественных опухолеподобных образований в сетчатке, описанных немецким офтальмологом E. von Hippel в 1904 г., и в других органах [1, 4]. К заболеваниям группы факоматозов также относятся: нейрофиброматоз 1-го типа (болезнь Реклингхаузена), нейрофиброматоз 2-го

типа, туберозный склероз (болезнь Бурневилля), синдром Луи-Бар, синдром Штурге — Вебера (энцефалотригеминальный ангиоматоз), синдром Бонне — Дешома — Блана; гипомеланоз Ито, атаксия-телеангиоэктазия, прогрессирующая лицевая гемиатрофия (синдром Парри — Ромберга), синдром недержания пигмента [4].

Заболевание наследуется по ауто-сомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью и вариабельной экспрессией. Ген VHL (ген болезни Гиппеля — Линдау) локализуется на 3-й хромосоме в локусе 3p26-p25 [2]. Ген включает в себя 3 экзона и 642 пары нуклеотидов ДНК. VHL гены могут изменять экспрессию протоонкогенов и рост супрессорных генов во время эмбриогенеза. Полагают, что мутация в хромосоме 3, включая VHL опухолесупрессорный ген, приводит к формированию опухолей в различных органах. Продукт мутировавшего гена приводит к сверхрегуливанию генов, индуцирующих системную гипоксию, ускоряющих ангиогенез, инициирующих аномальный рост капилляров и формирование мультисистемных новообразований, обладающих доброкачественным и, реже, злокачественным потенциалом [2].

В зависимости от клинических проявлений в рамках болезни Гиппеля — Линдау выделяются два фенотипа [3]:

- тип 1 протекает без феохромоцитомы, включает в себя ангиомы (сосудистые опухоли) сетчатки глаза, гемангиобластомы, почечно-клеточный рак, панкреатические, почечные и селезеночные кисты, солидные опухоли поджелудочной железы, реже аденокарциномы, цистаденомы эпидидимиса 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.

В настоящее время к основным проявлениям болезни Гиппеля — Линдау относят:

- гемангиобластома центральной нервной системы (включая гемангиобластому сетчатки);
- опухоли эндолимфатического мешочка [2];
- почечно-клеточная карцинома;
- феохромоцитома, параганглиома и/или опухоль гломуса;
- нейроэндокринное образование и/или множественные кисты поджелудочной железы [2].

Клинические проявления болезни Гиппеля — Линдау можно разделить в зависимости от вовлечения «органов-мишеней»:

Центральная нервная система — гемангиобластомы центральной нервной системы, гемангиобластомы сетчатки, новообразования эндолимфатического мешочка внутреннего уха.

Поражение внутренних органов проявляется развитием почечно-клеточного рака и кист почек, феохромоцитом, нейроэндокринных опухолей и кист поджелудочной железы, цистаденом придатка яичка, широких связок матки [5].

Диагностика особенно сложна при очевидном появлении симптомов болезни de novo без семейного анамнеза. В этих случаях мозаицизм в лейкоцитах периферической крови, не несущих мутации VHL, может привести к ложноотрицательному генетическому тесту. Тщательный сбор анамнеза, клинической картины, мультимодальный подход к лучевой

диагностике и анализу мутаций в других тканях или проявлениях VHL могут выявить наличие VHL в этих случаях [2].

Клинический случай

Пациентка Ш., 55 лет, была госпитализирована в Научный центр неврологии с жалобами на постоянную умеренную диффузную головную боль сжимающего характера, эпизоды несистемного головокружения, шаткость при ходьбе, дисфагию при приеме твердой и жидкой пищи, охриплость голоса. Магнитно-резонансная томография головного мозга проводилась на аппарате Magnetom Verio, Siemens, 3.0 Тл, в следующих последовательностях: T1, T2, T2 FLAIR, DWI, SWI в трех взаимоперпендикулярных плоскостях с толщиной среза 1–5 мм до и после введения гадолиний-содержащего (Gd) контрастного средства. Обследование спинного мозга не проводилось. По данным проведенного МР-исследования в проекции четвертого желудочка определялось многокамерное кистозное образование (рис. 1, а) общими размерами $28 \times 28 \times 21$ мм с наличием небольшого солидного компонента в задних его отделах (рис. 1, а, б),

интенсивно накапливающего контрастный препарат (рис. 1, в), без признаков ограничения диффузии. Микрокровоизлияний в интересующей области по данным режима SWI не выявлено. Боковые и третий желудочки мозга умеренно расширены, сглажены конвекситальные субарахноидальные пространства, выявлялись признаки транзепендимарного выхода ликвора (рис. 1, г).

Ввиду соответствующей локализации, сигнальных характеристик опухоли, типа контрастного усиления был выстроен дифференциальный ряд между гемангиобластомой, образованием головного мозга вторичного характера (метастаз) и пилоцитарной астроцитомой. Однако пилоцитарная астроцитома, или ювенильная пилоцитарная астроцитома, встречается в популяции у более молодых пациентов, средний возраст дебюта, по данным литературы, составляет 9–10 лет, что не соответствует возрасту нашей пациентки. Учитывая эти данные и оставшийся дифференциальный ряд, было принято решение провести мультисрезовую компьютерную томографию органов брюшной полости с введением йодсодержащего контрастного средства,

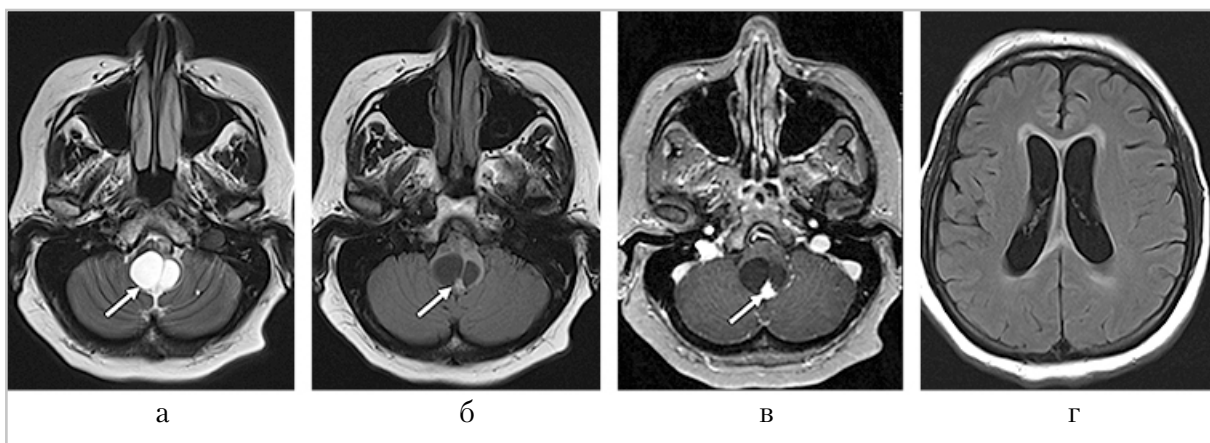


Рис. 1. МРТ головного мозга в режимах T2 (а), FLAIR (б, в), T1 +Gd (г), аксиальная проекция

так как подобное новообразование должно быть интерпретировано в свете других диагностических находок. Мультисрезовая компьютерная томография проводилась на аппарате Siemens, Somatom Definition AS. Были выявлены следующие изменения: в структуре поджелудочной железы, преимущественно в головке и хвосте, визуализировались множественные кистозные образования (рис. 2, а, б) наибольшим диаметром до 8–9 мм, без убедительных признаков накопления контрастного вещества. В медуллярном

веществе обеих почек фокусы пониженной плотности (рис. 2, в, г) диаметром до 9 мм, без признаков контрастного усиления (простые кисты).

Множественные кисты в головке, теле и хвосте поджелудочной железы (а, б — стрелки), единичные кисты в обеих почках (в, г — стрелки).

Ввиду тяжелого некомпенсированного заболевания, которое представляло угрозу жизни в связи с соответствующей локализацией, пациентка была прооперирована, и операционный матери-

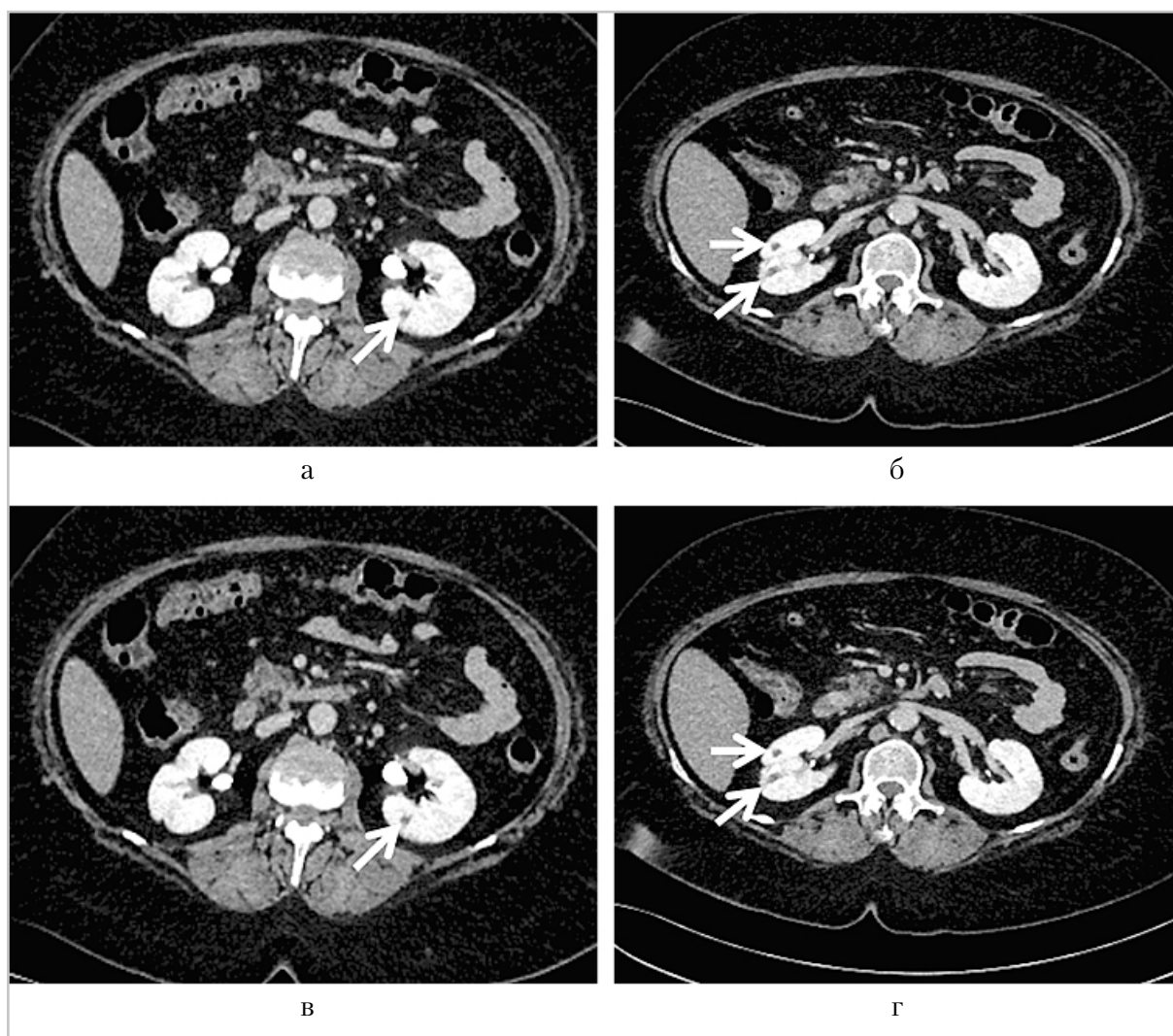


Рис. 2. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с динамическим контрастным усилением, в аксиальной проекции, отсроченная фаза

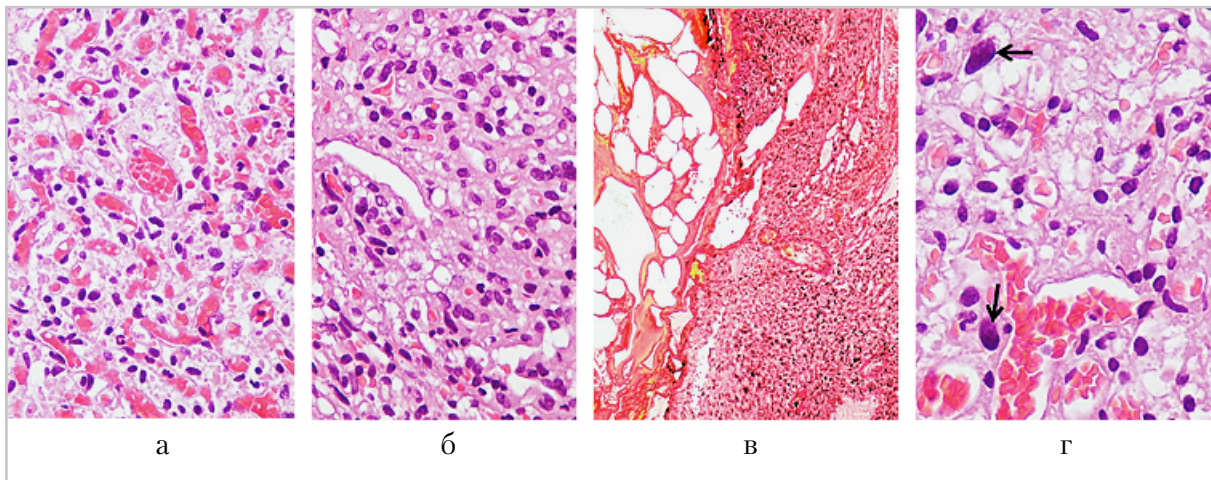


Рис. 3. Гистологическое исследование: *а* — комплекс полнокровных капилляров в опухоли; *б* — скопление стромальных клеток, в том числе с неокрашенной вакуолизированной цитоплазмой, содержащей липиды, *в* — фокус жировой ткани в виде округлых неокрашенных ячеек в левой половине рисунка, в правой половине рисунка — клеточно-сосудистый участок опухоли; *г* — нерезкий ядерный полиморфизм: единичные клетки с увеличенным гиперхромным ядром (*стрелки*) среди типичных клеток опухоли; *а, б* — окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$; *в* — окраска по методу Ван Гизона, увеличение $\times 100$; *г* — окраска по методу Ван Гизона, увеличение $\times 600$

ал направлен на патоморфологическое исследование. При микроскопическом исследовании удаленного объемного образования головного мозга обнаружена гемангиобластома типичного переходного строения — многочисленные растянутые полнокровные капилляры, расположенные вперемешку со стромальными клетками, значительная часть которых имеет вакуолизированную неокрашенную цитоплазму, т. е. содержит липиды (рис. 3). Обязательный липидный компонент данной опухоли был представлен также единичными фокусами жировой ткани (рис. 3, *в*). Повышенная митотическая активность и некрозы отсутствовали, только в отдельных полях зрения отмечался нерезкий ядерный полиморфизм (рис. 3, *г*). «Классификация опухолей центральной нервной системы» ВОЗ 2016 года определяет гемангиобластома как ме-

зенхимальную опухоль низкой степени злокачественности (grade I).

Пациентка была направлена на генетическое консультирование и лабораторное исследование образца периферической крови в Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова. При исследовании ДНК в образце крови пациентки на наличие мутации в гене VHL методом прямого автоматического секвенирования точечных патогенных вариантов и микроделений/вставок не обнаружено. Полученный результат вполне сопоставим с теорией о том, что мозаицизм в лейкоцитах периферической крови, не несущих мутации VHL, может привести к ложноотрицательному генетическому тесту.

Обсуждение

При анализе МСКТ-данных органов брюшной полости была выдвинута ги-

потеза о наличии у пациентки болезни Гиппеля — Линдау, что и было подтверждено данными морфологического исследования операционного материала. Гемангиобластома — мультифокальное образование сосудистого генеза, относится к образованиям I степени злокачественности (новообразования с низкой пролиферативной активностью, медленно растущие и редко распространяющиеся на близлежащие ткани). Данные образования могут быть как спорадическими, так и сопровождать другие патологии, патогномоничные для болезни Гиппеля — Линдау. Гемангиобластомы подразделяются на три типа: солидные, кистозные, смешанные. Представляют собой образования с четкими ровными контурами, отграниченные от окружающих тканей, содержащие кисты и муральные узлы, которые чаще всего прилегают к *ria mater* [6], встречаются в популяции среди молодых пациентов и пациентов средней возрастной группы, являются наиболее частыми опухолями задней черепной ямки. Частота встречаемости среди интракраниальных опухолей 1–2,5 %, среди всех опухолей задней черепной ямки примерно 10 % [6]. Существует некоторая закономерность: у 45 % пациентов с болезнью Гиппеля — Линдау формируется гемангиобластома, у 20 % пациентов с гемангиобластомой есть болезнь Гиппеля — Линдау [6]. Таким образом, проведенный анализ литературы свидетельствует о крайне разнообразных проявлениях болезни Гиппеля — Линдау, в связи с чем представляется возможным выделить несколько типов течения последней. К наиболее часто встречающимся проявлениям, позволяющим клиницистам и рентгенологам заподозрить наличие данной патологии и прибегнуть к медико-генетическим ис-

следованиям, относятся: церебральные гемангиобластомы, карциномы почек, кисты внутренних органов, феохромоцитомы, опухоли поджелудочной железы и внутреннего уха. В приведенном наблюдении имеет место классический случай первого типа болезни Гиппеля — Линдау, основными проявлениями которого явилось сочетание смешанной гемангиобластомы головного мозга, множественных кист поджелудочной железы, обеих почек.

Вывод

Болезнь Гиппеля — Линдау ввиду своей тяжести и сочетанной патологии, высокой пенетрантности гена *VHL* требует мультидисциплинарного подхода к ранней диагностике, своевременному выявлению носителей мутации и дальнейшему регулярному скринингу, а также обследованию, лечению и наблюдению.

Список литературы

1. Бессонова Л. В., Радутная М. Л., Яковлев А. А. и др. Клинический случай: особенности лучевой диагностики в поиске осложнений (после оперативных вмешательств) и выявлении новых новообразований у пациента с болезнью Гиппеля — Линдау в хроническом критическом состоянии // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020. Т. 2. № 3. С. 273–279.
2. Ларина И. И., Платонова Н. М., Трошина Е. А. и др. Особенности лечения и наблюдения. Клинический случай и краткий обзор литературы. Синдром Фон Гиппеля — Линдау: Архив внутренней медицины. 2019; 9(3):165–171.
3. Пинский С. Б., Белобородов В. А. Феохромоцитома/параганглиома в составе

наследственных синдромов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск), 2016. № 8. С.11–18.

4. Юсупова Л. А., Юнусова Е. И., Гараева З. Ш., Мавлютова Г. И. Факоматозы: диагностика, клиника и особенности течения различных форм заболевания // Лечащий врач. 2018. № 5. С. 35–40.
5. Chittiboina P., Lonser R. R. Von Hippel-Lindau disease. Handb Clin Neurol. 2016;132:139–56.
6. Gaillard F., Ibrahim D. Hemangioblastoma (central nervous system). Reference article, Radiopaedia.org (accessed on 19 Nov 2021).

References

1. Bessonova L. V., Radutnaya M. L., Yakovlev A. A. et al. Case report: features of radiation diagnostics in the search for complications (after surgical interventions) and the identification of new neoplasms in a patient with Gippel-Lindau disease in a chronic critical condition // Physical and rehabilitation medicine,

medical rehabilitation. 2020. V. 2. No. 3. P. 273–279 (in Russian).

2. 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).
3. Pinsky S. B., Beloborodov V. A. Pheochromocytoma/Paraganglioma: Problematic For Terminology, Diagnosis And Treatment. Siberian medical university (Irkutsk). 2016. No. 8. P. 11–18 (in Russian).
4. Yusupova L. A., E. I. Yunusova E. I., Garaeva Z. Sh., G. I. Mavlyutova G. I. Phakomatosis: diagnosis, clinical features and peculiarities of different forms of the disease. Lechashhij vrach. 2018. No. 5. P. 35–40 (in Russian).
5. Chittiboina P., Lonser R. R. Von Hippel-Lindau disease. Handb Clin Neurol. 2016;132:139–56.
6. Gaillard F., Ibrahim D. Hemangioblastoma (central nervous system). Reference article, Radiopaedia.org (acces. on 19 Nov 2021).

Сведения об авторах

Стегура Диана Сергеевна, ординатор отделения лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва.

Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

Тел.: +7 (915) 358-75-45. Электронная почта: stegura@neurology.ru

ORCID.org/0000-0002-1395-8264

Вклад автора: разработка концепции — формирование идеи, цели и написание текста.

Stegura Diana Sergeevna, Resident of the Department of Neuroradiology, Research Center of Neurology, Moscow.

Address: 80, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125367, Russia.

Phone number: +7 (915) 358-75-45. E-mail: stegura@neurology.ru

ORCID.org/0000-0002-1395-8264

Author's contribution: concept development — formation of an idea, goals and writing a text.

Коновалов Родион Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва.

Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

Тел.: +7 (495) 490-22-05. Электронная почта: krn_74@mail.ru

ORCID.org/0000-0001-5539-245X

Вклад автора: утверждение окончательного варианта публикации — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Kononov Rodion Nikolaevich, Ph. D. Med., Senior researcher, Department of Neuroradiology Research Center of Neurology, Moscow.

Address: 80, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125367, Russia.

Phone number: +7 (495) 490-22-05. E-mail: krn_74@mail.ru

ORCID.org/0000-0001-5539-245X

Author's contribution: approval of the final version of the publication — taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Кротенкова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, руководитель отделения лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва.

Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

Тел.: +7 (495) 490-22-05. Электронная почта: krotenkova_mrt@mail.ru

ORCID.org/0000-0003-3820-4554

Вклад автора: утверждение окончательного варианта публикации — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Krotenkova Marina Viktorovna, M. D. Med., Head of Department of Neuroradiology, Research Center of Neurology, Moscow.

Address: 80, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125367, Russia.

Phone number: +7 (495) 490-22-05. E-mail: krotenkova_mrt@mail.ru

ORCID.org/0000-0003-3820-4554

Author's contribution: approval of the final version of the publication — taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Древаль Марина Владимировна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва.

Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

Тел.: +7 (495) 490-22-05. Электронная почта: dreval-marina83@yandex.ru

ORCID.org/0000-0002-7554-9052

Вклад автора: утверждение окончательного варианта публикации — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Dreval' Marina Vladimirovna, Ph. D. Med., Researcher, Department of Neuroradiology, Research Center of Neurology, Moscow.

Address: 80, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125367, Russia.

Phone number: +7 (495) 490-22-05. E-mail: dreval-marina83@yandex.ru

ORCID.org/0000-0002-7554-9052

Author's contribution: approval of the final version of the publication — taking responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Ануфриев Павел Лазаревич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейроморфологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва.

Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

Тел.: +7 (495) 490-22-05. Электронная почта: anufriev@neurology.ru

Вклад автора: работа с различными изображениями и подписочными подписями, а также написание текста.

ORCID.org/0000-0002-5327-2275

Anufriev Pavel Lazarevich, Ph. D. Med., Senior researcher, Laboratory of neuromorphology, Research Center of Neurology, Moscow.

Address: 80, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125367, Russia.

Phone number: +7 (495) 490-22-05. E-mail: anufriev@neurology.ru

Author's contribution: work with various images and captions and writing a text.

ORCID.org/0000-0002-5327-2275

Ковалева Анастасия Николаевна, ординатор отделения лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва.

Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

Тел.: +7 (495) 490-22-05. Электронная почта: a.kovaleva@neurology.ru. ORCID.org/0000-0002-5713-5307

Вклад автора: участие в сборе материала.

Kovaleva Anastasiya Nikolaevna, Resident of the Department of Neuroradiology, Research Center of Neurology, Moscow.
Address: 80, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125367, Russia.
Phone number: +7 (495) 490-22-05. E-mail: a.kovaleva@neurology.ru
ORCID.org/0000-0002-5713-5307
Author's contribution: participation in the collection of material.

Курьшев Денис Дмитриевич, ординатор отделения лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва.
Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.
Тел.: +7 (495) 490-22-05. Электронная почта: Denis19964@gmail.com
ORCID.org/0000-0002-0828-7849
Вклад автора: участие в сборе материала.

Kuryshv Denis Dmitrievich, Resident of the Department of Neuroradiology, Research Center of Neurology, Moscow.
Address: 80, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125367, Russia.
Phone number: +7 (495) 490-22-05. E-mail: Denis19964@gmail.com
ORCID.org/0000-0002-0828-7849
Author's contribution: participation in the collection of material.

Дата поступления статьи в редакцию издания: 29.11.2021 г.
Дата одобрения после рецензирования: 27.12.2021 г.
Дата принятия статьи к публикации: 11.01.2022 г.