

С.А. ЛУКЬЯНОВ¹, С.В. СЕРГИЙКО²

¹Челябинская городская клиническая больница №1

²Южно-Уральский государственный медицинский университет

БОЛЕЗНЬ ГИППЕЛЯ-ЛИНДАУ ТИПА 2С (VHL-СИНДРОМ) В ДВУХ ПОКОЛЕНИЯХ ОДНОЙ СЕМЬИ

Болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL) - аутосомно-доминантно наследуемое заболевание, характеризующееся предрасположенностью к различным опухолям. Обусловлено мутацией 3-й хромосомы на участке 3p25/26, где локализован ген подавления роста опухоли. По клиническому течению заболевание делится на два типа: тип 1 – без развития феохромоцитомы (поражение сетчатки, опухоли головного и спинного мозга, панкреатические, почечные, и селезеночные кисты, солидные панкреатические опухоли), тип 2 – с развитием феохромоцитомы (подразделяется на подтип 2А – с низким риском развития рака почки, 2В – с высоким риском развития рака почки, 2С – развиваются только феохромоцитомы). Приведено собственное наблюдение семьи в двух поколениях с типом 2С VHL-синдрома.

Ключевые слова: феохромоцитома, болезнь фон Гиппеля-Линдау

Лукьянов Сергей Анатольевич - хирург Челябинской городской клинической больницы №1. E-mail: 111ll@mail.ru

Сергийко Сергей Владимирович - д.м.н., заведующий кафедрой общей хирургии Южно-Уральского государственного медицинского университета. E-mail: ssv_1964@mail.ru

S.A. LUKYANOV¹, S.V. SERGIYKO²

¹Chelyabinsk city clinical hospital №1

²South Ural State Medical University, Department of General Surgery

THE DISEASE VON HIPPEL-LINDAU TYPE 2C (VHL SYNDROME) IN TWO GENERATIONS OF ONE FAMILY

The disease von Hippel-Lindau (VHL) is an autosomal dominant inherited disease characterized by predisposition to various cancers. It is caused by a mutation of the 3rd chromosome at the site 3p25/26, where suppression gene of tumor growth is localized. The clinical course of the disease is divided into two types: type 1 - without development of pheochromocytoma (an affection of the retina, tumors of the brain and spinal cord, pancreatic, renal, and splenic cysts, solid pancreatic tumors), type 2 - with the development of pheochromocytoma (subdivided into subtype 2A with a low risk of development of kidney cancer, 2B - high risk of developing kidney cancer, 2C - development of only pheochromocytomas). The paper presents authors' own observation of the family in two generations with type 2C VHL syndrome.

Keywords: pheochromocytoma, disease von Hippel-Lindau

Sergey Lukyanov - surgeon of Chelyabinsk city clinical hospital №1. E-mail: 111ll@mail.ru

Sergey Sergiyko - doctor of Medical Science, Head of the Department of general surgery, South Ural State Medical University. E-mail: ssv_1964@mail.ru

Еще около 10-20 лет назад считалось, что встречаемость наследственных форм феохромоцитом составляет не более 10% [1], а в рамках VHL-синдрома - 1-2% [6]. В настоящее время генетическая предрасположенность при хроматинных опухолях оценивается в разных исследованиях до 40%, где треть приходится на VHL [5]. Наибольший интерес представляет тип 2С, который фенотипически проявляется лишь возникновением хроматином. При этом остается много нерешенных вопросов диагностики, лечения и динамического наблюдения за семьями

с болезнью фон Гиппеля-Линдау. Приводим собственное наблюдение.

Больная К., (43 года). В 1987 г. (в возрасте 16 лет) в центре эндокринной хирургии выполнена адреналэктомия слева по поводу феохромоцитомы, через 8 лет в 1995 году – субтотальная адреналэктомия справа, остаток ткани надпочечника 1,0 г (также по поводу феохромоцитомы). В 2012 году появились жалобы на периодические кратковременные подъемы АД до 160/100 мм рт. ст., неприятные ощущения в области сердца. Подъемы АД сопровождались сердцебиением,

чувством страха. Проведено МСКТ брюшной полости, выявлены КТ-признаки рецидива феохромоцитомы левого надпочечника (23x19x25 мм) и образование головки поджелудочной железы (30x17x33 мм). Уровни метанефрина и норметанефрина в пределах нормальных значений. Незначительно повышен норадреналин мочи – 153 мкг/сутки (норма до 90 мкг/сутки). Данных за гормональную активность опухоли поджелудочной железы не получено. 31.07.2014 в ФГБУ «РНЦХ им. акад. Петровского» пациентке выполнена операция – удаление опухоли забрюшинного пространства справа и энуклеация опухоли головки поджелудочной железы. Гистологическое заключение (опухоль поджелудочной железы) – злокачественное образование с железистыми, солидными, трабекулярными и светлоклеточными структурами, (опухоль забрюшинного пространства) – не исключена злокачественная феохромоцитома.

Для уточнения диагноза проведено иммуногистохимическое исследование.

1. Опухоль поджелудочной железы – выявлена экспрессия следующих маркеров – хромогранин А (+++), синаптофизин (+++), Ki67 (индекс пролиферации) 1,0%, p53 (экспрессия более 90% клеток опухоли). Отрицательная реакция со следующими маркерами: CD10, RCC.

2. Опухоль надпочечника - выявлена экспрессия следующих маркеров – хромогранин А (+++), синаптофизин (+++), CD45, CD20, CD10, Ki67 (индекс пролиферации) менее 1,0%. Отрицательная реакция со следующими маркерами: RCC, p53, CD138, CK AE1/AE3.

С учетом морфологической картины и иммунофенотипа следует больше данных за доброкачественную феохромоцитому левого надпочечника в сочетании с миелолипомой. Опухоль поджелудочной железы с аналогичным гистологическим строением и иммунофенотипом. У больной заподозрено генетическое заболевание. В центре молекулярной генетики (г. Москва) проведено исследование ДНК. Обнаружена мутация Val84Leu в экзоне I в гетерозиготном состоянии. Пациентке установлен диагноз – болезнь Гиппеля-Линдау, тип 2С.

Проведен ретроспективный анализ семейного анамнеза. Выяснилось, что у пациентки К. есть племянник Д., который дважды оперирован по поводу феохромоцитомы. В 1998 году (в возрасте 12 лет) у Д. появилась клиника пароксизмальной артериальной гипертензии с подъемами АД до 220/100 мм рт ст, лабораторно выявлен повышенный уровень катехолами-

нов мочи (адреналин 925 мкг/сутки, норадреналин 485 мкг/сутки). 29.12.1998 в Челябинском областном «центре эндокринной хирургии» выполнена правосторонняя адреналэктомия (опухоль 6x7 см, гистологическое заключение – зрелая феохромоцитома). Пациент выписан из стационара на 28 сутки в удовлетворительном состоянии. Через 5 лет у больного Д. вновь появилась клиника феохромоцитомы с пароксизмальной формой АГ. При обследовании вновь выявлен повышенный уровень катехоламинов мочи (адреналин 698 мкг/сутки, норадреналин 889 мкг/сутки), при проведении КТ обнаружена опухоль левого надпочечника. 21.08.2002 пациент повторно оперирован, резекция левого надпочечника с опухолью 3x4 см (гистологическое заключение – зрелая феохромоцитома). Пациент в настоящее время от обследования в рамках VHL-синдрома отказывается, со слов родственников никаких жалоб не предъявляет.

Пациентка К. имеет двоих детей: сын 14 лет и дочь 25 лет. Дочь жалоб на АГ не предъявляет. У сына в возрасте 12 лет появились периодические кратковременные подъемы АД до 160/100 мм рт. ст., неприятные ощущения в области сердца, подъемы АД сопровождались сердцебиением, чувством страха. Был приступ АГ с потерей сознания. Учитывая семейный анамнез и присутствие артериальной гипертензии, у сына был заподозрен VHL-синдром. 27.02.2015 г. пациент был госпитализирован в Челябинский областной «центр эндокринной хирургии». Проведено МСКТ брюшной полости – обнаружена опухоль левого надпочечника до 1,5 см. Других новообразований в рамках VHL-синдрома не выявлено. Суточный мониторинг АД – средние значения и временные гипертонические индексы АД не увеличены. Вариабельность и среднее пульсовое АД в пределах нормы. Ночное снижение достаточное. ЭхоКГ без патологии. При гормональном обследовании обнаружен повышенный уровень норметанефрина мочи – 427 пг/мл (метанефрин 75 пг/мл). После предоперационной подготовки в течение 7 дней (доксазозин 2 мг на ночь) 04.03.2015 г. выполнена трансректальная минилапаротомия слева, адреналэктомия слева (гистологическое заключение – зрелая феохромоцитома). Послеоперационный период протекал гладко, на 10-е сутки выписан в удовлетворительном состоянии.

Структура типов опухолей, которые развивается в семьях с VHL-синдромом, крайне разнообразна. Как правило, трудно точно предсказать клинический фено-

тип индивидуума на основании лишь их VHL мутации. Тем не менее в отдельных сообщениях улавливается явная связь между клиническим 2С типом заболевания и мутацией в линии Val84Leu [4]. Также считается, что феохромоцитома как часть синдрома VHL имеет исключительно норадреналиновый фенотип [2, 3]. Артериальная гипертензия или отсутствует, или носит постоянный характер без ярко выраженных пароксизмов [2].

В описанной нами семье имела место именно Val84Leu мутация, что предполагает развитие изолированного VHL синдрома с возникновением только феохромоцитом (тип 2С). При гормональном обследовании у больной К. уровни метанефринов были в норме, а у ее племянника отмечалось повышение уровня как адреналина, так и норадреналина. И лишь у сына был норадреналиновый тип гормональной секреции. При этом АГ у всех больных в нашем наблюдении носит исключительно пароксизмальный тип. У двух из трех членов семьи феохромоцитома была двухсторонней. Манифестировало заболевание в возрасте 12-16 лет. По иммуногистохимическому и гистологическому заключению больше данных, что удаленные опухоли носили доброкачественный характер.

Данное наблюдение еще раз подтверждает необходимость тщательного динамического наблюдения за пациентами

с феохромоцитомами. Однако малодоступность генетического скрининга значительно ограничивает возможности по выявлению наследственных форм хромаффинном. В нашем клиническом случае подтверждается корреляция между мутацией Val84Leu и 2С фенотипом болезни фон Гиппеля-Линдау, что улучшает возможности по прогнозированию заболевания как у заболевших лиц в семье, так и у их родственников.

Список литературы

1. Калинин А.П., Казанцева Н.А. Надпочечниковые и вненадпочечниковые феохромоцитомы. – М. 1998. С. 34.
2. Юкина М.Ю., Тюльпаков А.Н., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г. Болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL-синдром) // Проблемы эндокринологии. 2012. №2. С.34-39.
3. Юкина М.Ю. Феохромоцитома/параганглиома: клинико-генетические аспекты / М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина, Д.Г. Бельцевич, А.Н. Тюльпаков, и др. // Проблемы эндокринологии. 2013. Т. 59. № 3. С. 19-26.
4. Abbot M.A., Nathanson K.L., Nightingale S. The von Hippel-Lindau (VHL) germline mutation V84L manifests as early-onset bilateral pheochromocytoma // Am. J. Med. Genet. A. 2006. Apr. 1;140(7). P. 685-90.
5. Chou A., Toon C., Pickett J., Gill A. Von Hippel-Lindau syndrome // Frontiers of hormone research. 2013. Т. 41. P. 30-49.
6. Maher E.R. Von Hippel-Lindau disease: a genetic study // J. Med. Genet. 1991. P. 443-447.