



Конференция «Опухоли ЦНС» - 2018 г.
26 октября 2018 г.
г. Москва



Синдром фон Гиппеля-Линдау Von Hippel–Lindau disease (VHL) Разбор клинического случая

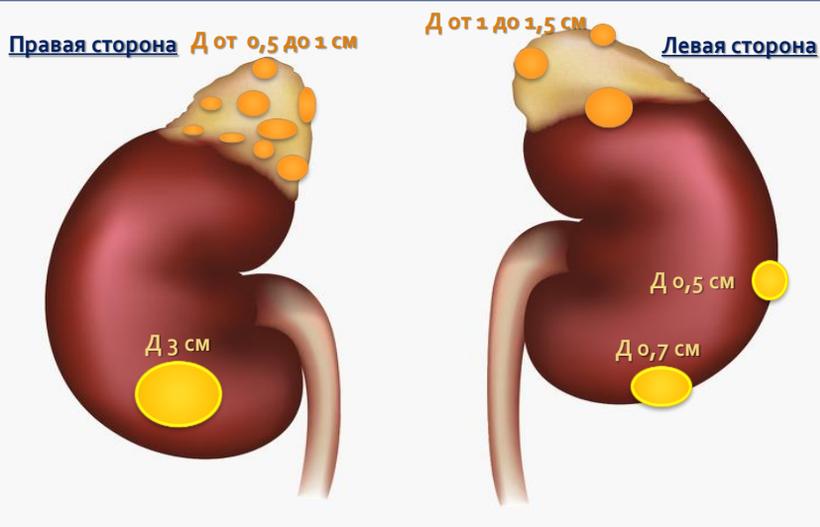
Калинин С. Ю.

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н.
Бурденко» МО РФ

К.м.н. Горбань Н. А. ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ

Молодой мужчина 36 лет

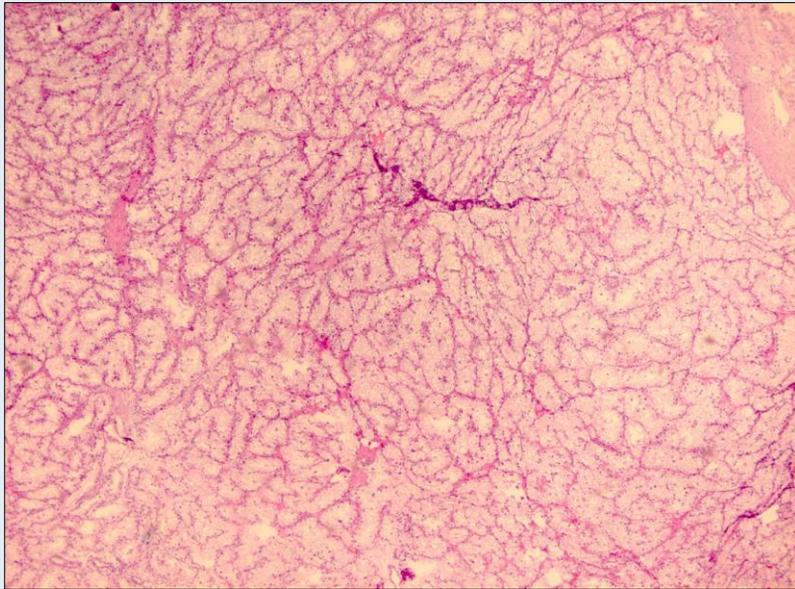
В 2011 г. при плановом обследовании выявлены
первично множественные синхронные опухоли
обеих почек и обоих надпочечников:



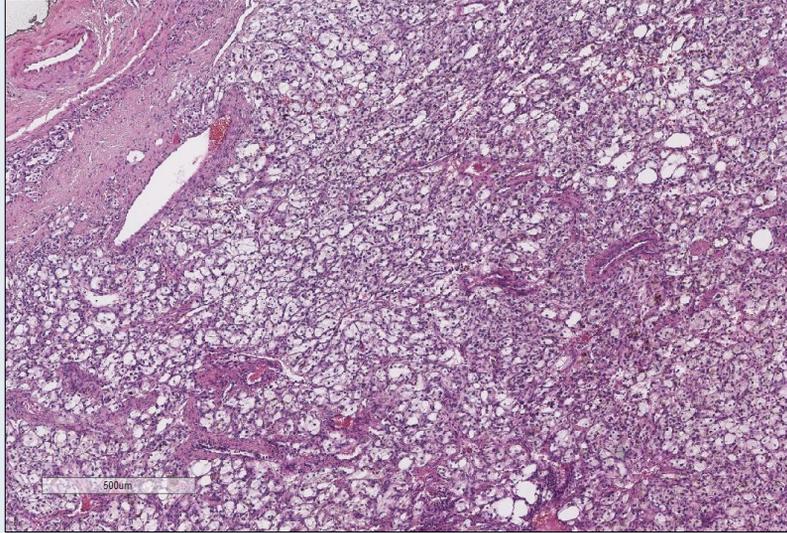
08.2011 г. выполнена:

- Резекция правой почки
- Адреналэктомия справа

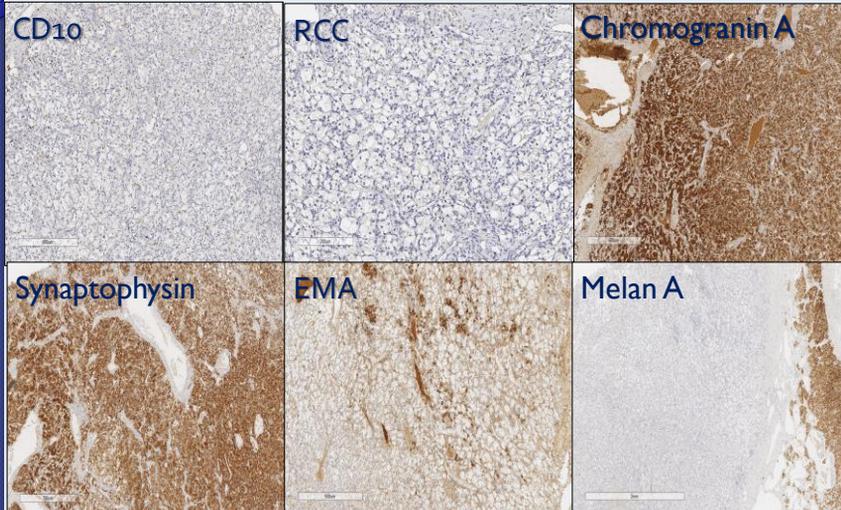
Опухоль правой почки
диаметром 3 см, желтоватого цвета. **ccRCC G2.**



Опухоли правого надпочечника диаметром 0,5 и 0,7 см.



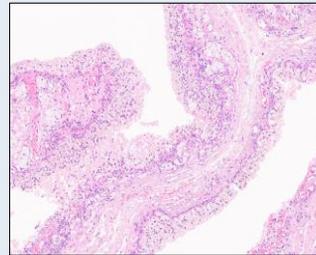
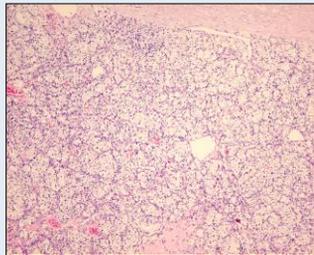
Морфологическая картина и иммунофенотип
опухолей правого надпочечника
соответствует феохромоцитоме.



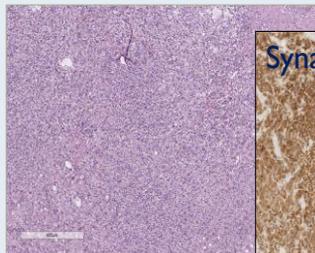
11.2011 г. выполнена:

- Резекция левой почки
- Резекция левого надпочечника

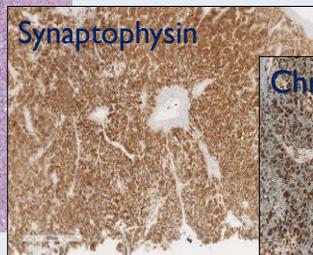
Опухоли левой почки диаметром 0,5 и 0,7 см. ccRCC G2



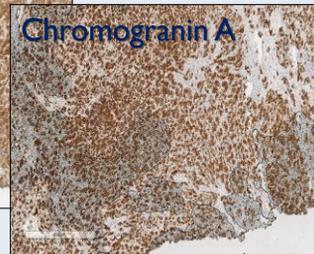
Опухоли левого надпочечника от 1 до 1,5 см. Феохромоцитомы.



Synaptophysin



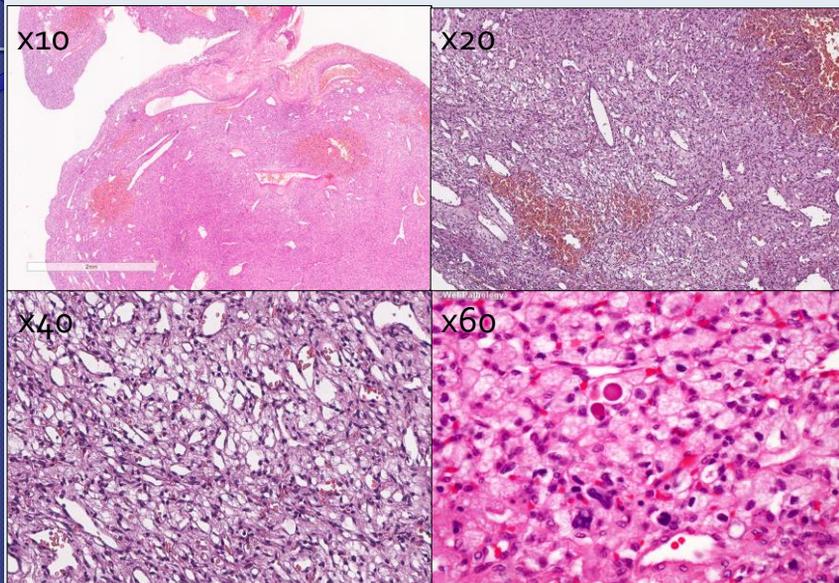
Chromogranin A



2013 г. Пациенту 38 лет

При плановом обследовании выявлено образование спинного мозга на уровне L1-L2 позвонков, неправильной формы, размерами 1,5 x 1,0 x 0,5 см, бурого цвета.

Образование спинного мозга



Определение ВОЗ 2016

- Гемангиобластома (**ICD-O code 9161/1**) – редкая доброкачественная, медленно растущая, мезенхимальная, неменинготелиальная опухоль, обычно встречающаяся в стволе мозга, мозжечке и спинном мозге.
- Гемангиобластома:
 - Спорадическая
 - VHL-ассоциированная

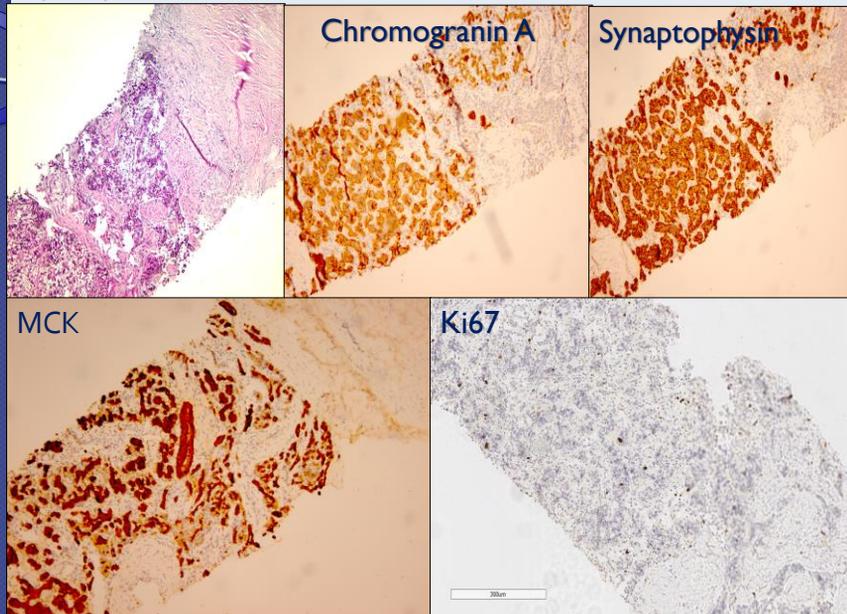
Микроскопическая картина

- Диагностика гемангиобластом как правило не вызывает проблем, представлена двумя двумя компонентами:
 1. Стромально-клеточный компонент. Основным морфологическим признаком являются клетки с большим количеством жиросодержащих вакуолей, ретикулярные клетки и эндотелиоциты.
 2. Сосудистый компонент.
 - Митотические фигуры крайне редки.
 - Клеточный и ретикулярный варианты гемангиобластом представлены преимущественно стромально-клеточного компонентом.

2018 г. пациенту 43 года.

При плановом обследовании выявлено образование головки поджелудочной железы диаметром 2,0 см. Подозрение на mts. Выполнена пункционная биопсия.

Опухоль поджелудочной железы. МТС ccRCC или феохромоцитомы ?

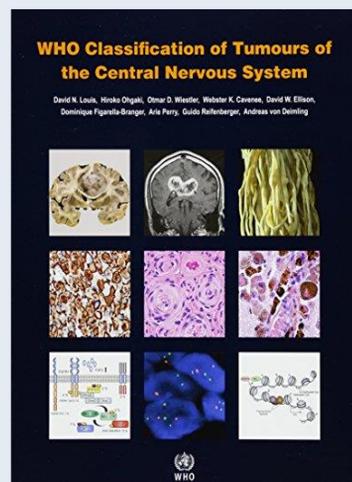


Синдром фон Гиппеля-Линдау

Наличие гемангиобластомы спинного мозга, билатерального поражения почек и надпочечников, а также нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы позволяют клинически установить диагноз болезнь фон Гиппеля-Линдау. Пациент выписан под наблюдение с рекомендацией проведения генетического секвенирования для выявления мутации гена *VHL*.

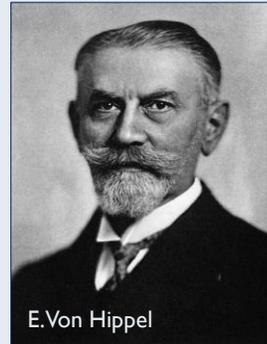
Определение

- Аутосомно-доминантное нарушение, характеризующееся развитием светлоклеточной почечно-клеточной карциномы, капиллярной гемангиобластомы ЦНС и сетчатки, феохромоцитомы, опухолей поджелудочной железы, внутреннего уха и придатков яичка. *VHL* обусловлен мутациями гена зародышевой линии, опухолевого супрессора *VHL*. Опухолевый супрессор белка *VHL* играет ключевую роль в клеточном восприятии кислорода.



Историческая справка.

В 1906 г. Е. фон Гиппель описал пациента с ретиальной ангиомой, а в 1926 г. А. Линдау - пациента с ретиальной ангиомой и гемангиобластом центральной нервной системы. Год спустя А. Линдау обнаружил ассоциацию этих проявлений с почечными и панкреатическими кистами. Синдром **VHL** выявляется приблизительно у 1 из 36 000 человек и обусловлен мутацией в участке 3p25/26, где локализован ген подавления роста опухоли **VHL**. 23% пациентов **не имеют семейного анамнеза заболевания.**



E. Von Hippel



A. Lindau

Функция гена

- Ген-супрессор опухоли **VHL** был открыт в 1993 году. Мутационная инактивация гена **VHL** у больных и членов семьи отвечает за их генетическую восприимчивость к развитию опухолей в различных органах, но механизмы, с помощью которых инактивация или потеря продукта гена-супрессора вызывает неопластическую трансформацию, лишь частично изучены.

Ключевые характеристики спорадической гемангиобластомы и гемангиобластомы ассоциированной с VHL

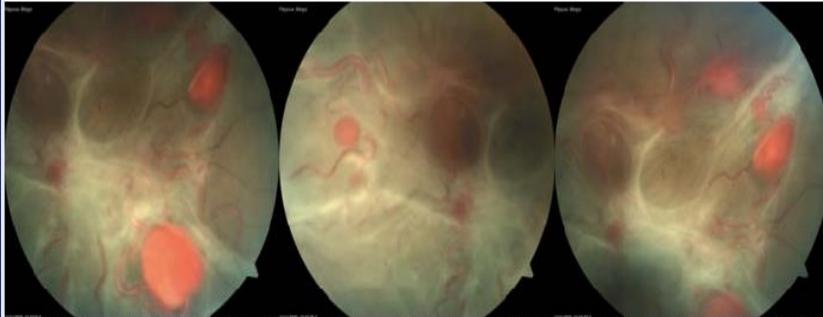
Критерии	Спорадическая ГАБ	VHL-ассоциированная ГАБ
Женщины	41%	56%
Пациенты в возрасте	44 года (7-82)	23 года (7-64)
Интракраниальная	79%	13%
Спинальная	11%	75%
Множественная	5%	65%

Органы мишени при болезни VHL

Орган/ткань	Опухоли	Не неопластические процессы
ЦНС	Гемангиобластома	-
Сетчатка глаза	Гемангиобластома	-
Почка	Светлоклеточный почечно-клеточный рак	Кисты
Надпочечник	Феохромоцитома	-
Поджелудочная железа	Нейроэндокринные опухоли	Кисты
Внутреннее ухо	Опухоль эндолимфатического мешка	-
Придатки яичка	Папиллярная цистаденома	-

Сетчатка глаза. Гемангиобластома появляется раньше, чем рак почки (в среднем, в возрасте 25 лет), таким образом возможна постановка диагноза на ранних стадиях заболевания.

Типичные множественные ангиомы сетчатки в области экватора и в центральной зоне, экссудат на ангиомах и в макулярной зоне, различной формы геморрагии



источник: статья «Туморообразная ретикулярная ангиома (Синдром Гиллеля-Линдау)» О.В. Чудинова, В.М. Хожанян, И.А. Рубарева, И.В. Светличная, ГУ «Курганский областной госпиталь для ветеранов войны», Курган, Россия; ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии МЗ и СР РФ», Санкт-Петербург, Россия (журнал «Офтальмология» №2, 2010)

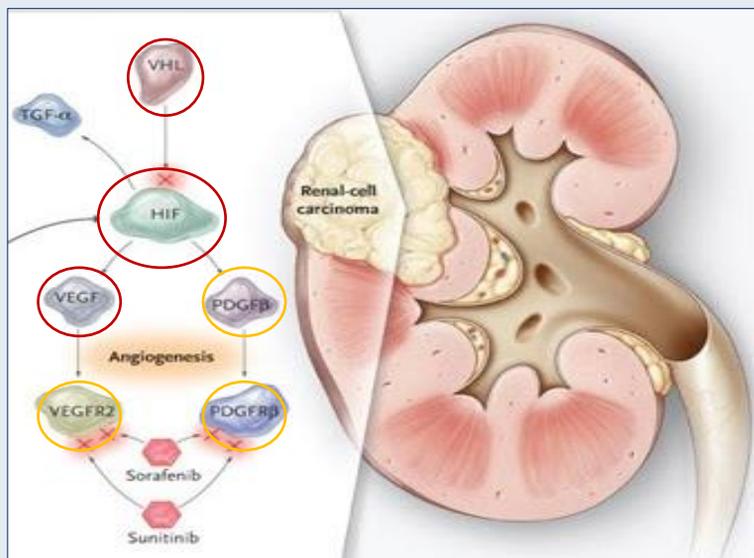
Почки

- Поражения почек, как правило, **мультифокальны и билатеральны, представлены ccRCC.**
- Средний возраст манифестации болезни - 37 (16-67) лет
- для спорадического ccRCC - 61 год.

Надпочечники

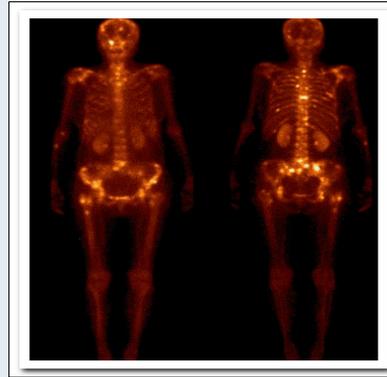
Феохромоцитома может играть основную роль в клиническом проявлении – это симптомы, связанные с течением злокачественной артериальной гипертензией.

HIF₁ A



Причины летальности

- Кровоизлияния при наличие гемангиобластом
- Метастатическое распространение ccRCC



Клиническая классификация VHL-синдрома

Тип	Характерные опухоли	Вид мутации
Тип 1	Гемангиобластомы и ccRCC, редкое присутствие или отсутствие феохромоцитомы.	обусловлен делециями, мутациями с усечением и ошибочными мутациями.
Тип 2A	Гемангиобластомы и феохромоцитомы, реже - ccRCC	обусловлен ошибочными мутациями
Тип 2B	Гемангиобласты, ccRCC и феохромоцитомы.	обусловлен ошибочными мутациями.
Тип 2C	Феохромоцитомы, отсутствие гемангиобластом и RCC	Обусловлен ошибочными мутациями гена VHL, но в отличие от других типов, при нем не выявляется дисрегуляции фактора HIF1.

Генетическая консультация.

- Проводится генетическое секвенирование, путем определения мутаций в гене VHL.
- Генетическая консультация рекомендована:
 - пациентам с гемангиобластомами сетчатки глаза и/или ЦНС,
 - молодым пациентам
 - пациентам с мультифокальными поражениями почек и/или надпочечников

Также является обязательным периодический скрининг пациентов с VHL отягощенным анамнезом, он начинается с ретиноскопии в возрасте 5 лет и проведения МРТ ЦНС и брюшной полости в возрасте 10 лет.

Распознав болезни
скрытого течения,
нам искусный медик
дарит исцеление.

Абу Али Ибн Сина

Спасибо за внимание