

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ / PRACTICAL CASES

УДК 616-006.48-07

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-93-101>

СИНДРОМ ФОН ГИППЕЛЯ–ЛИНДАУ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А. В. Хайриева^{✉*}, Н. В. Тарбаева[✉], Н. Н. Волеводз[✉], Л. Д. Ковалевич[✉], К. А. Комшилова[✉], Н. М. Платонова[✉],
Н. В. Латкина[✉], Н. С. Кузнецов[✉], В. Ю. Калашников[✉], Н. Г. Мокрышева[✉]

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

В основе изучения генетических аспектов заболеваний органов эндокринной системы лежит стремление разработать методы ранней диагностики, лечения и наблюдения пациентов. Синдром фон Гиппеля–Линдау является генетически детерминированным заболеванием, характеризующимся поражением различных органов и систем. В статье приведен клинический случай лечения пациента с отслойкой сетчатки, который впервые поступил в хирургическое отделение ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на сухость во рту, общую слабость. При дальнейшем обследовании обнаружены патологические изменения надпочечников, почек, головного мозга, поджелудочной железы, селезенки, спинного мозга. Представленный клинический случай демонстрирует необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с синдромом фон Гиппеля–Линдау.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром фон Гиппеля–Линдау, феохромоцитома, гемангиобластома

*Для корреспонденции: Хайриева Ангелина Владимировна, e-mail: komarito@mail.ru

Для цитирования: Хайриева А.В., Тарбаева Н.В., Волеводз Н.Н., Ковалевич Л.Д., Комшилова К.А., Платонова Н.М., Латкина Н.В., Кузнецов Н.С., Калашников В.Ю., Мокрышева Н.Г. Синдром фон Гиппеля–Линдау: клинический случай // *Лучевая диагностика и терапия*. 2023. Т. 14, № 2. С. 93–101, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-93-101>

VON HIPPEL-LINDAU SYNDROME: A CLINICAL CASE

Angelina V. Hajrieva^{✉*}, Natal'ja V. Tarbaeva[✉], Natal'ja N. Volevodz[✉], Liliya D. Kovalevich[✉],
Ksenija A. Komshilova[✉], Nadezhda M. Platonova[✉], Nonna V. Latkina[✉], Nikolaj S. Kuznecov[✉],
Victor Yu. Kalashnikov[✉], Natalia G. Mokrysheva[✉]

Endocrinology research center of the Russian Federation, Moscow, Russia

The study of the genetic aspects of endocrine diseases is based on the aspiration to develop the methods of early diagnosis, treatment and observation of patients. Von Hippel-Lindau syndrome is genetically determined disease characterized by damage of various organs and systems. The article presents a clinical case of treatment of a patient with retinal detachment who was first admitted to the surgical department of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Endocrinology» of the Ministry of Health of Russia with complaints of dry mouth, general weakness. Further examination, revealed pathological changes in the adrenal glands, kidneys, brain, pancreas, spleen, spinal cord. The presented clinical case demonstrates the need for a multidisciplinary approach to the management of patients with von Hippel-Lindau syndrome.

KEYWORDS: von Hippel-Lindau syndrome, pheochromocytoma, hemangioblastoma

*For corresponding: Angelina V. Khairieva, e-mail: komarito@mail.ru

For citation: Hajrieva A.V., Tarbaeva N.V., Volevodz N.N., Kovalevich L.D., Komshilova K.A., Platonova N.M., Latkina N.V., Kuznecov N.S., Kalashnikov V.Yu. Von Hippel-Lindau syndrome: a clinical case // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2023. Vol. 14, No. 2. P. 93–101, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-2-93-101>

Введение. Болезнь фон Гиппеля–Линдау является наследственным опухолевым синдромом, предполагающим развитие различных доброкачественных и злокачественных новообразований (гемангиобластомы центральной нервной системы и сетчатки глаза, опухоли внутреннего уха, карциномы и кисты почек, феохромоцитомы, нейроэндокринные опухоли и кисты поджелудочной железы, цистаденомы придатка яичка у мужчин и широкой связки матки у женщин). Этот синдром выявляется приблизительно у 1 из 36 000 человек [1]. 23% пациентов не имеют семейного анамнеза заболевания [2].

Благодаря успехам генетического тестирования верификация мутаций стала доступной, вследствие чего обеспечиваются своевременная диагностика и медицинское вмешательство, предупреждающие инвалидизацию и смерть в молодом возрасте. Однако последующее ведение пациента требует мультидисциплинарного подхода в целях активного мониторинга компонентов заболевания и выявления «спящих» опухолей, потенциально обладающих агрессивным ресурсом. В настоящей статье мы приводим описание клинического случая пациента с синдромом фон Гиппеля–Линдау, демонстрирующего сложность динамического ведения больного с данной патологией, несмотря на клиническую закономерность эволюции его составляющих.

Клинический случай. Пациент С., 50 лет в январе 2020 г. впервые поступил в хирургическое отделение ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с жалобами на сухость во рту, общую слабость. Пациент считает себя больным с 1995 г., когда после травмы ослеп на левый глаз (отслойка сетчатки), диагностирован гемангиоматоз сетчатки. В 1998 г. диагностирована болезнь фон Гиппеля–Линдау. В 2011 г. — отслойка сетчатки на правом глазу, у дочери клинически подтвержден синдром фон Гиппеля–Линдау (данные не представлены). Проводилось генетическое исследование (данные не предоставлены). В 2012 г. при проведении УЗИ брюшной полости выявлены образования надпочечников, поджелудочной железы. В 2014 г. проведено КТ головного мозга (данных, свидетельствующих о наличии объемных образований, не получено). В 2015 г. гемофтальм слева. В 2016 г. проведено МРТ головного мозга (данных, свидетельствующих о наличии объемных образований, не получено). С 2016 г. ежегодно проходит МРТ головного мозга (данных, свидетельствующих о наличии объемных образований, не получено). По результатам МРТ органов брюшной полости от ноября 2018 г.: объемные образования обоих надпочечников, образование в области головки поджелудочной железы со сдавлением панкреатического протока и мультикостозное новообразование на границе хвоста и тела поджелудочной железы.

В мае 2019 г. пациент был планово госпитализирован в отделение терапевтической эндокринологии

«НМИЦ эндокринологии» для обследования и верификации компонентов синдрома.

В ходе госпитализации применялись инструментальные методы обследования.

По результатам КТ органов брюшной полости от мая 2019 г. выявлены: образования надпочечников злокачественного фенотипа (рис. 1), гиперваскулярные образования в области тела и хвоста поджелудочной железы (рис. 2–4), рак правой почки (рис. 5), кистозное образование правой почки (IV тип по Bosniak) (рис. 6), кистозное образование селезенки (рис. 7), гиперваскулярные образования в области спинного мозга и «конского хвоста» малых размеров (более вероятно — гемангиобластомы) (рис. 8, 9).

По результатам МРТ головного мозга от мая 2019 г. выявлены: объемные образования в полушариях мозжечка (более вероятно — гемангиобластомы) (рис. 10, 11), неоднородность структуры глазных яблок (гемангиоматоз?) (рис. 12).

По результатам МРТ позвоночника от мая 2019 г. без контрастирования объемных образований позвоночного канала не выявлено.

По УЗИ мочевого пузыря, мошонки, предстательной железы — без патологии.

По данным осмотра офтальмолога от мая 2019 г. — слепота обоих глаз, амавроз, зрелая катаракта.

В ходе госпитализации лабораторно подтверждена феохромоцитомы с преимущественным норадреналиновым типом секреции. По результатам гормонального исследования от мая 2019 г.: норметанефрин (моча, сутки) 6251,5 мкг/сут; метанефрин (моча, сутки) 97,1 мкг/сут.

В ходе текущей госпитализации в январе 2020 г. выполнена левосторонняя лапароскопическая адреналэктомия с опухолью.

По данным морфологического исследования послеоперационного материала, обнаруженная патоморфологическая картина соответствует феохромоцитоме надпочечника.

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии, с рекомендациями периодического контроля метилированных производных катехоламинов, наблюдения офтальмолога, ежегодного проведения КТ брюшной полости (для оценки динамики роста образований органов брюшной полости и забрюшинного пространства, наличия осложнения, решения вопроса о необходимости оперативного лечения), МРТ головы и позвоночного канала (для оценки динамики роста образований ЦНС, решении вопроса о целесообразности оперативного лечения, адьювантной терапии), 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

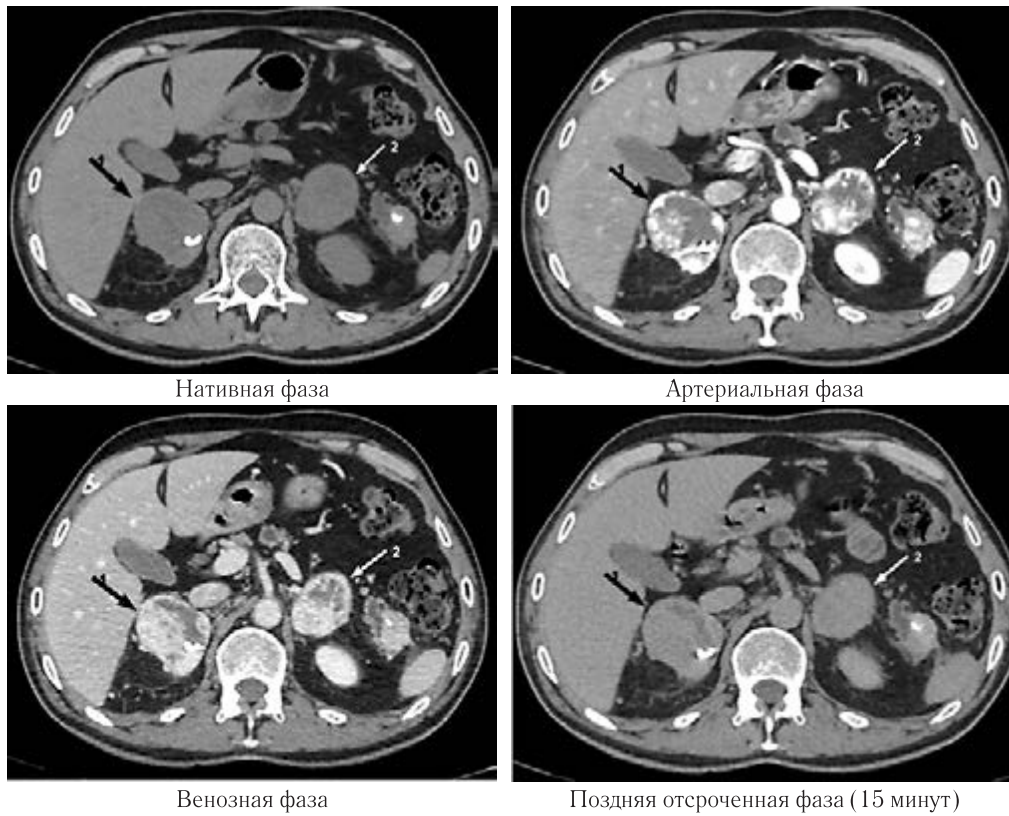


Рис. 1. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от мая 2019 г. Образования надпочечников злокачественного КТ-фенотипа (по данным гистологического исследования — феохромоцитомы надпочечника)
Fig. 1. MDCT of the abdominal cavity and retroperitoneal space from May 2019. Tumors of adrenal glands malignant CT-phenotype (according to histological analysis — pheochromocytoma of the adrenal gland)

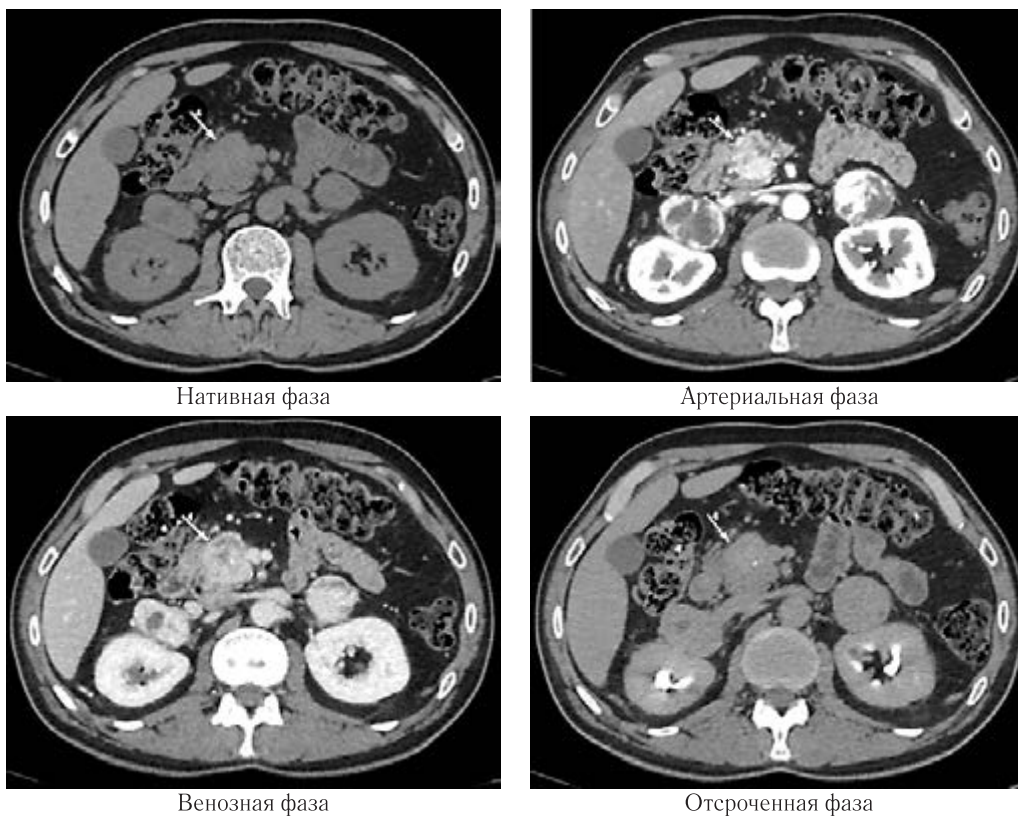


Рис. 2. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от мая 2019 г. Гиперваскулярное образование крючковидного отростка поджелудочной железы
Fig. 2. MDCT of the abdominal cavity and retroperitoneal space from May 2019. Hypervascular tumor of the hook-shaped process of the pancreas

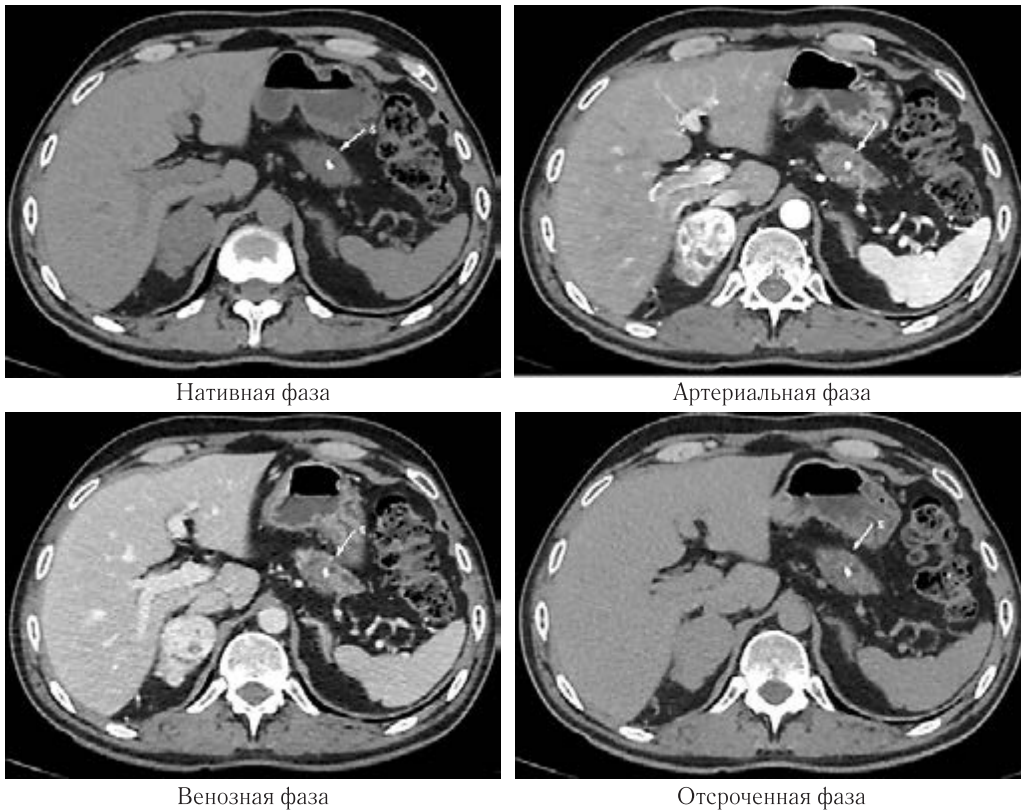


Рис. 3. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от мая 2019 г. Мультикистозное образование хвоста поджелудочной железы (наиболее соответствует серозной цистаденоме хвоста поджелудочной железы)
Fig. 3. MDCT of the abdominal cavity and retroperitoneal space from May 2019. Multicystic tumor of the tail of the pancreas (most suited to serous cystadenoma)

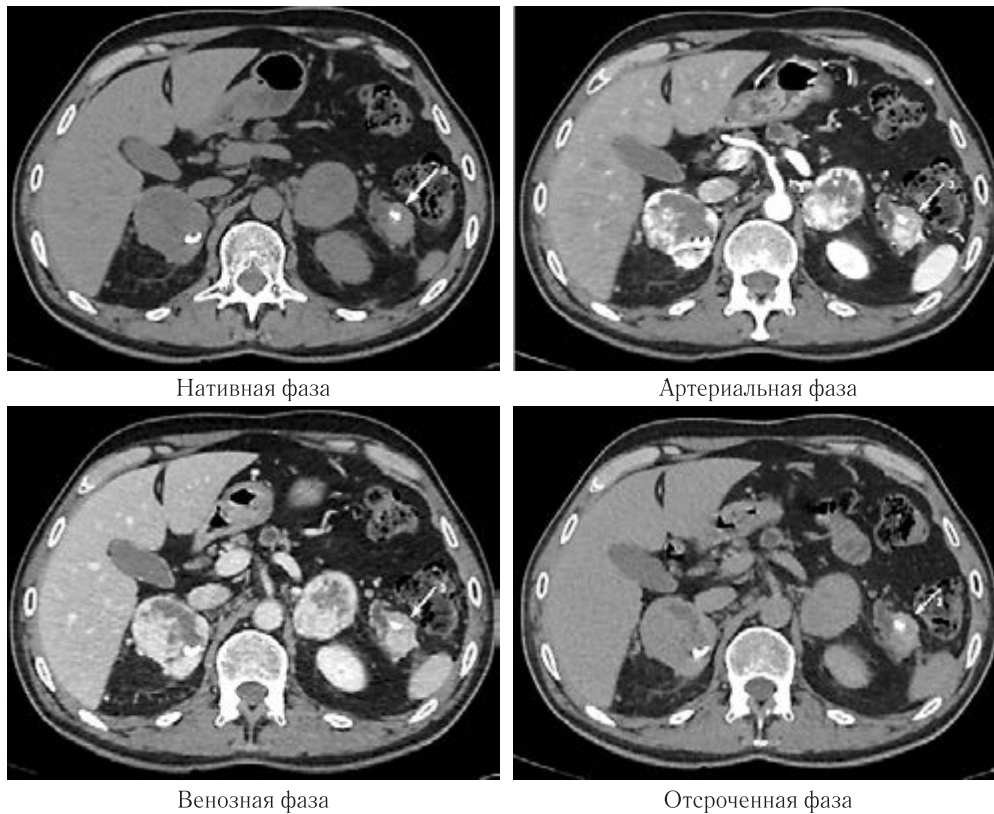


Рис. 4. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от мая 2019 г. Гиперваскулярное образование хвоста поджелудочной железы
Fig. 4. MDCT of the abdominal cavity and retroperitoneal space from May 2019. Hypervascular tumor of the tail of the pancreas

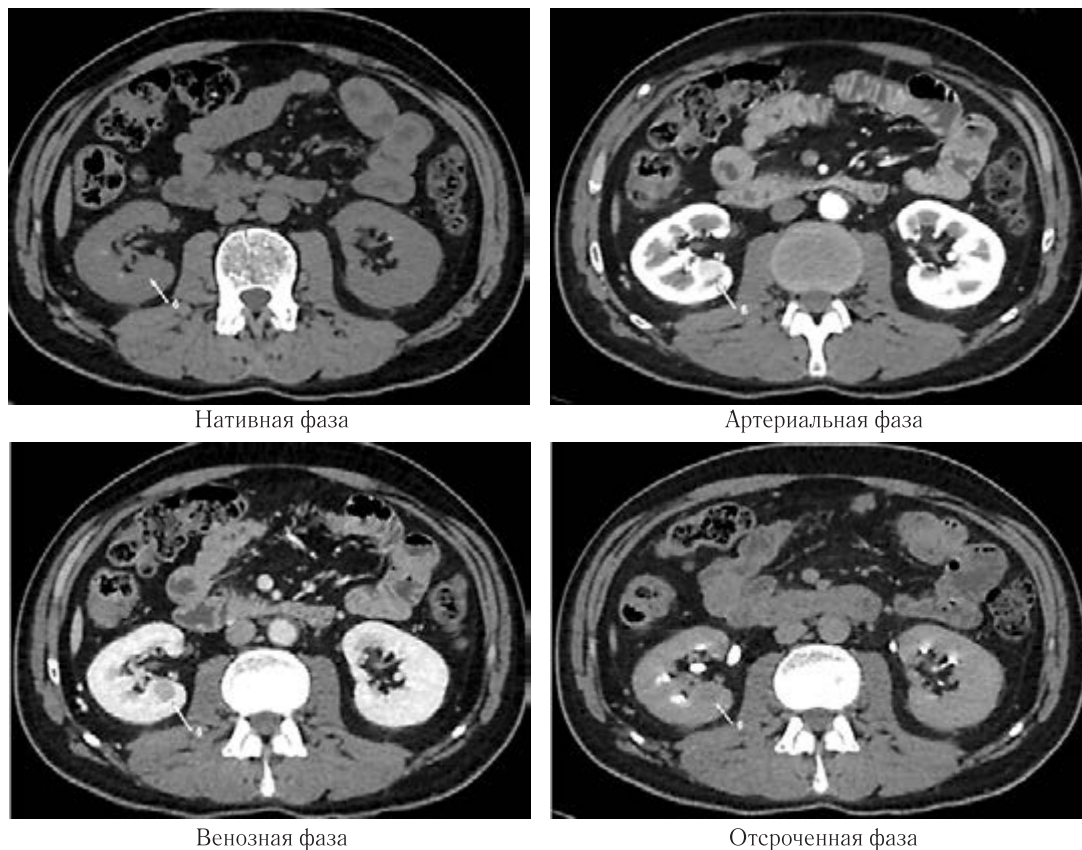


Рис. 5. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от мая 2019 г. Образование правой почки (наиболее соответствует сг)

Fig. 5. MDCT of the abdominal cavity and retroperitoneal space from May 2019. Tumor of the right kidney (most suited to cr)

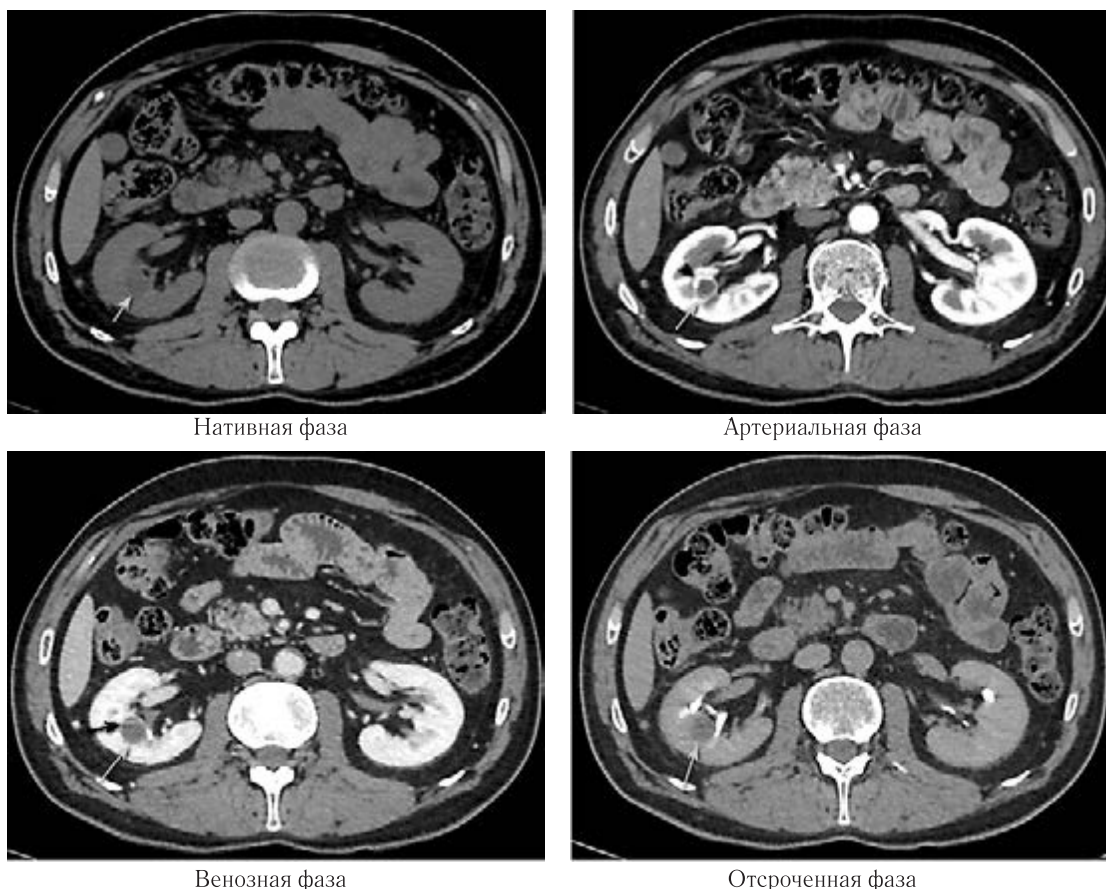


Рис. 6. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от мая 2019 г. Киста почки (Bosniak IV)

Fig. 6. MDCT of the abdominal cavity and retroperitoneal space from May 2019. Renal cyst (Bosniak IV)

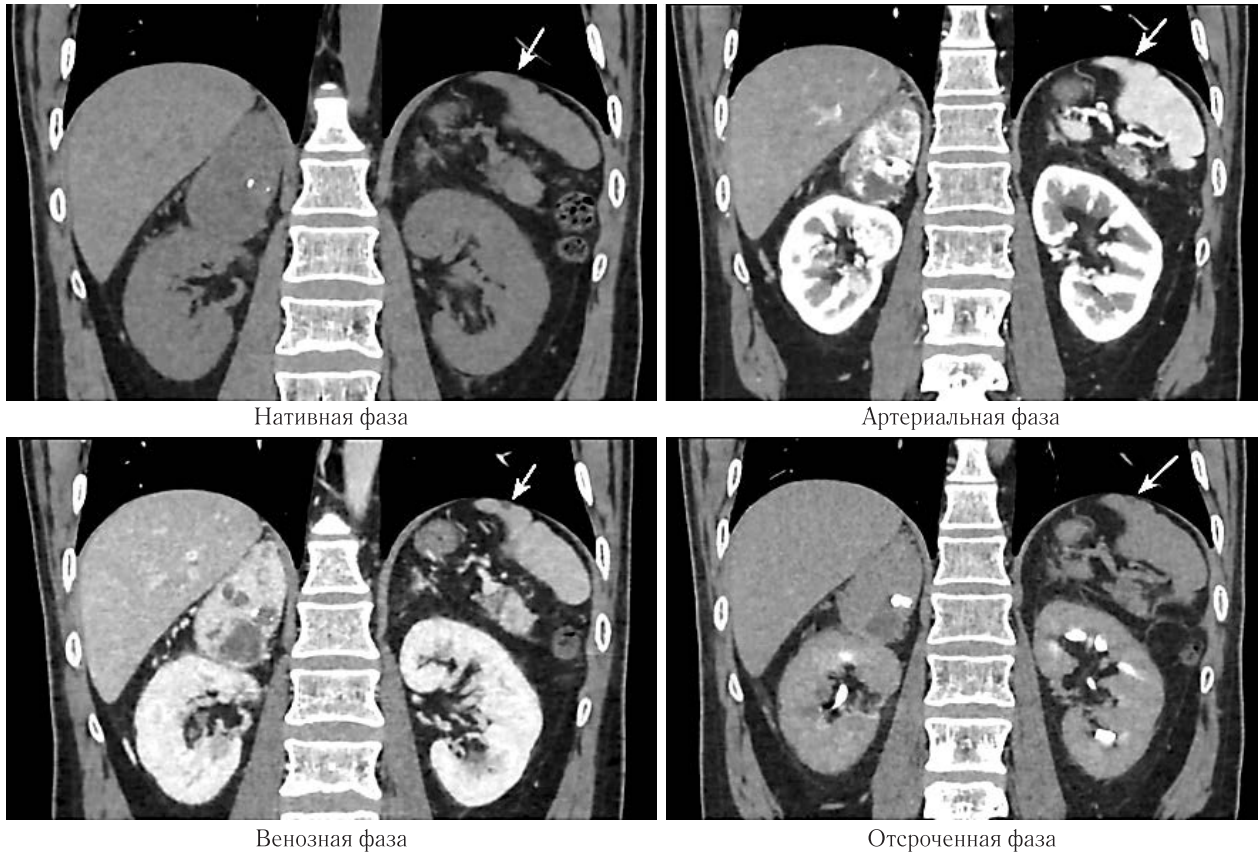


Рис. 7. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от мая 2019 г. Киста селезенки
Fig. 7. MDCT of the abdominal cavity and retroperitoneal space from May 2019. Cyst of the spleen

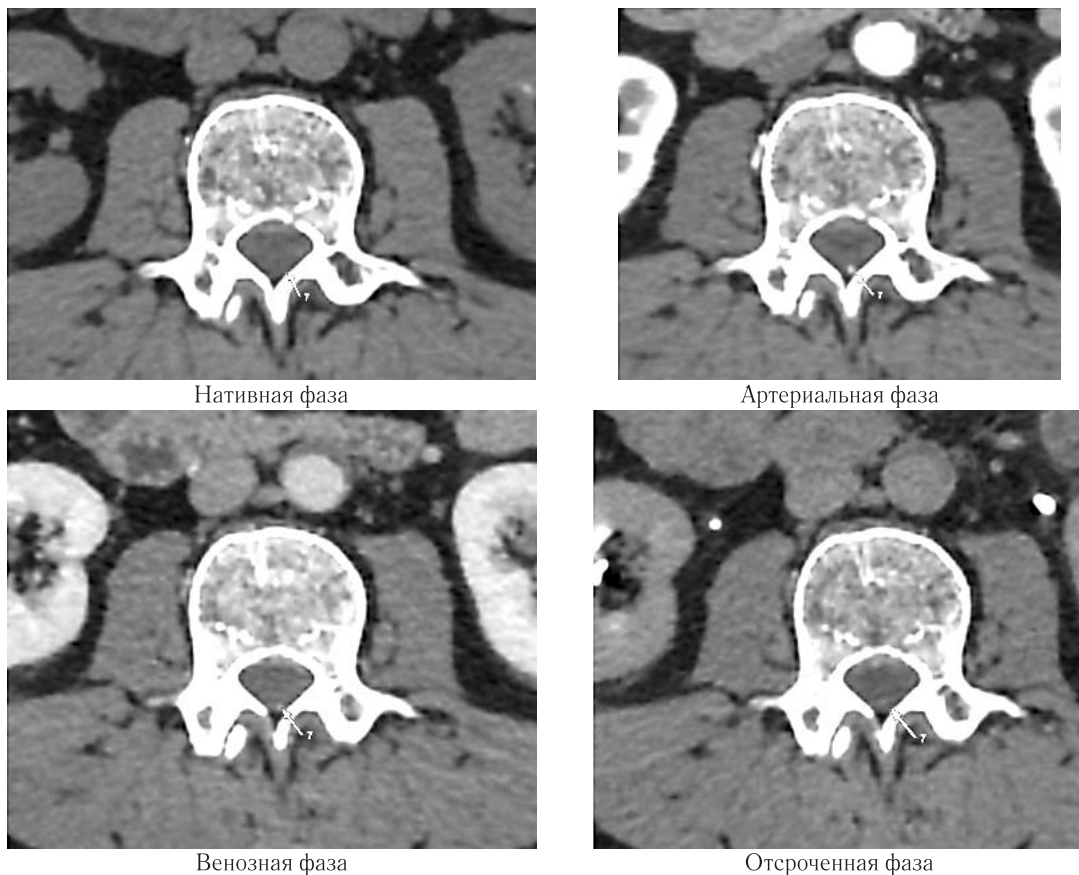


Рис. 8. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от мая 2019 г. Гиперваскулярное образование спинного мозга на уровне позвонка Th_{XI} (наиболее соответствует гемангиобластоме)
Fig. 8. MDCT of the abdominal cavity and retroperitoneal space from May 2019. Spinal cord hypervascular tumor at the Th_{XI} vertebra level (most suited to hemangioblastoma)

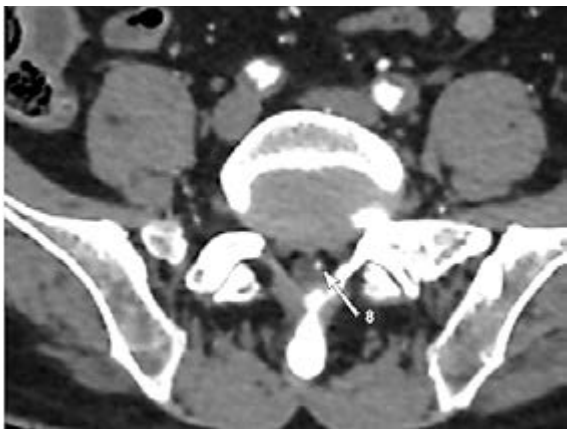
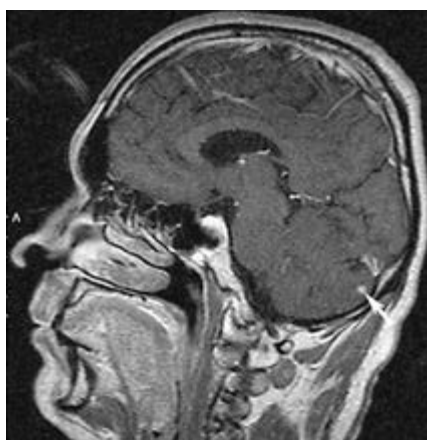


Рис. 9. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от мая 2019 г. Гиперваскулярное образование спинного мозга на уровне позвонка S₁ (наиболее соответствует гемангиобластеме)

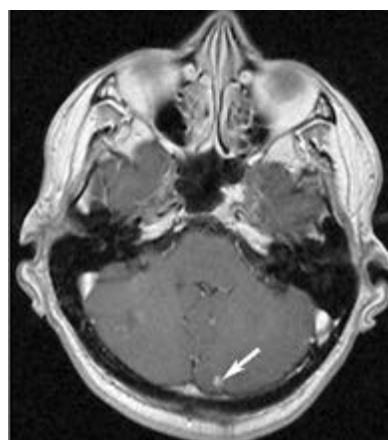
Fig. 9. MDCT of the abdominal cavity and retroperitoneal space from May 2019. Spinal cord hypervascular tumor at the S₁ vertebra level (most suited to hemangioblastoma)

различных органов. Время и степень этого поражения определяют выбор времени и методов наблюдения за такими пациентами. В отношении гиперваскулярного образования крючковидного отростка поджелудочной железы рекомендовано определение биохимических маркеров, ассоциированных с гиперфункциональными синдромами; в отношении образований правой почки — консультация уролога-онколога для решения вопроса об оперативном лечении.

Обсуждение. Синдром фон Гиппеля–Линдау (VHL) выявляется приблизительно у 1 из 36 000 человек [1] и вызван мутацией в 3 (3p25/26) хромосоме, которая кодирует ген подавления роста опухоли VHL [2]. 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



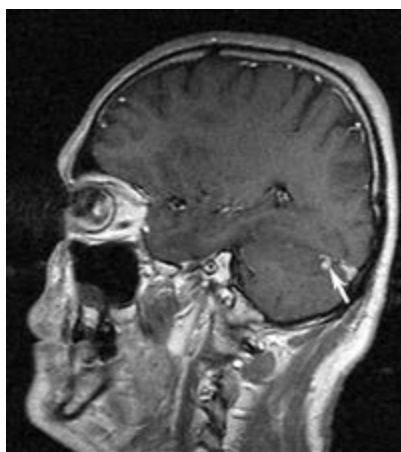
T1 se+C sag



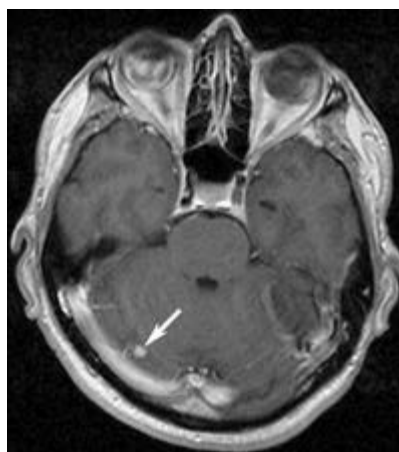
T1 se+C ax

Рис. 10. МРТ головного мозга от мая 2019 г. Гиперваскулярное образование левого полушария мозжечка (наиболее соответствует гемангиобластеме)

Fig. 10. MRI of the brain from May 2019. Hypervascular tumor of the left hemisphere of the cerebellum (most suited to hemangioblastoma)



T1 se+C sag



T1 se+C ax

Рис. 11. МРТ головного мозга от мая 2019 г. Гиперваскулярное образование правого полушария мозжечка (наиболее соответствует гемангиобластеме)

Fig. 11. MRI of the brain from May 2019. Hypervascular tumor of the right hemisphere of the cerebellum (most suited to hemangioblastoma)

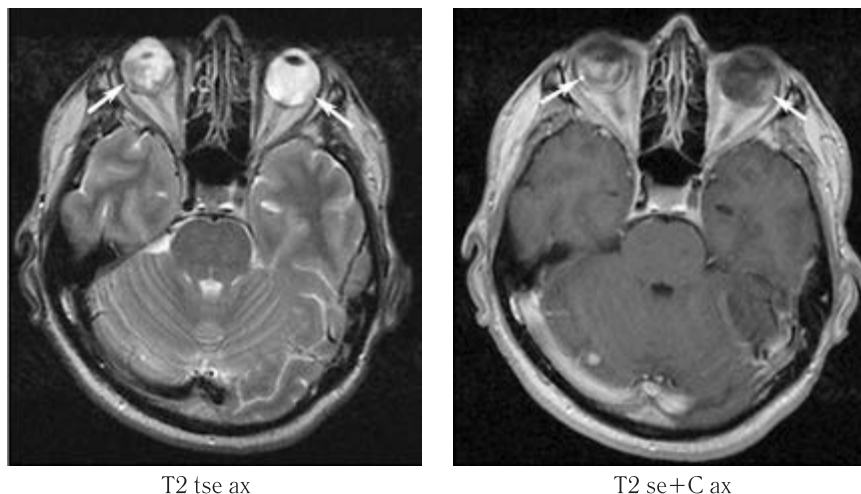


Рис. 12. МРТ головного мозга от мая 2019 г. Ангиоматоз сетчатки
 Fig. 12. MRI of the brain from May 2019. Retinal angiomatosis

железы, папиллярной цистаденомы придатка яичка у мужчин и широкой связки у женщин (26%), опухоли эндолимфатического мешочка (10%).

Герминальные мутации VHL наследуются по аутосомно-доминантному типу. Понимание патогенеза заболевания важно в выборе оптимального

Клиническая классификация

Таблица

Clinical classification

Table

Тип VHL-синдрома	Клинические проявления				
	гемангиобластома сетчатки	гемангиобластома ЦНС	карцинома почки	феохромоцитомы	опухоли ПЖ
VHL тип 1	+	+	+	–	±
VHL тип 2A	+	+	–	+	+
VHL тип 2B	+	+	+	+	+
VHL тип 2C	–	–	–	+	?

Клиническая классификация (таблица), 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: 2A с низким риском рака почки, 2B с высоким риском рака почки, 2C, представленный только феохромоцитомой [3–5].

времени начала скрининга пациентов с синдромом VHL на предмет наличия различных опухолей и их соответствующего лечения [6].

Заключение. Представленный клинический случай подтверждает, 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 позволяют проводить регулярный скрининг спектра составляющих его патологий для обеспечения своевременной диагностики и лечения.

Сведения об авторах:

Хайриева Ангелина Владимировна — врач-рентгенолог отделения КТ и МРТ федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: komarito@mail.ru; ORCID 0000-0002-6758-5918;

Тарбаева Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук заведующая отделением КТ и МРТ федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: ntarbaeva@inbox.ru; ORCID 0000-0001-7965-9454;

Волеводз Наталья Никитична — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и консультативно-диагностической работе, руководитель консультативно-диагностического центра федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: nnvolevodz@mail.ru; ORCID 0000-0001-6470-6318;

Ковалевич Лилия Дмитриевна — врач-рентгенолог отделения КТ и МРТ федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: liliya-kovalevich@gmail.com; ORCID 0000-0001-8958-8223;

- Комишлова Ксения Андреевна* — кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог отдела терапевтической эндокринологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: kom-ksusha@rambler.ru; ORCID 0000-0002-6624-2374;
- Платонова Надежда Михайловна* — доктор медицинских наук, заведующая отделом терапевтической эндокринологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: doc-platonova@inbox.ru; ORCID 0000-0001-6388-1544;
- Латкина Нонна Ваимовна* — кандидат медицинских наук, врач-хирург отдела хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: Latkina.Nonna@endocrincentr.ru; ORCID 0000-0003-0662-9232;
- Кузнецов Николай Сергеевич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: Kuznecov.Nikolay@endocrincentr.ru; ORCID 0000-0002-2683-5706;
- Калашников Виктор Юрьевич* — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по координации эндокринологической службы, заведующий отделом кардиологии и сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: Kalashnikov.Victor@endocrincentr.ru; ORCID 0000-0001-5573-0754;
- Мокрышева Наталья Георгиевна* — член-корреспондент РАН, директор Центра федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; e-mail: nm70@mail.ru; ORCID 0000-0002-9717-9742.

Information about authors:

- Angelina V. Hajrieva* — Radiologist, Radiology Department, Endocrinology research center of the Russian Federation; 11 Dmitry Ulyanov str., Moscow, 117292; e-mail: komarito@mail.ru; ORCID 0000-0002-6758-5918;
- Natal'ya V. Tarbaeva* — Cand. of Sci. (Med.), Head of Radiology Department, Endocrinology research center of the Russian Federation; 11 Dmitry Ulyanov str., Moscow, 117292; e-mail: ntarbaeva@inbox.ru; ORCID 0000-0001-7965-9454;
- Natal'ya N. Volevodz* — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research, Head of consulting and diagnostic center, Endocrinology research center of the Russian Federation; 11 Dmitry Ulyanov str., Moscow, 117292; e-mail: nnvovodz@mail.ru; ORCID 0000-0001-6470-6318;
- Lilija D. Kovalevich* — Radiologist, Radiology Department, Endocrinology research center of the Russian Federation; 11 Dmitry Ulyanov str., Moscow, 117292; e-mail: lilijakovalevich@gmail.com; ORCID 0000-0001-8958-8223;
- Ksenija A. Komshilova* — Cand. of Sci. (Med.), endocrinologist, department of Therapeutic endocrinology, Endocrinology research center of the Russian Federation; 11 Dmitry Ulyanov str., Moscow, 117292; e-mail: kom-ksusha@rambler.ru; ORCID 0000-0002-6624-2374;
- Nadezhda M. Platonova* — Dr. of Sci. (Med.), Head of department of Therapeutic endocrinology, Endocrinology research center of the Russian Federation; 11 Dmitry Ulyanov str., Moscow, 117292; e-mail: doc-platonova@inbox.ru; ORCID 0000-0001-6388-1544;
- Nonna V. Latkina* — Cand. of Sci. (Med.), surgeon, department of Surgery, Endocrinology research center of the Russian Federation; 11 Dmitry Ulyanov str., Moscow, 117292; e-mail: Latkina.Nonna@endocrincentr.ru; ORCID 0000-0003-0662-9232;
- Nikolaj S. Kuznecov* — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of department of Surgery, Endocrinology research center of the Russian Federation; 11 Dmitry Ulyanov str., Moscow, 117292; e-mail: Kuznecov.Nikolay@endocrincentr.ru; ORCID 0000-0002-2683-5706;
- Victor Ju. Kalashnikov* — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for coordination of the Endocrinological Service, Head of department of cardiology and vascular surgery, Endocrinology research center of the Russian Federation; 11 Dmitry Ulyanov str., Moscow, 117292; e-mail: Kalashnikov.Victor@endocrincentr.ru; ORCID 0000-0001-5573-0754;
- Natalia G. Mokrysheva* — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Center, Endocrinology research center of the Russian Federation; 11 Dmitry Ulyanov str., Moscow, 117292; e-mail: nm70@mail.ru; ORCID 0000-0002-9717-9742.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — *Тарбаева Н.В., Вolevodz Н.Н., Хайриева А.В.*; сбор и математический анализ данных — *Ковалевич Л.Д., Хайриева А.В., Комишлова К.А., Платонова Н.М., Латкина Н.В., Кузнецов Н.С., Калашников В.Ю.*; подготовка рукописи — *Хайриева А.В., Тарбаева Н.В., Вolevodz Н.Н.*

Authors' contributions. All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution: aided in the concept and plan of the study — *NVT, NNV, AVH*; provided collection and mathematical analysis of data — *LDK, AVKh, KAK, NMP, NVL, NSK, VJuK*; preparation of the manuscript — *AVH, NVT, NNV*.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The author declares no conflict of interest.

Соблюдение принципов этики: получено информированное согласие пациента.

Adherence to ethical standards: informed consent is obtained of the patient.

Поступила/Received: 25.01.2023.

Принята к печати/Accepted: 29.05.2023.

Опубликована/Published: 29.06.2023.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Maher E.R., Iselius L., Yates J.R. et al. Von Hippel–Lindau disease: a genetic study // *J. Med. Genet.* 1991. No. 28. P. 443–447.
2. Latif F., Tory K., Gnarr J. et al. Identification of the von Hippel–Lindau disease tumor suppressor gene // *Science.* 1993. No. 260. P. 1317–1320.
3. 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. No. 5. P. 66–75.
4. DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U. et al. *World Health Organization classification of tumors: Pathology and genetics of tumours of endocrine organs.* Lyon: IARC Press, 2004.
5. Gross D., Avishai N., Meiner V. et al. Familial pheochromocytoma associated with a novel mutation in the von Hippel–Lindau gene // *JCEM.* 1996. No. 81. P. 147–149.
6. 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. No. 98. P. 82–94.