DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-3-26-34

CC BY 4.0

СИНДРОМ ХИППЕЛЯ–ЛИНДАУ: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Горбань Н. А.[1, 2], Кудайбергенова А. Г.[3], Михайленко Д. С.[2]

[1]Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;
[2]ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;
[3]ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Нина Андреевна Горбань *perovanina@mail.ru*

Ген-супрессор опухолей *VHL* играет важную роль в регуляции различных клеточных процессов, включая ангиогенез, апоптоз и контроль клеточного цикла. Мутации в этом гене ассоциированы с развитием синдрома Хиппеля–Линдау. Он представляет собой мультисистемное нарушение с выраженной фенотипической изменчивостью, при котором развиваются как доброкачественные, так и злокачественные опухоли различных локализаций. Морфологическая картина опухолей при синдроме Хиппеля–Линдау имеет ряд особенностей, а дифференциальный диагноз может представлять проблему.

Ключевые слова: синдром Хиппеля–Линдау, ген *VHL*, гемангиобластома, почечно-клеточный рак, феохромоцитома, параганглиома, нейроэндокринная опухоль, опухоль эндолимфатического мешка

Для цитирования: Горбань Н.А., Кудайбергенова А.Г., Михайленко Д.С. Синдром Хиппеля–Линдау: морфологические аспекты. Онкопатология 2025;8(3):26–34.
DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-3-26-34

Von Hippel–Lindau syndrome: morphological aspects

Gorban N. A.[1, 2], Kudaybergenova A. G.[3], Mikhaylenko D. S.[2]

[1]A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;
[2]N.P. Bochkov Medical and Genetic Research Center; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia;
[3]N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Nina Andreevna Gorban *perovanina@mail.ru*

Tumor suppression gene *VHL* plays an important role in regulation of various cell processes including angiogenesis, apoptosis, and cell cycle control. Mutations in this gene are associated with von Hippel–Lindau disease. This disease affects multiple systems and is associated with marked phenotypic variability and development of both benign and malignant tumors of various locations. Morphology of the tumors in von Hippel–Lindau disease has a number of specific features, and differential diagnosis can be complicated.

Keywords: von Hippel–Lindau syndrome, *VHL* gene, hemangioblastoma, renal cell carcinoma, pheochromocytoma, paraganglioma, neuroendocrine tumor, endolymphatic sac tumor

For citation: Gorban N.A., Kudaybergenova A.G., Mikhaylenko D.S. Von Hippel–Lindau syndrome: morphological aspects. Onkopatologiya = Oncopathology 2025;8(3):26–34. (In Russ.).
DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-3-26-34

ВВЕДЕНИЕ

Проблема наследственных онкологических синдромов настолько актуальна, что Всемирная организация здравоохранения посвятила ей отдельный том в серии "Blue books" [1]. Один из наиболее изученных таких синдромов – синдром Хиппеля–Линдау (СХЛ). Он обусловлен герминальными мутациями гена-супрессора опухолей *VHL*, расположенного в локусе 3p25.3. СХЛ характеризуется высокой предрасположенностью больных к развитию гемангиобластом центральной нервной системы (ЦНС) и сетчатки, светлоклеточного почечно-клеточного рака (скПКР), феохромоцитомы, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (ПНЭО) и опухоли эндолимфатического мешка (ОЭМ) [2]. Опухоли, развивающиеся при СХЛ, часто имеют морфологические особенности, которые, хотя и не являются патогномоничными, все же могут натолкнуть на мысль о связи с этим синдромом.

ИСТОРИЯ

Впервые семейные ангиомы сетчатки у брата и сестры описал Тричер Коллинз в 1894 г., уже тогда распознав сосудистую природу образований [3].

Э. фон Хиппель изучал клинические проявления и прогрессирование образований сетчатки (впоследствии получивших название гемангиобластомы) у нескольких пациентов и, получив после энуклеации морфологическое подтверждение сосудистой природы образования, назвал их ангиоматозом сетчатки [4, 5]. В 1926 г. А. Линдау показал, что 25 % пациентов с ангиомой сетчатки имели и поражение ЦНС [6]. Именно А. Линдау в 1927 г. систематизировал клинические и патолого-анатомические данные, связал ангиому сетчатки и гемангиобластому ЦНС с кистами почек и поджелудочной железы и предложил термин «ангиоматоз ЦНС» [7].

В 1928 г. P. Bailey и H. Cushing назвали новую болезнь «болезнью Линдау», после чего это название за ней закрепилось [8]. В 1964 г. K.L. Melmon и S.W. Rosen использовали именно этот термин [9].

В 1988 г. B.R. Seizinger и соавт. показали, что мутантный ген, являющийся причиной развития СХЛ, находится на коротком плече хромосомы 3 [10]. Непосредственно ген *VHL* (получивший название от синдрома, с которым он ассоциирован, – von Hippel–Lindau) идентифицирован в 1993 г. F. Latif и соавт. [11].

РОЛЬ ИНТАКТНОГО ГЕНА *VHL*

Ген *VHL*, расположенный на коротком плече хромосомы 3, кодирует одноименный белок VHL, который состоит из 213 аминокислотных остатков и в клетке участвует в деградации индуцируемого гипоксией фактора (hypoxia-inducible factor, HIF). В условиях нормоксии HIF модифицирован, что позволяет VHL его распознать. Одним доменом VHL связывает HIF, другим – белок элонгин С, после чего привлекаются другие кофакторы и формируется мультибелковый комплекс, в котором происходит убиквитинзависимый протеолиз HIF. Если же клетка сталкивается с гипоксией, HIF не модифицируется достаточно для того, чтобы вступить во взаимодействие с VHL. HIF реализует свою функцию по адаптации клетки к гипоксии, инициируя транскрипцию генов-мишеней, которые способствуют в том числе васкуляризации и пролиферации. Однако эта активация HIF носит временный обратимый характер, и избыточное количество фактора со временем утилизируется с помощью VHL [12, 13].

МЕХАНИЗМЫ ИНАКТИВАЦИИ *VHL*

Ген *VHL* – классический опухолевый супрессор, который инактивируется в трансформированных клетках опухоли в соответствии с двухударной моделью Кнудсона. При СХЛ один из аллелей гена инактивирован с рождения из-за унаследованной герминальной мутации. Второй аллель *VHL* может инактивироваться в течение жизни в органах-мишенях из-за возникновения точечных соматических мутаций, протяженной делеции (так называемой потери гетерозиготности) или аберрантного сверхметилирования 5'-регуляторной части гена. При канцерогенезе у пациентов с СХЛ чаще один аллель несет точечную герминальную мутацию, а второй опухоль утрачивает вследствие протяженной делеции [14, 15].

КАНЦЕРОГЕНЕЗ ПРИ ИНАКТИВАЦИИ *VHL*

Ген *VHL* играет важную роль в регуляции клеточных процессов, таких как ангиогенез и контроль клеточного цикла. Как отмечено выше, при наличии функционирующего VHL клетка не может накапливать избыточное количество HIF. Ситуация принципиально меняется, когда у пациентов с СХЛ в клетках необратимо инактивированы оба аллеля *VHL* вследствие комбинации герминальной и соматической мутаций. HIF накапливается в клетке и начинает постоянно стимулировать экспрессию зависимых от него генов, среди которых – гены эндотелиального сосудистого фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и его тирозинкиназных рецепторов (vascular endothelial growth factor receptors, VEGFRs), ген тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor, PDGF) и некоторые другие, способствующие пролиферации. Именно такой каскад событий рассматривают как основное звено канцерогенеза при СХЛ, приводящее к бесконтрольному клеточному делению. Конечно, современное представление о последствиях инактивации *VHL* в клетке несколько шире и включает и другие механизмы. Однако инактивация HIF по-прежнему играет центральную роль в патогенезе СХЛ-ассоциированных опухолей [16, 17]. Именно на блокирование HIF в опухолях направлена сейчас таргетная терапия препаратом белзутифан, разработанная

для пациентов с СХЛ, также важную нишу в лечении скПКР при СХЛ занимает антиангиогенная терапия бевацизумабом и мультикиназными ингибиторами сунитинибом и пазопанибом [18, 19].

КИСТООБРАЗОВАНИЕ

Кисты являются значимыми и сложными проявлениями СХЛ. Они могут возникать в нескольких органах, включая почки, поджелудочную железу и ЦНС, что приводит к ряду клинических симптомов и потенциальных осложнений. Патогенез образования кист при СХЛ тесно связан с потерей функции VHL [20]. Эта дерегуляция способствует аномальной пролиферации сосудов и образованию кист. Особого внимания заслуживает взаимодействие между *VHL* и *KIF3A*, поскольку известно, что комбинированная делеция этих генов ускоряет образование кист почек [21].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Предполагаемая заболеваемость СХЛ составляет 2,8 случая на 100 тыс. новорожденных. СХЛ наследуется как аутосомно-доминантное заболевание с пенетрантностью >90 % [2]. Отметим, что в различных европейских и североамериканских популяциях частоту СХЛ оценивали в диапазоне от 1:27 тыс. до 1:91 тыс. новорожденных. Однако в базе данных gnomAD v. 2.1.1 по состоянию на ноябрь 2023 г., которой рутинно пользуются лабораторные генетики для определения популяционных частот герминальных вариантов, частота патогенных версий гена *VHL* оценивается на уровне 1:4424–1:8850 человек. Эти данные носят предварительный характер, необходимо также учитывать неполную пенетрантность СХЛ и ряд особенностей оценки патогенности генетических вариантов, которые использовали авторы, тем не менее опубликованные результаты указывают на более широкую распространенность СХЛ у европеоидов, чем считали ранее [22]. Как правило, СХЛ впервые проявляется на 2-м десятилетии жизни. На момент выявления синдрома у 50 % пациентов уже наблюдаются его симптомы [23]. R.C. Kruizinga и соавт. проанализировали данные 82 голландцев с СХЛ и показали, что первые проявления заболевания более чем у 95 % пациентов проявляются к 34 годам [24].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Синдром Хиппеля–Линдау – мультисистемное нарушение с выраженной фенотипической изменчивостью. При СХЛ развиваются как доброкачественные, так и злокачественные опухоли различных локализаций, а также кисты разных органов (табл. 1).

ГЕМАНГИОБЛАСТОМА

Наиболее распространенными и ранними опухолями, ассоциированными с СХЛ, являются гемангиобластомы, которые развиваются в ЦНС и сетчатке [25]. Именно гемангиобластомы первыми обратили на себя внимание исследователей, имя которых сейчас носит этот синдром.

Гемангиобластомы ЦНС развиваются в основном у молодых людей (средний возраст – 29 лет), причем при СХЛ значительно раньше, чем в спорадических случаях. Самая частая локализация гемангиобластом ЦНС – мозжечок, за которым следуют спинной мозг и ствол головного мозга [2].

Эти опухоли обычно доброкачественные и не метастазируют, но могут вызывать значительные неврологические симптомы из-за сдавления окружающей

Таблица 1. *Органы-мишени при синдроме Хиппеля–Линдау*
Table 1. *Target organs in von Hippel–Lindau disease*

Орган/ткань Organ/tissue	Опухоль Tumor	Неопухолевые поражения Non-tumor lesions
Центральная нервная система Central nervous system	Гемангиобластома Hemangioblastoma	–
Сетчатка Retina	Гемангиобластома Hemangioblastoma	–
Почка Kidney	Светлоклеточный почечно-клеточный рак Clear cell renal cell carcinoma	Кисты Cysts
Надпочечник Adrenal gland	Феохромоцитома Pheochromocytoma	–
Поджелудочная железа Pancreas	Нейроэндокринные опухоли Neuroendocrine tumors	Кисты Cysts
Внутреннее ухо Inner ear	Опухоль эндолимфатического мешка Endolymphatic sac tumor	–
Эпидидимис Epididymis	Папиллярная цистаденома Papillary cystadenoma	–

нервной ткани и развития гипертензионного синдрома. При локализации опухоли в мозжечке симптомы включают головную боль, тошноту, рвоту и атаксию, в спинном мозге – боль, потерю чувствительности и двигательной функции.

Лечение обычно заключается в хирургическом удалении опухоли. Однако у пациентов с СХЛ удаление опухолей не всегда представляется возможным из-за развития множественных гемангиобластом ЦНС или их локализации в стволе головного и спинном мозге. Поражение ЦНС остается одной из основных причин смерти у пациентов с СХЛ [2, 25].

Гемангиобластомы сетчатки – характерный признак СХЛ, они проявляются в молодом возрасте (средний возраст – 25 лет) [2]. Клинически гемангиобластомы сетчатки бывают множественными и вызывают различные нарушения от нечеткого зрения до полной его потери из-за отслойки сетчатки и кровоизлияния. Однако при раннем обнаружении большинство гемангиобластом сетчатки поддается лазерной или криотерапии, что имеет решающее значение для сохранения зрения.

Гемангиобластомы ЦНС и сетчатки гистологически неразличимы и состоят из 2 основных компонентов – выстланных эндотелием сосудистых каналов и окружающих их опухолевых стромальных клеток и перицитов. В одних опухолях преобладает сосудистый компонент, в других больше стромальных клеток, которые формируют солидные эпителиоидные агрегаты и могут быть связаны с экстрамедуллярным кроветворением. Наиболее характерной и отличительной морфологической особенностью стромальных клеток являются большие размеры и многочисленные жиросодержащие вакуоли. Ядра опухолевых клеток могут различаться по размеру, иногда встречаются атипичные и гиперхромные. Митотические фигуры встречаются редко. В соседних реактивных тканях часто наблюдаются астроцитарный глиоз и волокна Розенталя. Края опухоли, как правило, хорошо отграничены, но бывает инфильтрация в окружающую нервную ткань [26]. В стромальных клетках отсутствуют эндотелий-ассоциированные маркеры, такие как FVIII, CD34, ERG и CD31 [26].

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

Одно из частых проявлений СХЛ – кисты почек, которые со временем развиваются у 50–70 % пациентов. Несмотря на множественность и билатеральность, они редко приводят к почечной недостаточности.

Кисты почек при СХЛ бывают простыми и сложными, выстланы одним или несколькими слоями клеток обычно со светлой цитоплазмой и мелкими ядрами. Атипичные кисты имеют выстилку в 2 или 3 клеточных слоя с очаговыми папиллярными выступами. Внутри почечной кисты может развиваться почечно-клеточный рак (ПКР), и чем больше киста, тем больше вероятность того, что она содержит опухоль [2].

Более серьезным проявлением СХЛ является скПКР. Вероятность его развития в возрасте до 70 лет составляет 70 %. Средний возраст пациентов на момент выявления – 37 лет (при спорадическом скПКР – 61 год), при этом возраст возникновения ПКР составляет 16–67 лет [2].

Рак почки, ассоциированный с СХЛ, часто мультицентричный и билатеральный, представлен только светлоклеточным типом [2]. Подавляющее большинство опухолей растет медленно, и только у 25–40 % пациентов развивается клинически значимый ПКР. У большинства пациентов только 2–3 опухоли имеют размер около 3 см в диаметре. Исключения из этого правила встречаются редко.

При микроскопическом исследовании почки при СХЛ можно обнаружить многочисленные мелкие опухоли и кисты. Морфологически ПКР, ассоциированный с СХЛ, практически неотличим от спорадического скПКР. Это солидная или кистозная опухоль с выраженной васкуляризацией и обычно низкой ядерной градацией. Некоторые карциномы при СХЛ имеют тубуло-папиллярный характер роста: небольшие папиллярные пучки и разветвленные канальцы с апикально расположенными ядрами, что придает им морфологическое сходство со светлоклеточной папиллярной опухолью [27]. Молекулярный и иммуногистохимический профили этих опухолей соответствуют скПКР: отсутствие или фокальная экспрессия CK7, диффузная экспрессия CD10 и CAIX, делеции 3p. Именно отсутствие экспрессии CK7 помогает отличить скПКР от светлоклеточной папиллярной опухоли, для которой выраженная экспрессия CK7 характерна [2]. Варианты лечения ПКР при СХЛ зависят от размера опухоли, стадии и вовлечения окружающих структур и обычно ограничены хирургическими операциями, такими как частичная или радикальная нефрэктомия. Риск возникновения метастазов при опухолях <3 см в диаметре очень низок, вследствие чего этот размер используют в качестве порога для начала активного лечения [28]. Последние достижения в области таргетной терапии (ингибиторы HIF и VEGF) для лечения прогрессирующего или метастатического скПКР открывают многообещающие возможности [29]. Прогноз для скПКР при СХЛ может значительно варьировать в зависимости от стадии и эффективности лечения. Тем не менее метастатический рак почки остается частой причиной смерти пациентов с СХЛ [2].

ФЕОХРОМОЦИТОМЫ

Феохромоцитомы при СХЛ – редкие, но клинически значимые опухоли, которые могут привести к смерти [30–32]. Средний возраст их обнаружения составляет 30 лет. Частота появления феохромоцитом у пациентов с СХЛ варьирует от 7 до 20 %. Имеются выраженные различия в предрасположенности к развитию

феохромоцитомы между семьями с СХЛ, что может быть обусловлено частичным изменением функции гена при разных миссенс-мутациях *VHL* и действием генов-модификаторов [33, 34]. Эти опухоли развиваются из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников и характеризуются чрезмерной выработкой катехоламинов, включая адреналин, норадреналин и дофамин, что иногда приводит к ряду симптомов, таких как пароксизмальная гипертензия, сердцебиение, потливость, головные боли и тремор.

При СХЛ феохромоцитомы могут быть двусторонними, что влияет на подход к лечению, которое обычно включает нормализацию уровня катехоламинов с последующей хирургической резекцией опухолей для сохранения функции надпочечников. Прогноз для пациентов с феохромоцитомами при СХЛ во многом зависит от своевременной диагностики, эффективного купирования симптомов и наличия других опухолей, ассоциированных с синдромом [32].

ПАРАГАНГЛИОМЫ

Параганглиомы – редкие нейроэндокринные опухоли, которые могут возникать при СХЛ [2, 35]. Они развиваются из параганглиев, скоплений нейроэндокринных клеток, являющихся частью вегетативной нервной системы и тесно связанных с мозговым веществом надпочечников. Параганглиомы имеют разную локализацию, включая область головы и шеи, а также в грудной клетке, брюшной полости и тазу (тогда их часто называют вненадпочечниковыми феохромоцитомами) [2]. Параганглиомы, связанные с СХЛ, обычно парасимпатические и нефункциональные. Они не выделяют гормоны и, как правило, вызывают симптомы, связанные с объемом, такие как пальпируемое образование, боль или сдавление соседних структур [30, 35].

Функциональные параганглиомы при СХЛ развиваются редко, выделяют катехоламины, что приводит к симптомам, сходным с таковыми при феохромоцитоме, эпизодическим или постоянным в зависимости от уровня и характера высвобождения катехоламинов. Терапия параганглиомы при СХЛ зависит от ее расположения, функциональности, размера и вызываемых симптомов. Хирургическое удаление – основной метод лечения локализованных параганглиом [2, 30].

Морфологическое строение неэпителиальных нейроэндокринных опухолей (параганглиом и феохромоцитом), ассоциированных с СХЛ, имеет характерные особенности, как гистологические, так и иммуногистохимические. К таким особенностям можно отнести толстую капсулу опухоли, миксоидную и гиалинизированную строму, богатую сосудистую сеть. Опухолевые клетки, как правило, имеют светлую цитоплазму и не содержат цитоплазматические гиалиновые глобулы.

Альфа-ингибин считается маркером, ассоциированным с псевдогипоксией и характерным для параганглиом и феохромоцитом при СХЛ. Эти опухоли также экспрессируют CAIX, что, однако, встречается в параганглиомах и феохромоцитомах при другом наследственном синдроме, связанном с герминальными мутациями в генах семейства, кодирующего сукцинатдегидрогеназу [30, 35].

ПОРАЖЕНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поджелудочная железа при СХЛ вовлекается часто, но в большинстве случаев в виде образования множественных простых кист, которые редко функционально значимы, не имеют злокачественного потенциала и редко вызывают эндокринную или экзокринную недостаточность. Иногда кисты в головке поджелудочной железы вызывают обструкцию желчевыводящих протоков. Примерно у 10 % пациентов выявляют серозные микрокистозные аденомы (серозные цистаденомы), которые также часто бывают множественными [35].

Однако в 5–17 % случаев помимо кист в поджелудочной железе развиваются нейроэндокринные опухоли. Средний возраст, в котором ПНЭО диагностируют у пациентов с СХЛ, ниже (35 лет), чем при спорадических случаях (58 лет), что, вероятно, связано с периодическим скринингом у этих пациентов [35].

Эти опухоли возникают из гормонпродуцирующих клеток поджелудочной железы, в частности островковых, и могут быть как функциональными, так и нефункциональными. Функциональные ПНЭО секретируют избыток гормонов, что приводит к ряду клинических синдромов в зависимости от типа опухоли и вырабатываемого ею гормона. Нефункциональные ПНЭО не секретируют гормоны, но могут вызывать симптомы, связанные с их размером и расположением: боль в животе, потеря массы тела или пальпируемые образования [35, 36].

Риск метастазов, связанных с СХЛ-ассоциированными ПНЭО, низкий (24 %), но увеличивается при размере опухоли >28 мм, высокой степени ее злокачественности и в случае герминальных патогенных вариантов экзона 1 гена *VHL* [36].

Макроскопически ПНЭО представляют собой хорошо отграниченные, пестрые и красно-коричневые или желто-коричневые опухоли часто (в 76 %) с центральным рубцом (фиброзным очагом внутри опухоли, содержащим различное количество фибробластов, смешанных с коллагеновыми волокнами) [35–37].

Ассоциированные с СХЛ ПНЭО часто множественны и локализуются по всей поджелудочной железе, обычно на фоне кист. Подобно синдрому множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, в поджелудочной железе при СХЛ могут быть обнаружены предшествующие процессы, такие как незидиобластоз, дисплазия островков, микроаденоматоз и пелиоз неопухолевых островков [35–37].

Связанные с СХЛ ПНЭО могут иметь солидное, трабекулярное или железистое строение со стромальным фиброзом и выраженной васкуляризацией. В опухоли сосуществуют светлые и богатые липидами вакуолизированные клетки, которые иногда могут имитировать перстневидно-клеточный рак. Светлоклеточные ПНЭО встречаются у пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, хотя и реже [37].

Опухоли, связанные с СХЛ, следует классифицировать и градировать в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения, как и другие ПНЭО. Последние являются злокачественными новообразованиями независимо от размера или степени дифференцировки. Важно выявлять гистологические признаки агрессивности, такие как сосудистая и периневральная инвазия, особенно в окружающей жировой ткани, или инфильтративный рост опухоли по периферии, поскольку они влияют на прогноз [2, 35, 36].

При иммуногистохимическом исследовании ПНЭО выявляют экспрессию хромогранина А и синаптофизина. Экспрессия соматостатина, полипептида поджелудочной железы, вазоактивного кишечного пептида, инсулина и/или глюкагона может быть очагово положительной. Однако эти опухоли не экспрессируют гастрин, в отличие от нейроэндокринных опухолей, ассоциированных с множественной эндокринной неоплазией 1-го типа, которые экспрессируют его в 50 % случаев. Кроме того, экспрессия ингибина характерна для СХЛ и не наблюдается в светлоклеточных нейроэндокринных опухолях, связанных с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа [2, 35].

При СХЛ ПНЭО экспрессируют CAIX и HIF1α. Причем эти маркеры позволяют выявить очаги гиперплазии островковых клеток, которые не видны при рутинном окрашивании гематоксилином и эозином [37].

ОПУХОЛИ ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКОГО МЕШКА

Опухоли эндолимфатического мешка наблюдаются у 10–16 % пациентов с СХЛ, а в некоторых случаях односторонняя или двусторонняя потеря слуха оказывается первым клиническим проявлением заболевания [28, 38]. ОЭМ являются серьезным осложнением при СХЛ с отологическими симптомами (например, глухотой, шумом в ушах). Эти опухоли происходят из эндолимфатического мешка, отвечающего за регулирование баланса жидкости и давления во внутреннем ухе. Несмотря на то что ОЭМ являются доброкачественными, их локализация и рост могут привести к значительным клиническим симптомам и осложнениям.

Опухоли эндолимфатического мешка – папиллярные и/или кистозные, обычно с инвазией и перестройкой кости. Кистозные пространства выстланы одним слоем эпителиальных клеток, от кубических до цилиндрических. Такие же клетки покрывают грубые, слабо разветвленные сосочки с истинным фиброваскулярным основанием. Могут присутствовать ацинарные структуры, просвет которых заполнен плотным эозинофильным веществом, напоминающим коллоид щитовидной железы [2, 28].

Опухолевые клетки экспрессируют панцитокератин, CK7, виментин, HIF1α, EMA, CAIX, PAX8, негативны с CD10, RCC, GATA3, AMACR, синаптофизином, TTF1, тироглобулином и PSA [2].

ЦИСТАДЕНОМЫ ПРИДАТКА ЯИЧКА

Цистаденомы придатка яичка – редкие доброкачественные опухоли, которые могут возникать при СХЛ и приводить к бесплодию. Хотя они не относятся к числу распространенных проявлений СХЛ, их наличие может служить важным диагностическим маркером заболевания. Клинически цистаденома придатка яичка часто проявляется в виде безболезненного образования мошонки, которое может обнаруживаться случайно во время планового осмотра или с помощью визуализирующих исследований, проводимых по другим причинам. Иногда эти опухоли вызывают дискомфорт или боль, особенно если становятся крупными или воспаляются [2, 28]. Гистологически цистаденомы придатка яичка характеризуются кистозными пространствами, выстланными нестратифицированным кубическим или цилиндрическим эпителием без признаков атипии. Лечение, как правило, консервативное, хирургическое иссечение применяют, если опухоль вызывает значительный дискомфорт, быстро растет или в случае подозрения на злокачественное новообразование. Цистаденомы придатка яичка обычно не трансформируются в злокачественные [2, 28].

Эквивалентное, но гораздо менее распространенное проявление у женщин – папиллярная цистаденома широкой связки матки.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ОПУХОЛЕЙ ПРИ СИНДРОМЕ ХИППЕЛЯ–ЛИНДАУ

Почечно-клеточный рак, эпителиальные и неэпителиальные нейроэндокринные опухоли и ОЭМ при СХЛ имеют сходные морфологические признаки. Отчасти это обусловлено механизмами канцерогенеза, связанными с мутациями в гене *VHL*. Сосуществование различных опухолей, в том числе злокачественных, морфологическая картина которых имеет общие черты, обусловливает трудную диагностическую задачу, которая заключается в распознавании первичных опухолей и метастазов.

Одной из проблем являются СХЛ-ассоциированные ПНЭО. Имея выраженные светлоклеточные изменения, они в первую очередь симулируют метастаз ПКР, реже – феохромоцитомы или параганглиомы со светлоклеточной морфологией, которые также характерны для СХЛ [35–37].

Однако нейроэндокринные опухоли и без выраженных светлоклеточных изменений симулируют метастаз феохромоцитомы, особенно при ее наличии. Но, в отличие от феохромоцитомы, ПНЭО часто экспрессирует PAX8, ISL-1, иногда CDX2 и не экспрессирует GATA3.

Кроме того, в дифференциально-диагностический ряд также следует включать ацинарно-клеточную карциному, серозную микрокистозную аденому и солидную псевдопапиллярную опухоль поджелудочной железы.

Ацинарно-клеточные карциномы и серозные микрокистозные аденомы могут состоять из светлых клеток и симулировать ПНЭО, но их легко распознать при иммуногистохимическом исследовании: они не экспрессируют нейроэндокринные маркеры.

А вот солидная псевдопапиллярная опухоль, кроме того, что морфологически может имитировать высокодифференцированную нейроэндокринную опухоль, обычно очагово экспрессирует синаптофизин, CD56, NSE. Ядерная экспрессия β-катенина и рецепторов прогестерона, а также отсутствие экспрессии хромогранина А помогают отличить ее от нейроэндокринной опухоли [35–37].

Морфологическая картина ПНЭО и феохромоцитомы в надпочечнике может быть очень похожа на метастаз скПКР. Однако опухоли при скПКР, как правило, имеют тонкую фиброваскулярную сеть, а не широкие коллагеновые тяжи, обычно наблюдаемые при ПНЭО, связанных с СХЛ.

В то время как ПНЭО и феохромоцитомы/экстранадпочечниковые параганглиомы экспрессируют хромогранин А и синаптофизин, почечно-клеточные карциномы дают отрицательный ответ при анализе на маркеры нейроэндокринной дифференцировки.

При иммуногистохимическом исследовании ПКР выявляется экспрессия панцитокератина, CD10, RCC, виментина. Следует помнить, что ПНЭО могут экспрессировать PAX8, в связи с чем этот маркер не может служить для дифференциальной диагностики этих опухолей. CAIX также не может служить этой цели, так как экспрессируется практически во всех ассоциированных с СХЛ опухолях.

Дополнением в дифференциальной диагностике светлоклеточной ПНЭО и метастатической скПКР служит экспрессия ингибина, поскольку в последнем она отсутствует.

Но игибинэкспрессирующие светлоклеточные ПНЭО могут имитировать светлоклеточную карциному коры надпочечников, которая отличается от ПНЭО экспрессией маркеров корковой дифференцировки (Melan-A, калретинин и синаптофизин).

Очень редко при СХЛ приходится дифференцировать гемангиобластомы надпочечников и феохромоцитомы, поскольку они могут иметь сходные признаки при визуализации и в редких случаях вызывать повышение уровня катехоламинов в моче.

Метастаз феохромоцитомы и параганглиома

Важное значение в диагностике имеет знание нормального анатомического распределения параганглиев (элементов вегетативной нервной системы), так как опухоль в местах, где в норме отсутствуют параганглии (например, лимфатические узлы, кости), – метастатическая. А поражения печени и легких не всегда являются метастазами, поскольку в них могут возникать первичные параганглиомы. Отсутствие поддерживающих клеток (S100- и SOX10-положительных) свидетельствует в пользу метастаза.

Иммуногистохимический профиль феохромоцитомы и параганглиомы идентичен. Они экспрессируют нейроэндокринные маркеры, GATA3, INSM1, ингибин и отрицательны к цитокератинам. Поддерживающие (сустентакулярные) клетки экспрессируют S100 и SOX10 [37].

Метастаз светлоклеточного почечно-клеточного рака и другие первичные опухоли

Опухоли эндолимфатического мешка могут напоминать скПКР. У таких пациентов при наличии рака почки следует проводить дифференциальный диагноз между первичной опухолью и метастазом скПКР. Задача может осложняться тем, что в некоторых случаях ОЭМ экспрессирует PAX8 и всегда – CAIX, поэтому на эти маркеры не следует ориентироваться. В отличие от ПКР ОЭМ не экспрессирует CD10, RCC и положительны с CK7.

Кроме того, дифференциальный диагноз ОЭМ необходимо проводить параганглиомой, развитие которой также характерно для СХЛ. В этом случае помогают нейроэндокринные маркеры, которые экспрессируются в параганглиоме, что не характерно для ОЭМ. Панцитокератин, в свою очередь, экспрессируется в ОЭМ, но не в параганглиоме.

Опухоли эндолимфатического мешка, локализующиеся в мосто-мозжечковом углу, могут быть похожи на папилломы сосудистого сплетения, однако только ОЭМ проникают в кость и разрушают ее [2].

Гемангиобластомы со скоплениями светлых клеток могут напоминать метастатический ПКР, что очень актуально у пациентов с СХЛ при наличии опухоли в почке. Более того, иммунофенотипы этих опухолей частично совпадают (экспрессия виментина, CAIX). Частая экспрессия α-ингибина, D2–40 и белка brachyury опухолевыми стромальными клетками и отсутствие экспрессии RCC, EMA, CD10 и CAM5.2 отличают гемангиобластому от ПКР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Хиппеля–Линдау можно предположить не только по характерным локализациям, но и по морфологическому строению опухолей, фоновым процессам в почке и поджелудочной железе, кистам в других органах. При подозрении на СХЛ необходимо направить пациента на молекулярно-генетическое исследование. Опухоли различного гистогенеза и раз-

ных локализаций при СХЛ морфологически могут симулировать друг друга, что вызывает затруднения при рутинной диагностике и требует применения иммуногистохимического исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours. Genetic Tumour Syndromes. 5th ed. International Agency for Research on Cancer Publications. Lyon, 2024. Available at: https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/
2. Rubin M.A., Aldape K., Perry B. Von Hippel–Lindau syndrome (VHL). In: WHO Classification of Tumours. Genetic Tumour Syndromes. 5th ed. International Agency for Research on Cancer Publications Lyon, 2024. Available at: https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/
3. Collins E.T. Intra-ocular growths (two cases, brother and sister, with peculiar vascular new growth, probably retinal, affecting both eyes). Trans Ophthalmol Soc UK 1894;14(141):141–9.
4. Hippel E., Netzhaut E., Beobachtungen K. Über eine sehr seltene erkrankung der netzhaut. Graefes. Archiv Clin Exp Ophthalmol 1904;(59):83–106. (In Germ.).
5. Von Hippel E. Vorstellung eines patienten mit einem sehr ungewöhnlicher netzhaut beziehungsweise aderhautleiden. Bericht über die 24. Versammlung der Ophthalmologischen Gesellschaft in Heidelberg 1895;24(269). (In Germ.).
6. Lindau A. Studien über Kleinhirncysten. Bau, pathogenese und beziehungen zur angiomatosis retinae. Acta Pathol Microbiol Scand 1926;3(supplement):1–128. (In Germ.).
7. Lindau A. Zur frage der angiomatosis retinae und ihrer hirnkomplikation. Acta Ophthalmol 1927;(4):193–226. (In Germ.).
8. Whaley J.M., Naglich J., Gelbert L. et al. Germ-line mutations in the von Hippel–Lindau tumor-suppressor gene are similar to somatic von Hippel–Lindau aberrations in sporadic renal cell carcinoma. Am J Hum Gen 1994;55(6):1092–102. PMID: 7977367.
9. Melmon K.L., Rosen S.W. Lindau's disease. Am J Med 1964;36(4):595–617. DOI: 10.1016/0002-9343(64)90107-x
10. Seizinger B.R., Rouleau G.A., Ozelius L.J. et al. Von Hippel–Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. Nature 1988;332(6161):268–9. DOI: 10.1038/332268a0
11. Latif F., Tory K., Gnarra J. et al. Identification of the von Hippel–Lindau disease tumor suppressor gene. Science 1993;260(5112):1317–20. DOI: 10.1126/science.8493574
12. Kaelin W.G. Von Hippel–Lindau disease: insights into oxygen sensing, protein degradation, and cancer. J Clin Invest 2022;132(18):e162480. DOI: 10.1172/JCI162480
13. Shirole N.H., Kaelin W.G. Von Hippel–Lindau and hypoxia-inducible factor at the Center of Renal Cell Carcinoma Biology. Hematol Oncol Clin North Am 2023;37(5):809–25. DOI: 10.1016/j.hoc.2023.04.011
14. Михайленко Д.С., Горбань Н.А., Залетаев Д.В. Наследственные онкологические синдромы с повышенным риском развития рака почки. Онкоурология 2023;19(3):133–45. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-3-133-145
Mikhaylenko D.S., Gorban N.A., Zaletaev D.V. Hereditary cancer syndromes with increased risk of renal cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(3):133–45. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-3-133-145
15. Gómez-Virgilio L., Velazquez-Paniagua M., Cuazozon-Ferrer L. et al. Genetics, pathophysiology, and current challenges in von Hippel–Lindau disease therapeutics. Diagnostics 2024;14(17):1909. DOI: 10.3390/diagnostics14171909
16. Cicchetti R., Basconi M., Litterio G. et al. Advances in molecular mechanisms of kidney disease: integrating renal tumorigenesis of hereditary cancer syndrome. Int J Mol Sci 2024;25(16):9060. DOI: 10.3390/ijms251690
17. Webster B.R., Gopal N., Ball M.W. Tumorigenesis mechanisms found in hereditary renal cell carcinoma: a review. Genes 2022;13(11):2122. DOI: 10.3390/genes13112122
18. Coco D., Leanza S. Narrative review of von Hippel–Lindau syndrome: from discovery to modern medical and surgical therapies. J Kidney Cancer VHL 2025;12(3):16–24. DOI: 10.15586/jkc.v12i3.396
19. Dogra R., Vaishampayan U. Hypoxia inducible factor-2α (HIF-2α) pathway inhibitors. J Kidney Cancer VHL 2025;12(3):1–15. DOI: 10.15586/jkc.v12i3.413
20. Ohh M., Taber C.C., Ferens F.G., Tarade D. Hypoxia-inducible factor underlies von Hippel–Lindau disease stigmata. Elife 2022;11:e80774. DOI: 10.7554/eLife.80774
21. Lehmann H., Vicari D., Wild P.J., Frew I.J. Combined deletion of *Vhl* and *Kif3a* accelerates renal cyst formation. J Am Soc Nephrol 2015;26(11):2778–88. DOI: 10.1681/ASN.2014090875
22. Yanus G.A., Kuligina E.Sh., Imyanitov E.N. Hereditary renal cancer syndromes. Med Sci 2024;12(1):12. DOI: 10.3390/medsci12010012
23. Poulsen M., Budtz-Jørgensen E., Bisgaard M. Surveillance in von Hippel–Lindau disease (vHL). Clin Genet 2010;77(1):49–59. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2009.01281.x
24. Kruizinga R.C., Sluiter W.J., de Vries E.G.E. et al. Calculating optimal surveillance for detection of von Hippel–Lindau-related manifestations. Endocr Relat Cancer 2014;21(1):63–71. DOI: 10.1530/ERC-13-0308
25. Klingler J.H., Gläsker S., Bausch B. et al. Hemangioblastoma and von Hippel–Lindau disease: genetic background, spectrum of disease, and neurosurgical treatment. Childs Nerv Syst 2020;36(10):2537–52. DOI: 10.1007/s00381-020-04712-5
26. Ng H.K., Lazar A.J., Hainfellner J.A., Thway K. Haemangiomas and vascular malformations. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board Central nervous system tumours. 5th ed. International Agency for Research on Cancer Publications, 2021. Available at: https://publications.iarc.fr/601
27. Williamson S.R., Zhang S., Eble J.N. et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma-like tumors in patients with von Hippel–Lindau disease are unrelated to sporadic clear cell papillary renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 2013;37(8):1131–9. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318282dab8
28. Harbi E., Aschner M. Von Hippel–Lindau syndrome: clinical features, genetic foundations, and management strategies. Mol Biol Rep 2025;52(1):281. DOI: 10.1007/s11033-025-10403-8
29. Choueiri T.K., Kaelin W.G. Targeting the HIF2–VEGF axis in renal cell carcinoma. Nat Med 2020;26(10):1519–30. DOI: 10.1038/s41591-020-1093-z
30. Castro-Teles J., Sousa-Pinto B., Rebelo S., Pignatelli D. Pheochromocytomas and paragangliomas in von Hippel–Lindau disease: not a needle in a haystack. Endocr Connect 2021;10(11):R293–304. DOI: 10.1530/EC-21-0294
31. Chittiboina P., Lonser R.R. Von Hippel–Lindau disease. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier, 2015. Pp. 139–56.
32. Hes F.J., Höppener J.W.M., Lips C.J.M. Pheochromocytoma in von Hippel–Lindau disease. J Clin Endocr Met 2003;88(3): 969–74. DOI: 10.1210/jc.2002-021466

33. Azimi F., Naseripour M., Aghajani A. et al. The genetic differences between types 1 and 2 in von Hippel–Lindau syndrome: comprehensive meta-analysis. BMC Ophthalmol 2024;24(1):343. DOI: 10.1186/s12886-024-03597-1
34. Jung N.Y., Park J.B. Von Hippel–Lindau disease: a comprehensive review of diagnosis, genetics, clinical challenges, and surveillance. J Korean Neurosurg Soc 2025;68(3):338–49. DOI: 10.3340/jkns.2025.0018
35. Cassol C., Mete O. Endocrine manifestations of von Hippel–Lindau disease. Arch Pathol Lab Med 2015;139(2):263–8. DOI: 10.5858/arpa.2013-0520-RS
36. Muller M., Hammel P., Couvelard A. et al. Pancreatic neuroendocrine tumors in french *VHL* mutation carriers. J Clin Endocrinol Metab 2025;110(4):e1160–6. DOI: 10.1210/clinem/dgae310
37. Rigny M.P., Hammel P., Corcos O. et al. Pancreatic endocrine microadenomatosis in patients with von Hippel–Lindau disease: characterization by VHL/HIF pathway proteins expression. Am J Surg Pathol 2009;33(5):739–48. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181967992
38. Binderup M.L.M., Gimsing S., Kosteljanetz M. et al. Von Hippel–Lindau disease: deafness due to a non-MRI-visible endolymphatic sac tumor despite targeted screening. Int J Audiol 2013;52(11):771–5. DOI: 10.3109/14992027.2013.824117

Вклад авторов
Горбань Н. А.: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста;
Кудайбергенова А. Г., Михайленко Д. С.: сбор и обработка материала, написание и редактирование текста.
Authors' contributions
Gorban N. A.: concept and design development, collection and processing of material, article writing and editing;
Kudaybergenova A. G., Mikhaylenko D. S.: collection and processing of material, article writing and editing.

ORCID авторов / ORCID of authors
Горбань Н. А. / Gorban N. A.: https://orcid.org/0009-0001-2401-1746
Кудайбергенова А. Г. / Kudaybergenova A. G.: https://orcid.org/0000-0001-7797-088X
Михайленко Д. С. / Mikhaylenko D. S.: https://orcid.org/0000-0001-9780-8708

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 10.09.2025. **Принята к публикации:** 03.10.2025. **Опубликована онлайн:** 24.11.2025.
Article submitted: 10.09.2025. **Accepted for publication:** 03.10.2025. **Published online:** 24.11.2025.