

U 37-letniego chorego przeprowadzono uzupełniające napromienianie po niedoszczętnym usunięciu naczyniaka zarodkowego odcinka szyjnego rdzenia kręgowego. Na podstawie wywiadu, obrazu klinicznego oraz przeprowadzonych badań postawiono rozpoznanie zespołu VHL. W wykonanych badaniach genetycznych wykryto mutację w obrębie genu VHL. Przeprowadzono również badanie dwojga dzieci chorego i nie wykryto mutacji, u trzeciego dziecka badania nie wykonano. W 1998 r. u chorego stwierdzono nawrót naczyniaka zarodkowego w obrębie siatkówki oka prawego i przeprowadzono zabieg koagulacji. W 2003 r. doszło do progresji zmian w nerkach – zwiększenia liczby i wielkości torbieli oraz pojawienia się zmian litych. Chory zmarł w grudniu 2003 r.

**Słowa kluczowe:** naczyniak zarodkowy, zespół von Hippel-Lindau.

## Naczyniak zarodkowy szyjnego odcinka rdzenia kręgowego w przebiegu zespołu von Hippel-Lindau

*Hemangioblastoma of the cervical part of the spinal cord in the course of von Hippel-Lindau syndrome*

Krzysztof Małecki<sup>1</sup>, Karol Krzystalik<sup>2,3</sup>, Cezary Cybulski<sup>2</sup>, Jan Lubiński<sup>2</sup>, Stanisław Korzeniowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Radioterapii, Centrum Onkologii, Kraków

<sup>2</sup>Zakład Genetyki i Patomorfologii, Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Okulistyki z Zakładem Patofizjologii Narządu Wzroku, Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin

### Wstęp

Naczyniak zarodkowy jest niezłośliwym nowotworem pochodzenia naczyniowego, zlokalizowanym najczęściej w ośrodkowym układzie nerwowym. Stanowi ok. 7–9 proc. pierwotnych guzów tylnej jamy czaszki i 5 proc. guzów rdzenia kręgowego [1–4]. Równie często występuje w obrębie siatkówki, rzadziej w obrębie nadnerczy, a sporadycznie w trzustce, nerkach, wątrobie.

Naczyniak zarodkowy ośrodkowego układu nerwowego jest wraz z naczyniakiem zarodkowym siatkówki najczęstszą zmianą narządową w przebiegu zespołu von Hippel-Lindau (VHL) i występuje nawet u ok. 80 proc. chorych. Mimo że jest nowotworem niezłośliwym, odpowiada za ok. 50 proc. zgonów u chorych z zespołem VHL [5]. Zespół VHL został po raz pierwszy opisany na przełomie XIX i XX w. niezależnie przez okulistę Eugena von Hippel i neurologa Arvida Lindau. Kliniczne kryteria rozpoznawania zespołu VHL podali w 1964 r. Melmon i Rosen [6]. Na pełny obraz kliniczny zespołu VHL składają się naczyniaki zarodkowe OUN (często wielogniskowe – mózdzku, rdzenia przedłużonego, rdzenia kręgowego), torbiele i rak jasnokomórkowy nerki, torbiele i guzy neuroendokrynne (NET) trzustki, guzy chromochłonne nadnerczy i ciąż przyszyjowych, gruczolakotorbielaki najądrzy i więzadła szerokiego macicy, guzy worka śródchłonki (ELST) [5, 7]. Stosownie do kryteriów diagnostycznych, przedstawionych przez Melmon i Rosen, do rozpoznania zespołu VHL konieczne jest stwierdzenie obecności jednego spośród ww. objawów, przy jednoczesnym udokumentowanym rodzinnym występowaniu naczyniaków zarodkowych.

W przypadku braku potwierdzenia rodzinnego występowania, wymagane jest stwierdzenie obecności naczyniaka zarodkowego w obrębie centralnego systemu nerwowego lub siatkówki w połączeniu z zajęciem przynajmniej jednego narządu mięszowego [6].

Celem tej pracy jest przedstawienie przypadku chorego, u którego poprzednio rozpoznano na podstawie kryteriów klinicznych zespół VHL, a obecnie przeprowadzono leczenie naczyniaka zarodkowego rdzenia kręgowego oraz potwierdzono rozpoznanie zespołu na podstawie wyników testów genetycznych, jak również przedstawienie aktualnych zaleceń dotyczących możliwości diagnostycznych i leczenia zespołu VHL.

### Opis przypadku

37-letni chory został skierowany do Centrum Onkologii w Krakowie przez Klinikę Neurochirurgii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w maju 1995 r. celem radioterapii uzupełniającej po niedoszczętnym zabiegu operacyj-

A 37-year-old patient was irradiated after a subtotal excision of the hemangioblastoma of the cervical spinal cord. On the basis of history, physical examination and performed additional tests, the diagnosis of VHL syndrome was established. The genetic examination revealed VHL gene mutation. Genetic tests were also performed in two children of the patient and did not reveal any mutations. The last one child was not examined. In 1998 the patient underwent coagulation because of hemangioblastoma recurrence in the right retina. In 2003 patient developed a progressive disease in the kidneys. The patient died in December 2003.

**Key words:** hemangioblastoma, von Hippel-Lindau syndrome.

nym. W wywiadzie ustalono, że w 1985 r. chory przeszedł operację doszczętnego usunięcia naczyniaka zarodkowego mózdzku. Ponadto poddany był zabiegom koagulacji naczynek zarodkowych w obrębie siatkówki oka lewego w 1981 r. i siatkówki oka prawego w 1992 r. Na podstawie obrazu klinicznego postawiono rozpoznanie zespołu VHL. W badaniu rezonansu magnetycznego wykonanym przed zabiegiem stwierdzono na wysokości C3–C5 śródrdzeniowy guz o wymiarach 33 x 22 mm, powodujący znaczne poszerzenie rdzenia i kanału centralnego. Drugi guzek o średnicy 5 mm zaobserwowano w tylnej części rdzenia na poziomie Th1. Operację przeprowadzono w kwietniu 1995 r. Polegała ona na częściowym usunięciu naczyniaka zarodkowego odcinka szyjnego rdzenia kręgowego, zlokalizowanego na poziomie od C3 do C5. Wynik badania histopatologicznego potwierdził rozpoznanie kliniczne naczyniaka zarodkowego. Przy przyjęciu do Centrum Onkologii stwierdzono dość dobry stan ogólny chorego, niedowład spastyczny kończyn górnych i dolnych, zaburzenia czucia głębokiego w kończynach dolnych do wysokości stawów skokowych, ślepotę oka lewego i ograniczenie pola widzenia w oku prawym. W związku z niedoszczętnością zabiegu operacyjnego przeprowadzono uzupełniające napromienianie w warunkach telegammaterapii  $^{60}\text{Co}$ . Zastosowano technikę dwóch bocznych pól przeciwstawnych, obejmujących szyjny odcinek rdzenia kręgowego od poziomu C2 do poziomu C6. Dawka całkowita wynosiła 48,6 Gy i była podana w 27 frakcjach po 1,8 Gy w czasie 37 dni leczenia. Tolerancja leczenia była dobra. Równocześnie przeprowadzono diagnostykę zespołu VHL. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono jedynie podwyższony poziom kreatyniny w surowicy krwi. Nie stwierdzono żadnych odchyleń od normy w badaniach morfologii krwi obwodowej ani wahań ciśnienia tętniczego. W wykonanych badaniach obrazowych stwierdzono: 3 torbiele o średnicy ok. 1 cm w obrębie głowy i trzonu trzustki (tomografia komputerowa); liczne torbiele, z których największa miała średnicę 5 cm, w warstwach korowych obu nerek (tomografia komputerowa); ognisko o średnicy ok. 0,5 cm w tylnej części rdzenia kręgowego na poziomie Th1 wzmacniające się po podaniu kontrastu (rezonans magnetyczny).

Badanie genetyczne wykonano w Zakładzie Genetyki i Patomorfologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Metodą bezpośredniego sekwencjonowania wykryto mutację germinálną w obrębie genu VHL (substytucję 333 C>G w obrębie eksonu 1 genu VHL, powodującą zmianę w białku S111 R). Przeprowadzono również badanie dwojga dzieci chorego i nie wykryto mutacji, u trzeciego dziecka badania nie wykonano. Zaproponowano pacjentowi dalsze badania diagnostyczne zgodnie ze sposobem postępowania przyjętym przez Zakład Genetyki i Patomorfologii.

W 1998 r. u chorego stwierdzono nawrót naczyniaka zarodkowego w obrębie siatkówki oka prawego i przeprowadzono zabieg koagulacji. W wykonanych również w 1998 r. badaniach obrazowych (tomografia komputerowa jamy brzusznej, rezonans magnetyczny rdzenia kręgowego) nie stwierdzono progresji zmian opisywanych w badaniach z 1996 r. Pacjent po raz ostatni był badany w Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie w lipcu 2003 r. W wykonanych badaniach obrazowych (rezonans magnetyczny) stwierdzono progresję zmian w nerkach (zwiększenie liczby i wielkości torbieli oraz pojawienie się zmian litych). Nie przeprowadzono weryfikacji histopatologicznej zmian litych w nerkach. Chory zmarł w grudniu 2003 r. Biorąc pod uwagę przebieg choroby i obraz kliniczny najbardziej prawdopodobną przyczyną zgonu był rak nerki.

## Dyskusja

Zespół von Hippel-Lindau jest chorobą o podłożu genetycznym, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący, a jej przyczyną są mutacje w obrębie genu VHL zlokalizowanego w krótszym ramieniu chromosomu 3 (3p25-p26). Identyfikacji tego genu dokonali Latif i wsp. w 1993 r. Gen VHL zaliczany jest do grupy genów supresorowych nowotworów. Do rozwoju choroby prowadzi utrata funkcji (np. poprzez mutacje lub metylację) obu alleli genu [7, 8]. Częstość w populacji wynosi 1:53 000. Pierwsze objawy choroby pojawiają się przeciętnie między 23. a 33. rokiem życia i są to najczęściej naczyniaki zarodkowe siatkówki. Naczyniak zarodkowy może wystąpić nawet u 70 proc. chorych z zespołem VHL przed 60. rokiem życia. Możliwe jest również jego wy-

stąpienie u dzieci poniżej 5. roku życia, jednak stosunkowo rzadko. Naturalny przebieg rozwoju naczyniaka zarodkowego siatkówki prowadzi bardzo często do ślepoty. Średni wiek chorych, u których występują objawy naczyniaka zarodkowego w OUN wynosi ok. 30 lat (ale u blisko 50 proc. pacjentów zmiany w OUN ujawniają się wcześniej). Najczęściej zlokalizowane są w mózdku (ok. 80 proc. przypadków) i w rdzeniu kręgowym (ok. 20 proc. przypadków). W okolicy nadnamiotowej mózgu występują wyjątkowo rzadko – <1 proc. przypadków [3]. Naczyniaki zarodkowe OUN są najczęstszym objawem zespołu VHL występującym u 50–79 proc. chorych (stwierdzone w badaniu sekcyjnym) [5]. Powikłania neurologiczne związane z lokalizacją naczyniaka zarodkowego w obrębie OUN stanowią przyczynę zgonu u ok. 50 proc. chorych z zespołem VHL. Innym jest rak nerki ujawniający się między 37. a 44. rokiem życia. Często ma on lokalizację wieloogniskową i zajmuje obie nerki. Występuje u ok. 45–70 proc. chorych i jest przyczyną zgonu u ok. 30 proc. chorych z zespołem VHL (obecnie wysuwa się na czoło jako przyczyna zgonu pacjentów z VHL w krajach z dobrze rozwiniętą opieką medyczną) [5, 7, 9, 10]. Pozostałe objawy zespołu VHL, takie jak torbiele i guzy neuroendokrynne (NET) trzustki, guzy chromochłonne nadnerczy i ciał przyzwojowych, gruczolakotorbielaki najądrzy i więzadła szerokiego macicy, guzy worka śródłotki (ELST) występują rzadziej.

Leczeniem z wyboru naczyniaka zarodkowego OUN (pojedynczego ogniska) jest całkowita resekcja chirurgiczna. Metoda ta pozwala osiągnąć wysoki odsetek przeżyć całkowitych przy stosunkowo niskiej śmiertelności okołoperacyjnej wynoszącej 7 proc. [8]. W przypadkach niedoszczętnego zabiegu operacyjnego wydaje się, że zastosowanie uzupełniającej radioterapii stwarza szansę na zwiększenie odsetka przeżyć odległych. Szansa na długoletnie przeżycie zależy od wysokości dawki całkowitej. Przeżycia 5-letnie chorych napromieniowanych wysokimi dawkami, powyżej 55 Gy, wynoszą 91 proc., a chorych napromieniowanych niskimi dawkami (20–36 Gy) jedynie 27 proc. [4, 11]. Również nasze własne doświadczenia w leczeniu napromienianiem chorych na naczyniaka zarodkowego OUN po niedoszczętnych zabiegach operacyjnych, są zgodne z wyżej cytowanymi danymi z piśmiennictwa [12]. W latach 90. podjęto próby radiochirurgicznego leczenia naczyniaka zarodkowego. Wydaje się, że ta metoda może być najbardziej przydatna w leczeniu wieloogniskowych i często nawracających naczyniaków zarodkowych w przebiegu zespołu VHL, gdyż umożliwia podanie większych jednorazowych dawek całkowitych i uniknięcie powikłań zabiegu chirurgicznego [13].

Wszyscy chorzy z rozpoznaniem zespołu VHL powinni być poddawani systematycznym i skrupulatnym badaniom kontrolnym, gdyż wczesne wykrycie zmian narządowych zwiększa szanse na ich skuteczne leczenie. Zalecany program badań zależy od wieku i obrazu klinicznego zespołu VHL. Jednak generalnie zaleca się coroczne badanie ogólnolekarskie (w tym pomiar ciśnienia tętniczego, badanie morfologii krwi), oznaczanie poziomu katecholamin i ich pochodnych w moczu co 1–2 lata, oftalmoskopię raz w roku, badanie neurologiczne raz w roku (i zawsze w przypadku pojawienia się objawów neurologicznych), badanie laryngologiczne w każdym przypadku wystąpienia takich objawów, jak upośledzenie słuchu, szum w uszach, zawroty głowy. Badanie rezonansu ma-

gnetycznego mózgowia i rdzenia kręgowego zalecane jest co 2 lata (i zawsze w przypadku wskazań neurologicznych), badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej raz w roku. Tomografia komputerowa jamy brzusznej powinna być wykonywana co 2 lata (i zawsze w przypadku zmian w USG). Wszyscy chorzy z zespołem VHL powinni mieć przeprowadzone badania genetyczne w poszukiwaniu mutacji genu VHL. Zalecane jest również wykonanie takich badań u wszystkich krewnych I stopnia. Wszyscy krewni I stopnia, u których nie wykryto mutacji genu VHL powinni być również objęci programem badań kontrolnych, jednak nie aż tak rygorystycznym, jak chorzy z rozpoznaniem zespołem VHL. Zaleca się systematyczne (raz do roku) badania okulistyczne, neurologiczne i ogólnolekarskie, a badania obrazowe wykonuje się z mniejszą częstością (jednak zawsze w przypadku wystąpienia objawów mogących sugerować zespół VHL) [5, 7].

#### Piśmiennictwo

- Lunardi P, Cervoni L, Maleci A, Fortuna A. Isolated haemangioblastoma of spinal cord: report of 18 cases and a review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 1993; 122: 236-9.
- Perez CA, Brady LW. Principles and practice of radiation oncology. New York. Lippincott-Raven 1997; 822-3.
- Richard S, Campello C, Taillandier L, Parker F, Resche F. Haemangioblastoma of the central nervous system in von Hippel-Lindau disease. French VHL Study Group. *J Intern Med* 1998; 243: 547-53.
- Smalley SR, Schomberg PJ, Earle JD, Laws ER Jr, Scheithauer BW, O'Fallon JR. Radiotherapeutic considerations in the treatment of hemangioblastomas of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 1165-1171.
- Lindor NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1039-71.
- Melmon KL, Rosen SW. Lindau's disease. Review of the literature and study of a large kindred. *Am J Med* 1964; 36: 595-617.
- Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Patronas NJ, Linehan WM, Zbar B. Von Hippel-Lindau disease: genetic, clinical, and imaging features. *Radiology* 1995; 194: 629-42.
- Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993; 260: 1317-20.
- Karsdorp N, Elderson A, Wittebol-Post D, et al. Von Hippel-Lindau disease: new strategies in early detection and treatment. *Am J Med* 1994; 97: 158-68.
- Neumann HP, Eggert HR, Weigel K, Friedburg H, Wiestler OD, Schollmeyer P. Hemangioblastomas of the central nervous system. A 10-year study with special reference to von Hippel-Lindau syndrome. *J Neurosurg* 1989; 70: 24-30.
- Sung DI, Chang CH, Harisiadis L. Cerebellar hemangioblastomas. *Cancer* 1982; 49: 553-5.
- Matecki K, Radkowski A, Marczak M, et al. The results of postoperative radiotherapy in patients with central nervous system hemangioblastoma. Experience of the Oncology Center in Kraków. *Nowotwory* 2000; 50: 587-90.
- Patrice SJ, Sneed PK, Flickinger JC, et al. Radiosurgery for hemangioblastoma: results of a multiinstitutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 493-9.

#### Adres do korespondencji

dr med. **Krzysztof Małecki**  
Klinika Radioterapii  
Centrum Onkologii  
ul. Garncarska 11  
31-115 Kraków  
tel. + 48 12 423 10 79  
faks +48 12 422 66 80