

chorych poddawane są badaniom genetycznym celem wykonania diagnostyki prenatalnej i wykrycia bezobjawowych nosicieli genu VHL^{3,4,13}. Locus dla genu VHL, wg badań *Gusella* i wsp. z 1988 roku, leży na krótkim ramieniu chromosomu pary 3 (3p)⁸. Rok później, *Seizinger* i wsp. sprezykowali lokalizację genu do 3p25-p26¹⁰. W 1993 roku, *Latif* i wsp. stosując metodę klonowania pozycyjnego, odkryli gen, uznany ostatecznie jako gen przeciwnowotworowy VHL. Większość znanych mutacji tego genu powoduje przesunięcie ramy odczytu i skrócenie białka, które ma odgrywać rolę transdukcji sygnałów i adhezji komórkowej³. By rozszerzyć i ułatwić diagnostykę, w 1995 roku *Zbar* zaproponował opracowanie „fenotypów” określających spektrum zmian narządowych w zależności od stwierdzenia u danego chorego mutacji genowych¹³. Na przykład mutacja w pozycji 505 genu VHL powoduje występowanie zmian w narządzie wzroku, mózgu i nadnerczy, a u tych chorych nie stwierdza się zmian w obrębie nerek i trzustki.

Celem naszej pracy jest przedstawienie wyników dodatkowych badań diagnostycznych przeprowadzonych u pacjentów Kliniki Okulistycznej w Poznaniu z rozpoznaną naczyniówkowatością siatkówki i wskazanie celowości ich kompleksowego przeprowadzania u tych chorych.

Materiał i metodyka

Badaniami objęto 14 chorych (9 kobiet i 5 mężczyzn w wieku od 22 lat do 65 lat) z klinicznie stwierdzoną chorobą VHL. U wszystkich chorych wykonano pełne badanie okulistyczne narządu wzroku, składające się z podstawowego badania okulistycznego oraz USG gałki ocznej i AF siatkówki. Ponadto wykonano badania KT głowy u chorych, badanie MR OUN u 8, angiografię naczyń mózgowych u 1, KT jamy brzusznej u 5 chorych, badanie USG narządów jamy brzusznej oraz tarczycy u 2 chorych.

Wyniki

Wyniki przeprowadzonych badań przedstawiono w kolejnych tabelach. Najczęściej stwierdzone zmiany w narządzie wzroku to kłębki naczyniowe i wtórne odwarstwienie siatkówki. W obrębie OUN przeważały najbardziej typowe dla tej choroby, jakimi jest naczyniak mózdzku. W jednym przypadku, w badaniu sekcyjnym, stwierdzono rzadko opisywany naczyniak w obrębie komory IV. W narządach jamy brzusznej stwierdzono tylko zmiany o charakterze torbieli, u żadnego chorego nie rozpoznano w wykonanych badaniach dodatkowych naczyniaków oraz zmian nowotworowych.

Tabela I
Zmiany w obrębie narządu wzroku

Rodzaj zmian	Liczba przypadków	Liczba oczu
poszerzenie i krętość naczyń siatkówki	1	1
kłębki naczyniowe	12	15
lub/i odwarstwienie siatkówki	5	6

Tabela II
Zmiany w obrębie OUN

Rodzaj zmian	Liczba przypadków
naczyniak mózdzku	4
rozległe zmiany naczyniakowate rdzenia przedłużonego i odc. szyjnego rdzenia kręgowego	1
naczyniak komory IV-tej	1

Tabela III
Zmiany w obrębie narządów mięsnych (jama brzuszna i tarczyca)

Rodzaj zmian	Liczba przypadków
torbiel nerek	3
torbiel trzustki	2
torbiel tarczycy	1

Omówienie

Szerokie badania dotyczące choroby von Hippel-Lindau przeprowadził w 1984 roku *Hartwig* i wsp.¹. *Hartwig* stwierdził również częste występowanie zmian chorobowych u kobiet i mężczyzn, natomiast w analizowanej przez nas grupie chorych stwierdziliśmy zmiany części u kobiet (64%) niż u mężczyzn (36%).

W materiale *Hartwiga* zmiany w narządzie wzroku występowały w 75% przypadków, w naszym materiale w 100%. Zmiany były zlokalizowane obustronnie u *Hartwiga* w 50%, w naszym materiale 43% przypadków.

Najczęstsze zmiany w OUN wg *Hartwiga* to naczyniak kapilarny mózdzku, który występował w 67% przypadków. Zwykle wykrywany jest później niż zmiany na dnie oka, tzn. w 4-tej dekadzie życia^{1,4}. Leczenie naczyniaków mózdzku jest zawsze chirurgiczne i rezultaty jego są znacznie lepsze, gdy jest to postępowanie planowe a nie nagłe, w sytuacji zagrożenia życia. Wśród obserwowanych przez nas 4 chorych z naczyniakiem mózdzku, 2 osoby przeżyły planowany zabieg jego usunięcia, bez powikłań, natomiast 1 chora operowana nieplanowo, zmarła na skutek wczesnych powikłań po zabiegu. *Symon* i wsp. przedstawili wyniki leczenia 51 przypadków naczyniaków dołu tylnego czaszki, z czego 43% stanowili pacjenci z chorobą VHL¹¹. Autorzy ci zwracają

uwagę na wcześniejszą manifestację zmian i większą liczbę nawrotów u tych ostatnich w porównaniu ze zmianami izolowanymi. W 10 przypadkach rozpoznali nowe guzy w różnych częściach OUN wymagające reoperacji i świadczące o wieloogniskowej naturze choroby. Według tych autorów guzy komory IV-tej i rdzenia przedłużonego (zwykle makroskopowo lite) cechują się większą śmiertelnością niż guzy mózdzku (guzy torbielowate). Według *Hartwiga* zmiany w rdzeniu przedłużonym (8% przypadków) oraz rdzeniu kręgowym (11% przypadków) występują bardzo rzadko^{1,4}. Guzy rdzenia przedłużonego bardzo źle rokują, natomiast przebieg zmian w rdzeniu kręgowym jest zwykle bezobjawowy. W naszym materiale zmiany w obrębie OUN stwierdziliśmy w 40% przypadków.

Hartwig uważa, że zmiany w narządach mięsnych, takie jak naczyniaki nerek, trzustki, wątroby, torbiele trzustki, nerek, najdźrzy i gruczołaki nerek, są zwykle bezobjawowe. Podobnie było w naszym materiale. Zmiany narządowe w obrębie jamy brzusznej obserwowaliśmy u 40% chorych. W żadnym przypadku nie stwierdziliśmy zmian nowotworowych mogących wystąpić u chorych z VHL. *Hartwig* wśród swoich pacjentów stwierdził zmiany o charakterze gruczołaka nerek w 22% przypadków, pheochromocytomę w 3% i poliglobulinę w 17% przypadków, która często towarzyszy naczyniakowi mózdzku¹.

Wśród obserwowanych przez nas chorych obserwowaliśmy 5 przypadków rodzinnego występowania zmian (rodzic + dziecko/dzieci, rodzeństwo i kuzynostwo w I-szej linii, matka i jej rodzeństwo + syn). 2 osoby z przedstawianej grupy zmarły z powodu powikłań w obrębie OUN (jedna po operacji guza mózdzku, druga w wyniku krwawienia z naczyniaka w komorze IV-tej). Obydwie były to kobiety pomiędzy 25 a 35 rokiem życia, z dużymi zmianami również w narządzie wzroku.

Według *Ziemiańskiego* i wsp. prawidłowe postępowanie diagnostyczne w chorobie VHL powinno obejmować wykonanie badania MR ze wzmocnieniem Gd-DTPA w OUN oraz badanie KT z wzmocnieniem kontrastowym w obrębie jamy brzusznej¹⁴. Należy badania diagnostyczne rozszerzyć o diagnostykę narządu wzroku opartą na badaniu siatkówki np. w skle trójłusterkowym, uzupełnionym o badanie AF i USG. Nie spotyka się dotychczas w piśmiennictwie doniesień o celowości powtarzania badań diagnostycznych w obrębie OUN. Powszechnie wiadomo natomiast, że badania narządu wzroku u tych chorych należy powtarzać, bowiem teoretycznie co 6 miesięcy może pojawiać się nowy kłębek w obrębie siatkówki wymagający leczenia.

Ze względu na rodzinne występowanie choroby, należy dążyć do stworzenia możliwości prowadzenia badań genetycznych u pacjentów z chorobą VHL i członków ich rodzin.

Wnioski

1. Ze względu na możliwość występowania bezobjawowych początkowo zmian w ośrodkowym układzie nerwowym i narządach mięsnych u chorych z naczyniówkowatością siatkówki, wskazane jest wykonywanie kompleksowych badań diagnostycznych u tych chorych.

2. Wczesne wykrycie zmian w ośrodkowym układzie nerwowym daje lepsze wyniki ich leczenia operacyjnego oraz korzystniejsze rokowanie dla chorych.

3. Najbardziej celowym badaniem dla wykrywania zmian w ośrodkowym układzie nerwowym jest tomografia rezonansu magnetycznego, w narządzie wzroku badanie siatkówki i ciała szklonego w oftalmoskopii, angiografii fluoresceinowej i za pomocą ultradźwięków, w jamie brzusznej natomiast tomografia komputerowa.

4. Ze względu na duże znaczenie badań genetycznych w chorobie von Hippel-Lindau należy włączyć je do kompleksowej diagnostyki chorych.

Piśmiennictwo

- Hartwig P., Robertson D-M.*: A familial often lethal multi-system phakomatosis. *Ophthalmology* 91: 263-270 (1984).
- Krawczyński M. R., Pecold K., Latos-Bieleńska A.*: Genetyczne uwarunkowania siatkówczaka. *Klin. Oczna* 95: 407-411 (1995).
- Latif F., Tory K., Gnarr J., Yao M., Duh F-M., Orcutt M. L., Stackhouse T., Kuzmin J., Modi W., Geil L., Schmidt L., Zhou F., Li H., Wei M. H., Chen F., Glenn G., Choyke P., McClellan M. W., Weng Y., Duan D-S. R., Dean M., Glavac D., Richards F. M., Crosse P.A., Ferguson-Smith M. A., Le Paslier D., Chumakov J., Cohen D., Chinault A. C., Maher E. R., Linehan W. M., Zbar B., Lerman M. I.*: Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260: 1317-1320 (1993).
- Leprot M., Garnier A., Massin P., Hermies F., Poulouque Y.*: A propos d'un cas de maladie de von Hippel Lindau: une phacomatose hereditaire, polyviscerale souvent grave. *Bull. Soc. Oph. France* 1: 11-16 (1989).
- Maher E. R., Yates J. R., Ferguson-Smith M. A.*: Statistical analysis of the two stage mutation model in von Hippel-Lindau disease and in sporadic cerebellar hemangioblastoma and renal cell carcinoma. *J. Med. Genet.* 27: 378-383 (1990).
- Maher E. R., Iselius L., Yates J. R., Littler M., Benjamin C., Harris R., Sampson J., Williams A., Ferguson-Smith M. A., Morton N.*: Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *J. Med. Genet.* 28: 443-447 (1991).
- Maher E. R., Bentley E., Yates J. R., Latif F., Lerman M., Zbar B., Affara N. A., Ferguson-Smith M. A.*: Mapping of the von Hippel-Lindau disease locus to a small region of chromosome 3p by genetic linkage analysis. *Genomics* 10: 957-960 (1991).
- McKusick V. A.*: Mendelian inheritance in man. *Wyd. IX.* The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London 1990.
- Pavan-Langstone D.*: "Manual of ocular diagnosis and therapy. 136-137 (Little Brown and company, USA 1987). *wyd. VIII.*"
- Seizinger B. R., Smith D. I., Filling-Katz M. R., Neumann H., Green J. S., Chayke P. L., Anderson K. M., Freeman R. N., Klauck S., Whaley J.*: Genetic flanking markers refine diagnostic criteria and provide insights into the genetics of von Hippel-Lindau disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 88: 2864-2868 (1991).
- Symon L., Murota T., Pell M., Bordi L.*: Surgical management of hemangioblastoma of the posterior fossa. *Acta Neurochir. Wien.* 120: 102-110 (1991).
- Williamson W., Pesme D., Longueville E., Le Rebellier M.-J.*: Notre experience du traitement de la maladie de von Hippel Lindau. *Bull. Soc. Oph. France* 10: 991-993.
- Zbar B.*: New from the Laboratory of Immunobiology. *VHL Family Forum* Vol. 3, No 1.1 (1995).
- Ziemiański A., Pecold K., Sosnowski P., Juszek R.*: Radiologiczne objawy choroby Hippel-Lindau. *Pol. Przegl. Radiol.* 58: 24-27 (1994).