

## МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕАНГИОБЛАСТОМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В СТРУКТУРЕ БОЛЕЗНИ ГИППЕЛЯ-ЛИНДАУ

А.Е. Костюковская

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

### Вступление

Болезнь Гиппеля-Линдау (БГЛ) - это редкое генетическое мульти-органное заболевание наследуемое по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью мутантного гена. При наличии такого поражения хромосомы у одного из родителей в 50% случаев болезнь развивается у их детей [5,7]. Заболевание относится к группе нейрокожных синдромов, развивающихся в результате нарушения закладки эктодермального зародышевого листка. Дефект гистогенеза приводит к сочетанному поражению кожи, нервной системы и глаз. Ответственный за возникновение синдрома ген VHL (von Hippel-Lindau) локализован на коротком плече 3 хромосомы (3p25-p26). VHL является классическим супрессором опухолевого роста, инактивация обоих аллелей гена является ключевым событием в патогенезе неоплазм, типичных для БГЛ [1,6]. Спектр клинических проявлений болезни широк. Описано около 40 поражений в 14 различных органах [4,5]. Патогномоничным для БГЛ является образование ретиальных ангиом, обозначаемых как «опухоль Гиппеля», гемангиобластом (ГАБ) головного и спинного мозга. По данным литературы выделяют три типа ГАБ центральной нервной системы [2,3]. Выявляются опухоли иной локализации: почечноклеточные карциномы, феохромоцитомы, кисты почек и поджелудочной железы. Опухоли начинают развиваться в детском возрасте, но манифестация болезни чаще со второго десятилетия жизни. Средняя продолжительность жизни составляет 49 лет [4,5]. В настоящее время наиболее распространенными причинами смерти у пациентов с БГЛ является почечноклеточный рак и неврологические осложнения ГАБ мозжечка [4].

ГАБ центральной нервной системы (ЦНС) в 30–60% случаев выявляются в задней черепной ямке. ГАБ мозжечка по имени опи-

савшего ее автора обозначают как «опухоль Линдау». На втором месте поражается спинной мозг [1]. 98% всех ГАБ ЦНС располагаются субтенториально – стол головного мозга, мозжечок и спинной мозг [7]. Опухоль может быть не только солитарной, но и множественной.

Независимо от симптомного или бессимптомного течения болезни, существуют алгоритмы скринингового обследования детей, рожденных родителями с БГЛ и/или имеющих близких родственников с высоким риском появления заболевания. Обязательным являются визуализационные методы исследования, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга, эхография и компьютерная томография поджелудочной железы и почек [4,7].

**Цель** - определить основные МРТ-признаки изучить частоту встречаемости разных типов ГАБ ЦНС.

### Материалы и методы исследования

Ретроспективно за период с 2004 по 2012 годы были проанализированы магнитно-резонансные (МР) томограммы 11 пациентов с установленным диагнозом болезнь Гиппеля-Линдау в возрасте от 15 до 27 лет. МРТ проводилась на аппаратах: 1. MAGNETOM CONCERTO с напряженностью магнитного поля 0,22Т фирмы SIEMENS. 2. SIGNA ECHO SPEED с напряженностью магнитного поля 1Т фирмы General Electric. 3. SIGNA HD с напряженностью магнитного поля 1.5Т фирмы General Electric. В протокол МР-исследования головного мозга были включены: T1 взвешенные изображения (ВИ) SE, T2ВИ FSE, PDВИ SE, T2ВИ IR с подавлением сигнала от свободной жидкости и бесконтрастная времяпролетная (TOF) мр-ангиография. Ориентация срезов: в сагиттальной, аксиальной и фронтальной проекциях. В протокол МРТ-исследования спинного мозга были включены: T2ВИ FSE, T1ВИ FSE в сагиттальной проекции, T2ВИ FSE в аксиальной и фронтальной проекциях. 7 пациентам было проведено МР-исследование с введением контрастного вещества (КВ) и последующим использованием T1ВИ FSE и T1ВИ 3D в сагиттальной, аксиальной и фронтальной проекциях. Использовали гадолиний-содержащие КВ.

### Полученные результаты и их обсуждение

В исследовании были проанализированы МР-томограммы 11 пациентов. Средний возраст обследованных составил 20,8 лет. Головной и спинной мозг исследовали 4-м пациентам, 6 пациентам – только головной мозг и 1 пациенту – только спинной мозг на шейном и верхнегрудном уровне. 7 пациентам было проведено МРТ-исследование с контрастным усилением.

По данным нейровизуализационных методов (МРТ и КТ) выделяют три типа опухоли [2, 3]:

I тип - преимущественно киста с солидным узлом внутри. При проведении МРТ визуализируется киста с пристеночно расположенным узлом, производящим на T2ВИ изогиперинтенсивный сигнал, на T1ВИ изогипоинтенсивный сигнал, неоднородно интенсивно накапливающим КВ. Киста не усиливается после введения КВ и содержит жидкость, по характеристикам приближающуюся к ликвору (рис. 1, 2).

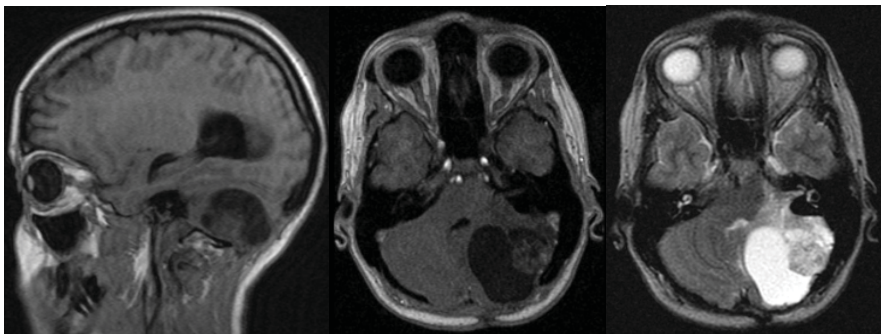


Рис. 1. Гемангиобластома левой гемисферы мозжечка I типа. T1ВИ SE в сагиттальной плоскости, МР-ангиограмма в режиме «сырых» данных и T2ВИ FSE в аксиальной плоскости.

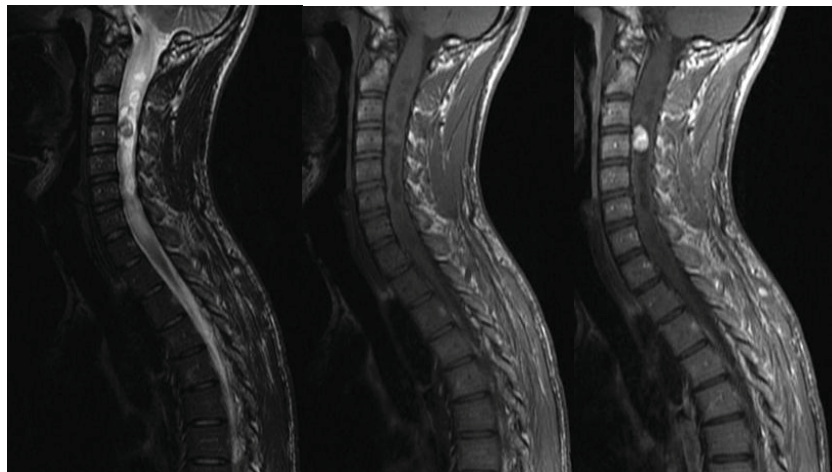


Рис. 2. Гемангиобластома I типа в спинном мозге на уровне C2-Th1. Сагиттальные МР-томограммы T2ВИ FSE, T1ВИ FSE и T1ВИ FSE с контрастным усилением.

II тип - смешанная форма или солидный узел с центральным кистозным участком. По данным МРТ нейровизуализационных методов солидный узел накапливает КВ, а центральный кистозный участок остается неизменным. Ангиографически в этих случаях определяется бессосудистая зона в центральном, кистозном участке опухоли и обильная васкуляризация солидной составляющей опухоли.

III тип - солидная опухоль без кистозного компонента. Диаметр образования колеблется в пределах от 4 мм до 2,5 см. На МР-томограммах опухоль гиперинтенсивна на T2ВИ и изоинтенсивна на T1ВИ, может быть окружена перифокальным отеком, гомогенно интенсивно накапливает КВ. Ангиографически выявляется зона васкуляризации (рис. 3, 4, 5). Все три типа опухоли, как правило, окружены перифокальным отеком.

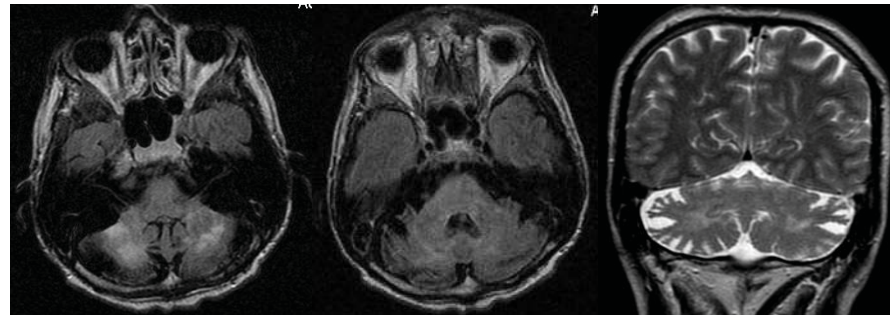


Рис. 3. Множественные гемангиобластомы мозжечка III типа. T2ВИ IR в аксиальной плоскости и T2ВИ FSE во фронтальной плоскости.

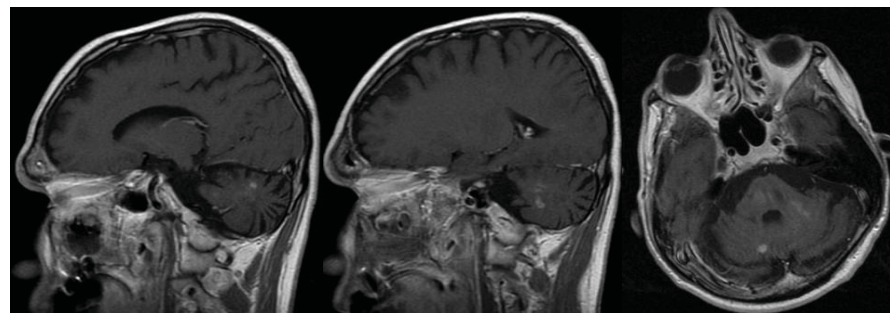


Рис. 4. Множественные гемангиобластомы мозжечка III типа. Постконтрастные T1ВИ SE в сагиттальной и аксиальной плоскости.

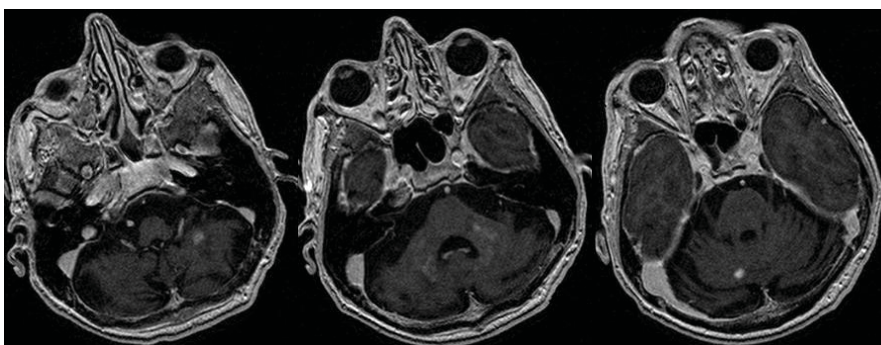


Рис. 5. Множественные гемангиобластомы мозжечка III типа. Постконтрастные 3D T1ВИ в аксиальной плоскости, толщина среза 1,6 мм.

По результатам ретроспективного анализа МР-томограмм головного и спинного мозга у 4-х пациентов (36,4%) были выявлены множественные ГАБ: у двух пациентов в мозжечке (рис.3), у одного – в спинном мозге, и у одного пациента опухоли определялись в мозжечке и спинном мозге. Было отмечено, что выявленные множественные образования в 3-х случаях состояли из небольших солидных узлов (рис. 4, 5). Единичные опухоли определялись у 7 больных (63,6%), преимущественно в мозжечке (рис. 1) и только у одного обследованного в спинном мозге. Превалировала локализация ГАБ в мозжечке – у 9 пациентов (81,8%) и у 2-х пациентов (18,2%) в спинном мозге. У одного пациента выявлялись две гемангиобластомы в мозжечке и спинном мозге на уровне С2-С6. По структуре опухоли преимущественно определялись ГАБ I типа – у 8 пациентов (72,7%), III типа – у 3-х (27,3%). Образования II типа в нашем исследовании не встречались.

МРТ с контрастным усилением проводилось 7 пациентам, что позволило у двух пациентов поставить окончательный диагноз, а у остальных 5-ти – провести дифференциальный диагноз. На постконтрастных МР-томограммах ГАБ I типа визуализировались как кистозные образования с небольшим пристеночным солидным узлом, максимальными размерами до 20 мм в головном мозге и до 12 мм в спинном мозге, интенсивно накапливающим КВ (рис. 2.); ГАБ III типа в нашей группе пациентов визуализировались как множественные образования, чаще округлой формы размерами 5-16 мм в головном мозге (рис. 3, 4, 5) и 4-7 мм – в спинном мозге.

По данным литературы ГАБ ЦНС в структуре болезни Гиппеля-Линдау встречаются у 60-80% пациентов [6] и наиболее часто поражаются субтенториальные структуры (мозжечок, ствол головного

мозга и спинной мозг), что подтверждается нашим ретроспективным исследованием, в котором в 81,8% ГАБ определялись в мозжечке и в 18,2% – в спинном мозге. Редкая супратенториальная локализация не была выявлена. Возраст манифестации заболевания, обращения к врачам и на нейровизуализационное исследование согласовался с литературными данными и составил в среднем 20,8 лет.

В 4-х случаях диагноз БГЛ не вызывал сомнений. Остальные же МР-протоколы дополнялись исследованием с контрастным усилением. Контрастирование было необходимо для уточнения строения выявленного объемного новообразования, его солидного и кистозного компонентов, которые имеют патогномичные МР-признаки. У ГАБ I типа визуализируется пристеночный солидный, хорошо васкуляризированный узел, интенсивно накапливающий КВ, кистозная же часть остается неизменной, в отличие от опухолей другой гистологической структуры (рис. 2). Особенно важно введение КВ при МР-томографии спинного мозга, когда проводится дифференциальный диагноз со спинальными эпендимомы и астроцитомы, в редких случаях с демиелинизирующими заболеваниями. Контрастное усиление эффективно для выявления множественных мелких солидных ГАБ III типа, в случаях когда на нативных мр-томограммах определяются неспецифические изменения (рис. 4, 5).

Неврологические проявления болезни Гиппеля-Линдау разнообразны и зависят от локализации и объема поражения ЦНС. БГЛ может манифестировать симптомами интракраниальной гипертензии (головная боль, тошноты, рвоты), мозжечковыми (головокружения, нарушения походки и координации), стволовыми (поражение ядер черепно-мозговых нервов) и спинальными нарушениями. Однако очень важно выявить заболевание на доклиническом этапе и рекомендовать обследование внутренних органов и сетчатки глаз. В нашем исследовании только у одной пациентки с неспецифическими жалобами – боли в спине, были выявлены множественные ГАБ III типа спинного мозга.

#### Выводы

Нейровизуализационное исследование является неотъемлемой частью постановки диагноза болезнь Гиппеля-Линдау. Проявления заболевания изменчивы, поэтому визуализация играет ключевую роль в идентификации нарушений и последующем их мониторинге. МРТ является методом выбора для диагностики ГАБ мозжечка и спинного мозга, поскольку создает более высокую контрастность тканей и не имеет артефактов от костных структур, присущих другим методам.

Виделяют три типа строения ГАБ ЦНС, патогномичным является I тип, выявленный в 72,7% больных. Благодаря выраженной васкуляризации ГАБ, МРТ с контрастным усилением позволяет определить структуру опухоли, разграничить патологическую ткань и перифокальный отек, выявить мелкие образования, которые не определяются на нативных МР-томограммах, и наконец, в большинстве случаев позволяет поставить правильный диагноз до гистологического исследования.

### Литература

1. Корниенко В.Н. Рентгенологические аспекты диагностики нейрокожных синдромов / В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин, С.В. Серков // Медицинская визуализация. - 2008. - № 5. - С. 57-72.
2. Леонов М.А. Гемангиобластомы центральной нервной системы / М.А. Леонов, У.Б. Махмудов, В.Н. Шиманский // Вопросы нейрохирургии. - 2003. - № 4. - С. 39-44.
3. Цымбалюк В.И. Морфологические типы гемангиобластом задней черепной ямки по данным магнитно-резонансной томографии / В.И. Цымбалюк, А.Б. Грязов // Бюлетень Української Асоціації Нейрохірургів. - 1998. - Вип.7. - С. 42-44.
4. Hes F.J. Von Hippel-Lindau disease: strategies in early detection (renal-, adrenal-, pancreatic masses) / F.J. Hes, M.A. Feldberg // Eur. Radiology. - 1999. - №9(4). - P. 598-610.
5. Karsdorp N. Von Hippel Lindau disease: new strategies in early detection and treatment / N.Karsdorp, A. Elderson, D.Wittebol-Post [et al.] // Am. J. Med. - 1994. - № 97 (2). - P. 158-168.
6. Maher E.R. von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review / E.R. Maher, H. Neumann, S. Richard // European Journal of Human Genetics. - 2011. - № 19. - P. 617-623.
7. Rebecca S.L. Imaging Features of von Hippel-Lindau Disease / S.L. Rebecca [et al.] // RadioGraphics. - 2008. - № 28. - P. 65-79.

### Резюме

**Костюковська Г.Є.** Магнітно-резонансна діагностика гемангіобластом центральної нервової системи в структурі хвороби Гіппеля-Ліндау.

Хвороба Гіппеля-Ліндау - це рідкісне, генетично обумовлене мультиорганне і тому мультидисциплінарне захворювання. Магнітно-резонансна томографія з контрастним підсиленням є найбільш інформативним методом у візуалізації гемангіобластом центральної нервової системи. У статті представлені власні спостереження пацієнтів з гемангіобластома мозочка і спинного мозку, у яких був верифікований діагноз. Детально описані МР-томографічні ознаки типових і найбільш часто зустрічаються варіантів гемангіобластом. Проведений ретро-

спективний аналіз МР-томограм показав, що найбільш часто в центральній нервовій системі уражається мозочок (81,8%) та типовим є I тип будови гемангіобластом (72,7%).

**Ключові слова:** хвороба Гіппеля-Ліндау, гемангіобластома мозочка, гемангіобластома спинного мозку, магнітно-резонансна томографія.

### Резюме

**Костюковская А.Е.** Магнитно-резонансная томография гемангиобластом центральной нервной системы в структуре болезни Гиппеля-Линдау.

Болезнь Гиппеля-Линдау - это редкое, генетически обусловленное мультиорганное и поэтому мультидисциплинарное заболевание. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением является самым информативным методом в визуализации гемангиобластом центральной нервной системы. В статье представлены собственные наблюдения пациентов с гемангиобластомами мозжечка и спинного мозга, у которых был верифицирован диагноз. Детально описаны МР-томографические признаки типичных и наиболее часто встречающихся вариантов гемангиобластом. Проведенный ретроспективный анализ МР-томограмм показал, что наиболее часто в центральной нервной системе поражается мозжечок (81,8%) и классическим является I тип строения гемангиобластом (72,7%).

**Ключевые слова:** болезнь Гиппеля-Линдау, гемангиобластома мозжечка, гемангиобластома спинного мозга, магнитно-резонансная томография.

### Summary

**Kostiukovska G.E.** Magnetic resonance imaging of central nervous system hemangioblastomas in the structure of von Hippel-Lindau disease.

Von Hippel-Lindau disease is a rare genetic multiorgan (therefore multidisciplinary) condition. Magnetic resonance imaging with contrast enhancement is the most informative method of visualization of central nervous system hemangioblastomas. The author presents the original observation of the patients with verified diagnosis of hemangioblastomas of the cerebellum and spine. MRI signs of the typical and most frequent variants of hemangioblastomas are described in detail. The performed retrospective analysis of MR images demonstrated that the cerebellum was most frequently involved (81.8%); type I hemangioblastoma structure was typical (72.7%).

**Key words:** von Hippel-Lindau disease, cerebellum hemangioblastoma, spine hemangioblastoma, magnetic resonance imaging.

*Рецензент: д.мед.н., проф. С.А. Усатов*