

© М.М.Батюшин, А.В.Пасечник, Н.А.Садовничая, 2013
УДК 616-003.826:616.61

М.М. Батюшин¹, А.В. Пасечник², Н.А. Садовничая³

МНОЖЕСТВЕННЫЙ ЛИПОМАТОЗ (БОЛЕЗНЬ МАДЕЛУНГА) И ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК. ДВА КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯ

M.M. Batyushin, A.V. Pasechnik, N.A. Sadovnichaya

MULTIPLE LIPOMATOSIS (MADELUNG'S DISEASE) AND KIDNEY INJURY. TWO CLINICAL CASES

¹Кафедра внутренних болезней с основами физиотерапии № 2; ²консультативная поликлиника; ³нефрологическое отделение Ростовского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕФЕРАТ

В статье приводится обзор литературы по проблеме системного липоматоза (болезни Маделунга), а также два клинических описания системного липоматоза в сочетании с патологией почек. Оба пациента мужского пола. В первом случае наблюдалось сочетание липоматоза с микроскопическим полиангиитом и поражением почек по типу гломерулонефрита. Во втором случае липоматоз сочетался с хроническим гломерулонефритом, развившемся на фоне рака почки, и болезнью фон Гиппеля–Линдау.

Ключевые слова: системный липоматоз, болезнь Маделунга, болезни почек.

ABSTRACT

This article provides an overview of the literature on systemic lipomatosis (Madelung's disease), as well as two clinical descriptions of the system lipomatosis in combination with kidney disease. Both male patient. In the first case, a combination with a microscopic polyangiitis lipomatosis and renal injury on the type of glomerulonephritis. In the second case lipomatosis combined with chronic glomerulonephritis that developed against the background of renal cancer and disease von Hippel–Lindau.

Key words: systemic lipomatosis, Madelung's disease, kidney diseases

Множественный доброкачественный липоматоз, или болезнь Маделунга (Madelung), был описан впервые Броди (Brodie) в 1846 году [1]. Отто Маделунг в 1888 году опубликовал 33 наблюдения «жировика на шее» [2]. Десятью годами позже Луно (Launois) и Бенсаж (Bensaude) сделали классическое описание болезни на примере 65 случаев [3]. Большая часть описаний касается преимущественно мужчин с неблагоприятным алкогольным анамнезом, однако болезнь развивается как у мужчин, так и у женщин, в том числе при отсутствии алкогольного анамнеза [4, 5]). По данным R. González-García и соавт. [6], соотношение мужчин и женщин колеблется от 15:1 до 30:1. В литературе встречаются разные термины, описывающие множественный симметричный липоматоз, в частности, доброкачественный симметричный липоматоз, синдром Луно–Бенсажа. В настоящее время описано около трехсот случаев

системного липоматоза, в том числе несколько случаев развития болезни в детском возрасте [7, 8]. Пациенты с системным липоматозом обычно имеют избыточную массу тела с повышенным отложением жира в области шеи, верхней части спины («бычий горб»), межлопаточной области, груди, нижних конечностей [9]. Выделяют несколько типов болезни Маделунга [5, 10]. Тип 1 характеризуется образованием липом на шее в виде «жирового хомута» и встречается примерно в 70% случаев болезни [4]. Тип 2 или системный симметричный липоматоз с поражением плечевого пояса, грудной клетки, бедер и живота, иногда визуально обозначаемое как псевдоатлетический симптом. Тип 3 встречается редко и проявляется формированием липом в области бедер (гинекоидный тип).

В отношении патогенеза заболевания интересными представляются данные об экспрессии на поверхности стволовых жировых клеток липомы по аналогии с бурой жировой тканью разобщающего белка-1 (uncoupling protein, UCP-1), нараста-

Батюшин М.М. 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, кафедра внутренних болезней с основами физиотерапии № 2, тел.: 8-918-501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru

тания концентрации которого не происходит в ответ на стимуляцию катехоламинами, несмотря на наличие на поверхности клеток b1-, b2- и b3-адренорецепторов [11]. Было также показано, что катехоламины не индуцируют липолиз в клетках липомы [12]. В исследовании A. Giordano и соавт. [13] было показано, что в жировых клетках экспрессируется синтаза оксида азота (nitric oxide synthase, NOS). Норадреналин теряет способность стимулировать экспрессию NOS в клетках липомы, вместе с тем донаторы NO ингибируют пролиферацию этих клеток и селективно подавляют пролиферацию, стимулированную NOS [14]. Таким образом, патогенез заболевания, вероятно, состоит в дефекте адренергически стимулированного липолиза. Другая теория предполагает накопление эмбрионального бурого жира [15].

В большинстве случаев липоматоз не является системным заболеванием, однако в ряде случаев развиваются висцеральные проявления, в частности поражение печени, гипотиреоз, сахарный диабет, неврологические расстройства, которые, вероятно, ассоциированы с липоматозом [15, 16]. Описаны как сенсорные, так и моторные и автономные неврологические нарушения. В некоторых описаниях встречаются артропатии и иные патологии локомоторного аппарата [17, 18]. Описаны семейные случаи болезни Маделунга, обусловленные митохондриальными мутациями [19, 20]. При анализе смертности в группе больных с болезнью Маделунга было показано, что часто она представлена внезапной смертью, вероятно, обусловленной присутствием алкогольного анамнеза [4]. В редких случаях наблюдается компрессия липоматозной тканью пищевода, бронхального дерева, сонной артерии и ветвей верхней полой вены [21, 22]. Можно предположить, что липоматоз крайне редко малигнизируется. В литературе нам встретились всего два случая озлакоствления [23, 24]. Дифференциальную диагностику липоматоза производят с лимфосаркомой, болезнью Деркума, нейрофиброматозом, лекарственно индуцированным липоматозом (стероидные, антиретровирусные препараты), ангиолипомами, гиберномами. Однако в большинстве случаев дифференциальная диагностика не представляет трудностей.

Описаний ассоциации поражения почек с болезнью Маделунга в литературе нам не удалось найти.

Представляем два собственных наблюдения множественного симметричного липоматоза в сочетании с почечной патологией.

Больной К., 63 лет, наблюдался в нефрологи-

ческом отделении РостГМУ с апреля 2012 г. по февраль 2013 г. Из анамнеза известно, что с 2009 г. страдал сахарным диабетом 2 типа, по поводу чего принимал гликлазид 60 мг/сут (уровень гликемии 5–6 ммоль/л), с того же времени отмечал повышение артериального давления (АД) (с максимальными значениями до 210/100 мм рт. ст.), принимал различные антигипертензивные препараты, однако добиться целевых значений артериального давления не удавалось. Наблюдался у эндокринолога и терапевта по месту жительства. В апреле 2012 г. в ходе клинко-лабораторного обследования были выявлены азотемия (130 мкмоль/л) и протеинурия (2,64 г/л). Клиническое состояние было расценено как диабетическая нефропатия. Хроническая болезнь почек 3А стадии. Направлен на консультацию к нефрологу РостГМУ.

При объективном осмотре были обнаружены множественные симметричные жировые образования, расположенные на переднебоковых и задних поверхностях предплечья и плеча, диаметром от 2 до 6 см, безболезненные при пальпации, подвижные. Со слов больного, впервые заметил появление образований около 30 лет назад в виде единичных липом, размером 1–2 см на задней поверхности плеча. В течение последних 5 лет отметил ухудшение общего состояния, появление новых очагов липоматоза, распространение жировых образований по всей поверхности рук, увеличение в размере. Биопсия и хирургическое лечение липоматоза не проводились.

Учитывая наличие суставного синдрома в течение длительного времени, проявляющегося болезненностью и скованностью в локтевых, кистевых суставах, увеличенное СОЭ (25–30 мм/ч) был консультирован ревматологом. На основании жалоб, данных анамнеза, результатов иммунологического исследования (антитела к цитоплазме нейтрофилов, ANCA, положительны) и гистологического исследования почечного биоптата был диагностирован микроскопический полиартериит. Больному назначена терапия метилпреднизолоном в дозе 12 мг/сут, циклофосфамидом в дозе 100 мг/сут, с положительной динамикой в виде купирования болевого синдрома, снижения протеинурии, азотемии.

Также была проведена терапия: 1) антигипертензивная (лозартан 100 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг/сут, бисопролол 10 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут); 2) нефропротективная терапия сулодексидом 2 мл в/в кап; 3) терапия, направленная на коррекцию В₁₂-фолиеводефицитной анемии (фолие-

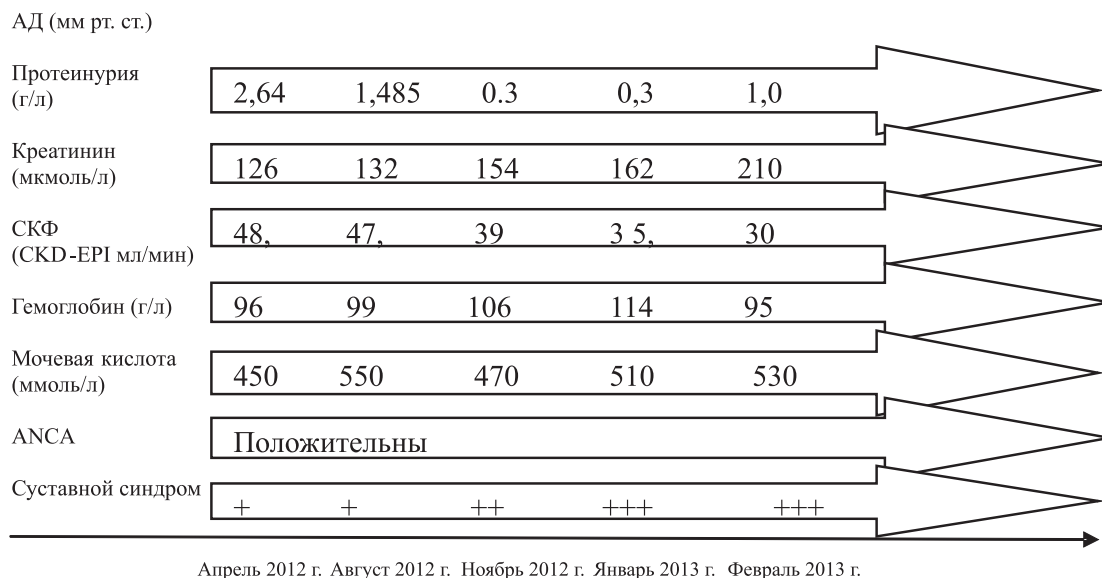


Рис. 1. Клинико-лабораторные показатели больного К.

вая кислота 6 мг/сут, цианокобаламин 0,05% 1 мл/сут в/м). В ходе терапии удалось снизить уровень АД до 160/100 мм рт. ст. Определены сроки для достижения целевого уровня АД.

До ноября 2012 г. пациент наблюдался у терапевта, ревматолога по месту жительства. В ходе плановой госпитализации в ноябре 2012 г. была проведена нефропротективная, антигипертензивная терапия, данные клинико-лабораторного контроля представлены на рис. 1.

Как стало известно, ретроспективно ухудшение состояния отметил в январе 2013 г. в виде неконтролируемых подъемов АД (180/100 мм рт. ст.), суставного синдрома, увеличения количества жировых образований. Новые липомы появились на передней поверхности бедер и живота, размером до 4 см, безболезненные при пальпации, подвижные. В ходе обследования по месту жительства в феврале 2013 г. был отмечен прирост креатинина, протеинурии, выявлена гиперурикемия (см. рис. 1). Несмотря на проводимую терапию, добиться улучшения состояния в виде стабилизации АД, нормализации лабораторных данных не удавалось. В апреле 2013 г. больной скончался от острой сердечной недостаточности.

Больной И., 33 лет, наблюдается в нефрологическом отделении РостГМУ с мая 2013 г. по настоящее время.

При первой госпитализации предъявлял жалобы на выраженную общую слабость, быструю утомляемость, отеки голеней, стоп, пастозность лица, повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст., боли в суставах рук, повыше-

ние температуры до 38 °С.

Из анамнеза известно, что впервые в середине декабря 2012 года появились боли, утренняя скованность в суставах верхних и нижних конечностей, включая суставы пальцев кистей и стоп, обратился в поликлинику по месту жительства, где была выявлена гиперурикемия, назначена терапия (препаратов не помнит), без существенной положительной динамики. В феврале был госпитализирован в ревматологическое отделение, где в ходе клинико-лабораторного исследования были выявлены азотемия, протеинурия (рис. 2), откуда был выписан с незначительной положительной динамикой (уменьшение интенсивности боли в суставах) после проведения симптоматической терапии с диагнозом «Недифференцированный артрит, активность высокая, полиартрит; ФК 2, ФН 1», с рекомендациями (сульфосалазин 1000 мг 2 раза в день), однако в биохимических анализах крови сохранялась азотемия.

В марте отметил ухудшение состояния (температура тела в течение суток до 38 °С, не купируемая жаропонижающими препаратами, тупые тянущие боли в поясничной области), обратился в поликлинику по месту жительства, где по данным ультразвукового исследования брюшинного пространства было выявлено округлое образование в правой почке. Был госпитализирован в урологическое отделение больницы г. Ростова-на-Дону с диагнозом «Злокачественное новообразование правой почки T2N_xM_x, нефротический синдром», выполнена нефрэктомия правой почки, после морфологического исследования которой был поставлен диагноз

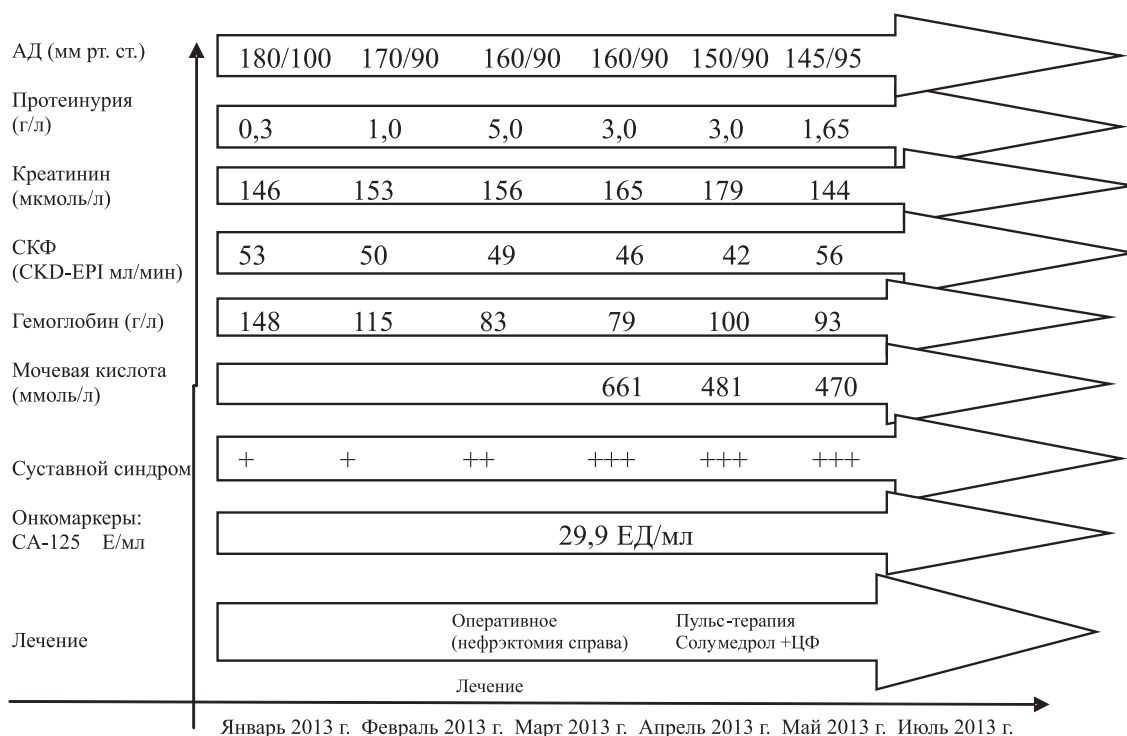


Рис. 2. Клинико-лабораторные показатели больного И.

«Почечно-клеточный рак правой почки Т2Н_хМ_х, состояние после нефрэктомии справа (29.03.2013 г.). Мембранозная нефропатия, нефротический синдром». Был переведен в нефрологическое отделение, где проводилась симптоматическая терапия, выписан с улучшением в виде уменьшения отеков, снижения протеинурии. В мае с жалобами на боль в левой поясничной области, повышение температуры тела, общую слабость обратился за медицинской помощью, был госпитализирован в урологическое отделение, где диагностирован «острый пиелонефрит единственной почки», проводилась антибактериальная, дезинтоксикационная терапия, с положительной динамикой в виде купирования боли, лейкоцитурии, однако сохранялась высокая протеинурия (3,0 г/л), микрогематурия. Был направлен на консультацию к нефрологу РостГМУ, госпитализирован в нефрологическое отделение с диагнозом «Хронический гломерулонефрит (паранеопластический), морфологически мембранозная нефропатия, хронический нефротический синдром, обострение. ХБП II. Симптоматическая артериальная гипертензия III стадии, II степени, риск 2. ХСН 0. Анемия. Почечно-клеточный рак правой почки Т2Н_хМ_х, состояние после нефрэктомии справа (29.03.2013 г.). Церебровисцеральный ангиоматоз Гиппеля–Линдау. Цефалгический синдром».

При объективном осмотре у больного были вы-

явлены множественные жировые образования переднебоковых и задних поверхностей предплечья и рук, поясничной области спины, височной части головы, диаметром от 2 до 6 см, безболезненные при пальпации, подвижные. Больной впервые заметил появление признаков липоматоза около 5 лет назад, в виде единичных образований до 2 см в поясничной области спины.

С осени 2012 г. отметил ухудшение общего состояния, с того же времени заметил увеличение количества липом, изменение размера жировых образований и распространение по поверхности тела.

Данный случай липоматоза, вероятно, является семейным. Со слов больного, множественные жировые образования диагностированы в соседних поколениях (братья матери). Однако точных данных по количеству и размеру липом представлено не было.

В период госпитализации больному была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, по заключению которого обнаружены признаки множественного очагового поражения больших полушарий. При повторном МРТ через 2 мес размеры образований не изменились. Был консультирован неврологом, поставлен диагноз: «Цереброретиновисцеральный ангиоматоз Гиппеля–Линдау. Цефалгический синдром».

Болезнь фон Гиппеля–Линдау (VHL-синдром) является наследственным синдромом, предполагающим развитие различных доброкачественных и злокачественных новообразований (гемангиобластома центральной нервной системы и сетчатки глаза, опухоль внутреннего уха, карцинома и кисты почек, феохромоцитома, нейроэндокринная опухоль и кисты поджелудочной железы). Помимо этого, болезнь фон Гиппеля–Линдау – наиболее распространенная причина наследственного рака почки. Гемангиобластомы ЦНС могут выявляться в детском возрасте, однако средний возраст диагностирования составляет 29 лет [25]. В зависимости от размера и местоположения опухоли клинические признаки гемангиобластомы ЦНС включают головную боль, тошноту, головокружение, атаксию, расстройство координации движений, нистагм, расстройства речи. Гемангиобластома спинного мозга может приводить к слабости конечностей и парестезиям. Диагноз устанавливается с помощью МРТ головного мозга и позвоночника.

Гемангиобластомы обычно характеризуются медленным ростом и имеют высокий риск кровотечений, часто являются мультифокальными [26].

У пациентов с синдромом VHL могут встречаться как кисты, так и рак почек. Средний возраст манифестации – 37 лет. Для диагностики используют КТ и УЗИ. Поскольку солидные раки могут содержать кистозные части (что затрудняет дифференцирование доброкачественных и злокачественных процессов с помощью визуализирующих методик), при отсутствии данных о метастазах лечение должно быть направлено на удаление этих образований по возможности с соблюдением принципа органосохраняющей операции. Это позволяет поддерживать почечную функцию максимально долго и избежать диализа. Опухоли почек отличаются медленным ростом (<0,5 см/год). Риск метастазирования коррелирует с размером опухоли. Хирургическое лечение рекомендуется при размере солидных опухолей >3 см (по стандартам США) или 5 см (по стандартам Европы) [27]. Некоторые авторы [28] сообщают о высоком риске местного рецидива (приблизительно 50%) в среднем в течение 53 мес (диапазон 10–115 мес) и росте опухоли со скоростью 34 мм/год (диапазон 1–10,8 мм). «Золотым» стандартом лечения небольших опухолей является открытая и лапароскопическая частичная нефрэктомия. В настоящее время используются также альтернативные методы – криотерапия и радиочастотная абляция [29].

Последние методы могут повлиять на результат патоморфологического диагноза, хотя, по некоторым данным, патоморфологический диагноз после первого цикла криотерапии приблизительно в 91% случаев подтверждает результаты предварительной биопсии. У 90% носителей мутации VHL к 60-летнему возрасту имеются те или иные клинические проявления синдрома [30]. На долгосрочный прогноз и смертность обычно влияет наличие гемангиобластом сетчатки и ЦНС, а также карциномы почки на поздних стадиях [25].

Динамика клинико-лабораторных данных пациента И. представлена на рис. 2.

Пациенту был проведен лабораторный поиск онкомаркеров:

РЭА (раковоэмбриональный антиген) – 1,18 нг/мл (N <3,4 нг/мл), СА-19.9 10,7 Е/мл (N < 18,3 Е/мл), СА-125 – 29,9 Е/мл (N менее 21 Е/мл), АПФ (альфа-фетопротеин) – 1,55 мЕ/мл (N 2,0–13,0 мЕ/мл), Cyfra 21-1 – 0,7 нг/мл (N < 3,3 нг/мл), NSE (нейрон-специфическая енолаза) – 7,9 нг/мл (N < 13,0 нг/мл). Уровень пролактина – 358 мМЕ/л (N 53–360 мМЕ/л).

По результатам ИФА сыворотки крови пациента отмечено увеличение в крови уровня онкомаркера СА-125, что может быть связано с метастазами рака почки в легкие, а также увеличивается при раке легких, раке печени и поджелудочной железы, раке толстой кишки, а также у пациентов, имеющих онкологическую патологию в недавнем прошлом. Уровень СА-125 может быть увеличен при хронической почечной недостаточности после перенесенной операции по поводу рака почки. Был выполнен протеомный анализ биоматериала (мочи) пациента.

По данным масс-спектрометрии мочи (таблица, рис. 3) можно судить о наличии молекулярных маркеров возможного рецидива опухоли почки или ее метастазирования в органы-мишени (β_2 -микроглобулин, муцин 1, аннексин А5, глутатион-S-трансфераза, опухоль-ассоциированный ингибитор трипсина). Несмотря на широкий послеоперационный поиск, повторного опухолевого роста обнаружено не было. Сохраняющиеся явления активного нефрита предопределили выбор активной патогенетической терапии (метилпреднизолон 500 мг в/в кап №3 ежемесячно, циклофосфамид 600 мг в/в кап №1 ежемесячно – комбинированная пульс-терапия, метилпреднизолон 40 мг/сут), антигипертензивная (ирбесартан 150 мг/сут, бисопролол 10 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут), симптоматическая (аллопуринол 100 мг/сут, омепрозол 40 мг/сут, полисорб), направленная на коррекцию

Спектр обнаруженных белков в моче

№	Название белка	Молекулярная масса	Вероятность
1	Матриксная металлопротеиназа 9	78 458	p<0,05
2	Матриксная металлопротеиназа 2	72 000	p<0,05
3	β2-микроглобулин	13 715	p<0,05
4	Рецептор к эпидермальному фактору роста	7 519	p<0,05
5	Опухоль-ассоциированный ингибитор трипсина	8 507	p<0,05
6	Пероксиредоксин 1	22 110	p<0,05
7	Глицин - амидинотрансфераза	48 455	p<0,05
8	Муцин 1	122 102	p<0,05
9	Агматиназа	37 660	p<0,05
10	Комплемент C4B	192 793	p<0,05
11	Энолаза 2	47 269	p<0,05
12	Аннексин A4	36 000	p<0,05
13	Аннексин A5	35 937	p<0,05
14	Глутатион-S-трансфераза	23 356	p<0,05
15	Цистатин В	11 140	p<0,05
16	Фибронектин 1	13 341	p<0,05

анемии (железа карбоксимальтозат 200 мг в/в кап) терапия. Был выписан с положительной динамикой в виде уменьшения протеинурии, однако сохранилась азотемия, анемия, суставной синдром.

В настоящее время пациенту проводится патогенетическая терапия и продолжается активное наблюдение. По результатам исследований на-

блюдается частичная ремиссия нефротического синдрома.

Таким образом, представлены два случая сочетания системного липоматоза с патологией почек. Второй случай можно отнести к семейной форме с низкой пенетрантностью генетического признака, протекающей в сочетании с другой генетической аномалией – болезнью фон Гиппеля–Линдау.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Brodie B. Lectures illustrative of various subjects in pathology and surgery. London, Longman, 1846; 275-276
2. Madelung O. Über den Fetthals. *Langenbecks Archiv Klin Chirur* 1888; (37): 106
3. Lanois P, F, F. B L'ade' noliomatose symetrique. *Bull Soc me'd Hop Paris* 1898; (1): 289
4. Enzi G, Busetto L, Ceschin E et al. Multiple symmetric lipomatosis: clinical aspects and outcome in a long-term longitudinal study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; (26): 253-261
5. Harsch IA, Michaeli P, Hahn EG et al. Launois-Bensaude syndrome in a female with type 2 diabetes. *Med Sci Monit* 2002; (9): 5-8
6. González-García R, Rodríguez-Campo FG, Sastre-Pérez J, Muñoz-Guerra MF. Benign Symmetric Lipomatosis (Madelung's Disease): Case Reports and Current Management. *Aesthetic Plastic Surgery* 2004; (28): 108-112
7. Kratz C, Lenard HG, Ruzicka T, Gartner J. Multiple symmetric lipomatosis: an unusual cause of childhood obesity and mental retardation. *Eur J Paediatr Neurol* 2000; (4): 63-67
8. Nounla J, Rolle U, Grafe G, Kraling K. Benign symmetric lipomatosis with myelomeningocele in an adolescent: An uncommon association-case report. *J Pediatr Surg* 2001; (36): 13
9. Busetto L, Strater D, Enzi G et al. Differential clinical expression of multiple symmetric lipomatosis in men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; (27): 1419-1422
10. Donhauser G, Vieluf D, Ruzicka T, Braun-Falco O. Benign symmetric Launois-Bensaude type III lipomatosis and Bureau-Barriere syndrome. *Hautarzt* 1991; (42): 311-314

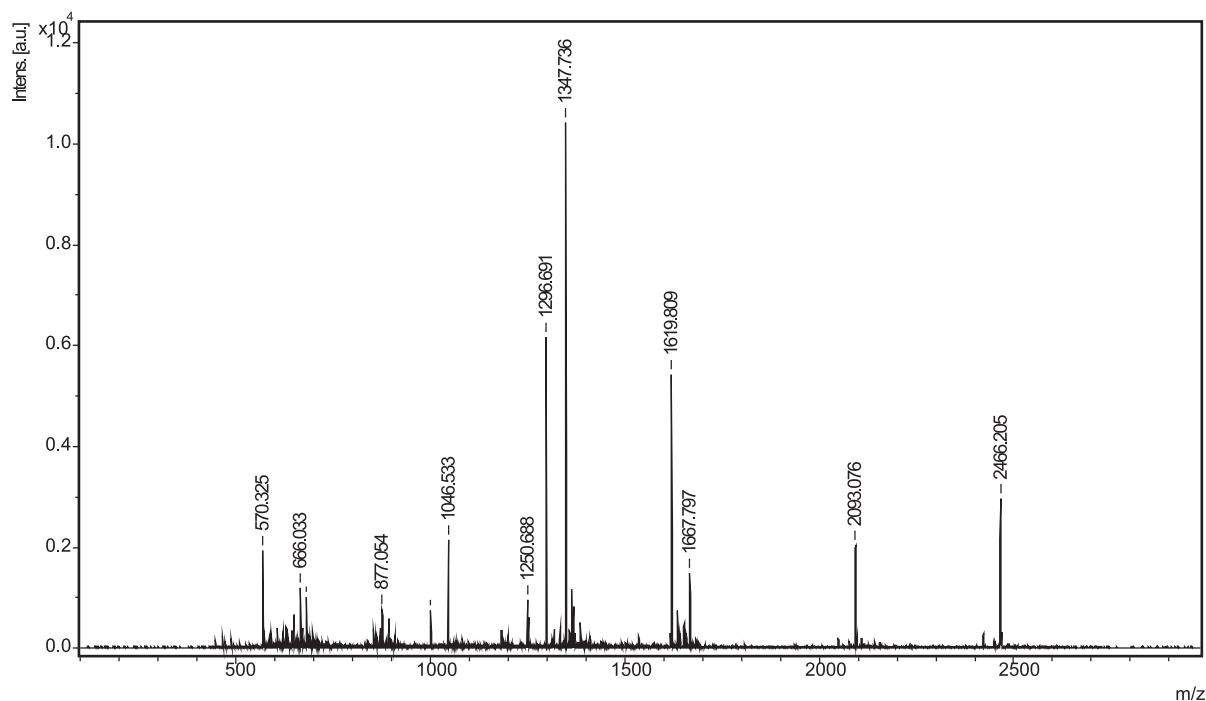


Рис. 3. Масс-спектрограмма мочи.

11. Nisoli E, Regianini L, Briscini L, Bulbarelli A, Busetto L, Coin A, Enzi G, Carruba MO. Multiple symmetric lipomatosis may be the consequence of defective noradrenergic modulation of proliferation and differentiation of brown fat cells. *J Pathol* 2002; (198): 378-387
12. Dorigo P, Prosdocimi M, Carpenedo F et al. Multiple symmetric lipomatosis. A defect in adrenergic stimulated lipolysis II. *Pharmacol Res Commun* 1980; (12): 625-638
13. Giordano A, Tonello C, Bulbarelli A et al. Evidence for a functional nitric oxide synthase system in brown adipocyte nucleus. *FEBS Lett* 2002; (514): 135-140
14. Engeli S, Janke J, Gorzelniak K et al. Regulation of the nitric oxide system in human adipose tissue. *J Lipid Res* 2004; (45): 1640-1648
15. Suresh Chandran CJ, Godge YR, Oak PJ, Ravat SH. Madelung's disease with myopathy. *Ann Indian Acad Neurol* 2009; (12):131-132
16. Pollock M, Nicholson GI, Nukada H et al. Neuropathy in multiple symmetric lipomatosis. *Madelung's disease Brain* 1988; (111), 1157-1171
17. Ducloyer P, Leclercq C, Lisfranc R, Saffar P. Spontaneous Ruptures of the Extensor Tendons of the Fingers in Madelung's Deformity. *J Hand Surg Eur VI* 1991; (16): 329-333
18. Landis MS, Etemad-Rezai R, Shetty K, Goldszmidt M. Case 143: Madelung Disease. *Radiology*. 2009; (250): 951-954
19. Berkovic SF, Andermann F, Shoubbridge EA et al. Mitochondrial dysfunction in multiple symmetrical lipomatosis. *Ann Neurol* 1991; 29: 566-569
20. Klopstock T, Naumann M, Schalke B et al. Multiple symmetric lipomatosis: abnormalities in complex IV and multiple deletions in mitochondrial DNA. *Neurology* 1994; (44): 862-866
21. Medappil N, Vasu TA. Madelung's disease: A spot diagnosis. *Indian J Plast Surg* 2010; 43(2): 227-228
22. Mevio E, Sbrocca M, Mullace M et al. Multiple Symmetric Lipomatosis: A Review of 3 Cases. *Case Rep Otolaryngol* 2012; ID: 910526
23. Guastella C, Borsi C, Gibelli S, Della Berta LG. Madelung's lipomatosis associated with head and neck malignant neoplasia: a study of 2 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; (126):191-192
24. Tizian C, Berger A, Vykoupil KF. Malignant degeneration in Madelung's disease (benign lipomatosis of the neck): case report. *Brit J of Plastic Surgery* 1983; 36(2): 187-189
25. Maher ER, Kaelin WG Jr. von Hippel-Lindau disease. Baltimore, Medicine, 1997; 76:381-391
26. Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O2 sensing and cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(11): 865-873
27. Neumann HP, Riegler P, Huber W et al. The challenge of kidney lesions in von Hippel-Lindau disease. *Contrib Nephrol* 2001; (136): 193-207
28. Ploussard G, Droupy S, Ferlicot S, Pies R, Rocher L, Richard S, Benoit G. Local recurrence after nephron-sparing surgery in von Hippel-Lindau disease. *Urology* 2007; 70(3): 435-439
29. Lehman DS, Landman J. Cryoablation and radiofrequency for kidney tumor. *Curr Urol Rep* 2008; 9(2): 128-134
30. Filling-Katz MR, Choyke PL, Oldfield E et al. Central nervous system involvement in von Hippel-Lindau disease. *Neurology* 1991; (41): 121

Поступила в редакцию 15.05.2013 г.

Принята в печать 04.09.2013 г.