



NA PODSTAWIE PRZYPADKU KLINICZNEGO. ZESPÓŁ VON HIPPLEA-LINDAU BASED TO CLINICAL CASE. VON HIPPLEA-LINDAU SYNDROME

Brzeziński Piotr

6 Wojskowy Oddział Gospodarczy, Ustka, Polska
6th Military Support Unit, Ustka, Poland, brzezoo@wp.pl

N Dermatol Online. 2011; 2(1): 14-17

Streszczenie

Zespół von Hippel-Lindau (VHL) jest rzadkim zaburzeniem genetycznym, wielonarządowym, charakteryzującym się występowaniem guzów w niektórych częściach ciała (angiomatosis). Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego (OUN) są łagodne i składają się z gniazd naczyń krwionośnych i nazywane są hemangioblastomas. Hemangioblastomas może rozwinąć się w mózgu, siatkówce oka oraz w innych obszarach układu nerwowego. Inne rodzaje nowotworów mogą rozwijać się w nadnerczach, nerkach lub trzustce. Objawy VHL różnią się u poszczególnych pacjentów i zależą od wielkości i lokalizacji guzów. Objawy mogą obejmować bóle głowy, zaburzenia równowagi, zawroty głowy, osłabienie kończyn, zaburzenia wzroku i wysokie ciśnienie krwi. Torbiele i / lub guzy (łagodne i złośliwe) mogą wystąpić na całym organizmie i powodują objawy wymienione powyżej. Osoby z VHL narażone są na większe ryzyko niż normalne występowanie niektórych rodzajów raka, zwłaszcza raka nerki. Na podstawie przypadku 30-letniej pacjentki przedstawiono charakterystykę zespołu von Hippel-Lindau jako fakomatozy.

Abstract

von Hippel-Lindau syndrome (VHL) is a rare, genetic multi-system disorder characterized by the abnormal growth of tumors in certain parts of the body (angiomatosis). The tumors of the central nervous system (CNS) are benign and are comprised of a nest of blood vessels and are called hemangioblastomas. Hemangioblastomas may develop in the brain, the retina of the eyes, and other areas of the nervous system. Other types of tumors develop in the adrenal glands, the kidneys, or the pancreas. Symptoms of VHL vary among patients and depend on the size and location of the tumors. Symptoms may include headaches, problems with balance and walking, dizziness, weakness of the limbs, vision problems, and high blood pressure. Cysts (fluid-filled sacs) and/or tumors (benign or cancerous) may develop around the hemangioblastomas and cause the symptoms listed above. Individuals with VHL are also at a higher risk than normal for certain types of cancer, especially kidney cancer. Based on the case of 30-year old patient with characteristics of von Hippel-Lindau syndrome as phakomatosis.

Słowa klucze: choroba von Hippel-Lindau, fakomatozy, hemangioblastoma
Key words: von Hippel-Lindau disease, phakomatosis, hemangioblastoma

Na podstawie przypadku klinicznego u 30-letniej pacjentki przedstawiono opis zespołu von Hippel-Lindau.

Zespół von Hippel-Lindau (VHL) (choroba von Hippel-Lindau, naczyniakowatość siatkówkowo-mózdkowa, familial cerebelloretinal angiomatosis (*hemangioblastomatosis, angiophakomatosis retinae et cerebelli*) – rzadkie schorzenie genetyczne dziedziczone, autosomalnie dominująco, należące do grupy fakomatoz [1]. Zespół opisali niezależnie od siebie Eugen von Hippel w 1894 i Arvid Lindau w 1926 roku. Przyczyną choroby jest mutacja w obydwu allelach genu *VHL*, z których jedna jest dziedziczna, a druga następuje spontanicznie [1]. Zespół charakteryzuje się zwiększoną predyspozycją do nowotworów nerek, ośrodkowego układu nerwowego, szczególnie mózdku, nadnerczy i

Based on clinical case in 30-year-old woman describes the syndrome von Hippel-Lindau.

von Hippel-Lindau syndrome (VHL) (von Hippel-Lindau, familial angiomatosis cerebelloretinal, Lat. *Hemangioblastomatosis, retinae et cerebelli angiophakomatosis*) - rare genetic disorder autosomal dominant, belonging to the phakomatosis group [1]. The team described independently Eugen von Hippel in 1894, and Arvid Lindau in 1926. The cause of the disease is a mutation in both alleles of the *VHL* gene, one of which is hereditary and the other occurs spontaneously [1]. The syndrome is characterized by increased susceptibility to kidney tumors, central nervous system, particularly the cerebellum, adrenal gland and retina. There is no causal treatment, but counseling and genetic testing allow you

siatkówki. Nie ma metody leczenia przyczynowego, ale poradnictwo i badania genetyczne pozwalają coraz częściej zdiagnozować ją, zanim pojawią się zagrażające życiu guzy nowotworowe [2].

Częstość występowania heterozygot w całej populacji wschodniej Anglii została oceniona na 1:53 000, a wśród żywych urodzeń na 1:36 000 [3]. Badania populacyjne w Niemczech określiły częstość choroby na 1:38 951 [4]. Szacuje się, że w Polsce żyje około 1000 pacjentów z chorobą von Hippel-Lindau [5].

VHL wiąże się z mutacją germinálną genu supresorowego kodującego białko VHL na chromosomie 3. Mutacja jednego z alleli jest wrodzona, objawy ujawniają się gdy dojdzie do somatycznej mutacji drugiego. Mechanizm ten określa się jako utratę heterozygotyczności (LOH, - loss of heterozygosity) [1]. U większości pacjentów mutacja konstytucyjna genu VHL jest dziedziczona od rodzica, mutacje de novo odpowiadają za około 15% przypadków VHL. Rzadko do mutacji dochodzi na etapie rozwoju zarodka. Obecna jest wtedy tylko w części komórek pacjenta (mozaicyzm). Istnieją dowody, że polimorfizm genu cykliny D1 (CCND1) w locus 11 q13 może modyfikować fenotyp chorych z mutacją w genie VHL [6].

Patofizjologia

Produkt białkowy genu VHL ma długość 213 reszt aminokwasowych i działa w kompleksie z białkami elonginą B i elonginą C. Funkcją kompleksu VHL-elongina B-elongina C (VBC) jest wiązanie specyficznych białek i ich ubikwitynacja (kompleks ma aktywność ligazy E3) [7]. Stwierdzono, że substratami kompleksu VBC są białka HIF1 α i HIF2 α , a także atypowa kinaza białkowa λ . Miejsce wiązania substratu stanowi domena β białka VHL; następnie białka podlegają ubikwitynacji i tak naznaczone, degradowane są w proteasomach. Mutacja w genie VHL i dysfunkcja białka, a w konsekwencji dysfunkcja kompleksu VBC, prowadzi do rozregulowania tego mechanizmu; czynniki HIF są aktywne niezależnie od stężenia parcjalnego tlenu w komórce, co prowadzi do nadprodukcji czynników wzrostu. Prawdopodobnie jest to mechanizm molekularny odpowiedzialny za nieprawidłową angiogenezę w bogato unaczynionych guzach spektrum zespołu von Hippel-Lindau. Niedawno stwierdzono, że substratem kompleksu VBC jest atypowa kinaza białkowa λ [8]. Akumulacja tego białka prowadzi do nadprodukcji czynnika B-jun, hamującego proces apoptozy w komórkach z grzebienia neuronalnego rdzenia nadnerczy. Przypuszcza się, że jest to jeden z mechanizmów molekularnych patogenezy guza chromochłonnego u chorych z VHL [9].

Objawy i przebieg

U chorych z VHL obserwuje się mnogie nowotwory, z których najistotniejsze, z klinicznego punktu widzenia, lokalizują się w mózdzku, rdzeniu kręgowym, siatkówce, rdzeniu nadnerczy i w nerce. Obok nich szereg mniej istotnych klinicznie zmian może występować w innych narządach. Nowotwory rozwijające się w VHL są zwykle wielogniskowe,

to diagnose it more often before they appear life-threatening tumors [2].

The incidence of heterozygotes in the population east of England has been estimated at 1:53 000, and among live births at 1:36 000 [3]. Population-based studies in Germany have identified the incidence of the disease on the 1:38 951 [4]. It is estimated that in Poland there are about 1000 patients with von Hippel-Lindau [5].

VHL ss associated with germline mutations in the gene encoding the tumor suppressor protein VHL on chromosome 3. Mutation of one allele is inherited, symptoms become apparent when it comes to the second somatic mutation. This mechanism is defined as loss of heterozygosity (LOH - loss of heterozygosity) [1]. Most patients had a constitutional mutation of the VHL gene is inherited from a parent, de novo mutations account for approximately 15% of the VHL. Rarely, the mutation occurs at the stage of embryo development. Current is then only part of the patient's cells (mosaicism). There is evidence that cyclin D1 gene polymorphism (CCND1) locus 11 q13 might modify the phenotype of patients with mutations in the VHL gene [6].

Pathophysiology

Protein product of the VHL gene has a length of 213 amino acid residues and acts in a complex with proteins elongin B and C. The function of the complex elongin VHL-elongin B-elongin C (VBC) is the binding of specific proteins and their ubiquitination (complex has E3 ligase activity) [7]. It was found that the VBC complex substrates are proteins and HIF2 α HIF1 α , and atypical protein kinase λ . Substrate binding site is the β domain of VHL proteins, then proteins are subject to ubiquitination, and so marked, are degraded in proteasomes. VHL gene mutation and protein dysfunction and, consequently, VBC complex dysfunction leads to disturbance of this mechanism, agents are active HIF regardless of partial oxygen concentration in the cell, leading to overproduction of growth factors. This is probably the molecular mechanism responsible for abnormal angiogenesis in the well vascularized tumor syndrome von Hippel spectrum and Lindau. Recently it was found that the substrate is the VBC complex atypical protein kinase λ [8]. Accumulation of this protein leads to overproduction of factor B-jun, inhibiting apoptosis in neuronal cells of the adrenal medulla comb. It is believed that this is one of the mechanisms of molecular pathogenesis of pheochromocytoma in patients with VHL [9].

Symptoms and course

In patients with VHL observed in multiple tumors, of which the most important, from a clinical point of view, localized in the cerebellum, spinal cord, retina, adrenal medulla and kidney. Besides these, a number of less clinically relevant changes can occur in other organs. Tumors developing in a VHL are usually multifocal, bilateral, and occur in a much younger age than the average population.

In many patients the first symptom is the occurrence of organ damage in central nervous system of an embryonic malformations. The most common (75%) are in the

obustronne i występują w zdecydowanie młodszym wieku niż w przeciętnej populacji.

U wielu pacjentów pierwszym objawem choroby jest wystąpienie zmian narządowych w ośrodkowym układzie nerwowym o charakterze naczynek zarodkowych. Najczęstsze (75%) są w mózdku (haemangioblastoma cerebelli); poza mózdzkiem, guzy tego typu lokalizują się także w rdzeniu przedłużonym (haemangioblastoma medullae oblongatae) i rdzeniu kręgowym (haemangioblastoma medullae spinalis). Objawy wywołane przez guza zależą od jego lokalizacji i rozmiarów [1,10-12].

Narząd wzroku

Najwcześniej stwierdzaną w przebiegu VHL zmianą są naczyniaki zarodkowe siatkówki (haemangioblastoma retinae). Nielezione guzy siatkówki prowadzą do stopniowej utraty wzroku.

Nerki

W nerkach pacjentów z zespołem von Hippel-Lindau rozwijają się zmiany nienowotworowe o charakterze torbieli prawdziwych (cystes renis), zmiany nowotworowe łagodne o charakterze torbielakogruczolaków (cystadenomata) i nowotwory złośliwe - rak nerkowokomórkowy (carcinoma renocellulare).

Trzustka

W trzustce mogą występować pojedyncze lub mnogie torbiele prawdziwe.

Narząd słuchu

Na tle zespołu von Hippel-Lindaua może rozwinąć się rzadki guz worka endolimfatycznego (endolymphatic sac tumor, ELST).

Pozostałe narządy

Brodawczaki najądrza są częstymi zmianami u mężczyzn, ale nie dającymi objawów i niewymagającymi leczenia. Ich ekwiwalentem u kobiet są torbiele więzadła szerokiego macicy.

Naczyniaki zarodkowe mózdku i rdzenia niekiedy wykazują nadmierną ekspresję erytropoetyny, co objawia się klinicznie czerwienicą.

Dermatolodzy rzadko spotykają się z VHL. Czasem można obserwować, najczęściej na twarzy plamy typu czerwonego wina.

Leczenie

Jak dotąd, możliwości leczenia przyczynowego VHL, czyli terapii genowej, są jedynie teoretyczne. Podstawą leczenia jest chirurgiczne usuwanie guzów; stąd tak wielka rola okresowych kontroli i badań obrazowych. W fazie badań klinicznych i przedklinicznych jest szereg związków, hamujących receptory dla PDGF, VEGF i TGF α . Dwa z tych leków, sunitinib i sorafenib, dały obiecujące wyniki leczenia przerzutującego jasnokomórkowego raka nerki i zostały zaaprobowane przez FDA do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego [13].

Rokowanie

U większości osób z zespołem VHL pojawiają się powikłania kliniczne między 15 a 30 rokiem życia, lecz w niektórych przypadkach objawów nie widać aż do ukończenia 50 roku.

cerebellum (haemangioblastoma cerebelli), outside the cerebellum, localized tumors of this type are also in the medulla (haemangioblastoma oblongatae medullae), and spinal cord (medullae spinalis haemangioblastoma).

Symptoms caused by tumor depend on its location and size [1,10-12].

Ocular

The earliest observed change in the course of the VHL are embryonic retinal angiomas (haemangioblastoma retinae). Untreated tumors of the retina lead to progressive loss of vision.

Kidneys

In the kidneys of patients with VHL develop non-cancerous changes in the nature of true cysts (cystes renis), benign tumors of a cystadenomata and cancer - renal cell carcinoma (carcinoma renocellulare).

Pancreas

The pancreas may be single or multiple cysts true.

Hearing organ

Against the background of the VHL may develop a rare tumor of the bag endolymphatic (endolymphatic sac tumor, ELST).

Other organs

Papillary epididymis are frequent changes in men, but not giving the symptoms and not requiring treatment.. Their equivalent in women are the broad ligament cysts.

Hemangioma embryonic cerebellum and spinal cord often show over-expression of erythropoietin, which is manifested clinically polycythemia.

Dermatologists rarely meet with VHL. Sometimes it can be observed, mostly on the face of a port-wine stains.

Treatment

So far, the possibility of causal treatment of the VHL, ie gene therapy, are only theoretical. The treatment is surgical removal of tumors, hence the great role of the periodic inspection and imaging tests. In the phase of clinical and preclinical studies, a number of compounds that inhibit the receptors for PDGF, VEGF and TGF α . Two of these drugs, sunitinib and sorafenib, have given promising results of treatment of metastatic clear cell renal carcinoma and were approved by the FDA for the treatment of advanced renal cell carcinoma [13].

Prognosis

For most people with VHL syndrome clinical complications occur between 15 and 30 years old, but in some cases the symptoms are not seen until the age of 50 years.

The prognosis for patients with the VHL is closely related to the age of diagnosis and frequency of periodic testing performance. Since approximately 97% of cases occur in families, there are opportunities for appropriate early diagnosis [1,14].

Untreated VHL may result in blindness and/or permanent brain damage. Hence the importance of recommendations for patients established by the National Institutes of Health (tabl.1).

With early detection and treatment the prognosis is significantly improved.

Death is usually caused by complications of brain tumors or kidney cancer.

Ponieważ w około 97% przypadków choroba występuje rodzinnie, istnieją możliwości odpowiednio wczesnego postawienia diagnozy [1,14].

Rokowanie u pacjentów z VHL jest ściśle powiązane z wiekiem postawienia rozpoznania i częstością wykonywania okresowych badań.

Nie leczony VHL może spowodować utratę wzroku i / lub trwałe uszkodzenie mózgu. Stąd ważne są zalecenia dla pacjentów ustalone przez Narodowy Instytut Zdrowia (tabl. 1).

Przy wczesnym wykryciu i leczeniu rokowanie jest znacznie lepsze. Śmierć jest zwykle spowodowana przez powikłania guzów mózgu czy raka nerki.

Wiek (lata) Age (years)	Rekomendowane badania (Featured research)
0-2	Coroczne badanie fizykalne i okulistyczne (The annual physical examination and ophthalmologic)
2	Badanie poziomu katecholamin w moczu co 1-2 lata (Examination of the level of catecholamines in the urine every 1-2 years)
11	Badanie MRI mózgowia i rdzenia kręgowego 2 razy do roku (MRI of the brain and spinal cord, 2 times a year)
Badanie USG jamy brzusznej co roku (Abdominal ultrasound examination every year)	
Jeśli zostaną stwierdzone torbiele albo guzy - badanie KT co 6 miesięcy (If you are found to contain cysts or tumors - CT examination every 6 months)	
20	Zamiast corocznego badania USG wprowadzić coroczne badanie KT (Instead of an annual ultrasound examination to enter the annual CT)
60	W przypadku braku objawów choroby, badanie MRI co 3-5 lat (In the absence of symptoms, MRI every 3-5 years)
KT przeprowadzać w każdym roku w którym nie badano MRI (CT carried out each year in which MRI has not been studied)	

Tabela 1. Zalecenia dla pacjentów i członków ich rodzin (wg National Institutes of Health)

Table 1. Recommendations for patients and their family members (National Institutes of Health)

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES:

- Kim JJ, Rini BI, Hansel DE: Von Hippel Lindau syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2010; 685: 228-249.
- D'Haene N, Salik D, Hanset M, Salmon I: A case of von Hippel-Lindau disease diagnosed at the autopsy. *Rev Med Brux.* 2010; 31: 122-126.
- Maher ER, Iselius L, Yates JRW, Littler M, Benjamin C, Harris R, et al: Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet.* 1991; 28: 443-447.
- Neumann HPH, Wiestler OD: Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. *Lancet* 1991, 337: 1052-1054.
- Cybulski C, Krzysztolek K, Lubiński J: Nowotwory dziedziczne 2002. Profilaktyka, diagnostyka, leczenie. Poznań: Termedia Wydawnictwo Medyczne, 2000.
- Sgambati MT, Stolle C, Choyke PL, Walther MM, Zbar B, Linehan WM, et al: Mosaicism in von Hippel-Lindau disease: lessons from kindreds with germline mutations identified in offspring with mosaic parents. *Am J Hum Genet.* 2000; 66: 84-91.
- Shuin T, Yamasaki I, Tamura K, Okuda H, Furihata M, Ashida S: Von Hippel-Lindau disease: molecular pathological basis, clinical criteria, genetic testing, clinical features of tumors and treatment. *Jap J Clin Oncol.* 2006; 36: 337-343.

- Okuda H, Saitoh K, Hirai S, Iwai K, Takaki Y, Baba M, et al: The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein mediates ubiquitination of activated atypical protein kinase C. *J Biol Chem.* 2001; 276: 43611-43617.
- Lee S, Nakamura E, Yang H, Wei W, Linggi MS, Sajan MP, et al: Neuronal apoptosis linked to EglN3 prolyl hydroxylase and familial pheochromocytoma genes: developmental culling and cancer. *Cancer Cell.* 2005; 8: 155-167.
- Wagner M, Browne HN, Marston Linehan W, Merino M, Babar N, Stratton P: Lipid cell tumors in two women with von Hippel-Lindau syndrome. *Obstet Gynecol.* 2010; 116 Suppl 2: 535-539.
- Bourguignon A, Blaise P, Janin N, Rakic JM: Clinical case of the month. A case of von Hippel-Lindau disease. *Rev Med Liege.* 2010; 65: 62-66.
- Calzada MJ: Von Hippel-Lindau syndrome: molecular mechanisms of the disease. *Clin Transl Oncol.* 2010; 12: 160-165.
- Widimský J Jr, Zelinka T, Petrák O, Strauch B, Rosa J, Michalský M, et al: Pheochromocytoma: diagnosis and treatment. *Cas Lek Cesk.* 2009; 148: 365-369.
- Müller RU, Fabretti F, Zank S, Burst V, Benzing T, Schermer B: The von Hippel Lindau tumor suppressor limits longevity. *Clin Genet.* 2010; 77: 49-59.