



Kompetenzzentrum Seltene Stoffwechselkrankheiten, Charité

Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum: Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel

Kompetenzzentrum Seltene Stoffwechselkrankheiten Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel



Prof. Dr. U. Plöckinger
Charité, Berlin





Von Hippel Lindau Syndrom (OMIM 193300, ICD10 Q85.8)

Definition

Epidemiologie

Genetik

Klinik

Diagnose und FU

Therapie





Von Hippel Lindau Syndrom (OMIM 193300, ICD10 Q85.8)

Definition

Familiäres Tumor Syndrom mit malignen und benignen Neoplasien:

- retinale, zerebelläre und spinale Hämangioblastome,
- Nierenzellkarzinome
- Phäochromozytome
- pNET
- Zysten – Nieren, Pankreas, Hoden





Von Hippel Lindau Syndrom

Epidemiologie

Prävalenz	1-9/100 000
Inzidenz	1:36 000
Erbgang	Autosomal dominant
Manifestation	Erwachsenenalter alle mit path. Variante manifestieren bis zum 56 LJ





Von Hippel Lindau Syndrom: *VHL Tumor suppressor gene*

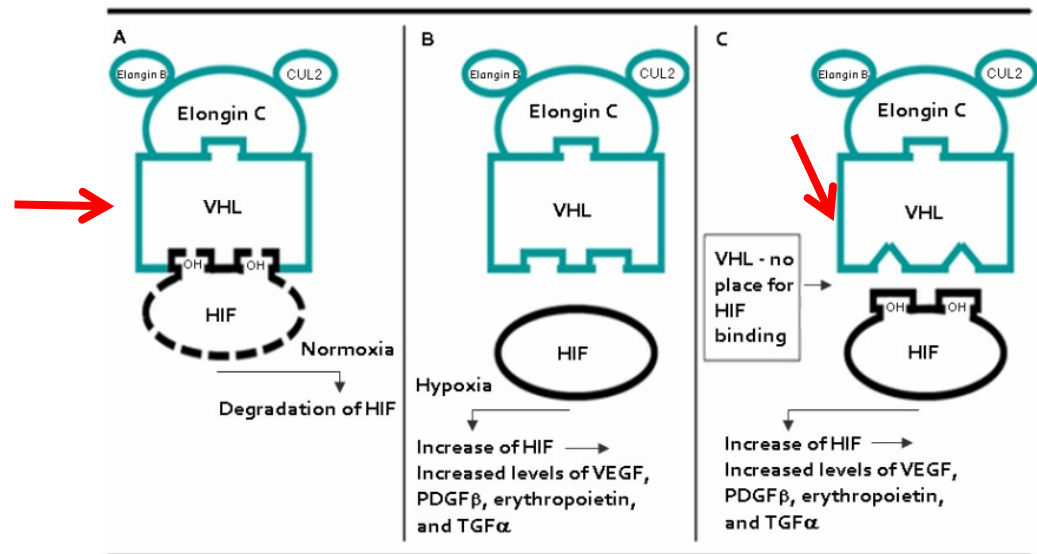
Genetik

Gene	Test Method	Proportion with a Pathogenic Variant Detected
VHL	Sequence analysis ³	~72% ⁴
	Gene-targeted deletion/duplication analysis	~28%

vHL Protein bindet an Elongin C-Komplex mit Elongin B+Cullin-2
Normoxämie: hydroxliertes HIF1- α bindet an VHL Protein und degradiert

Nicht degradiertes HIF1- α bildet Heterodimer mit HIF1- β und aktiviert Transkription Hypoxämie-induzierter Gene (VEGF, EPO, TGF α , PDGF β)

Zellproliferation, Neovaskularisation



Frantzen Gene Review 2015





Risiko für Familienangehörige

Eltern

Betroffenes Elternteil	80%
De novo Mutation	20%
Beide Eltern negativ	germline Mosaik vs. de novo
➡ zur Differenzierung	Eltern testen lassen

Gründe für negative FA	De novo Mutation
	Verminderte Penetranz
	Tod der Eltern vor Manifestation

Negative FA liegt nur nach negativem genetischem Test der Eltern vor.

Erstmanifestation bei einem Pat. Somatische Mosaik mit milder Manifestation

Geschwister

ein pos Elternteil Risiko 50%
Kein Elternteil klinisch betroffen und > 35J Geschwisterrisiko gering

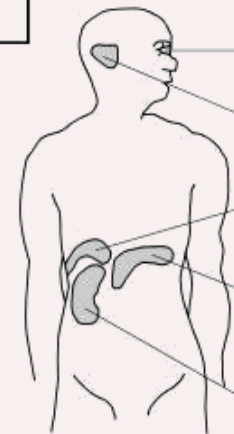
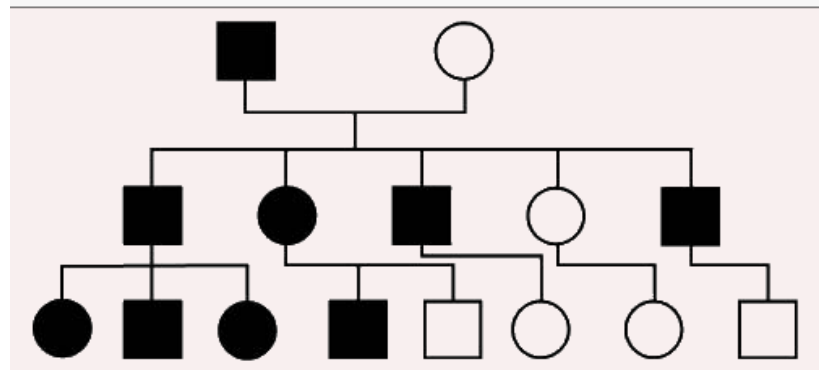
Kind

50%, Screening Augen ab dem 5 LJ





Stammbaum und Manifestation



Angiomatosis retinae	55 %
Hämangioblastom des ZNS	53 %
Phäochromozytom	46 %
Pankreaszysten	14 %
Inselzelltumor	3 %
Nierenzysten	
Nierenkarzinom	16 %

Neumann H. http://www.vhl-europa.org/A/vhl_infos_leitfaden.html#Ziele





Von Hippel Lindau Syndrom (OMIM 193300, ICD10 Q85.8)

Klinik

Hämangioblastome

Retinal 70%, ED ~25 LJ

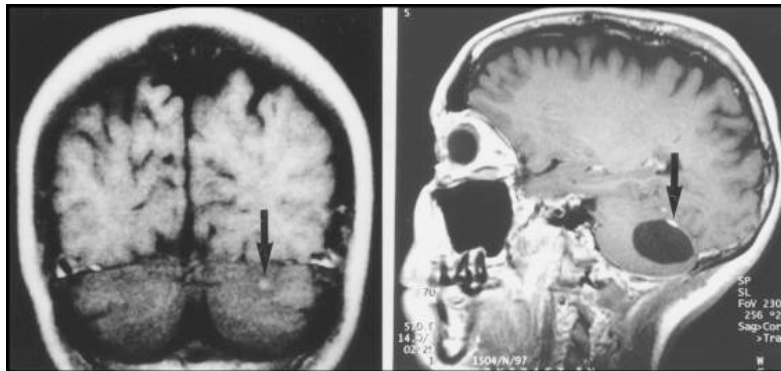
Symptomatik f(Lokalisaton), asymptomatisch-GF-Defekt-
Visus↓.

Zerebellär > supratentoriell (Hypophysenstiel)

Cephalgie, Übelkeit, Ataxie

Spinal

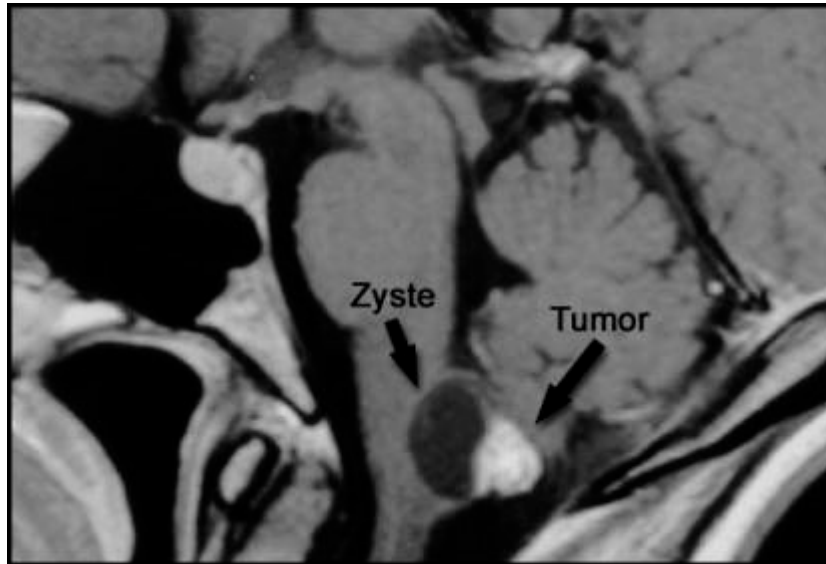
intradural, zervikal/thorakal → Zysten/Syringomyelie
Schmerz, Sensorische /Motorische Symptome



kleines Hämangioblastoms (Pfeil links):
Minimales Tumorwachstum, aber Ausbildung
einer Zyste nach 6 Jahren (rechts)

Neumann H. vHL Erkrankung

Hämangioblastome



Zystisches Hämangioblastom der Medulla oblongata, OP Indikation



Solides Hämangioblastom HWS mit Syrinx

Neumann H. http://www.vhl-europa.org/A/vhl_infos_leitfaden.html#Ziele



Von Hippel Lindau Syndrom (OMIM 193300, ICD10 Q85.8)

Klinik

Niere

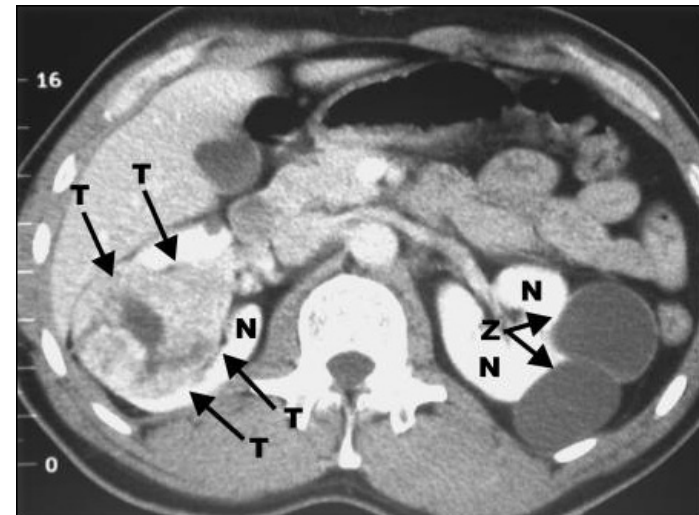
Multiple Zysten

Nierenzellkarzinom (RCC), Klarzell Tm in einer Zyste oder im Parenchym

70% bis zum 60 LJ

Führende Ursache der Mortalität

Prognose f(Grösse: $< 3\text{cm}$ / $> 3\text{cm}$)



Frantzen Gene Review 2015; Neumann H. http://www.vhl-europa.org/A/vhl_infos_leitfaden.html#Ziele





Von Hippel Lindau Syndrom (OMIM 193300, ICD10 Q85.8)

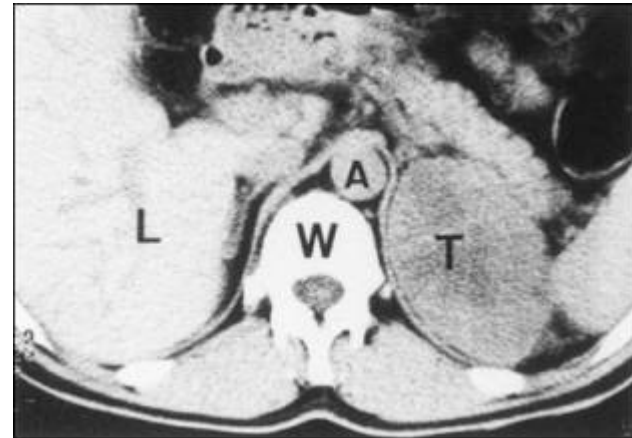
Klinik

Phäochromozytom

Meist benigne, bilateral, symptomatisch – asymptomatisch

Paragangliom

Abdominell/thorakal, meist nonfunktionell



Frantzen Gene Review 2015; Neumann H. http://www.vhl-europa.org/A/vhl_infos_leitfaden.html#Ziele





Von Hippel Lindau Syndrom (OMIM 193300, ICD10 Q85.8)

Klinik

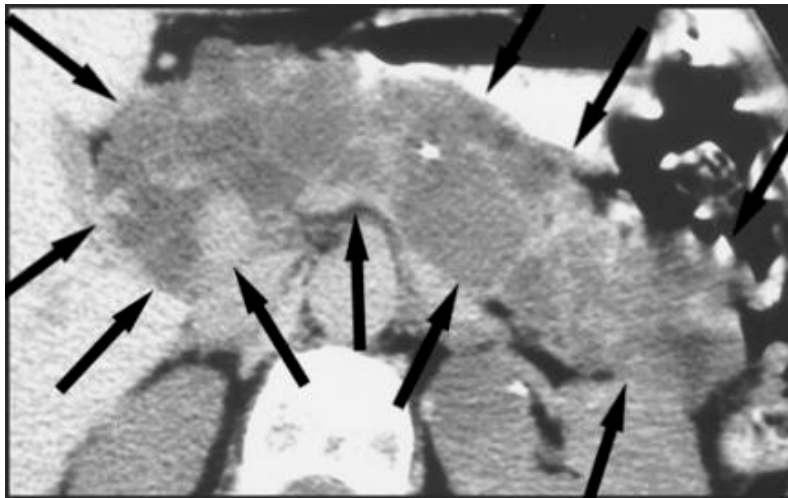
Pankreas

Multipe Zysten, meist ohne endokrine oder exokrine Insuffizienz, ggl.
Gallengangobstruktion

Nahezu alle Patienten

pNET

5-17%, meist inaktiv, langsam wachsend, selten maligne



Frantzen Gene Review 2015; Neumann H. http://www.vhl-europa.org/A/vhl_infos_leitfaden.html#Ziele





Von Hippel Lindau Syndrom (OMIM 193300, ICD10 Q85.8)

Klinik

Endolymphsacktumore

- 10-16%, uni oder bilateraler Hörverlust,
- Beginn meist plötzlich, kann sehr ausgeprägt sein.
- Schwindel, Tinnitus als Erstsymptom.
- Selten maligne

Epididymale Cystadenome oder Cystadenome des Ligamentums latum uteri

- häufig bei Männern
- Infertilität sehr selten

Frantzen Gene Review 2015;





Von Hippel Lindau Syndrom (OMIM 193300, ICD10 Q85.8)

Genotyp/Phänotyp Korrelation

VHL Typ 1. Retinale Angiome, ZNS Hämangioblastome, RCC, Pancreas Zyste, pNET, geringes Phäo-Risiko.
Truncating/missense Varianten, die die 3-D Faltung des Proteins beeinflussen

VHL Typ 2. Phäochromozytom, retinale Angiome, ZNS Hämangioblastome, hohes Phäo-Risiko
Missense pathogene Variante

Typ 2A Phäochromozytom, retinale Angiome, ZNS Hämangioblastome; niedriges RCC Risiko

Typ 2B Phäochromozytom, retinale Angiome, ZNS Hämangioblastome, Pancreaszyste, pNET
hohes Risiko für RCC

Typ 2C Risiko nur für Phäochromozytom

Eventuell niedriges Risiko für RCC wenn Deletion (einschließend C3orf10)

Insgesamt klinische Zuordnung nicht sicher

Frantzen Gene Review 2015;





Differentialdiagnose

Isolierte Häemangioblastome, retinale Angioma, RCC

Genetik differenziert

Phäochromozytom

25% der Phäopatienten haben genetische Auffälligkeiten (RET, VHL, SDHD, SDHB, SDHA, SDHC, TMEM127, MAX) ABER Germline VHL Mutationen bei Pat mit Phäo < 20 J selten.

MEN2

Phäo meist nach MTC (2A), MEN2B dysmorph

Hereditäres Paragangliom/Phäochromozytom Syndrom

Nichtfamiliäres Phäo: ~9% somatische Mutationen (*SDHD*, *SDHB*, *SDHA*, *SDHC*, and *SDHAF2*)
Sporadische Paragangliome/Phäos 3% *SDHA* Mutation, bzw. 1% *MAX* Mutation

Neurofibromatosis 1

kann mit Phäochromozytom einhergehen

RCC familiär

DD Hereditäre Leiomyomatosis und RCC

Endolymphsack Tumore fehldiagnostiziert als Meniere

Frantzen Gene Review 2015;





Kompetenzzentrum Seltene Stoffwechselkrankheiten, Charité

Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum: Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel

Management

Untersuchungsplan von Hippel Lindau Syndrom

Name, geb.:

bei Erstanamnese ausführliche Erhebung Symptomverlauf, Medikamentenanamnese, Histologien, Untersuchungsbefunde, Bilder

Visite	Datum	Routine BE	Speziallabor	Größe, Gewicht, RR, BU	Radiologie					Kardiologie			Endosonographie Wenn Va. pNET*	Nuklimed gallium68 DOTA TOC PET CT	Urologie Konsil NCC?	HNO HNO Audiogramm, Konsil	Neurologie Konsil	Augenarzt Agenarzt Dr. Kreuzel Westend Rotkreuz KH	QoL SF-36	Outcome (SD,Pa, ctk,PR)
					MRT Kopf	MRT Wirbelsäule	MRT WS Abdomen	MRT kleines Becken	Dexa-Scan Knochendichte	EKG	Echokardiographie	LZ-RR/								
Erstvorstellung		X	X	x	x	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
<i>Nachsorge ohne Therapie</i>		X	X	x	x	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12 Mo		X	X	x	x	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
24 Mo		X	X	x	x	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
36 Mo		X	X	x	x	X	X	X	x	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
48 Mo		X	X	x	x	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
60 Mo		X	X	x	x	X	X	X	x	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
dann wie oben im 5-Jahresrhythmus																				
Intermittierende Untersuchungen nach Operationen																				
6 Mo Postop		X	X	x																
12 Mo Postop		X	X	x																
dann wieder im Rhythmus wie oben																				

Beachte: die angegebenen Frequenzen gelten für Patienten ohne speziellen Befund im Rahmen des Screenings. Sobald Pathologie nachweisbar müssen ggf die Intervalle gekürzt werden

Routinelabor: BB, AST, AP, Calcium, Phosphat, Protein, Albumin, Na K Crea GFR, TSH, FT4, Vit D, Hba1c, BZ,

Speziallabor BE: chromograninA, Metanephrin, Normetanephrin, Urin 24h auf Metanephrin, Normetanephrin

26.07.2016

Der Patient ist mit der Durchführung aller Tests einverstanden? Ja ___ | Nein ___

Der Patient wünscht sich, dass Fr Zeisler die Termine organisiert? Ja ___ | Nein ___





Behandlung

ZNS Hämangioblastome	Op (Symptomatisch/Asymptomatisch?) stereotaktische Tx (??)
Retinale Hämangioblastome	Lasertx, Cryoablation <i>wichtig Erfahrung</i>
RCC	ab 3cm Op, Nierenerhaltende Op, RFA, Cryoablation
Phäo	Laparoskopische Teilresektion der NN mit Vorbehandlung
P-zyste	keine Tx
pNET	> 3 cm, pathogene Variante Exon 3, Verdopplungszeit>500 Tage
Endolymphsack tumor	frühe op
Epididymale Zysten	keine Tx

Frantzen Gene Review 2015;





Screening/FU

ZNS Hämangioblastome	ab 16 LJ, MR alle 2 Jahre
Retinale Hämangioblastome	jährlich ab 1. LJ
RCC	ab 16 LJ, jährlich US, MRI alle 2 Jahre
Phäo	jährlich Metanephrin, Normetanephrin
pNET	Chromogranin, MRT, GA78Dota DOC PET CT
Endolymphsacktumour	Hörtest, jährlich
Epididymale Zysten	bei Beschwerden





Vielen Dank für Ihr Interesse
Vielen Dank für's Zuhören

