



# 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*

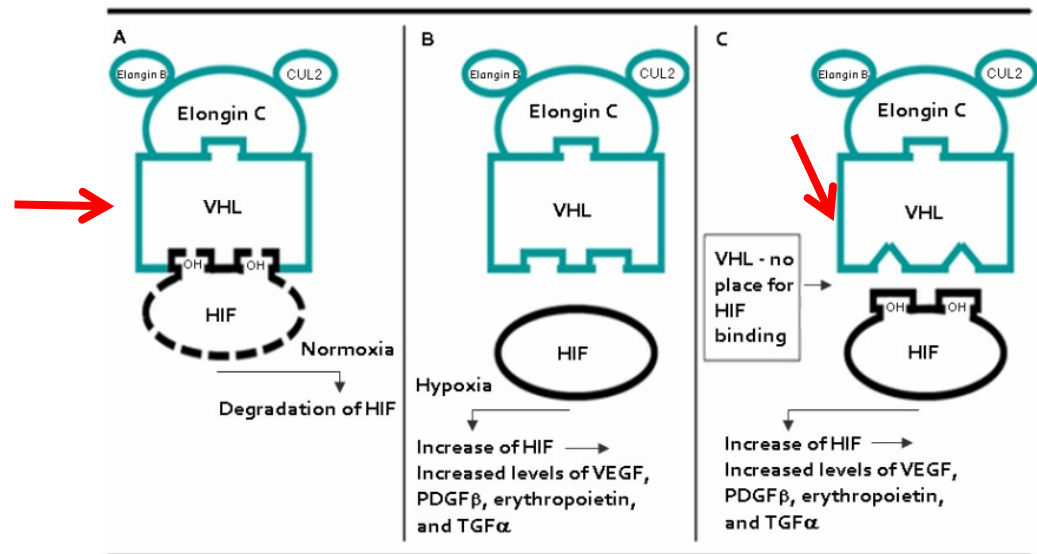
### Genetik

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

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

Nicht degradiertes HIF1- $\alpha$  bildet Heterodimer mit HIF1- $\beta$  und aktiviert Transkription Hypoxämie-induzierter Gene (VEGF, EPO, TGF $\alpha$ , PDGF $\beta$ )

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

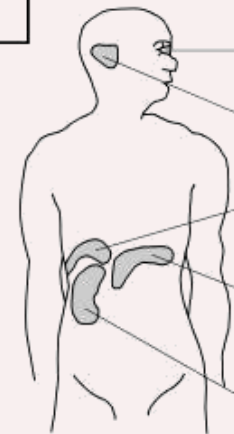
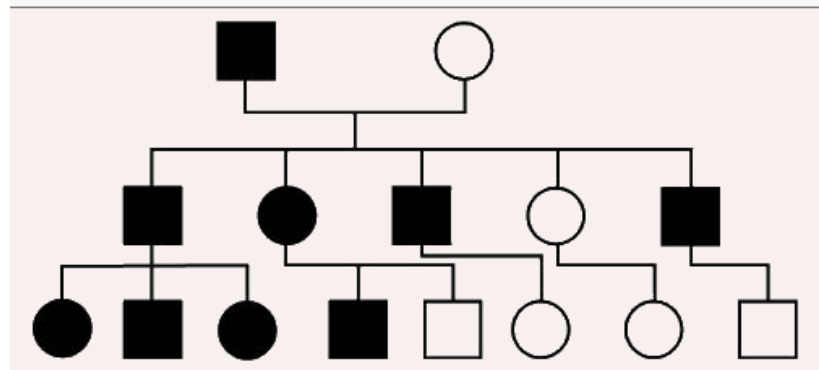
### Kind

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](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

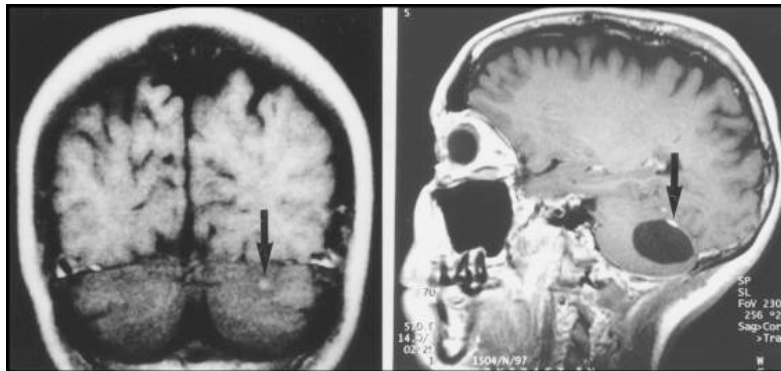
Symptomatik f(Lokalisaton), asymptomatisch-GF-Defekt-  
Visus↓.

Zerebellär > supratentoriell (Hypophysenstiel)

Cephalgie, Übelkeit, Ataxie

Spinal

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

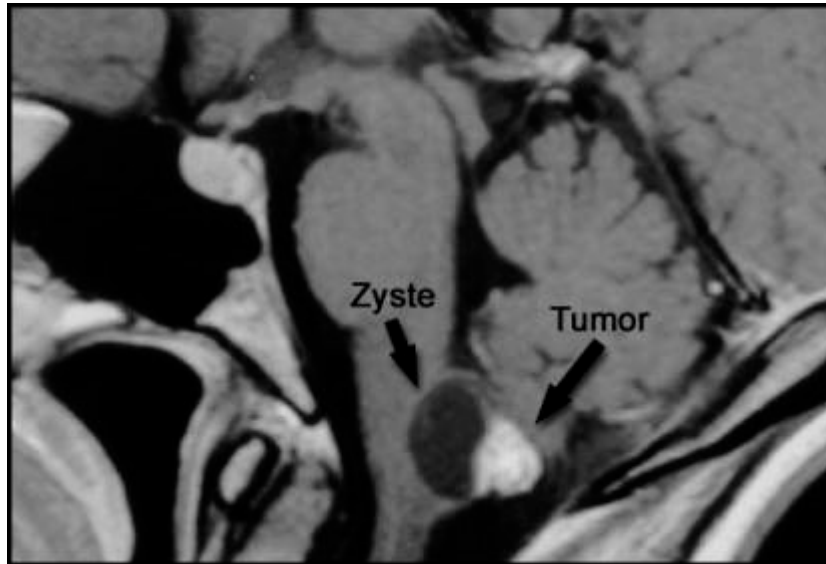


kleines Hämangioblastoms (Pfeil links):  
Minimales Tumorwachstum, aber Ausbildung  
einer Zyste nach 6 Jahren (rechts)

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](http://www.vhl-europa.org/A/vhl_infos_leitfaden.html#Ziele)



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

### Klinik

#### Niere

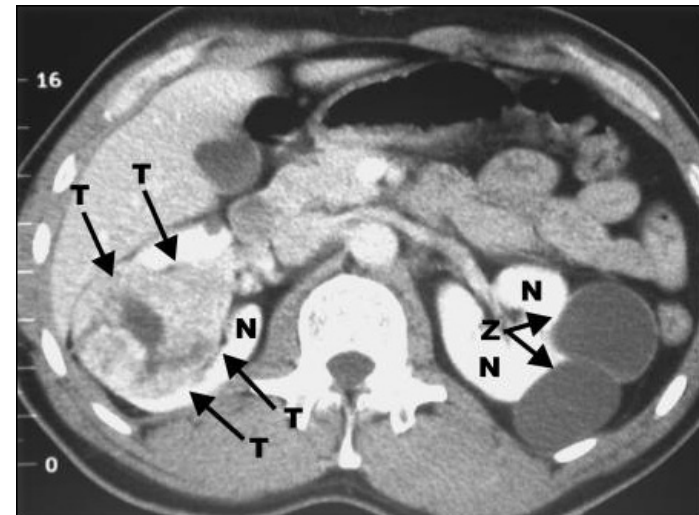
Multiple Zysten

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

70% bis zum 60 LJ

Führende Ursache der Mortalität

Prognose f( Grösse: < 3cm /> 3 cm)



Frantzen Gene Review 2015; Neumann H. [http://www.vhl-europa.org/A/vhl\\_infos\\_leitfaden.html#Ziele](http://www.vhl-europa.org/A/vhl_infos_leitfaden.html#Ziele)





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

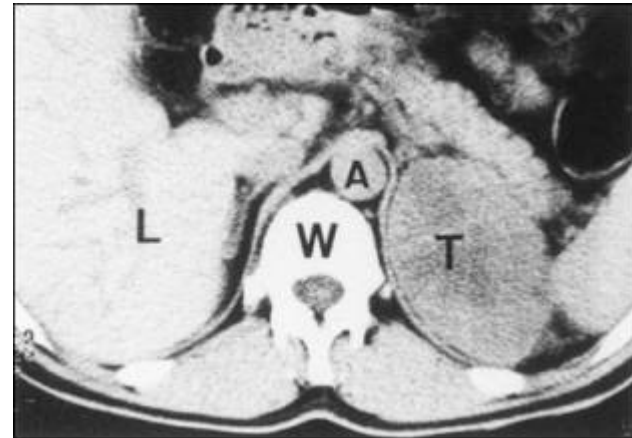
### Klinik

#### 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](http://www.vhl-europa.org/A/vhl_infos_leitfaden.html#Ziele)





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

### Klinik

#### Pankreas

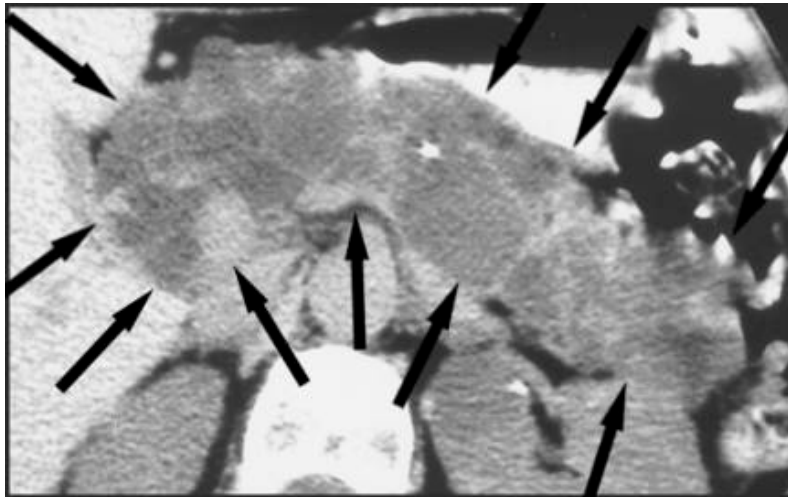
Multipe Zysten, meist ohne endokrine oder exokrine Insuffizienz, ggl.

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](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*	Nuklmed gallium68 DOTA TOC PET CT	Urologie Konsil NCC7	HNO HNO Audiogramm, Konsil	Neurologie Konsil	Augenarzt Agenarzt Dr. Kreuzel Westend Rotkreuz KH	QoL SF-36	Outcome (SD,Pa, CR,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 <b>Teilresektion</b> 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*

