

# Von Hippel-Lindauova choroba

## Von Hippel-Lindau Disease

Plevová P.<sup>1</sup>, Novotný J.<sup>2</sup>, Křepelová A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Oddělení lékařské genetiky FN Ostrava; Ústav patologie & Laboratoř molekulární patologie LF UP Olomouc

<sup>2</sup> Institut onkologie a rehabilitace Na Pleši s. r. o., Nová Ves pod Pleší

<sup>3</sup> Ústav biologie a lékařské genetiky FN Motol a 2 LF UK Praha

**Recenze:** Bartoš J., Benešová L., Bendlová B., Bendová M., Brančíková D., Bravencová Z., Cahová S., Eckschlagler T., Foretová L., Hajdúch M., Halámková J., Hořínová V., Hrabětová P., Holubec L., Kalábová R., Kiss I., Kleibl Z., Kohoutová M., Koudová M., Krutílková V., Kubecová M., Melichar B., Minárik M., Musilová D., Mrázová I., Obermannová R., Ostřížková L., Palácová M., Petráková K., Pohlreich P., Puchmajerová A., Putzová M., Slavíček L., Šachlová M., Štekrová J., Vaňásek J., Vítek P., Zikán M., Zimovjanová M.

**Zodpovědný gen:** *VHL* (3p25-26)

**Typ dědičnosti:** autozomálně dominantní

**Pracoviště poskytující analýzu genu v ČR (pracovník odpovědný za analýzu genu):**

1. ÚBLG, FN Praha-Motol, V Úvalu 84, 150 00 (MUDr. Anna Křepelová, CSc., anna.krepelova@fnmotol.cz) – mutační analýza genu *VHL*

### Charakteristika syndromu

Von Hippel-Lindauova choroba (VHL) je onemocnění s incidencí 1:35–40 000 s téměř kompletní penetrancí do věku 65 let. U 60–80 % pacientů s VHL se vytvoří hemangioblastomy, kdy průměrný věk onemocnění je 33 let. Mohou se vytvořit v mozečku, míše, mozkovém kmeni. Retinální hemangioblastomy postihují až 60 % osob s VHL, nejčastější věk postižení je 12–25 let, ale mohou se objevit i v jednom roce života. Mohou být přítomny kdekoli v sítnici, i v obou očích, a mnohočetné v jednom oku. Pankreatické cysty a cystadenomy vznikají u 20–50 % pacientů s VHL. Závažnější pankreatické neuroendokrinní nádory vznikají přibližně u 15 % pacientů s VHL. Průměrný věk manifestace onemocnění v pankreatu je 35 let. Pankreatické cysty a cystadenomy bývají benigní a obvykle nezpůsobují pacientům obtíže. Někdy mohou cysty utlačovat okolní pankreatickou tkáň nebo jiné orgány. Součástí klinic-

kého obrazu mohou být epididymální cysty (vyskytují se u 7–27 % pacientů), hepatální cysty (u 17 % pacientů), hemangiomy (u 7 % pacientů) a adenomy (u 3 % pacientů), angiomy a cysty sleziny (3–7 %) a nádory endolymfatického vaku vedoucí ke ztrátě sluchu. Obecně se cysty a hemangiomy mohou vyskytnout vzácně v širokém spektru tkání.

Karcinom ledvin postihuje asi 40 % osob s VHL. Může být solitární i mnohočetný či bilaterální. Doporučuje se odstranit podezřelá renální ložiska o velikosti nad 3 cm nebo rychle rostoucí ložiska. Feochromocytom se tvoří u 10–15 % osob s VHL, často ve více lokalizacích. Pankreatické neuroendokrinní nádory bývají němé, ale mohou se chovat jako zhoubné nádory s rizikem vzniku metastáz, obvykle dosáhne-li jejich velikost nad 3 cm.

### Indikace k vyšetření genu *VHL*

1. hemangioblastom CNS a sítnice nebo
2. hemangioblastom CNS nebo sítnice a současně jedno z následujících:
  - a) mnohočetné renální, pankreatické nebo jaterní cysty
  - b) feochromocytom
  - c) renální karcinom nebo
3. jednoznačná rodinná anamnéza a současně jedno z následujících:
  - a) hemangioblastom CNS nebo sítnice
  - b) mnohočetné renální, pankreatické nebo jaterní cysty

Podpořeno MSM 6198959216.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Pavlína Plevová, Ph.D.

Fakultní nemocnice Ostrava  
Oddělení lékařské genetiky  
17. listopadu 1790  
708 52 Ostrava-Poruba  
e-mail: pavlina.plevova@fnspoc.cz

- c) feochromocytom
- d) renální karcinom

**Rodinám by mělo být nabídnuto genetické poradenství a informace o genetickém testování.**

Prediktivní vyšetření je vzhledem k možnosti manifestace závažných projevů onemocnění v dětském věku možno nabídnout v jakémkoli věku.

V případě znalosti patogenní zárodečné mutace je možno nabídnout prenatální diagnostiku.

Preimplantační diagnostika je možná v závažných případech ve vybraných pracovištích po konzultaci s klinickým genetikem.

### Doporučení

Před jakýmkoli typem operace nebo porodem je nutné vyloučit feochromocytom.

### Těhotenství

- je možné nabídnout prenatalní (nebo preimplantační) diagnostiku onemocnění

### Po narození

- oční vyšetření se zaměřením na sítnici oftalmologem informovaným o VHL
- informovat pediatra o rodinné anamnéze VHL, pediatr by měl pátrat po známkách neurologické poruchy, nystagmu, strabizmu, příznaku bílé duhovky a dalších příznacích onemocnění sítnice
- rutinní screening sluchu u novorozence

### Věk 1 rok

- vyšetření očí včetně vyšetření sítnice nepřímým oftalmoskopem oftalmologem specializovaným na onemocnění sítnice (zejména u dětí, u nichž je známo, že nesou mutaci v genu *VHL*) 1krát ročně

### Věk 2–10 let

- oční vyšetření včetně vyšetření sítnice nepřímým oftalmoskopem oftalmologem specializovaným na onemocnění sítnice 1krát ročně
- fyzikální vyšetření a neurologické zhodnocení pediatrem informovaným o VHL se zaměřením na krevní tlak, známky neurologické poruchy, symptomatologii cerebelárních a míšních lézí, nystagmu, strabizmu, příznaku bílé duhovky a dalších příznacích onemocnění sítnice 1krát ročně
- test na metanefrin, nor-metanefrin, epinefrin, norepinefrin v krvi nebo moči 1krát ročně
- ultrazvukové vyšetření břicha 1krát ročně od 8 let věku, není-li zapotřebí

dříve; NMR břicha pouze v případě nálezu biochemických abnormit

- komplexní audiologické vyšetření 1krát za 2–3 roky, v případě ztráty sluchu, tinnitu, vertiga 1krát ročně
- moč chemicky + sediment 1krát ročně

### Věk 11–19 let

- oční vyšetření včetně vyšetření sítnice nepřímým oftalmoskopem oftalmologem specializovaným na onemocnění sítnice 2krát ročně
- fyzikální vyšetření (včetně vyšetření skrota u chlapců) a neurologické zhodnocení pediatrem informovaným o VHL 1krát ročně
- vyšetření moče nebo krve na elevaci katecholaminů 1krát ročně; vyšetření břicha pomocí NMR v případě nálezu biochemických abnormit
- ultrazvukové vyšetření břicha (ledvin, pankreatu, nadledvin) 1krát ročně; v případě abnormálního nálezu doplnění NMR nebo CT břicha (mimo těhotenství)
- NMR mozku a míchy 1krát za 1–2 roky nebo v případě výskytu příznaků; 1krát ročně od počátku puberty a před těhotenstvím a po něm (ne během těhotenství kromě život ohrožujících stavů)
- komplexní audiologické vyšetření 1krát za 1–2 roky nebo v případě výskytu příznaků

### Věk 20 let a více

- oční vyšetření včetně vyšetření sítnice nepřímým oftalmoskopem oftalmologem specializovaným na onemocnění sítnice 1krát ročně
- ultrazvukové a NMR vyšetření břicha (ledvin, pankreatu, nadledvin) 1krát ročně (nutné kontroly funkce ledvin před vyšetřením); 1krát za 3 roky CT břicha s nebo bez kontrastu ke zhodnocení ledvin, pankreatu, nadledvin (mimo těhotenství), nebo častěji v přítomnosti mnohočetných renálních cyst; u žen během reprodukčního období je upřednostňováno ultrazvukové vyšetření břicha, fyzikální vyšetření 1krát ročně

- vyšetření moče (za 24 hodin) nebo krve na elevaci katecholaminů 1krát ročně; vyšetření břicha NMR v případě nálezu biochemických abnormit
- NMR mozku a míchy s gadoliniem 1krát za 2 roky (ročně před a po těhotenství, ne v průběhu těhotenství) komplexní audiologické vyšetření 1krát za 2 roky; v případě ztráty sluchu, tinnitu a/nebo vertiga NMR vnitřního zvukovodu k vyloučení nádoru endolymfatického vaku

KO 1krát ročně (diagnostika polykystemie způsobená sekrecí erythropoetinu z renálních cyst a cerebelárních hemangioblastomů)

Harmonogram sledování je možné modifikovat na základě specifické situace v rodině. Dojde-li k manifestaci onemocnění, je vhodné upravit harmonogram sledování zkrácením intervalů s cílem sledování event. růstu příslušné léze.

Sledování není nabízeno osobám, u nichž prediktivní vyšetření DNA nepotvrdilo diagnózu VHL. U osob s mutací genu *VHL* (nebo u osob v riziku v rodinách bez prokázané mutace) je možné modifikovat harmonogram dispenzarizace po dosažení věku 60 let za předpokladu, že nedošlo k průkazu manifestace onemocnění použitými screenigovými metodami a že tato osoba nemá děti s VHL – CT vyšetření břicha 1krát za 2 roky a NMR mozku a míchy 1krát za 3 roky.

### Literatura

1. Glasker S, Bender BU, Apel TW et al. The impact of molecular genetic analysis of the *VHL* gene in patients with haemangioblastomas of the central nervous system. *J Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 758–762.
2. Hes F, Zewald R, Peeters T et al. Genotyp-phenotype correlation in families with deletions in the von Hippel-Lindau gene. *Human Genet* 2000; 106: 423–431.
3. <http://www.mdanderson.org/diseases/vhl/> (Texaská univerzita, MD Anderson Cancer Center).
4. Lindor NM, Greene MH a Mayo Familial Cancer Program. The concise handbook of family cancer syndromes. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1067–1068.
5. Maher ER, Kaelin WG. Von Hippel-Lindau Disease. *Medicine* 1997; 76: 381–391.
6. [www.vhl.org](http://www.vhl.org) (Massachusetts General Hospital Cancer Center)