

Malattia di von Hippel Lindau (VHL): Studio clinico e genetico molecolare in due famiglie

R. Scarpioni, S. Ballochi, M. Bacchi, G. Bergonzi, F. Fontana, P.G. Poisetti, L. Cristinelli

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Civile AUSL di Piacenza

Riassunto

Premessa. La malattia di von Hippel-Lindau (VHL), ereditaria a trasmissione autosomica dominante a penetranza variabile, è causata da un difetto nel braccio corto del cromosoma 3 (regione 3p25-26). Clinicamente è caratterizzata dalla predisposizione a sviluppare in giovane età: emangioblastomi retinici (HBR) e del sistema nervoso centrale (SNC) (cervelletto, midollo spinale e cervello), feocromocitomi (F), cisti pancreatiche (CP), cistoadenomi testicolari (CT), lesioni renali quali cisti semplici (CRS) ed adenocarcinomi a cellule chiare (RCC). La diagnosi risulta difficoltosa per il numero di organi interessati, per la frequente assenza di sintomi e per la attuale relativamente bassa sensibilità dell'analisi genetica. Il nefrologo raramente viene a conoscenza del VHL per primo, dopo l'occasionale riscontro di cisti renali multiple, che pongono difficoltà di diagnosi differenziale con altre malattie cistiche renali familiari, oppure in seguito a intervento chirurgico per RCC.

Pazienti e Metodi. Si riporta l'esperienza di un singolo centro di Nefrologia nella diagnosi, screening familiare e follow-up per quattro anni di dieci membri di due famiglie affette nelle quali sono stati riscontrati: CRS multiple in cinque pazienti dei quali un RCC, un F asintomatico, un HB cerebellare recidivato, un HBR, due CT, tre CP, in un paziente dei quali degenerata in tumore.

Risultati. L'analisi genetica eseguita in tutti non ha evidenziato alcuna mutazione del gene VHL eccetto in una paziente di 22 anni con HBR recidivati, già operata per F, che presentava un'anomala sostituzione nell'esone 1 al n°485 dell'Adenina al posto della Timina, mai precedentemente segnalata in letteratura e riscontrata per la prima volta in questa paziente.

Conclusioni. La nostra esperienza conferma come stretti controlli siano necessari in considerazione della giovane età di insorgenza dei sintomi della malattia e delle possibili fatali conseguenze, in attesa di un futuro utilizzo della genetica nella terapia e delle prospettive legate alla sperimentazione di farmaci inibenti l'angiogenesi.

PAROLE CHIAVE: Malattia di von Hippel Lindau, Carcinoma renale, Feocromocitoma, Emangioblastoma, Analisi genetica

von Hippel Lindau (VHL) disease: clinical and genetic study in two families

Background. von Hippel-Lindau (VHL) disease is a variable penetrability autosomal dominant transmission disorder caused by a defect in the short arm of chromosome 3 (3p25-26 region).

VHL is clinically characterized by the predisposition to develop the following disorders in young age: hemangioblastomas of the retina (RHB) and of the central nervous system (cerebellum, spinal marrow and brain), pheochromocytomas (P), pancreatic cysts (PC), epididymal cystadenomas (EC), bilateral renal cysts (RC) and renal cell carcinomas (RCC).

The diagnosis is difficult due to the number of interested organs, the frequent absence of symptoms and the poor sensitivity of genetic analysis.

The nephrologist is very rarely the first to discover VHL: if this happens it is usually when multiple renal cysts are found, which necessitates a differential diagnosis with other renal cystic diseases, or as a result of surgical participation for RCC.

Patients and Methods. We present the experience of a single nephrology center in the diagnosis, familiar screening and four-year follow-up of ten members of two affected families, in which the following disorders were found: multiple RCs in

five patients of which one RCc, one asymptomatic P, one cerebellar HB, one RHB, two ECs, three PCs which in one patient proved to be a cancer.

Results. Genetic analysis performed in all patients did not evidence any mutation of the VHL gene except for an anomalous substitution to the n°485 of adenine in place of thymine, which have not previously been reported in the literature.

Conclusions. Our experience confirms that close surveillance is necessary in consideration of the young age of onset of the symptoms and the possible lethal consequences, while waiting for the future use of genetics in therapy and the perspectives offered by the angiogenesis-inhibiting drugs on experimentation. (*Giorn It Nefrol* 2000; 17: 480-7)

KEY WORDS: von Hippel Lindau disease, Renal cell carcinoma, Familial pheochromocytoma, Hemangioblastoma, Genetic analysis
