

Von Hippel-Lindau sündroom

Kadi Allika

rad.res II a

Sissejuhatus

- Von Hippel-Lindau sündroom on autosomaal-dominantselt päranduv kasvajaid põhjustav haigus, mis on põhjustatud 3. kromosoomi lühikeses õlas paikneva tuumorsupressorgeeni *VHL* mutatsiooni(de)st (sugurakkude tasandil) .
- Päritakse defektne geen ühes alleelis, aga selleks, et haigus tekiks peab teises nö normaalses alleelis toimuma somaatilisel tasandil muutus, mis inaktiveerib geeni.
- Von Hippel-Lindau sündroomi levimus on ~1/36 000 (1/50 000 elussünni kohta).
- 80%-l juhtudest on VHLS põhjustatud pärilikult edasikandunud mutantsest *VHL* geenist, 20% võivad tekkida *de novo* mutatsioonidena.
- Keskmise vanuse, mil esimene tuumor dgn-takse on 26 a.
- VHLS on kõrge penetrantsusega haigus – 90%-l pts-dest on 65ndaks eluaastaks arenenud tuumor(id) ja neist põhjustatud sümpтомid.
- Tuumorid, mis selle sündroomi puhul arenevad on: silma võrkkesti hemangioblastoomid, KNS hemangioblastoomid, endolumfaatilise koti tuumorid, pankrease neuroendokriintuumorid, pankrease tsüstdadenoomid, pankrease tsüstdid, heledarakuline neeruvähk, neerutsüstdid, feokromotsütoomid, paraganglioomid, munandimanuse (meestel) ja laia ligamendi ja mesosalpinski (naistel) tsüstdadenoomid.

Patogenees

- *VHL* geen mängib olulist rolli HIF- α hüdroksüleerimises normaalse oksügenisatsiooni tingimustes. Kui *VHL* geeni (valgu) poolne regulatsioon on maas, kuhjub HIF- α , mis omakorda viib mitmete (muidu) hüpoksia poolt indutseeritavate geenide üleaktivatsioonini, sh VEGF, PDGF, TGF, GLUT1, PFK-1.
- See omakorda viib kontrollimatu angiogeneesi, millest tingituna selle sündroomi tuumorid on hüpervaskulaarse iseloomuga.
- Lisaks mõjutab defektne *VHL* geen ja sellest tingitud defektne regulatsioon veel paljusid teisi tuumorite tekkes olulisi regulaatorvalke/faktoreid/ensüüme, samuti ekstratsellulaarse maatriksi ja tsütoskeleti regulatsiooni.

VHLS diagnoosi saab panna:

1. Kui perekonna anamneesis VHLS + vähemalt 1 tuumor, mida seostatakse VHLS-ga.
 2. Kui pts-l esineb ≥ 2 võrkkestast või KNS-i hemangioblastoomi.
 3. Kui pts-l esineb 1 võrkkestast või KNS-i hemangioblastoom + vähemalt üks karakterne VHLS-ga seotud vistseraalne tuumor (va neeru ja munandimanuse tsüstid).
- Geneetiline testimine *VHL* geeni mutatsiooni suhtes on näidustatud siis, kui on kindel kahtlus VHL sündroomile, pts-del, kel lähisugulaste seas dgn-tud VHLS ja kahtluse puhul VHLS-le, kui kliinilise dgn kriteeriumid ei ole täidetud.

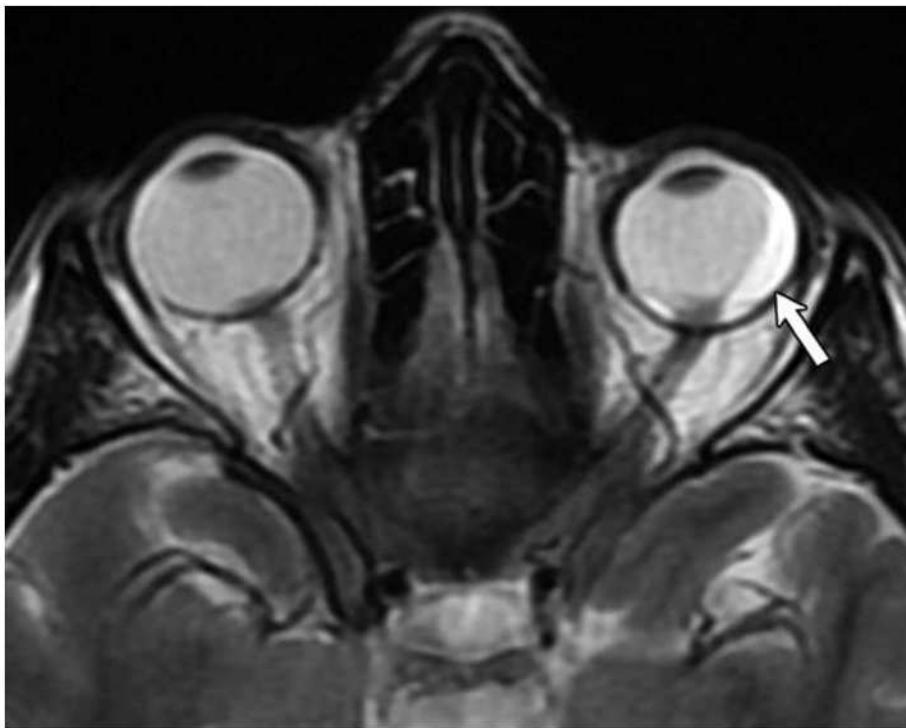
Võrkcesta HB

- Kutsutakse ka võrkcesta angioomideks või kapillaarseteks hemangioomideks.
- Võivad areneda 45-60% VHLS-iga pts-dest, bilateraalselt kuni 50%-l juhtudest.
- Enamus neist (~85%) paiknevad perifeerses võrkkestas.
- Võivad põhjustada tüsistusi nagu maakula eksudatsioon, eksudatiivne või traktsioonist põhjustatud võrkcesta irdumine, klaaskeha hemorraagia, neovaskulaarne glauoom, nägemiskaotus (6% juhtudest).
- Dgn-takse tavaliselt terviliku oftalmoloogiliste uuringute tulemina. Oftalmoskoopia, fluorestsiin angiograafia + silmapõhja fotograafia, optiline koherentstomograafia.
- Radioloogia roll väike, MRT-I (aju või silma) võib näha pisikest kontrasteeruvat noodulit võrkkestal koos/ilma võrkesta irdumisega.
- Ravivõimalused: jälgimine, fotokoagulatsioon argoonlaseriga, krüoteraapia, fotokemoterapie, radioterapie prootonkiirega, kirurgiline eemaldamine.

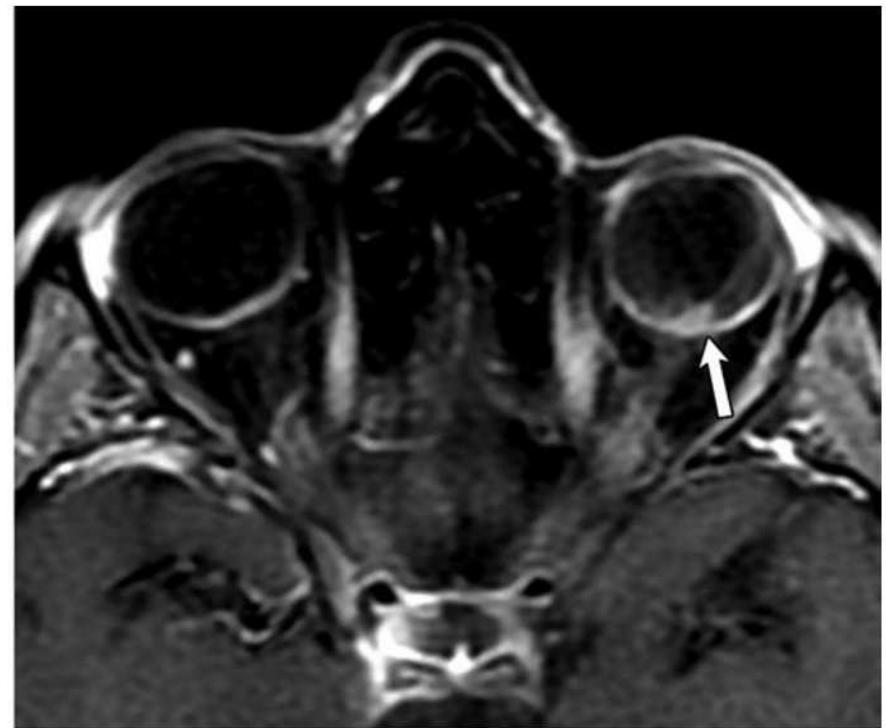
Võrkkestast HB



Võrkkestast HB



T2 kaalutud kujutis reetina irdumine ja vedelik subretinaalses ruumis (nool).



T1 kaalutud kujutis k/a-ga, kontrasteeruv lesioon (nool).

KNS HB

- Kõige tavalisem VHLS-i tuumoritest, esineb 60-80% juhtudest.
- Väikeajus (44-72%), seljaajus (13-50%), ajutüves, *cauda equina*'s, supratentoriaalsel (suurajus).
- Tihti multifokaalne leid.
- Keskmise vanuse dgn-l 33 a.
- Sümpтомid tihti põhjustatud hoopis tuumoriga seotud tsüstist/sürinksist(/tursest), mis suurenevad oluliselt kiiremini kui tuumor ise.

Väikeaju HB

- Ajalooliselt jagatud **4 alatüüpi**:
 - **Tüüp 1**: lihtne tsüst ilma makroskoopilise tuumorisõlmekeseta (5%);
 - **Tüüp 2**: seinapidise tuumorisõlmekesega tsüst (60%);
 - **Tüüp 3**: soliidne tuumor (26%);
 - **Tüüp 4**: soliidne tuumor, milles pisikesed tsüstikesed (9%).
- Väikeaju HB puhul tekkida võivad sümpтомid: könnaku ataksia, düsmeetria, peavalud, kahelinägemine, peapööritus, oksendamine.
- Kui on avastatud HB(-d) väikeajus, tuleks kogu seljaajust uuring teha, kuna sageli esinevad seljaaju lesioonid koos väikeaju lesioonidega.
- Dif.dgn: juveniilne pilotsütaarne astrotsütoom, arahnoidaaltsüst, mts-d, medulloblastoom.
- Ravi: asümppt. Tu-te jälgimine, sümptom. Tu-te resektsioon ja/(või) radioterapiia.

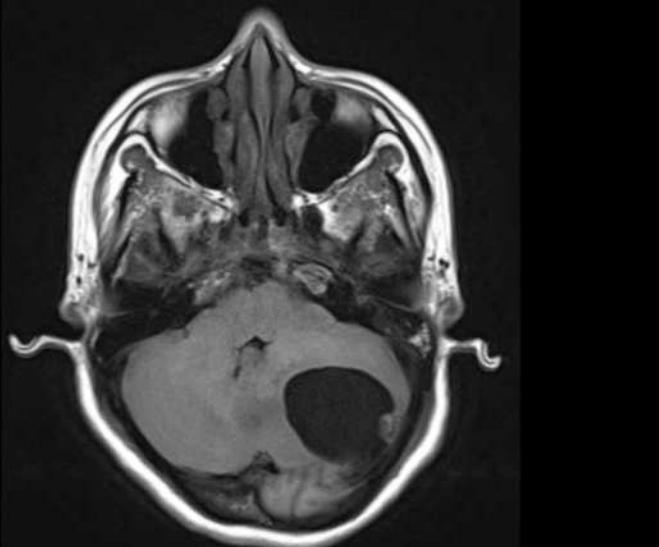
Seljaaju HB

- Väikeaju järel sageduselt teine lokalisatsiooni koht KNS HB puhul.
- Enamasti torakaal (50%)- ja tservikaalosas (40%).
- Sürinks (süringomüeelia) 50-100% juhtudest.
- Sümptomid (radikulopaatia, müelopaatia): hüperesteesia, nõrkus, könnaku ataksia, hüperrefleksia, valu, inkontinents, harva kvadripleegia.
- Dif.dgn: mts, ependüoom, meningioom, AVM, AV fistel.
- Ravi: kirurgiline resektsioon, radioterapia (γ -noaga).

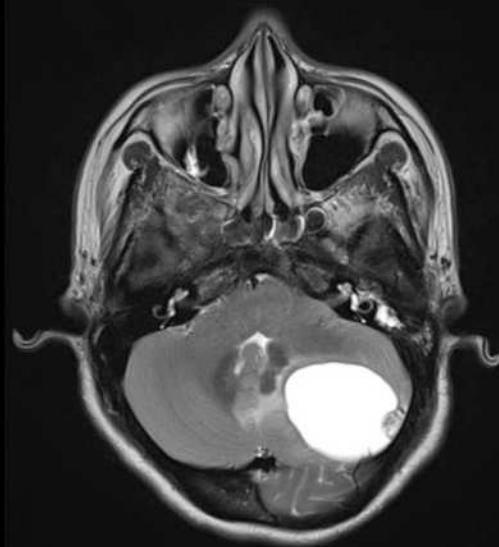
Väikeajju HB

[Case courtesy of Dr Subash Thapa, Radiopaedia.org, rID: 40570]

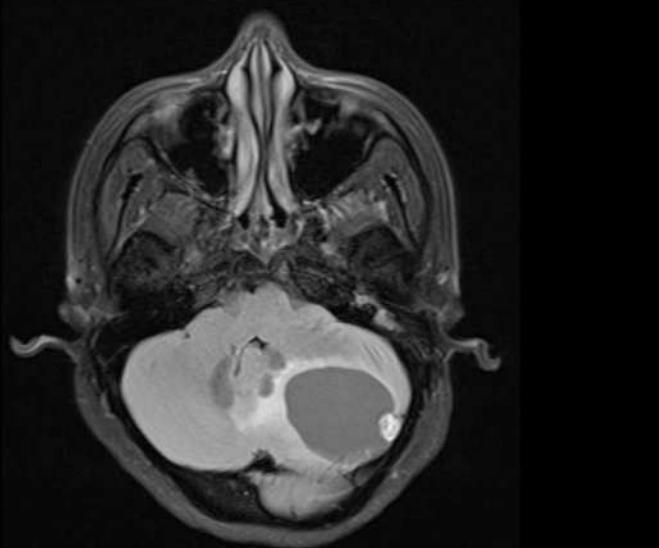
T1



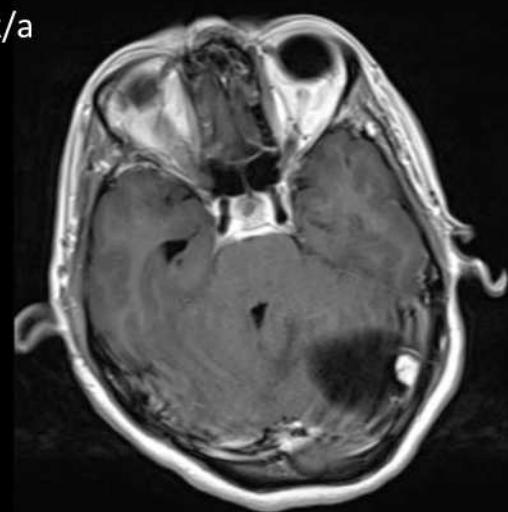
T2



FLAIR

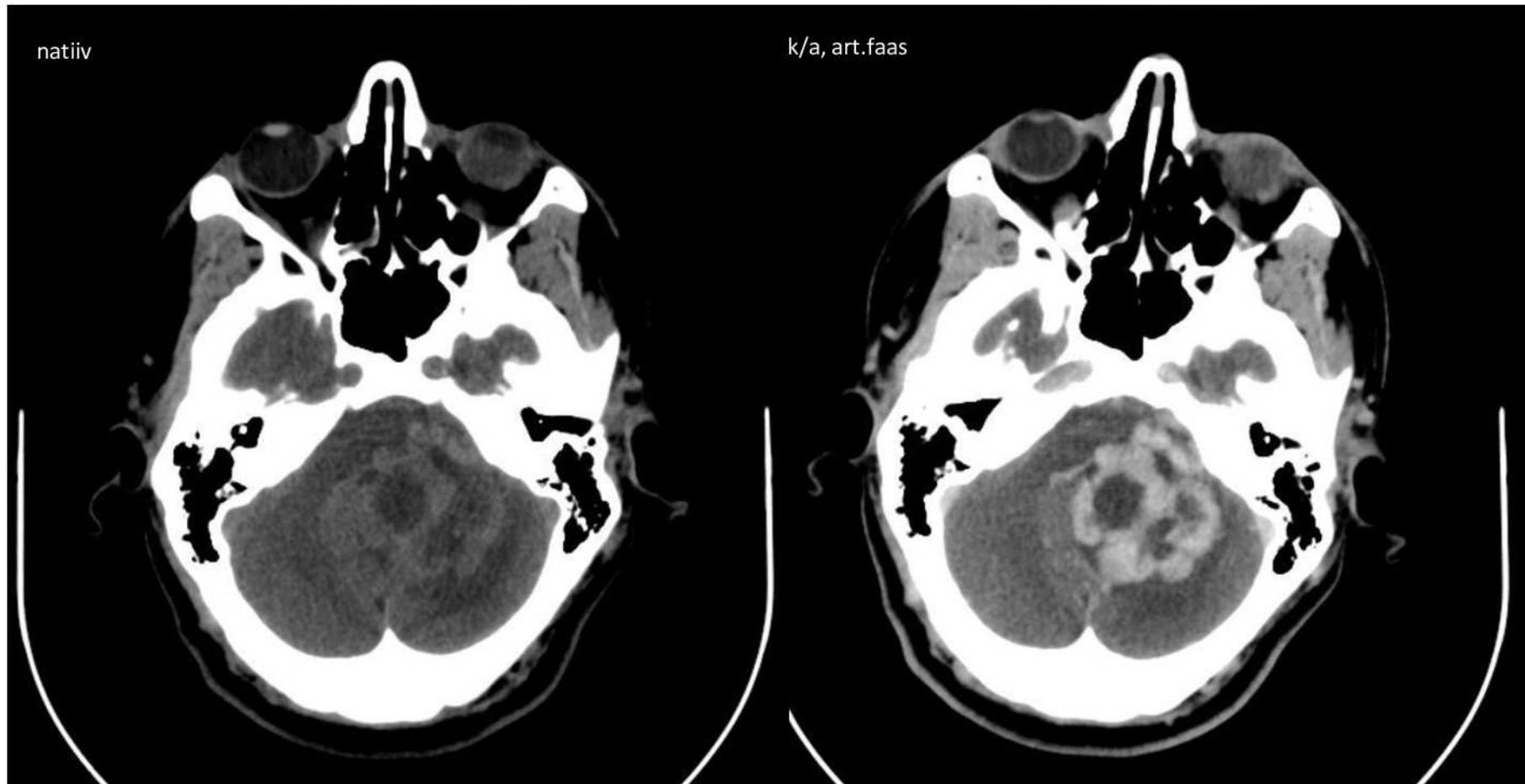


T1 + k/a

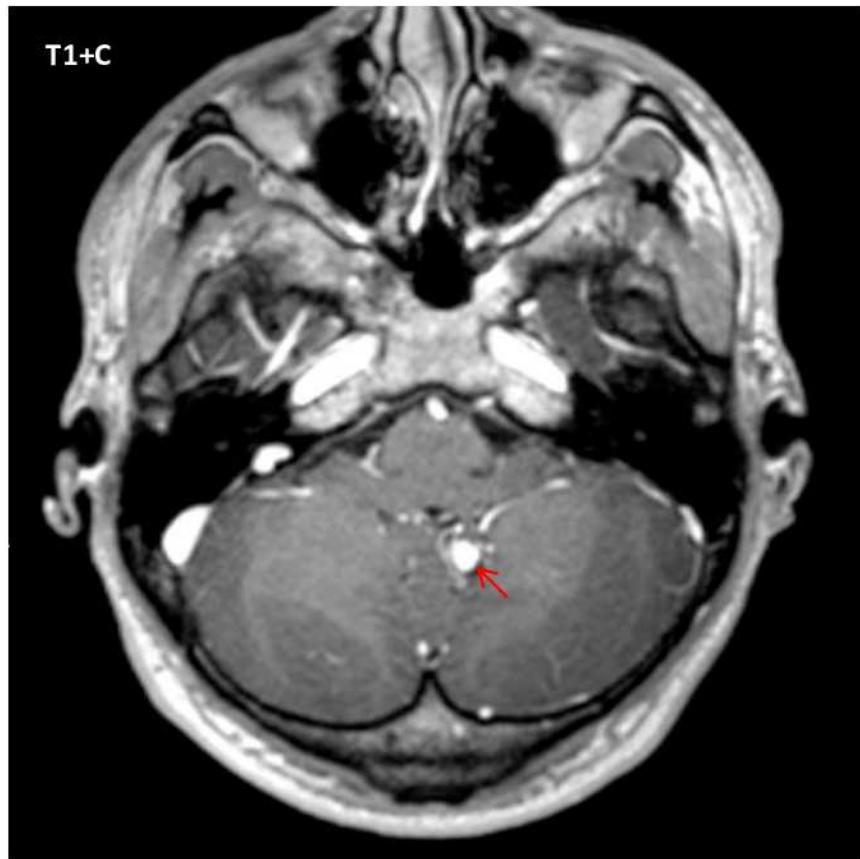
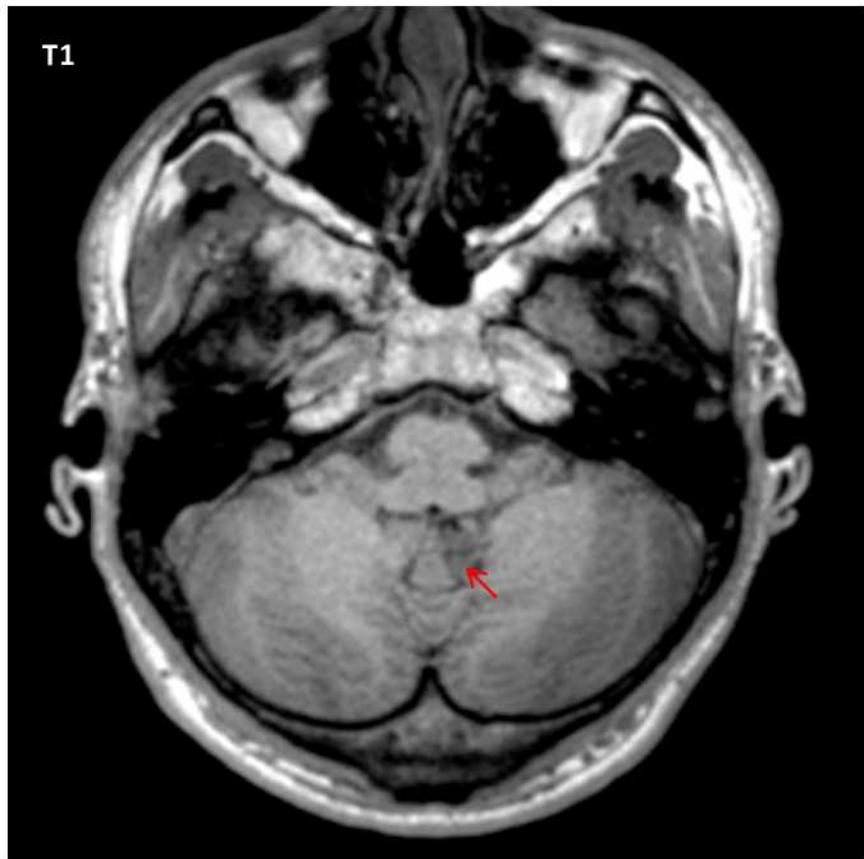


Pts-I süvenev peavalu ja ataksia

Väikeaju HB KT-uuringul



Väikeaju HB



Case courtesy of RMH Neuropathology, Radiopaedia.org, rID: 34379

Sama pts, seljaaju HB



Case courtesy of RMH Neuropathology, Radiopaedia.org, rID: 34379

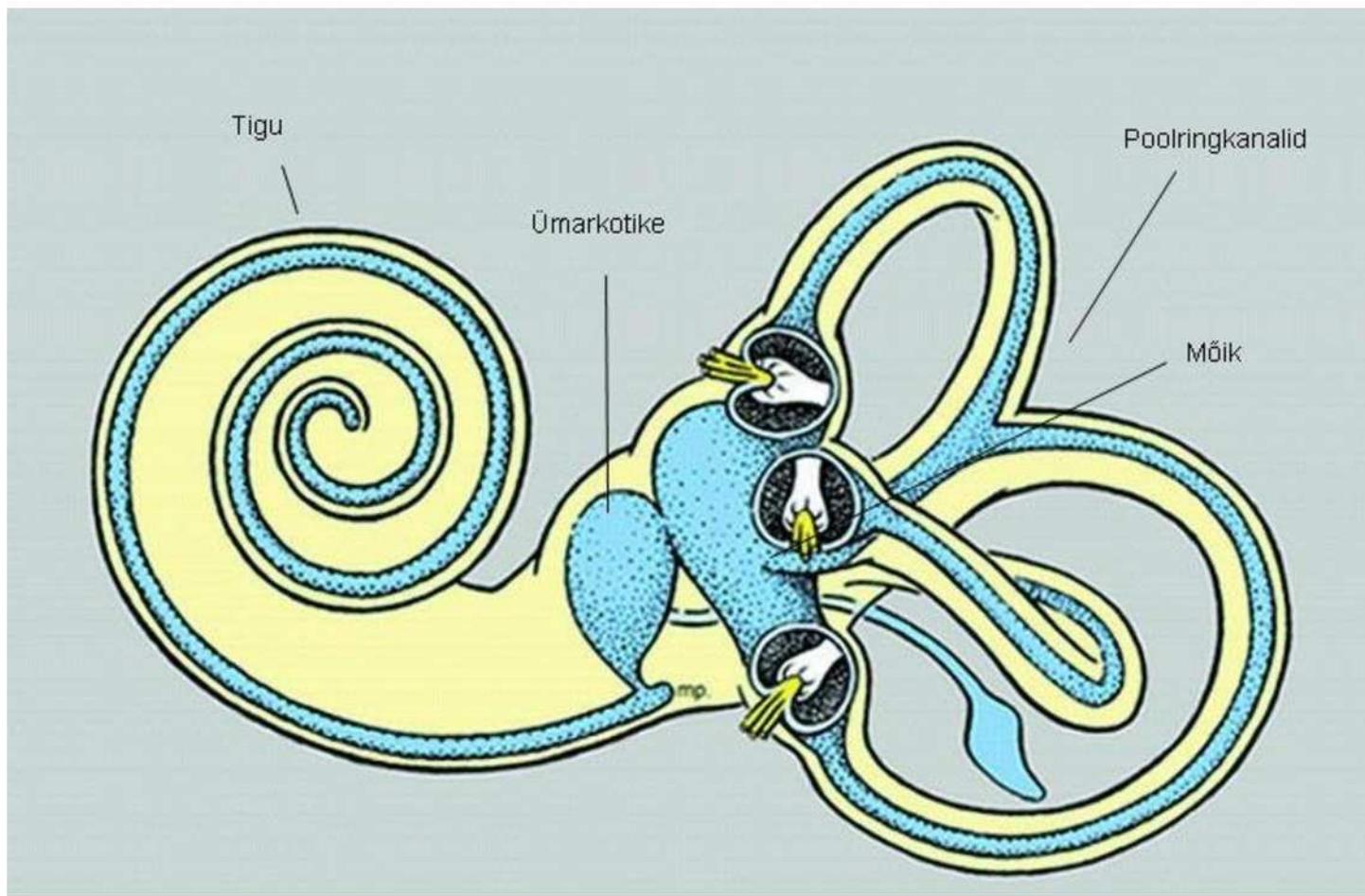
Seljaaju HB, süringomüelia



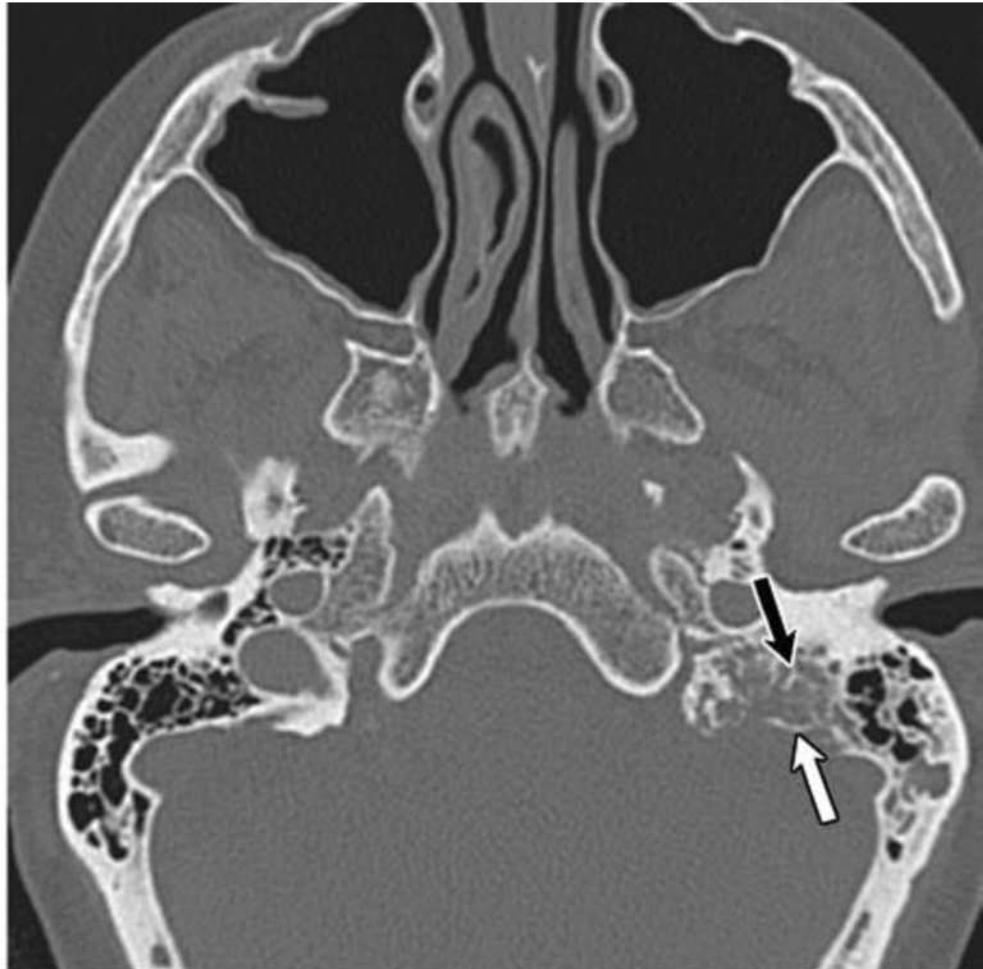
Endolumfaatilise koti tuumor

- Areneb 10-15%-l VHL sündroomiga pts-dest.
- Keskmine iga dgn-l on 22 a.
- 30% juhtudest bilateraalne.
- Nö beniigne Tu!, mis areneb sisekõrva vestibulaarses akveduktis, aga on lokaalselt erosiivne.
- Sümpтомid: kuulmislangus (84-100%), tinnitus (~75%), vertiigo (~65%), näonärvi halvatus (8%).
- Kiire varajane dgn ja Tu kirurgiline resektsioon on kriitilised, säästmaks pts-i kuulmiskaotusest ja muudest audivestibulaarsetest sümpтомitest.

Sisekõrva anatoomia



Endolumfaatilise koti Tu, KT



KT: oimuluu kaljuosa
näritud/destrueeritud
välimus eroosiivsete
muutustega
vestibulaarses akveduktis,
poolringkanalites ja teos.
Tsentraalsed ogalised
kaltsifikatsioonid ja
tagumise serva
kaltsifikatsioon on
sagedased tunnused

Endolumfaatilise koti Tu, KT



Endolumfaatilise koti Tu, MRT

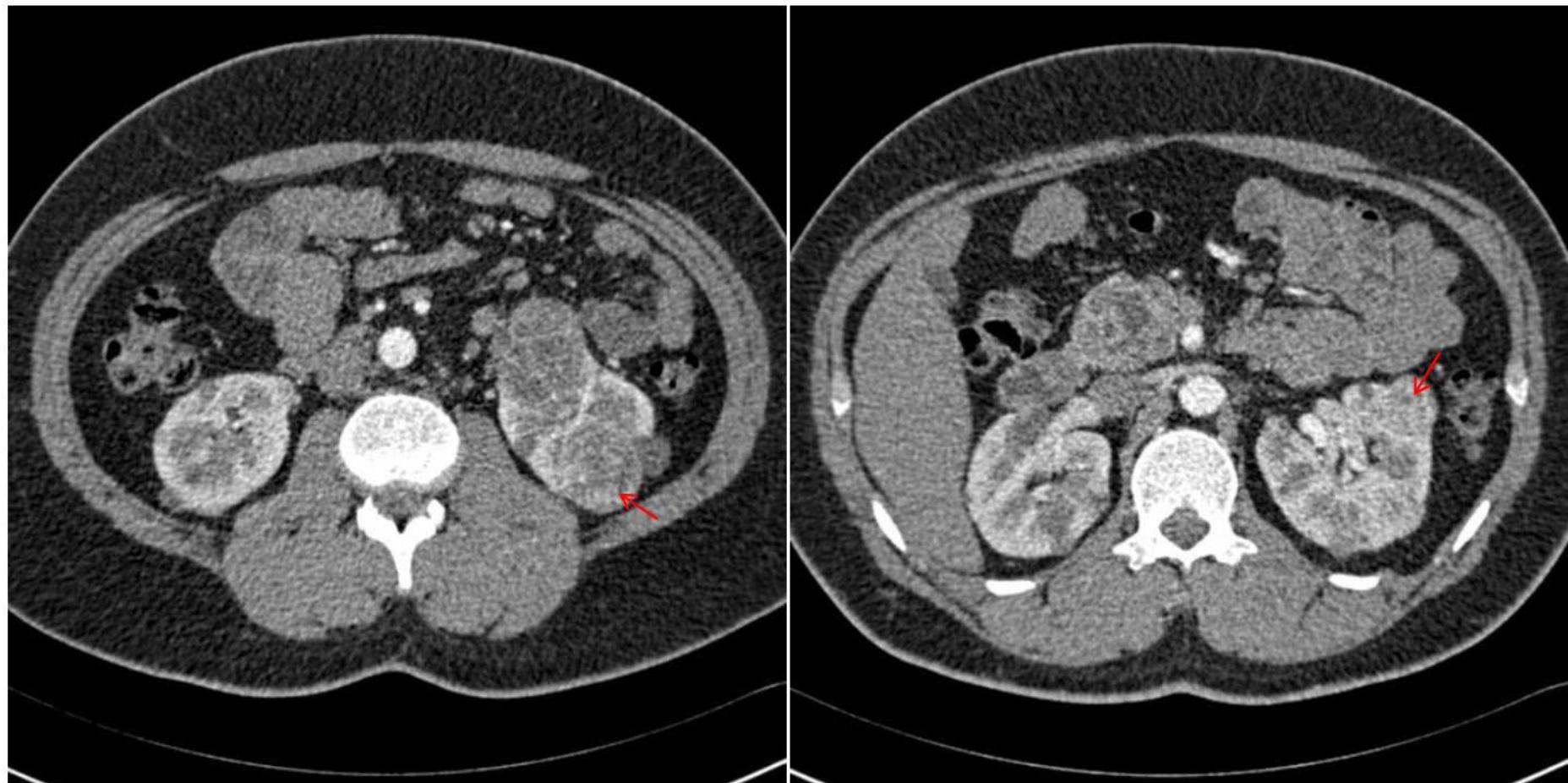


Võib olla ka T1-s hüperintensiivne, hemorraagiate või valgurikaste rakkude tõttu.

Neerude haaratus

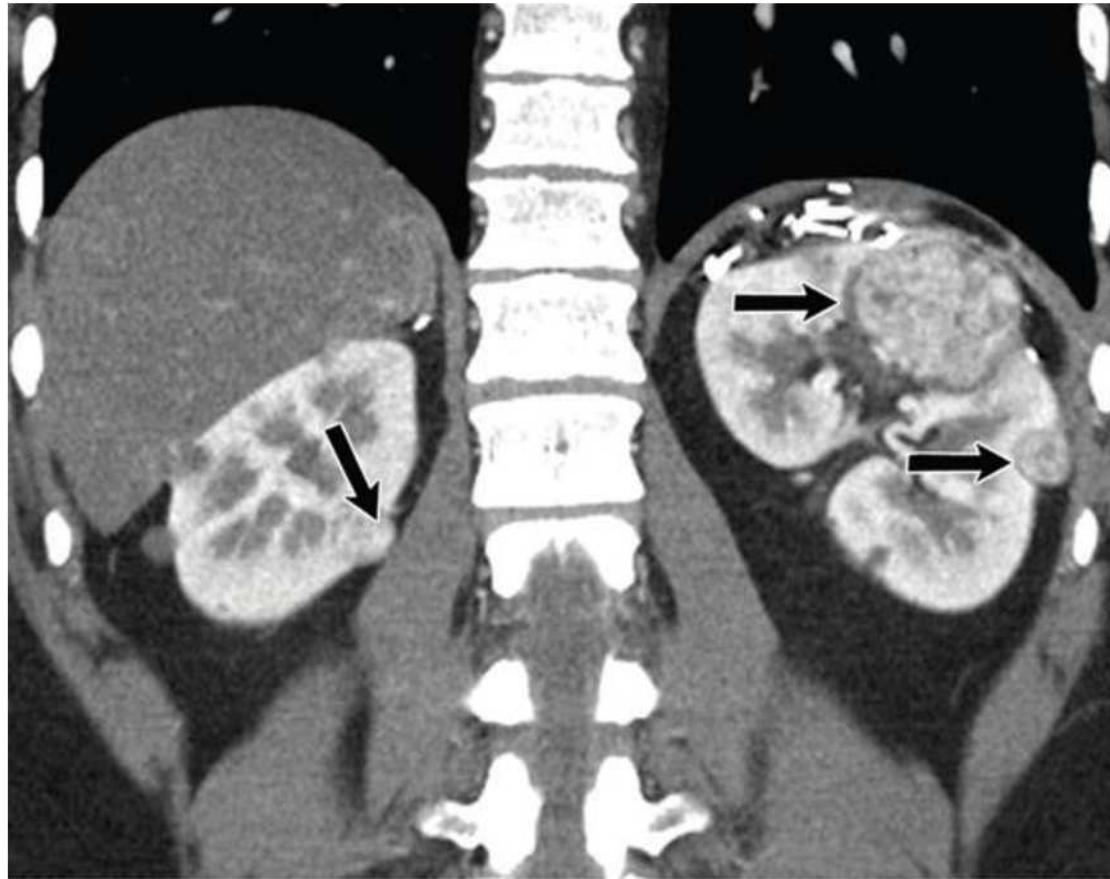
- $\geq 2/3$ VHL sündroomi juhtudest võivad saada haaratud neerud.
- Tsütilised lesioonid võivad olla kombinatsioon lihtsatest healoomulistest tsüstidest, komplekssetest epiteliaalse hüperplasiaga atüüpilistest tsüstidest ja heledarakulise neeruvähi tsütilisest vormist.
- Neeruvähi levimus VHL sündroomiga pts-I on 25-45% ja selle esinemissagedus tõuseb vanusega.
- Keskmine avaldumisvanus on 39 a.
- Sageli tegemist bilateraalse leiuga.
- KT neeru protokoll iseloomustamaks neerulesioone: natiiv, arteriaalne, nefrogeenne (nii koor kui säsi kontrasteerunud \rightarrow väike RCC), hilisfaas.
- Soliidse tuumori kiire kontrasteerumine art.faasis ja *wash out* hilisfaasis.
- MRT: soliidsed tuumorid T1 hüpointensiivsed (hemorraagia korral hüpertensiivsed fookused), T2 hüperintensiivsed, tugev kontrasteerumine k/a-ga. Tsütilised tuumorid – soliidse komponendi kontrasteerumine, paksud nodulaarsed septid tsüstide vahel. Tavalised tsüstdid T1 hüpo- ja T2 hüperintensiivsed, ei kontrasteeru.
- Ravi: (vajadusel korduvad) osalised nefrektoomiad – uuringud on näidanud, et elulemus on nii oluliselt kõrgem kui totaalse(te) nefrektoomia(te) ja sellest tulenevate tüsistuste korral (vajadus dialüüsi/transplantatsiooni järele). Võimalikud ka radioablatsioon või krüoablatsioon.
- Mitmed keskused kasutavad *cut off*ina tuumori läbimõõtu 3 cm (soovitatakse tõsta 4 cm-ni), üle selle minnakse lõikama, alla selle jälgitakse, kuna on näidatud, et mts-line potentsiaal on sel juhul madal.

Neeruvähk (heledarakuline), tsüstid, KT



Case courtesy of Dr Ian Bickle, Radiopaedia.org, rID: 29162

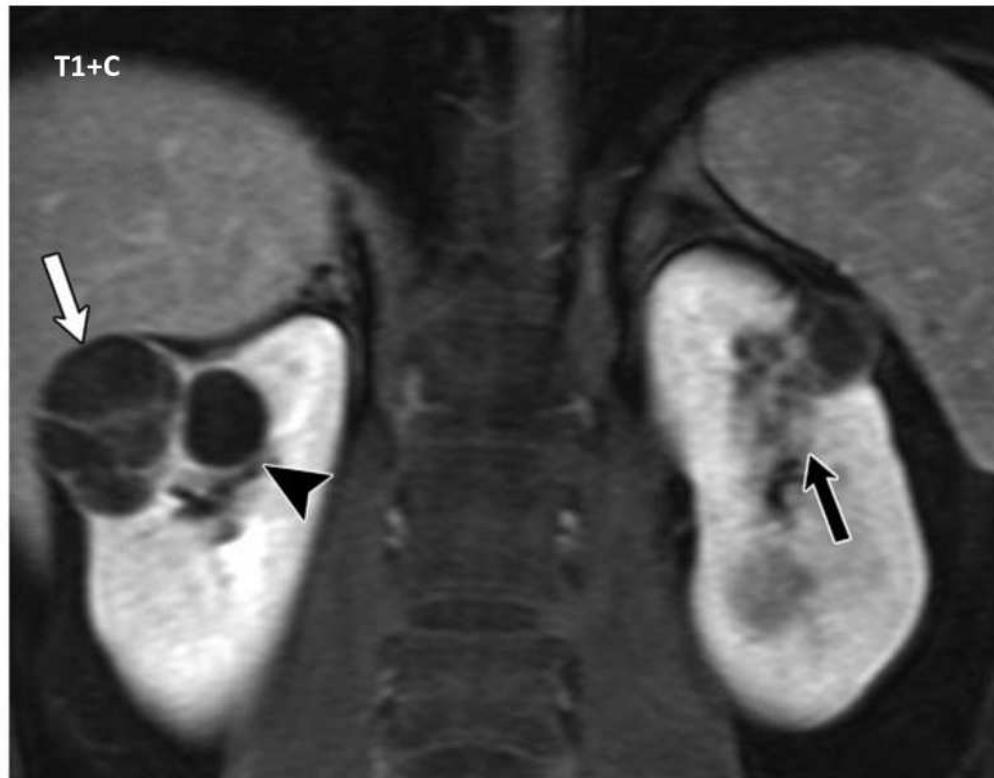
Bilat. neeruvähk, tsüstdid, KT



Neeruvähk (heledarakuline), tsüstdid, MRT



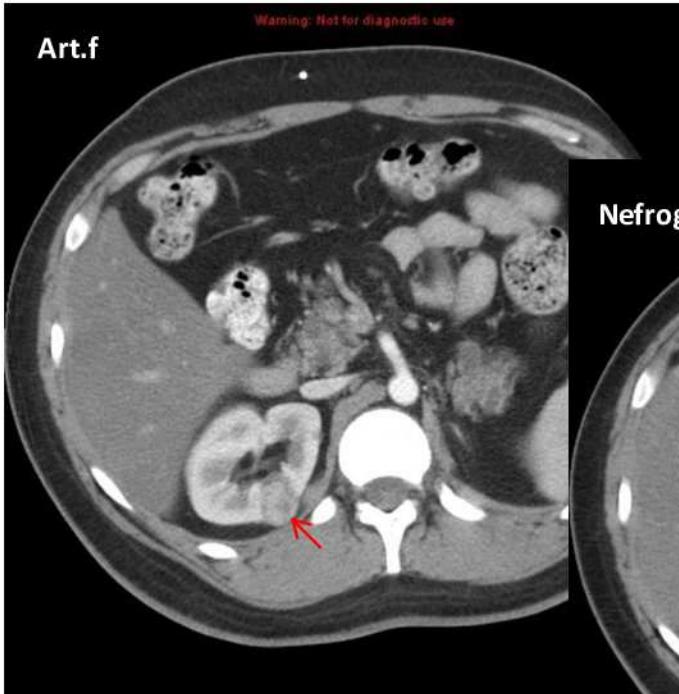
Bilat. polütsütiline leid, 34 a M VHL sndr-ga



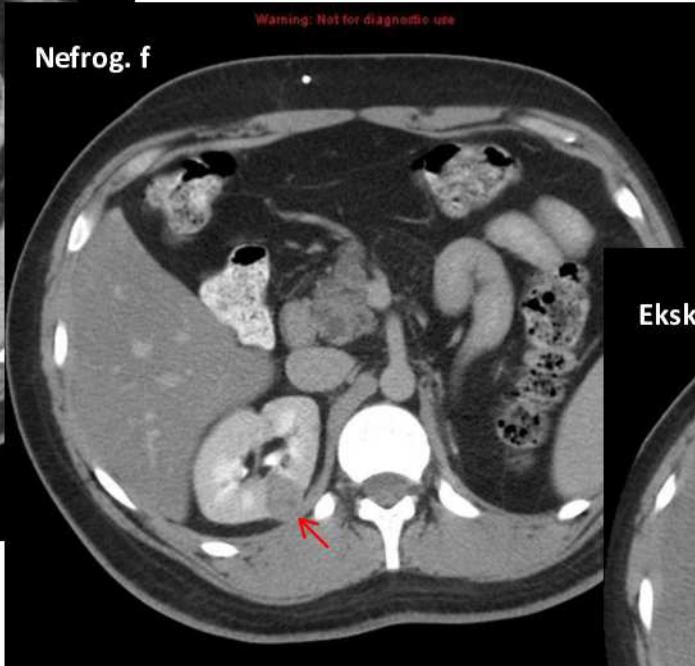
Lihtrne tsüst, atüüpiline paksude septidega tsüst, heledarakuline neeruvähk, 41 a M VHL sndr-ga

Neeruvähk (30a M, VHL)

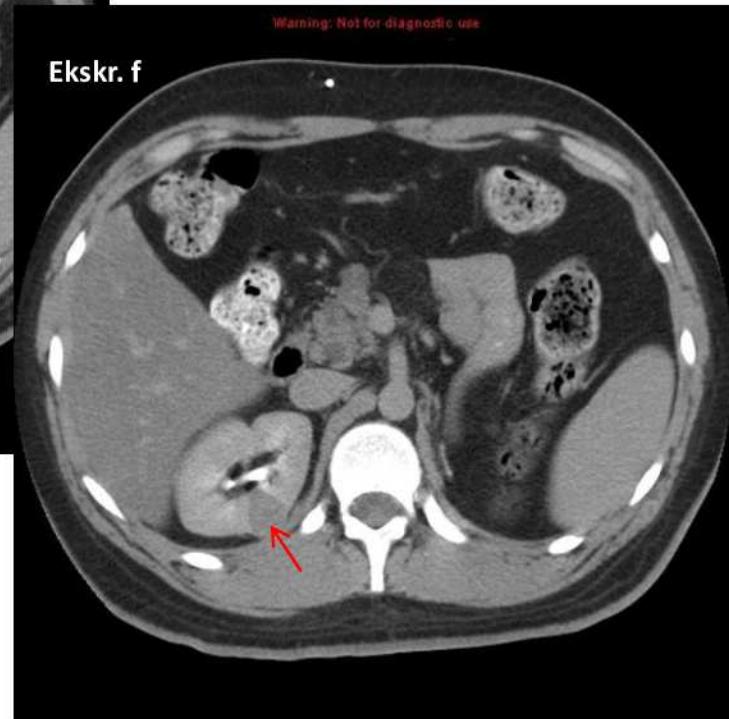
Art.f



Nefrog. f



Ekskr. f



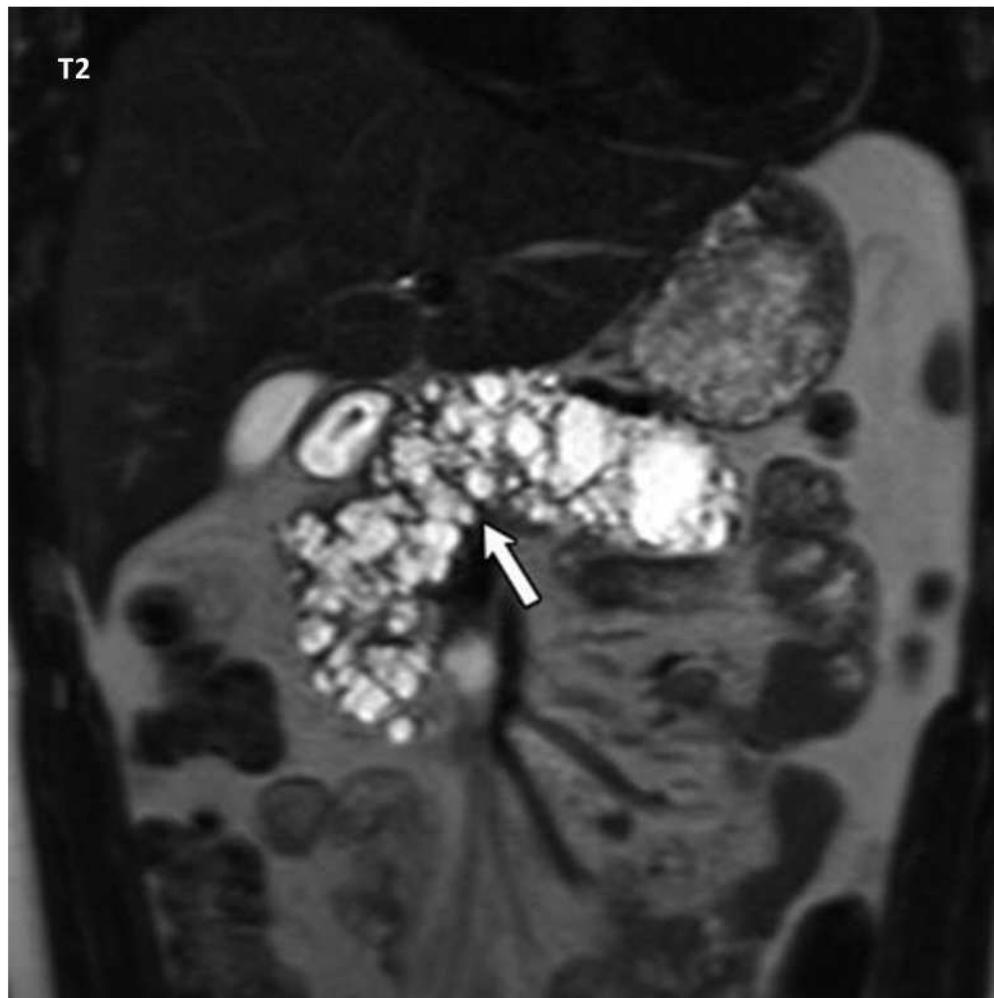
Pankrease haaratus

- VHL sündroomiga võivad tekkida pankrease tsüstid (~42%), seroossete tsüstdenoomid (~11%) ja pankreaatilised NET-d (15%).
- Tsüstid esinevad tavaliselt mitmekaupa, on asümpтомaatilised. KT: hüpodenssed (vedeliku tihedusega) ja ei kontrasteeru. MRT: T1 hüpo- ja T2 hüperintensiivsed.
- Seroossete tsüstdenoomid on hästi piirdunud väikeste tsüstide (<2 cm) kogumikud, mis õhukese fibroossete septidega üksteisest eraldatud. Samuti tihti asümpтомaatilised. Nad ei ühendu pankrease juhaga, mis aitab neid eristada intraduktaalsetest tsüstilistest tuumoritest. Tihti esineb tsentraalne arm, milles võib olla ka kaltsifikatsioone.
- Seroossete tsüstdenoomide tsentraalne arm on KT-s kontrasteeruv, tsüstid hüpodenssed. MRT: tsüstid T1 hüpo- ja T2 hüperintensiivsed, tsentraalne arm võib olla nii T1 kui T2 hüpointensiivne, k/a-ga võib esineda selle hiliskontrasteerumist.
- Sümpтомaatika tekib siis, kui kogu pankreas on difuusselt haaratud (pankrease puudulikkus, diabeet) või kui tsüstid on väga suured (ebamäärane kõhuvalu).

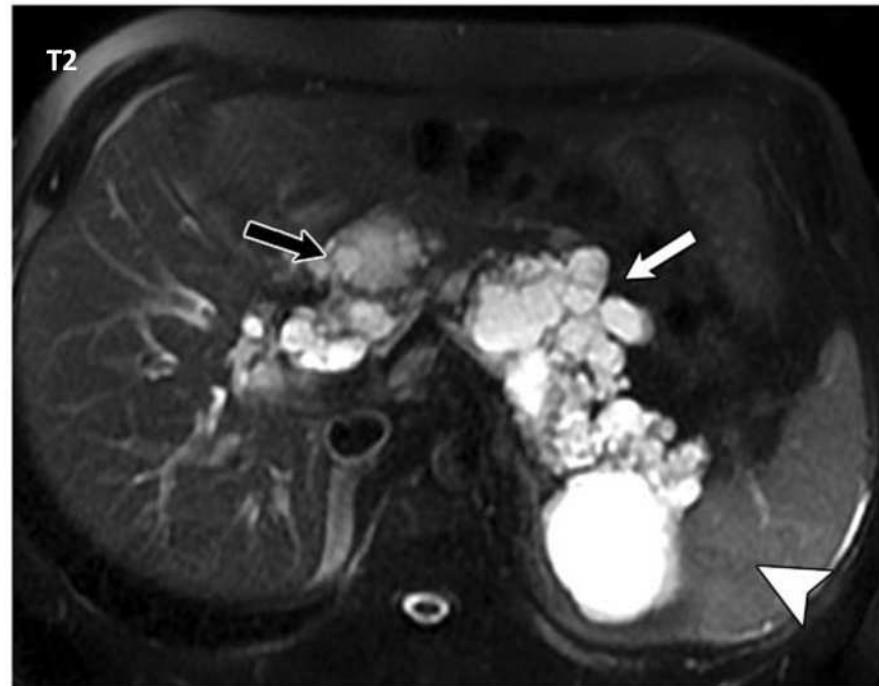
Pankrease NET

- Keskmise vanuse esmadgn-l on 35 a.
- NET-d on ~53%-l juhtudest mitmekaupa esinevad, tavaliselt pankrease pea ja konksjätke pk-s. Suurem osa neist on mittef-naalsed.
- Enamasti asümpтомaatilised, aga võib esineda kõhuvalu, ikterust, pankreatiiti, GI verejooksu.
- 8-13% VHLs-ga seotud pankrease NET-test maligniseerub. Angioinvasioon, perineuraalne invasioon ja peritumoraalne rasvkoe infiltratsioon on iseloomulikud lokaalselt agressiivsele tuumorile, mis seotud halvema prognoosiga. Võimalikud ka lähi- ja kaugmts-d.
- KT: nativis hüpo/isodenssed. Iseloomulik on intensiivne kontrasteerumine arteriaalses faasis ja *wash out* hilisfaasis.
- MRT: T1 hüpo- ja T2 hüperintensiivsed, k/a-ga kiire kontrasteerumine.
- >3 cm läbimõõduga tuumorid võivad olla heterogeense struktuuriga.
- Maligniseerumise korral sageli maksa mts-d, mis sarnase varajase intensiivse kontrasteerumisega.
- 18[F]-FDG PET/CT on osutunud kasulikuks peidetud (väikeste) kollete avastamisel, lisaks on näidatud, et sel on ka prognostiline väärthus – kõrgema glükolüüsi astmega tuumorid loetakse kõrgema maligniseerumispotentsiaaliga tuumoriteks.
- Ravi: konservatiivne „vaata ja jälg“ strateegia – 40% NET-st (VHL snr-ga) püsivad stabiilsena või isegi vähenevad ajas.
- Kirurgilist resektsiooni rakendatakse:
 - >3 cm tuumorite puhul;
 - Tuumorite puhul, mille suurus kahekordistub <500 p jooksul;
 - Kui on kahtlus regionaalsete l/s mts-dele.
- Pärast tuumori resektsiooni I a jooksul iga 3-6 kuu tagant KT/MRT-d, II a jooksul 6 kuu tagant, edasi kord aastas.

Polütsütiline pankreas



Pankrease tsüstdid, seroosne tsüstadenoom, NET



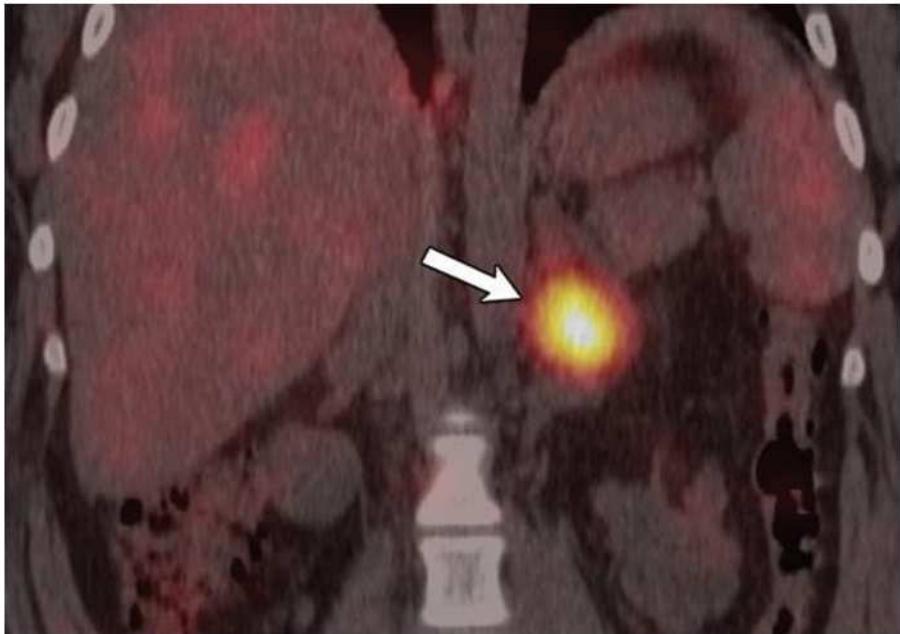
Feokromotsütoom

- Arenevad 25-30%-l VHL S-ga pts-dest.
- Keskmise iga esmasdgn-l on 27 a.
- Sagedamini meessool.
- 20-50% bilateralsed.
- 1-5% on maliigsed.
- Ekstraadrenaalsed feokromotsütoomid e paraganglioomid erinevates lokalisatsioonides sümpaatilise NS ahelas võivad areneda kuni 15%-l VHL sündroomiga pts-dest.
- Esineda võivad sümpтомid: paroksüsmaalne hüpertensioon, südame pekslemine, peavalud, higistamine, hüpertensiivsed kriisid.
- Dgn-takse tavaliselt analüüside kõrvalekallitega – ↑ plasma metanefriin, ↑ katehoolamiinide tase 24h uriinis.
- KT: soliidsed heterogeensed lesioonid (võib esineda ka tsüstilist komponenti). Intensiivne kontrasteerumine art.faasis. Võivad kontrasteerumise ja *wash out*'i järgi sarnaneda nii neerupealise adenoomidele kui metastaasidele. Absoluutsed ja suhtelised *wash out*'i väärtsused võivad olla adenoomidega osaliselt kattuvad.
- MRT: T2 kõrge signaal (CSF-ga sarnane signaal) lesioonis on abiks feokromotsütoomi dgn-l.
- Schieda et al on väitnud, et kvantitatiivne neerupealise (lesiooni) /lihase signaalintentsiivsuse suhe $\geq 3,95$ T2 kaalutud kujutistel on 81% sensitiivsuse ja 88% spetsiifilisusega feokromotsütoomi suhtes.
- Ravi: pidev kliiniline (analüüs) ja radioloogiline jälgimine. Sümpтомatiliste tuumorite korral on eelistatud minimaalselt invasiivne neerupealist säästev kirurgiline resektsioon.

Feokromotsütoomid KT, MRT



Stsintigraafia ja feokromotsütoom

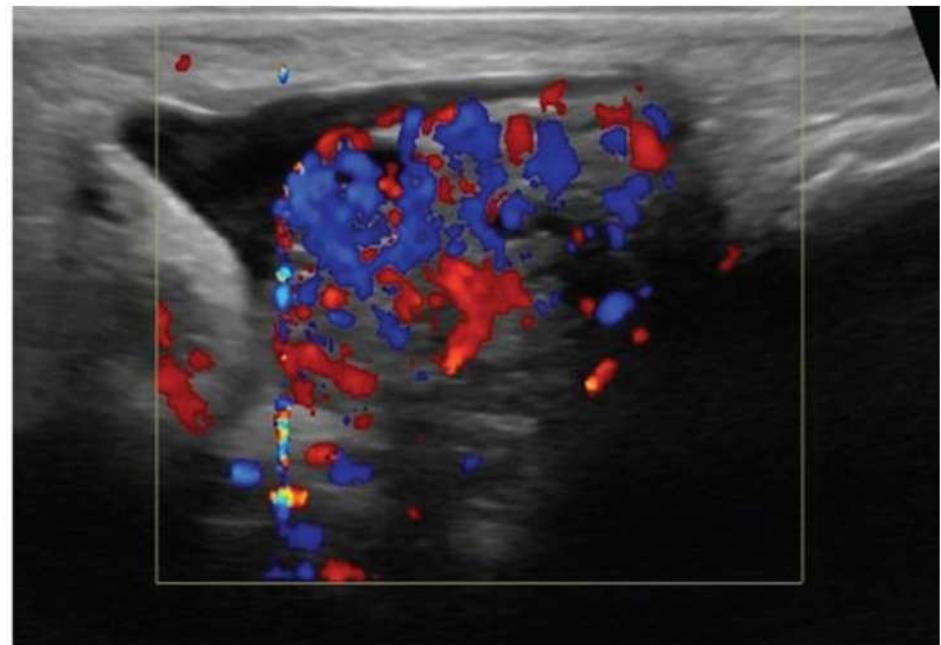


- [131]I või [123]I-MIBG
- Võib olla kasulik Tu ja väikeste varjatud mts-de leidmisel.
- MIBG-I kõrge spetsiifilisus, aga madal sensitiivsus feokromotsütoomi suhtes, seega negatiivne uuring ei välista Tu olemasolu.

Avaldumine reproduktiivsfääris

- Papillaarsed tsüstadenoomid enamasti meestel munandimanuses, harva naistel laias ligamendis ja/või mesosalpinksis.
- 25-60% VHL sündroomiga pts-del arenevad.
- Bilat. leid viitab tugevalt VHLS-le.
- Papillaarsed tsüstadenoomid arenevad viimajuhakestes, enamasti tegemist soliidsete tuumoritega, aga võimalik nii väikese tsüstilise lisandiga leid kui ka valdavalt tsüstiline leid.
- Nagu ka kõik teised VHL sündroomile iseloomulikud tuumorid, on tegemist hüpervaskulaarse lesiooniga, mida UH-s iseloomustab tõusnud Doppler-vool.
- Kuna enamasti on nad asümptomaatilised ja leitakse tihti juhuleiuna, siis „ravi“ on konservatiivne – ehk jälgimine. Sümpтомаатilistel juhtudel kirurgiline resektsioon.

Munandimanuse papillaarne tsüstadenoom



Kokkuvõtteks

- Antud sündroomi puhul mängib väga olulist rolli pts-i eluaegne jälgimine (radioloogiline, kliiniline, oftalmoloogiline).
- Varjane tuumorite või nende kiire kasvu dgn-mine on oluline pts-de elukvaliteedi säilitamisel ja elulemuse tõstmisel.

Table 2: Imaging Features of VHL-related Benign and Malignant Tumors

Manifestations	Commonly Used Imaging Modalities*	Imaging Features
Cerebellar HB	MR imaging, CT	Well-defined homogeneous cyst with avidly enhancing mural nodule at CT and MR imaging; one-fourth of the tumors may manifest as a solid enhancing nodule, without cystic component
Spinal HB	MR imaging, CT	Avidly enhancing spinal mass, flow voids may be seen; syrinx seen in 50%–100% of cases
Endolymphatic sac tumor	MR imaging, CT	“Moth-eaten” appearance in the petrous temporal bone; central calcific spiculation and posterior rim calcification at CT; at MR imaging, these may be T1 hyperintense; intense enhancement of the solid portions of the tumor on gadolinium-enhanced images
Pancreatic cyst	MR imaging, CT	Simple-appearing thin-walled cysts without any mural nodules or enhancement
Serous cystadenoma	MR imaging, CT	Multicystic lesion with “bunch-of-grapes appearance”; tends to have multiple (usually more than six) cysts, with each one measuring <2 cm; enhancing central scar with stellate calcification (20%) may be seen; no communication with pancreatic duct
Pancreatic NET	MR imaging, CT	Lesions <3 cm tend to be solid and homogeneous; larger lesions are typically heterogeneous; avid early arterial enhancement at both CT and MR imaging; hypervascular liver metastases are often seen, especially in pancreatic tumors that are >3 cm
Renal cyst	MR imaging, CT	Simple-appearing thin-walled cysts without any mural nodules, nodular septa, or enhancement
Clear cell RCC	MR imaging, CT	Heterogeneous enhancing renal mass, typically as a hypervascular mass, which enhances more than the adjacent cortex; necrosis and calcification may be seen
Pheochromocytoma	MR imaging, CT, MIBG	Typically solid but can be cystic; avid arterial enhancement; marked T2 hyperintensity (“light bulb” sign) at MR imaging; avid tracer uptake on MIBG images
Papillary cystadenoma of epididymis	US	Mixed solid-cystic lesions, usually vascular with increased Doppler US flow; tend to be slow-growing lesions

*In VHL, MR imaging is usually preferred over CT for imaging tumors, as patients require long-term surveillance. MIBG = metaiodobenzylguanidine, US = ultrasonography.

Table 3: VHL Alliance Surveillance Recommendations

Age	Surveillance Recommendations
At birth	Clinical evaluation for neurologic disturbance, ophthalmic examination, and newborn hearing tests
1–4 years of age	Annual comprehensive ophthalmic examination Annual clinical evaluation for neurologic disturbances and abnormalities in blood pressure, vision, and hearing
5–15 years of age	All of the surveillance recommendations at birth and at ages 1–4 Annual biochemical tests, including plasma metanephrine or 24-hour urinary metanephrine levels Annual abdominal US from 8 years of age or earlier if indicated; MR imaging of the abdomen or functional imaging with MIBG scintigraphy to be performed only if biochemical abnormalities are found Audiology assessment every 2–3 years (annually if any audiovestibular symptoms) MR imaging with contrast enhancement of the internal auditory canal every 2–3 years
≥16 years of age	Annual comprehensive ophthalmic examination Annual clinical evaluation for neurologic disturbances and abnormalities in blood pressure, vision, and hearing Annual biochemical tests, including plasma metanephrine or 24-hour urinary metanephrine levels Annual abdominal US and abdominal MR imaging with and without contrast enhancement every 1–2 years Annual MR imaging with and without contrast enhancement of the brain, petrous temporal bone, and whole spine every 2–3 years
Pregnancy	Regular eye examination (risk of rapid progression of retinal HB) MR imaging of the brain and whole spine without contrast enhancement (to ensure that there is no rapid progression or complications such as hydrocephalus) Plasma metanephrine levels in early, mid-, and late pregnancy to test for active pheochromocytoma Consider cesarean delivery if patient has known retinal or CNS tumors

Source.—Reference 77.

Kasutatud kirjandus:

- <https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/rg.2018170156>
- <https://radiopaedia.org/articles/von-hippel-lindau-disease-5>