

# MORBUS VON HIPPEL-LINDAU

---

Hamříková Eliška

Havlík Adam

Hergel Marek

Hradská Katarína

Kostolňáková Ivana

## PREJAVY:

- CNS hemangioblastomy
- Sietnicový hemangioblastom
- Svetlobunečný renálny karcinom
- Feochromocytom
- Neuroendokrinné nádory pankreasu
- Pankreatické cysty
- Tumor saccus endolymphaticus
- Papilárny cystadenom nadsemenníkov
- Cystadenom ligamentum latum uteri

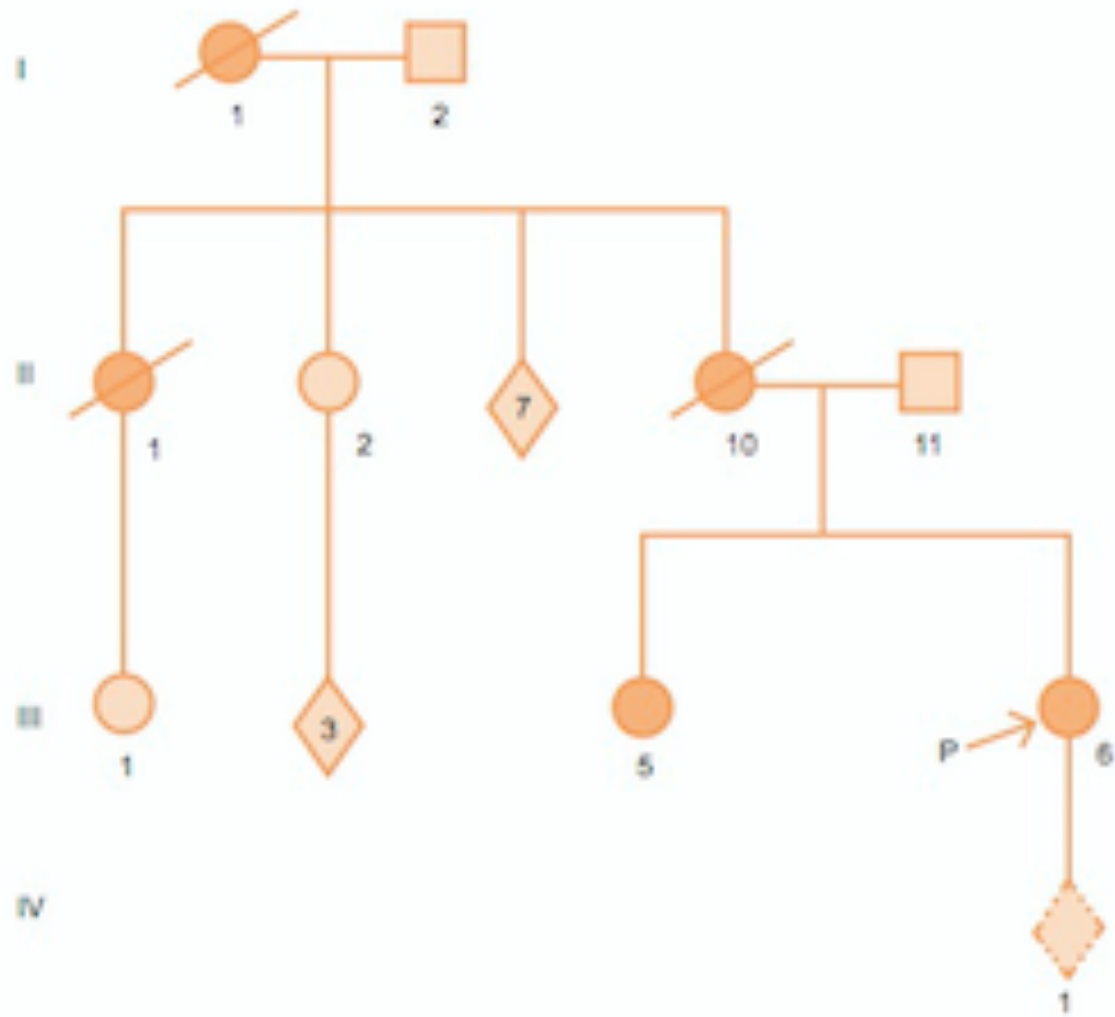
## SYMPTOMY:

- Hypertenzia
- Bolesť hlavy
- Ataxia
- Nevoľnosť
- Slabosť končatín
- Problémy so zrakom

# GENETICKÝ PODKLAD

- Mutácia vo VHL tumor supresorovom géne na krátkom ramienku 3. chromozómu
  - 3p25-26
- AD dedičnosť: two hit hypothesis
  - jedna zlá kópia – zvýšené riziko VHL
  - dve zlé kópie – nefunkčný pVHL
- Riziko opakovania ochorenia pre potomkov pacienta : 50%
- 20% mutácií de novo
- 80% mutácií zdedených

# RODOKMEŇ



# DRUHY MUTÁCIÍ

- 30% - delécie (0,5 – 250 kb)
- 50% - missense substitúcie
- zbytok – mutácie spôsobujúce produkciu nefunkčných proteínov (nonsense, indel, splice site)

# INCIDENCIA

- 1:36 000 živo narodených
  - priemerný vek diagnostikovania – 26 rokov
  - penetrácia >90% za 65 rokov
  - prevalencia : 1:53 000
-

# VHL GÉN

- Na krátkom ramienku 3. chromozómu na pozícii p 25-26
- Skladá sa z troch exónov a kóduje proteín pVHL:
  - 2 typy 1. : 213 AMK – pVHL30  
2. : 160 AMK – pVHL19
- Funkcie pVHL:
  - HIF (hypoxia-inducible factor) dependetné:
    - normoxia – viaže HIF1A → ubikvitinácia a degradácia proteazómom
    - hypoxia / poškodenie VHL → dimerizácia HIF1A a HIF1B → aktivácia transkripcie → VEGF, PDGF, erythropoetin, zvýšenie uptake Glc a metabolizmu
  - HIF independentné:
    - stabilizácia mikrotubulov a regulácia primárnych cilií (→cysty), regulácia usporiadania ECM, regulácia apoptózy (→feochromocytóm)

# DIAGNOSTIKA

- Preimplantačná a prenatálna diagnostika u rodín s rizikom výskytu
- Postnatálna diagnostika:
  - odber periférnej krvi na genetické vyšetrenie
  - sietnicový hemangiom – pravidelná prehliadka na očnom 1x ročne
  - CNS hemangioblastom – MRI hlavy (chrbtice) každých 12-36 mesiacov
  - svetlobunečný karcinóm obličiek – MRI/UZV brucha 1x ročne
  - feochromocytom – sledovanie TK, stanovenie hodnoty katecholamínových metabolitov v 24h moči, plazmatická hladina NA, MRI brucha
  - sledovanie pacientov s vysokým rizikom alebo potvrdenou genetickou diagnózou – možné aj u pacientov pred 18. rokom

# MOŽNOSTI LIEČBY

- nedá sa kauzálne liečiť!
- CNS hemangioblastóm: chirurgická terapia, RT
- sietnicový hemangioblastóm: fotokoagulácia, kryoterapia, terapia pokiaľ je väčší s výpotkom alebo sa malígne zvrhne
- renálne karcinómy (RCC): RFA + parciálna nefrektómia
- anti VEGF protilátky - hlavne renálny karcinóm, u retinálnych hemang. horšie výsledky (napr. pegaptanib, ranibizumab)
- budúcnosť liečby
  1. HIF cielená terapia : a) histon-deacetylázové (HDAC) a heat shock protein (HSP) inhibítory  
b) mTOR (mammalian target of rapamycin) kinázové inhibítory, napr. temsirolimus, everolimus
  2. génová terapia: a) human artificial chromosome( HAC) vektory  
b) krátke vlásenkové RNA vektory namierené proti kinázam, hlavne proti CDK6, ktorý je katalytický partner cyklínu D1, ktorý je upregulovaný v RCC (jeho gén je cieľom pôsobenia HIF)



# ETICKÉ A PRÁVNE ASPEKTY

- právo pacienta byť informovaný
  - genetická konzultácia je dobrovoľná
  - zákon vyžaduje poučený súhlas pacienta
  - neplnoletých, duševne chorých a nesvojprávnych rozhoduje zákonný zástupca
- lekárske tajomstvo
  - údaje o zdravotnom stave, výsledkoch genetického vyšetrenia i rizikách môžu byť podávané ďalším osobám len so súhlasom klienta
- umelé ukončenie tehotenstva
  - z genetických príčin môže byť tehotenstvo ukončené najneskôr do 24. týždňa gravidity
  - nikto zo zdravotníkov nesmie byť nútený spolupracovať a nesmie nútiť ženu do ukončenia tehotenstva
- etické problémy
  - molekulárna genetika a DNA diagnostika priniesli výrazný pokrok, avšak sa prehýbili problémy so zachovaním lekárskeho tajomstva

# ZDROJE

- [http://www.wikiskripta.eu/index.php/Etické\\_a\\_právn%C3%AD\\_aspekty\\_lékařské\\_genetiky](http://www.wikiskripta.eu/index.php/Etické_a_právn%C3%AD_aspekty_lékařské_genetiky)
- <http://eds.b.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=54&sid=d653437e-9ca1-46d3-b2df-8b9585894615%40sessionmgr110&hid=112>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3110036/>
- <http://retinatoday.com/2010/06/von-hippel-lindau-disease/>
- <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X12000818?>

Ďakujeme za pozornost'

---