

CNS haemangioblastoma: the role of Morbus Hippel—Lindau

Smrcka M, Smrcka V

Hemangioblastom CNS: role von Hippel-Lindauovy nemoci

Abstract

Smrcka M, Smrcka V:
CNS haemangioblastoma: the role of Morbus Hippel—Lindau
Bratisl Lek Listy 2000; 101 (9): 503–506

Background: Haemangioblastoma within CNS occurs either as a sporadic tumor or as a syndrome referred to as Morbus Hippel-Lindau (MHL). Since 1993 it has been known that this disease is caused by MHL mutation of the suppressor gene on the chromosome 3p25-p26. The syndrome can include malign tumors of abdominal organs.

Material and methods: We treated 8 patients with CNS haemangioblastoma (5 males and 3 females) during the period of 1998–1999. Two of them were patients with MHL (numerous CNS or retinal haemangioblastomas). All patients were treated by radical extirpation of haemangioblastoma except for one who got ventricular-peritoneal shunt and his tumor was irradiated by linear accelerator. All patients were screened for the presence of abdominal carcinoma.

Results: The post-operative course was good in all patients. The screening has not revealed any co-existence of malignant processes.

Conclusion: The treatment of haemangioblastoma is only a part of the complex therapy of MHL. The occurrence of carcinomas (especially those of the kidneys) is highly probable, and the mortality of patients with this affliction exceeds that associated with haemangioblastoma owing to its treatment by improved neurosurgical techniques. The patients must be permanently observed in order to reveal the carcinoma as soon as possible, as well as for its potential recurrence or de novo growth of haemangioblastomas. (Tab. 1, Fig. 2, Ref. 17.)

Key words: haemangioblastoma, von Hippel-Lindau, renal carcinoma.

Hemangioblastomy CNS a retiny (HB) jsou vysoce vaskularizované tumory benigního charakteru. Jsou tvořeny buňkami stromatu, endoteliálními buňkami, pericyty a mastocyty. Buňky stromatu jsou považovány za vlastní nádorové buňky a společně s mas-

Abstrakt

Smrčka M., Smrčka V.:
Hemangioblastom CNS: role von Hippel-Lindauovy nemoci
Bratisl. lek. Listy, 101, 2000, č. 9, s. 503–506

Pozadí problému: Hemangioblastom CNS se vyskytuje buď jako sporadický tumor nebo jako součást syndromu známého jako nemoc von Hippel-Lindauova (VHL). Od roku 1993 je známo, že za VHL je zodpovědná mutace VHL supresorového genu na chromosomu 3p25–p26. Součástí syndromu mohou být maligní tumory břišních orgánů.

Materiál a metodika: V letech 1998–1999 jsme ošetřili 8 pacientů s hemangioblastomem CNS (5 mužů a 3 ženy), z nich dva byli pacienti s nemocí VHL (mnohočetné hemangioblastomy CNS nebo retiny). Všichni pacienti byli léčeni radikální exstirpací hemangioblastomu, kromě jednoho, který dostal ventriluko-peritoneální shunt a jeho nádor byl ozářen lineárním urychlovačem. U všech pacientů proběhl screening na přítomnost karcinomu břišní dutiny.

Výsledky: Pooperační průběh byl u všech pacientů dobrý. Screening neodhalil u žádného pacienta koexistenci maligního procesu.

Závěr: Léčba hemangiomu jako takového je pouze součástí komplexní léčby von Hippel-Lindauovy nemoci pacientů. Karcinom (zvláště ledviny) se objeví s velkou pravděpodobností a úmrtnost na něj již předčila úmrtnost spojenou s léčbou hemangioblastomu díky zlepšené neurochirurgické technice. (Tab. 1, obr. 2, lit. 17.)

Klíčová slova: hemangioblastom, von Hippel-Lindau, karcinom ledvin.

toocyty mohou secernovat erythropoetin (Böhling a spol., 1987). HB mohou být solidní nebo cystické a v 60–90 % případů se vyskytují sporadicky, ve zbylých případech jako součást nemoci von Hippel-Lindauovy (VHL) (Bougey a spol., 1990; Maher a spol., 1990).

Department of Neurosurgery, Masaryk University and University Hospital, Brno. bl@fmed.uniba.sk

Address for correspondence: V. Smrcka, MD, PhD, Dpt of Neurosurgery Masaryk University and FN Brno, Jihlavská 20, CZ-639 00 Brno, Czech Republic.

Phone: +420.5.4319 2884, Fax: +420.5.4319 2190

Neurochirurgická klinika Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice v Brně

Adresa: Doc. MUDr. V. Smrčka, CSc., Neurochirurgická klinika Masarykovy univerzity a FN Brno, Jihlavská 20, 639 00 Brno, Česká republika.

Nejčastěji se vyskytují v zadní jámě lební, ale mohou se vyskytnout též supratentoriálně, v retině nebo v míše (Maher a spol., 1990). VHL je vzácně dominantně dědičné onemocnění s incidencí 1/36 000 živě narozených dětí (Fearon, 1997). Od roku 1993 víme, že je způsobeno mutací VHL supresorového genu na chromosomu 3p25–p26 (Latif a spol., 1993). Onemocnění má téměř 100 % penetraci, takže nosiči defektního genu klinicky onemocní do 60. roku života a jejich děti mají 50 % pravděpodobnost, že také onemocní (Neumann a spol., 1995). Do syndromu VHL patří buď mnohočetné HB CNS a retiny nebo solitární či mnohočetné HB společně s karcinomem ledviny, feochromocytomem, cystami jater, ledvin či pankreatu (Choyke a spol., 1995). VHL pacienty je možné identifikovat též geneticky přímou sekvenční analýzou s nálezem mutovaného genu (Crossey a spol., 1994). Prevalence VHL u pacientů s HB je 10–40 % (Boughy a spol., 1990). Prevalence VHL u pacientů s HB záleží na věku: ve věku do 25 let je to 30 % a po 45. roce pouze 2 % (Niemelä a spol., 1999). Hemangioblastomy CNS u VHL pacientů se objevují nejméně o 10 let dříve než u sporadických forem (Maher a spol., 1997), nejčastěji ve věku kolem 20–30 let. Syndrom VHL prokazatelně zkracuje střední délku života na 40–50 let, zvláště kvůli velmi pravděpodobnému výskytu karcinomu ledviny. Pacienti se sporadickými HB mají střední délku života přes 60 let (Neumann, 1987). HB CNS nebo retiny u VHL pacienta se objeví obvykle dříve než karcinom či cysty jiných orgánů. Při obvyklé lokalizaci v zadní jámě jsou dominantními příznaky vertigo, cefalea (někdy z rychlého nárůstu nitrolební hypertenze), poruchy taxy. V diagnostice HB hraje významnou roli CT a MRI mozku a páteře (Mechl a spol., 1995), dále oftalmologické vyšetření a také mozková angiografie. Tato je zvláště výhodná u solidních, vysoce cévnatých tumorů, protože ukáže rozsah patologické vaskularizace a přívodné tepny (obr. 1). U všech pacientů se zjištěným HB musí proběhnout minimálně ultrazvukové vyšetření břišních orgánů a orgánů retroperitonea. Nejvýhodnější léčbou HB je totální mikrochirurgická exstirpace, které může předcházet endovaskulární embolizace, snižující průtok krve tumorem. V některých případech je možno uvažovat o radiochirurgické léčbě nebo o konvenční radioterapii.

Klinický soubor a metodika

V letech 1998–1999 jsme na neurochirurgické klinice FN Brno léčili 8 pacientů s HB. Jednalo se o 5 mužů a 3 ženy ve věku od 20 do 68 let (průměr 48 let). Ve 4 případech se jednalo o solidní, ve 4 případech o cystický tumor. V 6 případech byl tumor lokalizován v zadní jámě, dvakrát supratentoriálně. U dvou pacientů se jednalo o VHL, protože měli mnohočetný HB. Diagnostika VHL byla provedena pouze na základě klinického vyšetření, protože genetická diagnostika není v současnosti k dispozici. Kromě infratentoriální lokalizace měla 59letá pacientka s VHL ještě HB retiny, kvůli kterému oslepla na pravé oko. 20letý pacient s VHL měl dva HB v mozečku, jeden v retině a jeden v hrudní míše (tab. 1). U pacientů s HB lokalizovaným v mozečku se onemocnění projevilo cerebelárními příznaky a bolestmi hlavy. U obou pacientů se supratentoriálním HB se nemoc projevila epiparoxysmem.

Výsledky

Všichni pacienti kromě jednoho byli léčeni radikální chirurgickou léčbou a jejich HB byl totálně exstirpován (obr. 2). U pa-

cienta s VHL, který měl navíc hydrocefalus, byl zaveden ventrikulo-peritoneální shunt a jeho dva HB v mozečku byly ozářeny lineárním urychlovačem. HB retiny byl úspěšně odstraněn laserem a HB míchy je zatím pouze sledován, protože se neprojevuje žádnými příznaky.

Všichni pacienti jsou po prodělané léčbě v dobrém klinickém stavu (střední délka sledování 1 rok). Všichni pacienti měli též oftalmologické vyšetření a vyšetření parenchymatozních orgánů pomocí ultrazvuku. U žádného z pacientů nebyl v současnosti odhalen žádný tumor nebo cysta v břiše nebo retroperitoneu.

Diskuse

HB je benigní tumor, který sám o sobě je díky velkým pokrokům v neurochirurgii posledních let vcelku dobře léčitelný. Mikrochirurgická technika umožňuje obvykle bez větších obtíží totální exstirpaci tumoru, která je zvláště snadná u cystických forem. U solidních nádorů, mnohdy velmi dobře prokrvených, může pomoci předoperační embolizace tumoru. Pokud není radikální operační léčba indikována například z důvodu příliš elokventní lokalizace tumoru, je možno nabídnout pacientovi ozáření na gamma noži nebo i konvenční radioterapii. Obě tyto metody dokáží onemocnění stabilizovat a zabránit dalšímu růstu tumoru (Chang a spol., 1998; Georg a spol., 1997; Patrice a spol., 1996). Na druhou stranu existuje určitý recidivující potenciál HB a jsou známy též případy, kdy se po původní úspěšné exstirpaci vyskytl HB na jiném místě (de novo). Obvykle se jedná o pozdní recidivy, které se vyskytují za 10 a více let (Niemelä a spol., 1999).

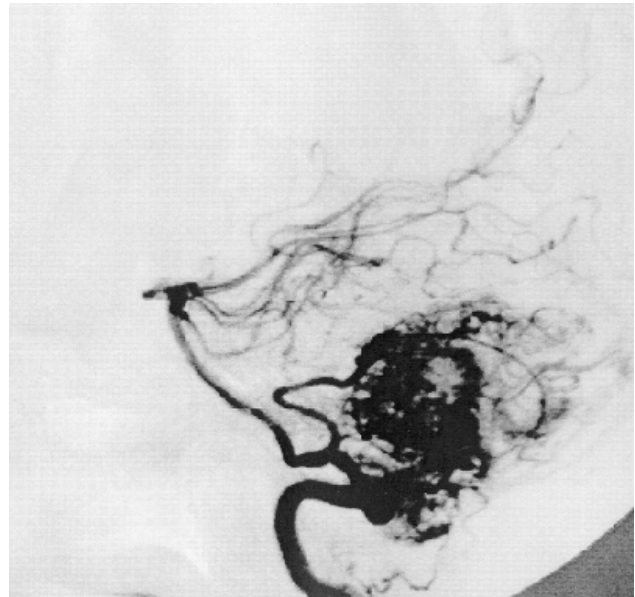
Závažným problémem se však ve světle nových genetických poznatků jeví syndrom VHL. Jednak častý výskyt HB v retině a v míše u tohoto syndromu ohrožuje pacientův zrak a funkci míchy. Především se však ukazuje, že pokud pacient s VHL nezemře na něco jiného, dříve nebo později se u něj objeví karcinom — především karcinom ledviny. Niemelä uvádí, že ze 14 VHL pacientů se karcinom ledviny vyskytl zatím u 10 (Niemelä a spol., 1999). V současnosti je karcinom ledviny hlavní příčinou smrti VHL pacientů (Maher a spol., 1997). Z toho důvodu se zcela vážně uvažuje o využití profylaktické oboustranné nefrektomie u VHL pacientů s následnou transplantací ledviny (Goldfarb, 1998). Při využití tohoto radikálního přístupu však může být problémem imunosupresivní léčba, jež může potencovat výskyt sekundárních malignit, ke kterým jsou VHL pacienti i tak náchylní (Penn, 1993).

Závěr

Cílem této práce bylo poukázat na fakt, že VHL je velmi komplexní onemocnění. Musí být především správně diagnostikováno a odlišeno od sporadických forem HB. Těžiště diagnostiky spočívá ve zobrazovacích metodách (CT mozku, MRI mozku a míchy), v oftalmologickém vyšetření a v ultrazvukovém vyšetření břicha a orgánů retroperitonea. Důležitým pomocníkem jsou také anamnestické údaje o výskytu HB v rodině. Genetická analýza je výhodná při odlišení VHL od sporadických forem HB (zvláště při primárním záchytu solitárního HB), zatím však není prováděna rutinně. Neurochirurgie současnosti disponuje dobrými možnostmi, jak léčit HB. Problémem zůstává vysoký výskyt karcinomu ledviny u pacientů s VHL. Tito pacienti musejí být trvale dispenzarizováni a měli by mít aspoň 1–2krát za rok ultrazvukové



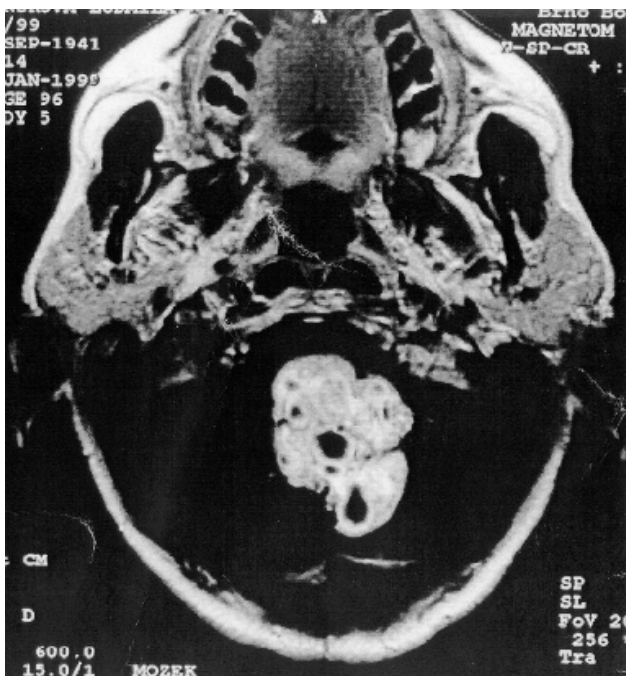
(A)



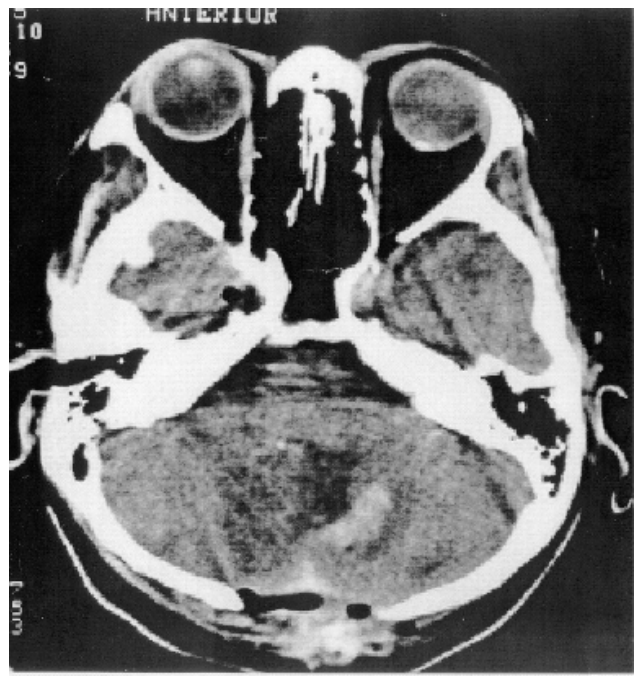
(B)

Fig. 1. Solid haemangioblastoma of the cerebellum in patient with MHL in the sagittal section and on MRI (A). The angiographic record is apparent due to strong filling of the tumor especially via the posterior inferior cerebellar artery (PICA) (B).

Obr. 1. Solidní hemangioblastom mozečku u pacientky s VHL v sagitálním řezu na MRI (A), na angiografii je patrné mohutné plnění tumoru především cestou arteria cerebelli posterior inferior (B).



(A)



(B)

Fig. 2. Cerebellar haemangioblastoma in the axial section in the same patient as in figure 1 with pronounced pressure against the brain stem (A). The post-operative CT control shows total extirpation of the tumor (B).

Obr. 2. Hemangioblastom mozečku v axiálním řezu u stejné pacientky jako na obrázku 1 je patrný výrazný útlak mozkového kmene (A). CT kontrola po operaci ukazuje totální exstirpaci tumoru (B).

Tab. 1. Clinical group of patients with hemangioblastoma and its treatment results.**Tab. 1. Klinická sestava pacientů s hemangioblastomem a výsledky jeho léčby.**

Patient Pacient	Sex Pohlaví	Age Věk	Type of HB Typ HB	Localization Lokalizace	VHL	Result Výsledek
1	M	51	solid	cerebellum	no	good
2	M	36	solid	supratentorial	no	good
3	F	59	solid	cerebellum and retina	yes	good
4	M	20	solid	cerebellum, retina and spinal cord	yes	good
5	F	43	cystic	supratentorial	no	good
6	M	43	cystic	cerebellum	no	good
7	F	62	cystic	cerebellum	no	good
8	M	68	cystic	cerebellum	no	good

vyšetření břicha a retroperitonea. Časný záchyt karcinomu ledviny by měl vést k lepší léčitelnosti tohoto onemocnění.

Literatura

Boughey A.M., Fletcher N.A., Harding A.E.: Central nervous system hemangioblastoma: a clinical and genetic study of 52 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 53, 1990, s. 644–648.

Böhling T., Haltia M., Rosenlöf K., Fyhrquist F.: Erythropoietin in capillary hemangioblastoma. An immunohistochemical study. *Acta Neuropathol.*, 74, 1987, s. 324–328.

Chang S.D., Meisel J.A., Hancock S.L., Martin D.P., Mc Manus M., Adler Jr. J.R.: Treatment of hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease with linear accelerator-based radiosurgery. *Neurosurgery*, 43, 1998, č. 1, s. 28–34.

Choyke P., Glenn G., Walther M., Patrona N., Linehan W., Zbar B.: von Hippel-Lindau disease: genetic, clinical and imaging features. *Radiology*, 194, 1995, s. 629–642.

Crossey P.A., Richards F.M., Foster K., Green J.S., Prowse A., Latif F., Lerman M.I., Zbar B., Affara N.A., Ferguson-Smith M.A., Maher E.R.: Identification of intragenic mutations in the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene and correlation with disease phenotype. *Hum. Mol. Genet.*, 3, 1994, s. 1303–1308.

Fearon E.R.: Human cancer syndromes: clues to the origin and nature of cancer. *Science*, 278, 1997, s. 1043–1050.

Georg A.E., Lunsford L.D., Kondziolka D., Flickinger J.C., Maitz A.: Hemangioblastoma of the posterior fossa. The role of multimodality treatment. *Arq. Neuropsychiatr.*, 55, 1997, č. 2, s. 278–286.

Goldfarb D.A.: Nephron-sparing surgery and renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. *J. Int. Med.*, 243, 1998, s. 563–567.

Latif F., Tory K., Gnarr J., Yao M., Duh F.M., Orcutt M., Stackhouse T., Kuzmin I., Modi W., Geil L., Schmidt L., Zhou F., Li H., Wei M., Chen F., Glenn G., Choyke P., Mc Walther C., Weng Y., Duan D.S.R., Dean M., Glavac P., Richards F., Crossey P., Ferguson-Smith M., Le-Paslier D., Chumakov I., Cohen D., Chinault C., Maher E., Linehan W., Zbar B., Lerman M.: Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*, 260, 1993, s. 1317–1320.

Maher E.R., Kaelin Jr. W.G.: von Hippel-Lindau disease. *Medicine*, 76, 1997, s. 381–391.

Maher E.R., Yates J.R., Ferguson-Smith M.A.: Statistical analysis of the two stage mutation model in von Hippel-Lindau disease, and in sporadic cerebellar hemangioblastoma and renal cell carcinoma. *J. Med. Genet.*, 27, 1990, s. 311–314.

Maher E.R., Yates J.R., Harries R., Benjamin C., Moore A.T., Ferguson-Smith M.A.: Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q.J. Med.*, 77, 1990, s. 1151–1163.

Mechl M., Prokeš B., Nebeský T., Slavík M.: Význam vyšetření magnetickou rezonancí v onkologii. *Klin. Onkol.*, 4, 1995, s. 99–106.

Neumann H.P., Lips C.J., Hsia Y.E., Zbar B.: von Hippel-Lindau syndrome. *Brain Pathol.*, 5, 1995, s. 181–193.

Neumann H.P.: Prognosis of von Hippel-Lindau syndrome. *VASA*, 16, 1987, s. 309–311.

Niemelä M., Lemeta S., Summanen P., Böhling T., Sainio M., Kere J., Poussa K., Sankila R., Haapasalo H., Kääriäinen H., Pukkala E., Jämskeläinen J.: Long-term prognosis of haemangioblastoma of the CNS: Impact of von Hippel-Lindau disease. *Acta Neurochir.*, 141, 1999, s. 1147–1156.

Patrice S.J., Sneed P.K., Flickinger J.C., Shrieve D.C., Pollock B.E., Alexander E., Larson D.A., Kondziolka D.S., Gutin P.H., Wara W.M., McDermot M.W., Lunsford L.D., Loeffler J.S.: Radiosurgery for hemangioblastoma: results of a multiinstitutional experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 35, 1996, č. 3, s. 493–499.

Received August 18, 2000.

Accepted September 8, 2000.