

IL MANUALE VHL

Cosa devi sapere sul VHL

Un manuale di riferimento
per le persone con
il von Hippel -Lindau
le loro famiglie
ed il personale di supporto

Quarta Edizione
2012





Il Manuale VHL

Un manuale di riferimento per le persone con il Von Hippel Lindau, le loro famiglie ed il personale di supporto.

Quarta edizione, Revisionata 2012
ISBN 1-929539-11-8

DISCLAIMER

Questo libro si propone di aggiungere elementi, non rimpiazzare una conversazione tra paziente e medico, dato che i dettagli specifici e la situazione della salute globale del paziente devono essere considerati nel prendere la decisione finale di trattamento. Il contenuto di questo libro non deve essere inteso come un consiglio medico su come trattare una specifica manifestazione di questa condizione. Piuttosto, fornendo contesto e comprensione, speriamo che questo libro possa dare forza al paziente perché si prenda miglior cura di se stesso, e faciliterà le conversazioni costruttive tra paziente e medico.

VHL Family Alliance

La VHL Family Alliance fu fondata nel 1993, come una partnership tra persone affette dalla malattia di von Hippel-Lindau, operatori interessati e ricercatori in questo campo.

Far parte della VHL Family Alliance include la newsletter (3–4 edizioni all'anno), ed una copia di tutte le pubblicazioni.

L'Alliance è sostenuta dalla generosità dei partner e sostenitori che...

Si prendono cura ...

tramite un network internazionale di gruppi di supporto ai familiari

Condividono ...

di persona, al telefono, su internet, ed attraverso il VHL Family Forum

Imparano ...

uno dall'altro e dai nostri medici ed i loro team

Si educano ...

reciprocamente, la comunità medica ed il pubblico

Finanziano ...

i migliori modi di gestire VHL e condizioni simili per tutti.

Lavorano per ricercare ...

una cura attraverso le banche dei tessuti, la raccolta dati e favorendo borse di studio

Centri di Cura Clinica. Chiama o visita <http://vhl.org/ccc> per avere un riferimento ad un istituto che fa parte del network di informazioni del VHLFA

Supporto Familiare Locale. Chiama la persona di riferimento nella tua area, o comincia un nuovo gruppo. Gruppi di supporto esistono anche su internet in molte lingue, compreso Inglese, Spagnolo, Tedesco, Italiano e Giapponese.



Prefazione

Queste informazioni sono state riunite per aiutare le persone con il VHL, le loro famiglie ed altre persone interessate a capire il VHL. Le informazioni qui comprese sono intese come un'aggiunta alle conversazioni con il tuo medico. Nessuna brochure può rimpiazzare il consiglio personale su domande riguardanti il trattamento. Uno dei nostri obiettivi primari è di dare alle persone affette ed alle loro famiglie maggior fiducia nel futuro. Con la diagnosi precoce ed il trattamento appropriato, per le famiglie con VHL, c'è più speranza oggi come mai in passato.

Recenti ricerche sul VHL e le patologie correlate hanno portato a migliori metodi di diagnosi attraverso il mondo, tra le famiglie, gli operatori sanitari e la comunità di ricerca.

Vogliamo qui riconoscere gli importanti contributi a questo manuale apportati da molti collaboratori e revisori, sia membri delle famiglie che medici.

La conoscenza e l'effettivo trattamento del VHL è stata accelerata dal 1993 attraverso la cooperazione internazionale, gestita soprattutto attraverso gli incontri:

- Freiburg, Germany, 1994, organizzato dal Dr. Hartmut Neumann
- Honolulu, Hawaii, USA, 1996, organizzato da Drs. Y. Edward Hsia, Berton Zbar, e J. M. Lamiell
- Paris, France, 1998, organizzato dal Dr. Stéphane Richard
- Rochester, Minnesota, USA, 2000, organizzato dal Dr. Virginia Michels
- Padua, Italy, 2002, organizzato dal Dr. Giuseppe Opocher
- Kochi, Japan, 2004, organizzato dal Dr. Taro Shuin
- London, Ontario, Canada, 2006, organizzato dal Dr. Stephen Pautler
- Roskilde, Denmark, 2008, organizzato dal Dr. Marie Luise Bisgaard
- Rio de Janeiro, Brazil, 2010, organizzato dal Dr. Jose Claudio Casali da Rocha
- Houston, Texas, 2012, organizzato dal Dr. Eric Jonasch

e da numerosi progetti di ricerca—negli Stati Uniti con il Dr. W. Marston Linehan, Edward H. Oldfield, e Russell R. Lonser; in Inghilterra con il Dr. Eamonn Maher; in Francia con il Dr. Stéphane Richard; in Germania con il Dr. Hartmut Neumann; ed in Giappone con il Dr. Taro Shuin.

Edizioni in lingua locale sono state preparate e vengono aggiornate in numerose nazioni nel mondo.

La quarta revisione, del 2012 aggiorna le informazioni cliniche, riportando i molti progressi nello screening, nella diagnosi, nel trattamento e nella qualità della vita.

E' chiaro che il miglior modo di gestire il VHL è di identificare presto il problema, monitorarlo e trattarlo appropriatamente con minima invasione e danno, e focalizzarsi sulla salute a lungo termine. La VHL Family Alliance è felice di poter lavorare con te e con il tuo team medico.

Questo libro è disponibile stampato o in versione elettronica nei maggiori negozi di libri nel mondo.

Questo testo è anche disponibile online, sia sul web (download come Pdf) o ebook. Visita il sito www.vhl.org.

Ti preghiamo di tener presente che il manuale “VHL Handbook Kids’ Edition” specificatamente scritto per I bambini e le loro famiglie, è disponibile in diverse lingue, stampato, e book o pdf.

Suggerimenti e commenti per migliorare sempre più le future edizioni di questo manuale sono sempre benvenuti

— Joyce Wilcox Graff, Editor, VHL Family Alliance,

Gennaio 2012

L'amicizia è nata in quel momento in cui una persona ha detto ad un'altra: "Cosa? Anche tu!"

Pensavo di essere il solo!"

- C.S. Lewis

Sommario

Il Manuale VHL	2
VHL Family Alliance	3
Prefazione.....	4
Cosa è il VHL?.....	9
Angiomi, emangioblastomi, cisti e tumori.....	10
Cosa è il cancro?	11
Come si ammalano le persone di VHL?	11
Diagnosi Precoce	12
Raccomandazioni generali per lo screening	14
Possibili Manifestazioni	17
VHL nella Retina.....	17
VHL nel cervello e nel midollo spinale.....	18
Considerare la radiocirurgia stereotassica	19
Cambiamenti dell'udito e VHL	22
VHL e la salute riproduttiva	24
Gravidanza e VHL.....	27
Diagnosi Genetica Preimpianto	28
Pressione sanguigna, Emozioni e VHL	29
VHL nel rene	32
VHL nel Pancreas	34
Diagnosi, Trattamento e Ricerca	38
Diagnosi e trattamento.....	38
Ricerca Genetica e VHL.....	38
Progressi verso una cura	40
Promuovere la ricerca ed i Trial Clinici	45
Vivere bene con il VHL.....	47
Il piatto del Mangiar Sano	49
Vivere sapendo.....	51
Supporto Familiare	52
Parlare ai bambini del VHL	53
Alcuni suggerimenti di lettura	53
Domande da fare al medico	53
L'atleta VHL.....	54

Calendario promemoria	56
Linee guida suggerite per gli screening	57
Manifestazioni comuni del VHL.....	59
Raccomandazioni sui comuni trattamenti.....	60
Prepararsi al test per feocromocitoma	61
Ottenere il test del DNA	64
Termini Medici.....	66

Indice delle figure

FIGURA 1: PRINCIPALI LESIONI E LORO FREQUENZA.	10
FIGURA 2: EREDITARIETÀ DI UN GENE DOMINANTE.	12
FIGURA 3: L'ECOGRAFIA.	14
FIGURA 4: UN OCULISTA	17
FIGURA 5: L'ORECCHIO INTERNO, IL SACCO ENDOLINFATICO (ELS)	22
FIGURA 6: L'EPIDIDIMO.	24
FIGURA 7: IL LEGAMENTO LARGO	26
FIGURA 8: RENI, PANCREAS, E SURRENI.	29
FIGURA 9: IL TARASSACO	36
FIGURA 10: LOCALIZZAZIONE DEL GENE VHL.	39
FIGURA 11: SENTIERO DI SVILUPPO DI UN TUMORE.	40
FIGURA 12: SCATOLA NERA.	41
FIGURA 13: IL COMPLESSO VHL.	42
FIGURA 14: SENTIERI NELLA CELLULA.	42
FIGURA 15: LA GENETICA DEL TUMORE RENALE.	44
FIGURA 16: IL PIATTO DEL MANGIARE SANO.	47
FIGURA 17: L'ARTE DELLA VITA COSCIENTE.	49
FIGURA 18: "RIVISITAZIONE DELL'AUTOAIUTO E LA COSTRUZIONE DI UN GRANAIO."	52

Indice delle tabelle

TABELLA 1: VALUTAZIONE DEL LIVELLO DI RISCHIO DEI TUMORI PANCREATICI NEUROENDOCRINI.	36
TABELLA 2: LA CLASSIFICAZIONE GENOTIPO/FENOTIPO	43
TABELLA 3: MANIFESTAZIONI ED ETÀ DI INIZIO DEL VHL.	59



Sezione 1:

Cosa è il VHL?

Von Hippel-Lindau, abbreviato VHL, è una delle più di 7000 patologie ereditarie. Si svilupperanno tumori in una o più parti del corpo. Molti di questi tumori implicano la crescita anormale di vasi sanguigni in diversi organi del corpo. Mentre normalmente i vasi sanguigni si diramano come alberi, nelle persone con VHL possono formarsi dei piccoli nodi di capillari sanguigni, nel cervello, nella midollo spinale o nella retina. Questi piccoli nodi sono chiamati angiomi o emangioblastomi.

In altre parti del corpo i tumori del VHL sono chiamati con altri nomi. Questi tumori possono essere la causa di problemi o possono determinare problematiche nei tessuti attorno ad essi. Per questo motivo devono essere monitorati con attenzione dal vostro staff medico.

Il VHL è differente in ogni paziente. Anche nella stessa famiglia, persone potrebbero mostrare solo uno o più aspetti del VHL. Dato che è impossibile predire esattamente quale di queste manifestazioni del VHL ogni persona avrà, è importante continuare ad essere controllati per ogni possibilità durante la vita di una persona.

Il dottor Eugen von Hippel, un oftalmologo tedesco, ha descritto angiomi negli occhi nel 1893-1911. Il suo nome originariamente fu utilizzato solo in associazione con il VHL della retina.

Il dottor Arvid Lindau, un patologo svedese, ha per primo descritto gli angiomi cerebrali e del midollo spinale nel 1926. La sua descrizione includeva una compilazione sistematica di tutti gli altri pazienti pubblicati, inclusi quelli di Von Hippel, descrivendo i cambiamenti nei diversi organi addominali. Ora sappiamo che entrambi questi medici stavano descrivendo diversi aspetti della stessa patologia.

La sindrome di Von Hippel-Lindau (VHL) è differente dalla maggioranza di altre condizioni, nel senso che non ha un singolo sintomo primario, che non si verifica esclusivamente in un organo del corpo, e che non sempre si verifica ad una particolare età. La condizione è ereditaria, ma i problemi di salute delle famiglie coinvolte e le specialità dei medici referenti sono così vari che la causa comune può non essere riconosciuta per molti anni. Inoltre, la comparsa e la severità della condizione sono talmente variabili che molti membri di una famiglia possono avere pochi problemi, mentre altri possono avere una patologia grave.

Con un attento monitoraggio, una diagnosi precoce ed un trattamento appropriato, le conseguenze più dannose di questo gene, possono essere molto ridotte, o in alcuni casi perfino interamente prevenute.

I ricercatori stanno inoltre notando che si stanno verificando un numero significativo di nuovi casi. Circa il 20% della famiglie visitate nei centri nel mondo, sono la prima famiglia diagnosticata con VHL. Non capiamo ancora perché questo accada, ma questo conferma l'importanza della necessità di una attenta diagnosi differenziale in tutte le persone, non solo nelle persone appartenenti a famiglie con noto rischio di VHL.

Angiomi, emangioblastomi, cisti e tumori

Gli angiomi possono formarsi in diverse parti dell'organismo. Gli angiomi del cervello o della midollo spinale sono chiamati emangioblastomi. La pressione che questi esercitano può di per sé causare sintomi. Possono premere su nervi o sul tessuto cerebrale causando sintomi come mal di testa, problemi dell'equilibrio durante la deambulazione, o debolezza di braccia e gambe.

Se l'angioma cresce, le pareti dei vasi sanguigni potrebbero indebolirsi e potrebbe determinarsi una perdita di sangue, determinando un danno nei tessuti circostanti. La perdita di sangue o fluidi da angiomi della retina, per esempio, potrebbe interferire con la vista.

La diagnosi precoce, un monitoraggio attento dell'occhio e la terapia quando necessaria sono molto importanti per mantenere intatta la vista.

Attorno agli angiomi possono crescere delle cisti. Le cisti sono sacchetti pieni di liquido che possono esercitare una pressione o creare dei blocchi che possono determinare dei sintomi.

Alcuni pazienti di sesso maschile, possono avere un tumore del sacco scrotale. Questi tumori sono quasi sempre benigni, ma dovrebbero essere esaminati da un urologo. Allo stesso modo, le donne possono avere cisti benigne e tumori degli organi riproduttivi, per cui è necessario un attento monitoraggio.

Cisti e tumori possono formarsi nel rene, nel pancreas e nel surrene. Queste cisti spesso non causano alcun sintomo, ma devono essere monitorate per evidenziare cambiamenti. Segni precoci di tumori surrenali possono essere ipertensione, attacchi di panico, o sudorazioni abbondanti. Segni precoci di cisti pancreatiche e tumori possono essere disturbi gastroenterici come gonfiore o alterata funzione intestinale o della vescica. Alcuni di questi tumori sono benigni mentre altri sono maligni. La diagnosi precoce, ed un attento monitoraggio sono particolarmente importanti per questi organi, vengono generalmente effettuati con RMI annuale assistita da TAC ed ecografia (vedi figura 1).

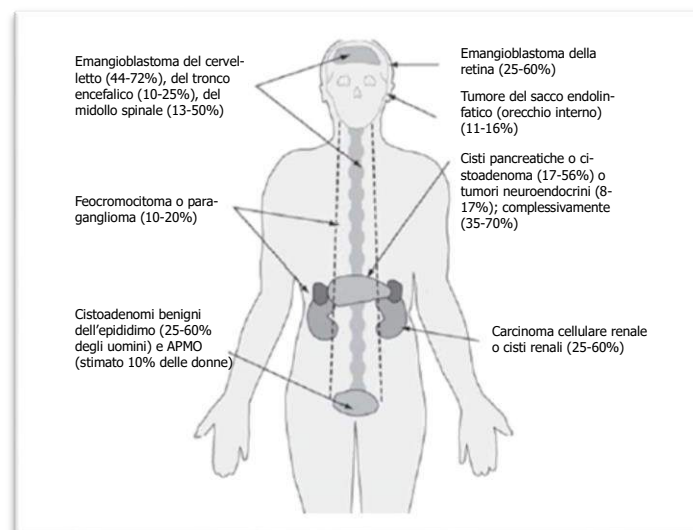


Figura 1: Principali lesioni e loro frequenza.

Le persone con il VHL, generalmente svilupperanno uno o più tumori qui mostrati. La frequenza varia nelle diverse famiglie, e le statistiche dai diversi paesi può variare per questo motivo. Le famiglie francesi svilupperanno più facilmente lesioni del SNC, le

famiglie tedesche il feocromocitoma e le famiglie giapponesi i tumori renali. Le percentuali qui riportate sono dell'Istituto Nazionale di Salute degli Stati Uniti da un numeroso gruppo internazionale di pazienti. Figura ripresa da una illustrazione dall'US NIH (Lonser et al., Lancet 2003, 361: 2059-67, and N. E. J. Med. 2004 350:2481-2486 and G. P. James, Hastening the Road to Diagnosis, re APMO).

Cosa è il cancro?

Cancro può essere una parola che fa paura. Le famiglie devono sapere che con il VHL si possono verificare tumori. Tuttavia con un monitoraggio attento e precoce e con la terapia, le peggiori conseguenze del cancro potrebbero non verificarsi.

Il cancro non è una malattia, ma un gruppo di più di 100 diverse malattie. Mentre ogni tumore è differente dagli altri per molti motivi, ogni tumore è una patologia di alcune cellule dell'organismo.

Il cancro associato al VHL è limitato ad alcuni tipi specifici. Le cellule sane che compongono i tessuti dell'organismo, crescono, si dividono, e vengono sostituite in modo ordinato. Questo processo mantiene il corpo in buona manutenzione.

Alcune volte, le cellule normali perdono la loro capacità di limitarsi e di dirigere la loro crescita. Si dividono troppo rapidamente e crescono senza un ordine. Viene prodotto troppo tessuto, e si cominciano a formare i tumori benigni. I tumori possono essere benigni o maligni.

I Tumori benigni non sono cancerosi e non si disseminano. I tumori VHL del cervello, del midollo spinale e della retina sono benigni.

I tumori maligni sono cancerosi. Possono invadere e distruggere i tessuti e gli organi sani vicini. Le cellule tumorali possono inoltre disseminarsi, o metastatizzare, ad altre parti del corpo e formare nuovi tumori. I tumori VHL del rene e del pancreas possono diventare maligni.

Dato che VHL può causare tumori maligni negli organi viscerali, è considerato come un fattore di rischio oncologico, che viene trasmesso geneticamente. Lo scopo è di scoprire precocemente i tumori, riconoscere i segni per cui un tumore sta diventando aggressivo, e rimuovere o fermare il tumore prima che invada altri tessuti. Dato che questi tumori sono all'interno del corpo, le tecniche radiologiche sono necessarie per diagnosticarli e controllarli.

Non tutti i tumori devono essere trattati chirurgicamente quando diagnosticati. La ricerca prosegue, per imparare a capire sempre più quando un tumore sta diventando preoccupante e necessita di essere trattato. Tu e la tua famiglia potete aiutare i ricercatori ad capire meglio per quanto tempo possiamo osservare tumori in sicurezza, condividendo le esperienze della tua famiglia. Per favore contatta il gruppo VHL famiglia per più informazioni sul tuo albero genealogico.

Come si ammalano le persone di VHL?

Von Hippel-Lindau è causata da una alterazione di una delle due copie di un gene chiamato il gene VHL. Questo gene alterato può essere trasmesso geneticamente; secondo una modalità di ereditarietà dominante. Ogni figlio riceve un gene di ogni coppia da ogni genitore. Se un genitore ha una alterazione (mutazione) in un gene dominante, ogni figlio ha la possibilità del 50% di ereditare quel gene. Una copia del gene alterato è sufficiente per produrre la malattia. Il VHL è riferito ad un trait autosomico dominante, questo vuol dire che non è limitato ad un sesso, ma può verificarsi sia in uomini che donne (vedi figura 2).

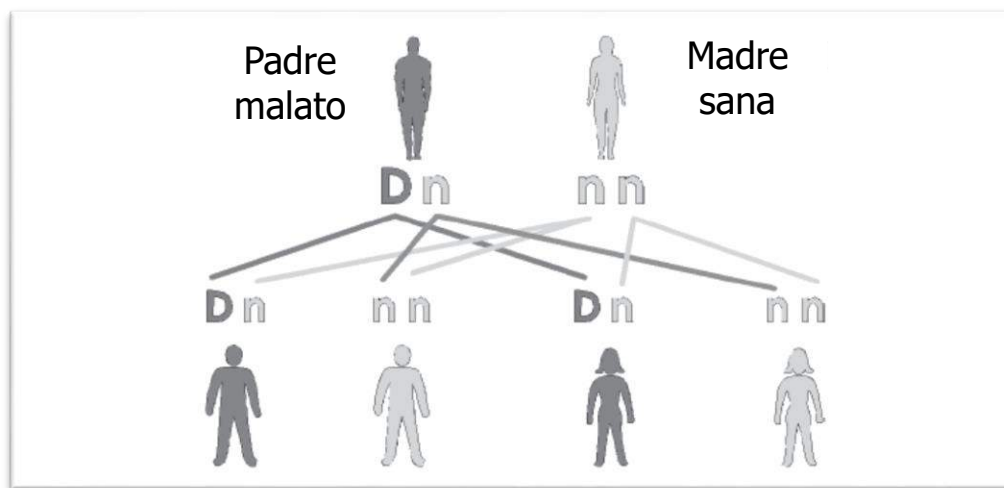


Figura 2: ereditarietà di un gene dominante.

Un bambino riceve un gene di ogni coppia da ogni genitore. Se un genitore ha un gene dominante (D), ogni bambino ha il 50% di possibilità di ereditare la condizione. Il gene dominante domina la sua controparte normale (n). Un gene dominante può essere ereditato sia da un maschio che da una femmina, da una madre o un padre affetti. Illustrazione da *the March of Dimes*

Chiunque con un genitore con VHL e la maggior parte delle persone con un fratello o sorella con VHL ha il 50 % del rischio di avere VHL. Chiunque abbia una zia, zio, cugino o nonno con VHL potrebbe essere a rischio. L'unico modo di determinare con certezza se qualcuno ha un gene alterato VHL è attraverso il test del DNA (vedi *Sezione 6, Fare il test DNA*). Anche in persone che hanno una alterazione nel gene VHL esiste una grande variabilità nell'età in cui gli angiomi e gli altri tumori benigni cominciano a crescere, l'organo in cui crescono, e la severità del coinvolgimento. Ogni persona è diversa.

Il libretto “*Your family health tree*”, pubblicato dalla VHL family Alliance, discute in maggiore dettaglio, la genetica del VHL, e spiega come compilare le informazioni riguardanti la storia della tua famiglia, che può essere uno strumento di grande aiuto per il tuo team medico. Le informazioni sulla storia della tua famiglia sono importanti per capire la tua condizione e per aiutare i ricercatori a conoscere meglio il VHL.

Diagnosi Precoce

Dato che il VHL è così variabile, non esiste un set di sintomi consistente per ogni persona. Ogni singolo possibile aspetto della malattia viene diagnosticato in modo diverso.

Se hai familiarità per il VHL, è importante informare il tuo dottore, o il pediatra di tuo figlio, e che cominci lo screening presto, prima della manifestazione dei sintomi.

Molte delle lesioni del VHL sono più semplici da trattare quando sono piccole. Decidi con il tuo dottore quando è meglio incominciare lo screening ed il giusto programma delle visite. Raccomandiamo di informare il pediatra della vostra storia familiare di VHL e cominciare le visite agli occhi dall'età di 1-3 anni. Tu ed il tuo dottore potreste far riferimento alla *Sezione 5, Linee guida suggerite per lo screening*.

Quasi tutti, una volta o l'altra abbiamo pensato se sia meglio non sapere: “forse se non faccio il test, starò bene”. Per un po’ questo può sembrare vero. Ma un numero di possibili complicazioni del VHL sono subdole - potresti anche non

avere alcun sintomo fino a quando il problema è giunto a livelli critici. E' un po' come non prendersi cura della propria casa o macchina. Potrebbe andarti bene un po', ma poi le cose si sommano e ti costerebbe molto tutto insieme. Esistono evidenze chiare e documentate per cui starai meglio per più tempo se utilizzi le tecniche mediche diagnostiche saggiamente e se sei attento.

"Io spiego cosa sta succedendo, come funziona e cosa proviamo a fare per migliorarlo, cosa potrebbe accadere se non lo sistemiamo, io sto educando il paziente in un certo modo, ma sto anche scacciando le incertezze. L'incertezza è la peggiore malattia. La paura dell'ignoto può essere veramente disabilitante".

—Dr. Thomas Delbanco, Beth Israel Hospital, Boston, Massachusetts, citato in Bill Moyers, Healing and the Mind, Doubleday Books, New York, 1993, p. 18.

La diagnosi di individui affetti con l'analisi del DNA di un campione di sangue è ora possibile per quasi tutte le famiglie VHL. L'accuratezza del test, a la sua utilità nella maggior parte delle famiglie, sta aumentando rapidamente. Il test del DNA può essere usato per determinare quali membri della famiglia necessitano di un attento monitoraggio. Può anche determinare quali membri possono essere assicurati perché non sono portatori del gene alterato VHL. Se i membri della famiglia non hanno il gene VHL alterato, non devono fare altri test. Inoltre non possono passare il gene alterato ai loro figli.

Se sai di essere portatore del gene VHL, o se il test genetico non funziona ancora per la tua famiglia, dovrai continuare a seguire controlli medici regolarmente. Un test di screening normale non vuole dire necessariamente che non sia presente il VHL, dato che le prime evidenze del VHL possono presentarsi più tardi nella vita. Occasionalmente una persona può apparire così debolmente affetto da sembrare che il VHL abbia saltato una generazione. VHL è stato diagnosticato per la prima volta anche a persone di 80 anni, spesso perché i loro figli o nipoti hanno sviluppato tumori VHL. Anche se non c'è familiarità per VHL, una volta riscontrata una qualsiasi delle caratteristiche del VHL, dovrebbe essere presa in considerazione la diagnosi del VHL, ed una valutazione diagnostica complessiva di altre aree del corpo dovrebbe essere fatta. E' possibile essere il primo di una famiglia ad avere il VHL. In alcuni studi il 20% dei pazienti sono stati i primi ad essere diagnosticati nelle loro famiglie.

A seconda del risultato della visita, il tuo dottore ti dirà quali segni particolari devono essere seguiti attentamente. In generale, problemi alla vista, vomito, cefalea, problemi all'equilibrio, progressiva debolezza alle braccia o alle gambe, o dolore persistente che dura più di 1-2 giorni e che rimane localizzato in un punto, dovrebbero essere controllati dal tuo dottore.

Una volta che il VHL è stato diagnosticato in una parte del tuo corpo, è importante eseguire uno screening per possibili evidenze della malattia in altre parti del corpo, e di tornare per screening aggiuntivi seguendo il programma consigliato dal tuo team medico.

"La mia famiglia si è convinta che uno non dovrebbe mai andare da solo ad un appuntamento dal dottore. Se le notizie sono difficili da ascoltare, il cervello si chiude ad un certo punto e non accetterà altre informazioni. E' di aiuto essere in due, preferibilmente con la persona non affetta che prende appunti. Se vai da solo, portati un registratore. Resterai sorpreso quando ascolterai la registrazione il giorno seguente".

-- Darlene Y., Massachusetts

Raccomandazioni generali per lo screening

Il tuo team medico lavorerà con te per sviluppare il giusto programma di screening e monitoraggio per te e la tua famiglia.

Lo screening significa fare dei test prima della comparsa dei sintomi, per essere sicuri che qualsiasi problema venga diagnosticato precocemente. Vedi la *Sezione 5, linee guida sugli screening suggeriti*.

Il monitoraggio è controllare aspetti conosciuti, per essere sicuri che siano trattati al momento migliore per assicurare la tua salute a lungo termine. Tu ed il tuo team medico troverete il giusto intervallo per i controlli, a seconda delle particolari situazioni.

E' importante iniziare lo screening dei bambini a rischio il più presto possibile. Usando il test del DNA, è possibile identificare quali bambini devono fare screening, e quali bambini non sono portatori della mutazione VHL e non necessitano dello screening.

La VHL Family Alliance ed i suoi consulenti medici, raccomandano di iniziare lo screening dei bambini ad un anno. **Fate in modo che il vostro pediatra sappia che il bambino è a rischio per il VHL.** Un controllo degli occhi è particolarmente raccomandato a questa giovane età.

Lo screening può essere eseguito utilizzando tecniche che non sono dolorose e non necessitano di radiazioni o mezzo di contrasto; un esame scrupoloso degli occhi eseguito da uno specialista della retina, ed una visita completa che includa la misurazione della pressione, un esame neurologico, e un test dell'udito da parte di un otorino. Generalmente si esegue dall'età di 10-12 anni, o prima in caso di comparsa di sintomi, una risonanza al cervello, una ecografia dell'addome e spesso una raccolta delle urine delle 24 ore (vedi figura 3).

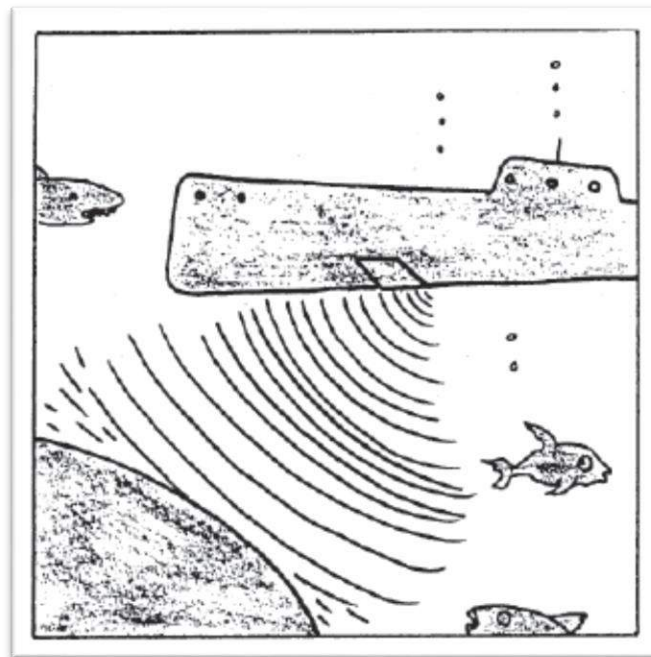


Figura 3: l'ecografia.

L'ecografia funziona come il sonar dei sottomarini. Onde sonore sono emesse. Un computer analizza il riflesso del suono e calcola la profondità e la densità del tessuto che riflette il suono. *Illustrazioni da Vincent Giovannucci, O.D., Auburn, Massachusetts.*

Incluso in questo libro trovi un *Calendario promemoria* per segnare le raccomandazioni del tuo dottore per screening e

monitoraggi, gli intervalli raccomandati per ripetere i test, e le date dei prossimi appuntamenti.

Un protocollo suggerito per gli screening o per i controlli di routine e terapia, è incluso nella *Sezione 5*.

Bibliografia:

Maher ER, Neumann HP, Richard S., von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. Eur J Hum Genet. 2011 Jun; 19(6):617-23. Epub 2011 Mar 9. PMID: 21386872

Richard S, Lindau J, Graff J, Resche F. Von Hippel-Lindau disease. Lancet, 2004, 363:1231-4. PMID: 15081659

Lonser RR, Glenn GM, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH, von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2003 Jun 14;361(9374):2059-67. PMID: 12814730

"Nella lingua inglese, i pazienti sono descritti come "i sofferenti".

Noi vorremmo cambiare la lingua inglese.

Noi non siamo sofferenti, siamo sopravvissuti.

Non siamo vittime, siamo veterani.

Esattamente come i professionisti hanno esperienza e capacità di cui noi abbiamo bisogno e rispettiamo, anche noi abbiamo un'esperienza che merita rispetto. Insieme ai medici e ai ricercatori, noi riusciremo nella nostra ricerca per migliorare la diagnosi, il trattamento e la qualità della vita delle persone con VHL. Noi stiamo lavorando per trovare una cura, ma probabilmente ci vorranno decenni. Nel frattempo, stiamo lavorando per una diagnosi precoce e per migliorare il trattamento per gestire questa condizione, e faremo tutto ciò che possiamo per sostenerci a vicenda in questa esperienza.

—Joyce Graff, Co-Fondatrice della VHL Family Alliance, 1994

Sezione 2:

Possibili Manifestazioni

VHL nella Retina

Quando i capillari formano gli angiomi nella retina, tecnicamente chiamati emangioblastomi, sono molto piccoli e difficili da vedere. I capillari stessi hanno un diametro minore di un globulo rosso, una delle cellule che forma il sangue. Quando gli angiomi si formano, spesso crescono sull'equatore o la periferia della retina, lontano dalla area di visione centrale. Diversamente dall'equatore del globo terrestre, l'equatore dell'occhio è verticale. Stando in piedi, disegnate un cerchio attorno al vostro occhio dalle sopracciglia al naso e attorno. Il cerchio che avete appena disegnato è l'equatore. Per vedere questa area, il tuo oculista o ottico deve dilatare il tuo occhio, usare delle lenti di ingrandimento molto potenti, e guardare dal lato. E' più di una visita oculistica normale (vedi figura 4). Se c'è il VHL nella tua famiglia, devi dirlo al tuo oculista o optometrista, così che lui o lei possa eseguire un esame scrupoloso per diagnosticare piccoli angiomi che possono essere trattati allo stadio iniziale. Per il trattamento di questi tumori è necessario rivolgersi ad uno specialista della retina.



Figura 3: Un oculista esplora l'equatore di un occhio con l'oftalmoscopio *Illustrazione by Vincent Giovannucci, O.D.*

Non tutti gli oculisti e optometristi sono a conoscenza di questa patologia non comune. Dovresti cercare un professionista che conosca il VHL e che sia qualificato per eseguire uno scrupoloso esame del fondo e della periferia con dilatazione con un oftalmoscopio indiretto.

L'obiettivo del trattamento è di mantenere gli angiomi così piccoli da non compromettere la tua visione.

Generalmente il trattamento include la terapia con laser e la crioterapia. Volantini riguardo questi trattamenti sono fatti

dall' Accademia Americana di Oftalmologia e da altre associazioni professionali, e sono di solito a disposizione dal tuo oculista. Entrambi i trattamenti cercano di impedire la crescita degli angiomi. Il sessanta per cento (60%) delle persone affette da VHL hanno lesioni retiniche. Bambini dell'età di 3 anni, alle volte anche più piccoli, possono essere affetti, questo rende lo screening dei bambini molto importante. I bambini con una diagnosi DNA di VHL dovrebbero iniziare lo screening per lesioni agli occhi dall'età di 1 anno.

Nuovi angiomi possono formarsi nel corso della vita, quindi delle visite oculistiche regolari in individui affetti sono importanti. Generalmente lesioni più piccole possono essere trattate con maggior successo, e con meno complicanze rispetto alle grandi. Un sanguinamento da angiomi di maggiori dimensioni può portare a seri danni alla vista o a distacchi di retina, quindi un trattamento precoce e attento è molto importante.

Lesioni in vicinanza o sul nervo ottico sono molto difficili da trattare con successo e dovrebbero essere trattate con il laser. Fortunatamente, tendono a crescere molto lentamente. Contatta la VHL Family Alliance per le raccomandazioni più recenti.

Bibliografia:

- American Academy of Ophthalmology, online brochures: "Laser Surgery in Ophthalmology," and "Cryotherapy,"* AAO, P.O. Box 7424, San Francisco, CA 94120-7424. +1 415 561-8500. <http://www.aao.org>
- Chew, Emily, et al., von Hippel-Lindau disease: clinical considerations and the use of fluorescein-potentiated argon laser therapy for treatment of retinal angiomas. Seminars in Ophthalmology. 7(3):182-91, 1992 Sep.*
- The National Eye Institute (nei.nih.gov) and the National Library of Medicine (nlm.nih.gov) are both excellent resources for new terms and treatments. Dollfus H, Massin P, Taupin P, Nemeth C, Amara S, Giraud S, Beroud C, Dureau P, Gaudric A, Landais P, Richard S,*
- Ocular manifestations in von Hippel-Lindau disease: a clinical and molecular study. Invest. Ophthalmol. Vis Sci, 2002, 43: 3067-74. PMID: 12202531*
- Gaudric A, Krisvosic V, Duguid G, Massin P, Giraud S, Richard S, Vitreoretinal surgery for severe retinal capillary hemanbioglastomas in von Hippel-Lindau disease. Ophthalmology, 2011, 118: 142-9. PMID: 20801520*
- Wong WT, Chew EY. Ocular von Hippel-Lindau disease: clinical update and emerging treatments. Curr Opin Ophthalmol. 2008 May;19(3):213-7. Review. PMID: 18408496*

VHL nel cervello e nel midollo spinale

Anche gli angiomi del cervello e della midollo spinale sono chiamati emangioblastomi. Una cisti del midollo spinale è chiamata siringomielia. Quando si formano gli emangioblastomi, generalmente non vengono trattati finché non determinano dei sintomi a meno che la loro crescita non sia rapida. Con le regolari visite neurologiche, come programmato con il tuo team di medici, si possono valutare segni precoci che potrebbero richiedere esami più approfonditi, come la risonanza magnetica. Segni e sintomi precoci possono includere: mal di schiena, mal di testa, insensibilità, vertigini e debolezza o dolore delle braccia o delle gambe. I tumori cerebrali VHL più comunemente si sviluppano nel cervelletto. Immaginalo come se fosse un tipo di verruca all'interno del corpo. In queste aree delicate, dove c'è poco spazio, il problema non è tanto avere la verruca in sé, ma piuttosto la pressione che questa esercita sul tessuto cerebrale o sui nervi del midollo spinale. E' questa pressione o il blocco del normale flusso del fluido spinale che causa i sintomi. Allo stesso tempo, esiste un certo livello di rischio associato alla chirurgia per rimuovere queste lesioni

cerebrali o del midollo spinale, quindi occorre considerare attentamente rischi e benefici. Generalmente l'intervento chirurgico viene consigliato dopo la comparsa dei sintomi e prima che questi diventino importanti. Sono in corso tentativi con alcuni nuovi interventi. Occasionalmente, alcuni trattamenti minimamente invasivi possono essere consigliati in uno stadio precoce, per arrestare la crescita del tumore o prevenire la formazione della cisti.

L'obiettivo è, come per l'occhio, tenere la lesione così piccola che non diventi un problema.

La radiochirurgia stereotassica, a volte chiamata con il nome della macchina, "gamma knife" o "cyberknife", è un tipo di trattamento che non richiede di aprire la scatola cranica. I dottori direzionano il fascio di radiazioni da 201 angoli, in modo che una alta dose, o "zap", venga convogliato in una specifica e piccolissima area interna dove il fascio si raccoglie. Alcuni centri medici usano la radiochirurgia stereotassica per contenere la crescita dei tumori VHL del cervello. Alcune volte è utile come prevenzione, ma non come cura di un tumore avanzato già sintomatico. Potresti voler discutere di questa opzione con il tuo team medico. Non è appropriato in tutti i casi. L'approccio agli emangioblastomi cerebrali o spinali deve essere discusso attentamente con un neurochirurgo informato sul VHL (vedi la prossima sezione, *Considerare la radiochirurgia stereotassica*).

Nessun approccio è sempre quello giusto. Dipende dal particolare tumore, la sua posizione e misura, e il rischio associato ad ogni approccio. E' importante che tu capisca attentamente le opzioni e che tu lavori con il tuo team medico per arrivare alla scelta corretta. Non essere timido e chiedi un secondo parere. VHL o no, gli emangioblastomi sono tumori rari, e pochi chirurghi hanno una grande esperienza a riguardo. E' utile sia per te che per il tuo neurochirurgo avere diversi pareri riguardo il miglior approccio al tuo problema.

Bibliografia:

- American Brain Tumor Association, "Dictionary for Brain Tumor Patients" and "A Primer of Brain Tumors," ABTA, 2720 River Road, Suite 146, Des Plaines, IL 60018. (800) 886-2282 or +1 708 827-9910; Fax: +1 708 827-9918. <http://hope.abta.org>
info@abta.org
- Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, Butman JA, Oldfield EH. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. *J Neurosurg.* 2006 Aug;105(2):248-55. PMID: 17219830
- Peyre M., David P, Van Effenterre R, François P, Thus M., Emery E, Redondo A, Decq, P, Aghakhani N, Parker F, Tadié M., Lacroix C, Giraud S, Richard S. Natural history of supratentorial hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Neurosurgery*, 2010, 67: 577-87. PMID: 20647972
- Lonser, Russell R., et al., Surgical Management of CNS tumors in VHL. Series of articles concerning the specific sites of VHL tumors of the CNS. *J Neurosurgery*, 2003–2008. PMIDs: 12546358 (spinal), 12546357 (brain stem), 12859062 (nerve root), 18240914 (cerebellar).
- Wind JJ, Lonser RR. Management of von Hippel-Lindau disease-associated CNS lesions. *Expert Rev Neurother.* 2011 Oct;11(10):1433-41. PMID: 21955200.

Considerare la radiochirurgia stereotassica

La radiochirurgia stereotassica (SRS) è una tecnica chirurgica non invasiva simile alla chirurgia laser, ma che utilizza un fascio di radiazioni invece della luce. Macchinari come il Gamma Knife, Cyberknife, Novalis, Proton Beam therapy, Stereotactic Linear Accelerator ed altri sono utilizzati per eseguire una SRS. I messaggi pubblicitari di questi nuovi macchinari li fanno sembrare magici, ed effettivamente funzionano molto bene per diversi tipi di tumore, ma non per gli

emangioblastomi. Per questi tumori vascolari, può essere pericoloso tanto quanto la chirurgia tradizionale. E' molto importante approcciarsi al SRS come faresti a qualsiasi altra procedura chirurgica- con sano rispetto, cautela, e perfino scetticismo. E' meglio affrontare una conversazione difficile prima, piuttosto che dopo il trattamento.

Dopo 20 anni di esperienza con l'SRS ed emangioblastomi, il gruppo di consulenti medici della VHL Family Alliance raccomanda che:

- L'SRS non dovrebbe essere consigliata per emangioblastomi cerebrali a meno che il tumore venga giudicato inoperabile da un chirurgo con esperienza di VHL, o che il paziente sia già debilitato e non possa affrontare una chirurgia tradizionale.
- L'SRS non dovrebbe essere utilizzata se il tumore ha dimensioni maggiori di 3 centimetri cubici (un diametro di circa 1,7 cm) o è presente una cisti, o quando il paziente presenta sintomi.
- L'SRS non dovrebbe essere assolutamente usato a livello del midollo spinale o altri tessuti che non sia cerebrale, dato che questo uso è ancora sperimentale e vi sono dati insufficienti sull'efficacia o le possibili complicanze.

I migliori candidati per l'SRS sono tumori cerebrali minori di 1,7 cm, che non siano associati a cisti e che non causino sintomi. Occorrono circa 2 anni per vedere i benefici del trattamento con l'SRS, e nel frattempo la massa totale del tumore aumenterà prima che inizi a ridursi. Pazienti sintomatici o con cisti, generalmente devono sottoporsi alla chirurgia tradizionale.

L'SRS viene utilizzata per i tumori piccoli perché funziona meglio, ma alcuni dei tumori per cui viene utilizzata questa tecnica potrebbero non crescere mai. La maggior parte dei dottori preferisce aspettare finché il tumore mostra dei segni di crescita ma in assenza di cisti, prima di considerare il trattamento con l'SRS.

La seguente lista di domande è stata scritta per aiutarti a discutere con i tuoi dottori circa l'opportunità di utilizzare l'SRS nella tua situazione. Non vogliamo allarmarti, ma vogliamo che tu ed il tuo medico esaminiate insieme tutte le possibilità prima del trattamento.

(1) Ricevi entrambe le opinioni. Ti consigliamo fermamente di avere un consulto con un medico che sia bravo sia con la microneurochirurgia convenzionale che con la radiochirurgia stereotassica. Non è sufficiente parlare solo con un oncologo radioterapista o con un medico che esegue solo SRS. Se non trovi un medico che utilizzi entrambe le tecniche, devi parlare con un medico che sia esperto nell'altro metodo per avere il suo punto di vista. In molti casi la chirurgia convenzionale è l'approccio più sicuro al tumore. Puoi rimuovere il tumore, una volta e per sempre, il tessuto può essere esaminato al microscopio, ed il recupero è meglio definito.

Ovviamente la chirurgia convenzionale ha i suoi rischi ed inconvenienti, quindi hai bisogno di un team di professionisti che ti aiuti a valutare onestamente i pro e i contro di entrambe le procedure e a decidere quale sia meglio per te in quella particolare situazione.

(2) Quanto è grande il tumore? Le raccomandazioni sono di NON trattare emangioblastomi maggiori di 1,7 cm. La misura non è l'unico punto, ma è molto importante. Il dottor Haring Nauta della commissione medica del VHL Family Alliance lo descrive così: si tratta di quanto precisamente si possa focalizzare il fascio di radiazioni. E' quasi come cercare di bruciare un buco con una lente di ingrandimento e la luce del sole. Per fare un piccolo buco, si possono focalizzare il fascio in un

piccolo punto e usare meno radiazioni. Per fare un buco maggiore, occorre coprire un campo maggiore, il fascio è meno concentrato, ed occorrono molte più radiazioni per eseguire il lavoro. Il tumore assorbe maggiore energia e si gonfierà maggiormente dopo il trattamento.

(3) C'è una cisti o un'altra fonte di "effetto massa"? L'effetto massa è l'effetto di avere una massa aggiuntiva nel tuo cranio. Questo potrebbe essere determinato da una cisti, da un rigonfiamento o dal tumore in sé. Se c'è già una alta pressione nel tuo cranio, l'SRS probabilmente non è una buona idea, dato che l'ulteriore rigonfiamento determinato dalla procedura aumenterebbe l'effetto massa e peggiorerebbe i sintomi.

(4) Dove è? Una volta trattato si formerà un rigonfiamento (edema) del tumore e dei tessuti circostanti. Questo vuol dire che il tumore trattato diventerà più grande prima di rimpicciolirsi, e a seconda dello spazio a disposizione per espandersi, i tuoi sintomi potrebbero peggiorare prima di migliorare. Dove è localizzato il tumore? Quando si gonfierà che sintomi potrei avere? Come pensa il dottore di controllare il rigonfiamento? Come posso lavorare con il mio team medico per minimizzare il rigonfiamento e superare il periodo del gonfiore? Nota bene che il periodo di rigonfiamento non si misura in giorni ma in mesi. Chiedi al tuo medico quanto pensa possa durare il periodo di rigonfiamento.

(5) Quali sono i pericoli per i tessuti circostanti? Generalmente esiste un margine di tessuto sano che verrà irradiato con il dosaggio terapeutico. Che tessuto è compreso in questo margine? Cosa produrrà questo danno? Se il tumore è in una posizione dove c'è del fluido accanto, esiste un "margine di errore", ma se è in un punto critico, allora i suoi effetti sul tessuto sano circostante sarà significativo.

(6) Quanti tumori pensano di trattare? Quale è la quantità totale di radiazioni cui sarai soggetto? Se saranno trattati più tumori, è saggio trattarli tutti nello stesso momento? Il simultaneo rigonfiamento di vari tumori potrebbe causare una situazione pericolosa? E' meglio trattarli uno alla volta? Organizzare il trattamento può essere critico nella gestione del rigonfiamento post trattamento.

(7) Quali farmaci suggerisce il dottore per gestire il periodo post trattamento? Hai già assunto questo farmaco? Puoi fare delle prove di sensibilità al farmaco prima del trattamento, per essere certo di non sviluppare delle reazioni avverse? Alcune delle peggiori complicanze che abbiamo visto dopo la radiazione stereotassica sono dovute alla sensibilità ai farmaci.

(8) Che esperienza ha questo team nel trattamento degli emangioblastomi, invece dei tumori solidi? Gli emangioblastomi reagiscono diversamente al trattamento radiante. E' importante avere una persona con esperienza nel trattamento di emangioblastomi che partecipi all'esame del programma terapeutico prima dell'inizio del trattamento. Se non trovi nessuno nella tua zona, la VHL Family Alliance può suggerirti dove puoi trovare seconde opinioni. Questo dovrebbe essere ben accolto dal tuo team, dato che è per la loro protezione oltre che per la tua.

Bibliografia:

Asthaagiri AR, Mehta GU, Zach L, Li X, Butman JA, Camphausen KA, Lonser RR. Prospective evaluation of radiosurgery for hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Neuro Oncol.* 2010 Jan;12(1):80-6. Epub 2009 Dec 23. PMID: 20150370

Simone CB 2nd, Lonser RR, Ondo's J, Oldfield EH, Camphausen K, Simone NL. Infratentorial craniospinal irradiation for von Hippel-Lindau: a retrospective study supporting a new treatment for patients with CNS hemangioblastomas. *Neuro Oncol.* 2011 Sep;13(9):1030-6. PMID: 21798886

Cambiamenti dell'udito e VHL

Il protocollo di screening include una raccomandazione perché tu faccia regolarmente un esame audiometrico. Dovresti avere uno studio come "base" per documentare lo stato del tuo udito e periodicamente verificare che non sia cambiato. Se percepisci dei cambiamenti nel tuo udito o altre sintomi relativi a problemi dell'orecchio interno, dovresti fare una visita da un neurootorino. Una risonanza magnetica del canale uditivo interno dovrebbe essere eseguita per valutare la presenza di un tumore del sacco endolinfatico (ELST), che può verificarsi nel 15% delle persone con VHL. La risonanza Magnetica viene raccomandata nel protocollo di screening anche per monitorare questa area (vedi *Sezione 5 Linee guida Screening suggeriti*).

Un ELST si forma nel sacco endolinfatico, o nell'osso temporale, dietro l'orecchio. Il dotto endolinfatico passa dall'orecchio interno alla superficie posteriore della rocca petrosa e termina sotto la dura madre al confine con il cervello con una espansione appiattita, il sacco endolinfatico (vedi figura 5). Questa minuscola struttura è riempita di fluido (chiamato endolinfa) ed ha un delicato sistema di regolazione della pressione che è responsabile del senso di equilibrio.

La malattia di Menière è un'altra condizione causata dal disturbo di quest'area e causa sintomi simili (acufene, vertigini, perdita dell'udito). Spesso ELST viene diagnosticata erroneamente come malattia di Menière.

Le persone riferiscono cambiamenti dell'udito che variano da piccoli cambiamenti nella "consistenza" del suono fino ad una grave perdita dell'udito. Altri sintomi includono perdita dell'udito, acufene (un ronzio nelle orecchie), capogiri, sensazione di avere le orecchie tappate, debolezza o mancanza di tensione nel nervo che attraversa la guancia nel tuo volto.

La perdita dell'udito può verificarsi gradualmente in un periodo di 3-6 mesi o più, o in alcuni casi può accadere improvvisamente.

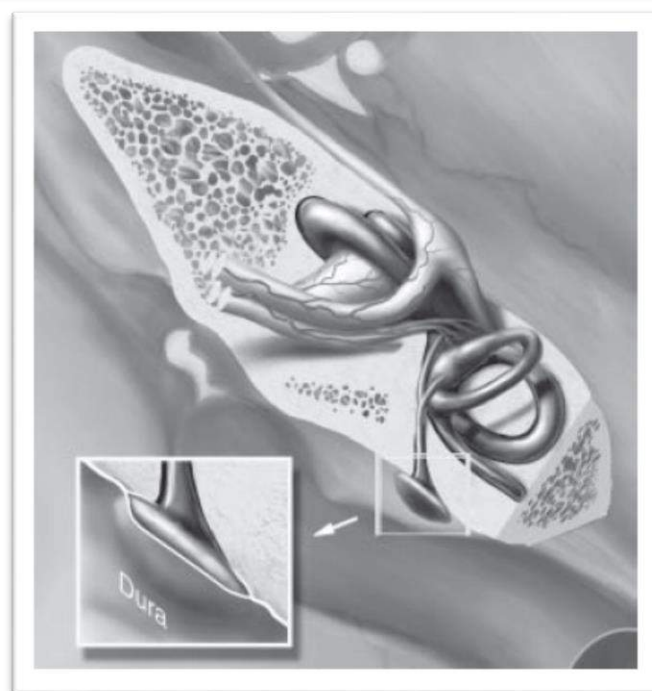


Figura 4: L'orecchio interno, il sacco endolinfatico (ELS)

Il dotto endolinfatico decorre dall'orecchio interno alla superficie posteriore dell'osso petroso e termina sotto la dura al limite del

cervello come una espansione piatta, il sacco endolinfatico. All'inserto, puoi vedere che l'ELS è contro la dura, la membrana fibrosa che copre il cervello. La struttura ossea è l'osso petroso. L'accumulo di fluidi (chiamato idrope) può spiegare i sintomi simili alla sindrome di Menière (perdita dell'udito, acufene, e vertigine) nei pazienti con ELST. L'idrope può essere il risultato del blocco del riassorbimento di endolinfa nel sacco endolinfatico, infiammazione in risposta all'emorragia, o eccessiva produzione di fluido dal tumore. La produzione di fluido è tipica di altri tumori VHL. *Illustrazione cortesia del Dr. Lonser, U.S. NIH. Come pubblicata ne VHL Family Forum, 12:2, September 2004.*

Una volta perso l'udito, è molto difficile una sua ripresa. Ancora una volta, è molto importante cogliere i sintomi precoci e valutare il problema attentamente per preservare l'udito. Se c'è una diminuzione dell'udito, occorre una rapida azione se esiste una speranza di recuperarlo. Se il tuo team locale non si intende di ELST, controlla il più vicino Centro Clinico VHL o con un ufficio del VHL Family Alliance per accedere a consigli medici a riguardo.

Una volta che ELST viene visualizzato alla Risonanza magnetica, l'intervento chirurgico dovrebbe essere preso in considerazione per evitare la perdita dell'udito, dato che dopo la perdita dell'udito, anche un'azione rapida potrebbe non essere possibile. Una attenta rimozione chirurgica del ELST fermerà ulteriori danni e viene solitamente eseguita senza danneggiare l'udito o l'equilibrio. Questa delicata microchirurgia generalmente richiede un lavoro di squadra tra un neurochirurgo e un neurotorino in un contesto dove si pratici molta chirurgia dell'orecchio interno. Chiama la VHL Family Alliance per avere assistenza nel localizzare un chirurgo abituato a questo problema.

Occasionalmente ci sono delle situazioni in cui l'udito può essere colpito senza che vi siano immagini alla risonanza suggestive per tumore o emorragie. Tumori di 2 mm possono danneggiare l'udito. Contatti la VHL Family Alliance per avere informazioni sulle equipe che studiano questi piccoli tumori e sviluppano consigli per il trattamento.

E' stato riportato un caso in cui una infezione cronica dell'orecchio era il primo segno di ELST in un bambino di 6 anni. Per questo motivo, se un bambino che ha il VHL presenta una infezione all'orecchio, sarebbe consigliabile eseguire una risonanza magnetica del canale uditivo interno prima di eseguire terapie, per evitare la potenziale perdita dell'udito legata all'ELST.

Bibliografia:

- Butman JA et al., "Neurologic manifestations of von Hippel-Lindau disease" JAMA. 2008 Sep 17;300(11):1334-42. PMID: 18799446
- Choo, Daniel I., et al., "Endolymphatic Sac Tumors in von Hippel-Lindau Disease," J Neurosurg, 2004; 100:480-487. PMID: 15035284
- Lonser, Russell R., et al., "Tumors of the Endolymphatic Sac in von Hippel-Lindau Disease," N. E. J Med. 2004; 350:2481-2486. PMID: 15190140
- Megerian CA, Semaan MT. Evaluation and management of endolymphatic sac and duct tumors. Otolaryngol Clin North Am. 2007 Jun;40(3):463-78, viii. Review. PMID: 17544692
- Kim M, Choi JY et al. Hemorrhage in the endolymphatic sac: a cause of hearing fluctuation in enlarged vestibular aqueduct. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2011 Dec;75(12):1538-44. PMID: 21963424
- Kim HJ, Butman JA, Brewer C, Zalewski C, Vortmeyer AO, Glenn G, Oldfield EH, Lonser RR. Tumors of the endolymphatic sac in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for their natural history, diagnosis, and treatment. J Neurosurg. 2005 Mar;102(3):503-12. PMID: 15796386
- Poulsen ML, Gimsing S, Kosteljanetz M, Møller HU, Brandt CA, Thomsen C, Bisgaard ML. von Hippel-Lindau disease: Surveillance strategy for endolymphatic sac tumors. Genet Med. 2011 Dec;13(12):1032-41. PMID: 21912262

VHL e la salute riproduttiva

Le persone con VHL dovrebbero seguire le precauzioni a prevenzione dei tumori e l'autopalpazione raccomandata a tutti. Solo perché sei affetto dal VHL questo non ti esime dalle altre condizioni che possono colpire la popolazione generale. Segui le linee guida per l'autopalpazione del seno e del testicolo e prenditi cura della tua salute riproduttiva. I consulenti medici del VHL Family Alliance ti consigliano inoltre di considerare la vaccinazione contro il Papillomavirus (HPV) come parte delle regolari pratiche di medicina preventiva. Anche se non è direttamente coinvolto con il VHL, l'HPV è responsabile della promozione di diversi tumori letali tra i quali il tumore della cervice, della vulva, della vagina, del pene, dell'ano e del 30% dei tumori della testa e del collo. Le persone dovrebbero essere vaccinate prima dell'inizio dell'attività sessuale, generalmente intorno agli 11-12 anni.

Esiste una notevole manifestazione negli uomini associata a VHL: il cistoadenoma epididimale può verificarsi nel 50% degli uomini VHL. Allo stesso modo, le donne con VHL possono avere cistoadenomi del legamento largo vicino alle tube di Falloppio, la controparte embriologica dell'epididimo. Entrambi sono solitamente innocui, anche se possono a volte provocare dolore.

Per gli uomini

L'epididimo è un piccolo condotto avvolto su se stesso, che si trova sopra e dietro il testicolo, nello scroto, verso i vasi deferenti, il tubo che porta lo sperma dal testicolo alla ghiandola prostatica. L'epididimo è lungo quanto il testicolo, appiattito a forma di C contro un lato del testicolo. E' un complesso sistema tubulare che raccoglie lo sperma e lo immagazzina finché è necessario. E' come la spirale posta dietro il condizionatore, dove avviene la condensazione (vedi figura 6). Dopo essere stato immagazzinato nell'epididimo, lo sperma si muove attraverso il vaso deferente fino alla prostata, dove viene mescolato con il fluido seminale dalle vescichette seminali e passa attraverso la prostata nell'uretra durante l'eiaculazione.

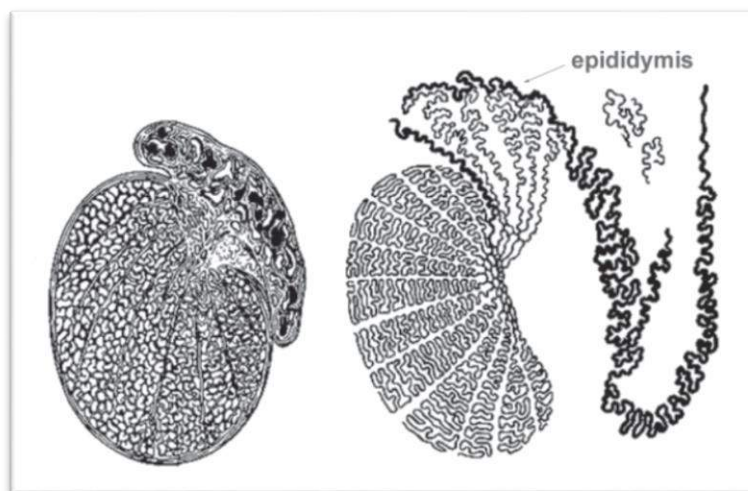


Figura 5: l'epididimo.

Sulla sinistra una sezione del testicolo e l'epididimo. Sulla destra, il sistema di tubuli del testicolo e l'epididimo (vedi freccia). *Illustrazione da Gerhard Spitzer, after Rauber-Kopsch, da Kahle et al., Color Atlas, 2:261.*

Un piccolo numero di cisti sono state riscontrate nell'epididimo di circa un quarto del uomini nella popolazione

generale. Isolate, le cisti non sono preoccupanti né degne di nota. Tuttavia un tipo specifico di cisti è significativo nel VHL. Un cistoadenoma è un tumore benigno con una o più cisti al suo interno, ed ha una maggiore densità rispetto ad una cisti semplice. Il cistoadenoma papillare dell'epididimo è raro nella popolazione generale. Nel VHL, queste cisti possono presentarsi in uno o entrambi i testicoli. Quando sono bilaterali, quasi sempre sono una diagnosi chiara di VHL. Variano da 1 a 5 centimetri. L'uomo può avvertire un "sassolino" nello scroto, ma generalmente non fanno male e non continuano a crescere.

Il cistoadenoma papillare dell'epididimo può insorgere durante l'adolescenza o più tardi nella vita. Non è inusuale che si verifichi negli uomini a quaranta anni. Le cisti possono essere rimosse se danno fastidio. La rimozione è molto simile ad un intervento di vasectomia e può portare all'impossibilità di convogliare lo sperma dal lato operato.

Queste cisti non interferiscono con la funzione sessuale. In molti casi l'unico "problema" associato ai cistoadenomi è semplicemente la noia di sapere che c'è. A seconda della posizione, il cistoadenoma potrebbe bloccare il passaggio del liquido seminale causando infertilità. Se il cistoadenoma è doloroso dovresti sicuramente farti visitare da un dottore, perché anche se raramente, possono infiammarsi ed rompersi.

In alcuni casi, possono causare atrofia dei vasi deferenti, che potrebbe determinare infertilità. Uomini che vogliono mantenere la loro capacità procreativa, potrebbero voler crioconservare il loro liquido seminale da adolescenti o a 20 anni per poterlo utilizzare in seguito.

Il modo migliore per controllare una cisti dell'epididimo è eseguire una autopalpazione del testicolo mensilmente, come raccomandato a tutti gli uomini. Il VHL non aumenta il rischio di cancro testicolare. L'autopalpazione ti aiuta a conoscere la misura e la forma del cistoadenoma epididimale, e ad essere certo che non ci siano rigonfiamenti o masse nei testicoli.

- Esegui l'autopalpazione subito dopo una doccia calda. La pelle dello scroto è rilassata e soffice.
- Impara a conoscere la misura, forma e peso normale dei tuoi testicoli.
- Usa entrambe le mani, gentilmente fai scorrere ogni testicolo tra le tue dita
- Identifica l'epididimo. E' una struttura cordoniforme posta sopra e dietro ogni testicolo. Questa struttura NON è una massa anormale, ma le cisti epididimali possono formarsi a questo livello. Nota la loro forma e misura, e tieni un appunto per confrontarli in futuro.
- Stai attento a piccole bozze sotto pelle, davanti o ai lati di ogni testicolo. Un rigonfiamento potrebbe ricordarti un chicco di riso crudo o un piccolo pisello.
- Chiedi al tuo medico in caso di qualsiasi rigonfiamento.

Se hai una massa o rigonfiamento non vuol dire necessariamente che hai un tumore al testicolo, ma devi essere controllato dal tuo medico.

Bibliografia:

Odrzywolski KJ, Mukhopadhyay S., "Papillary cystadenoma of the epididymis," *Arch Pathol Lab Med.* 2010 Apr;134(4):630-3. PMID: 20367315

Aydin H, Young RH, Ronnett BM, Epstein JI, "Clear cell papillary cystadenoma of the epididymis and mesosalpinx: immunohistochemical differentiation from metastatic clear cell renal cell carcinoma," *Am J Surg Pathol.* 2005 Apr;29(4):520-3. PMID: 15767808.

Ernesto Fugueroa, M.D., *How to Perform a Testicular Self-Examination*, kidshealth.org, Alfred I. DuPont Hospital, Wilmington, DE, and Jefferson Medical Center, Philadelphia

Per le donne

Un tumore corrispondente può formarsi nelle donne, chiamato Cistoadenoma Papillare annessiale di probabile origine mesonefrica. Un cistoadenoma è un tumore benigno, con una o più cisti all'interno, di densità maggiore rispetto ad una cisti semplice. Un cistoadenoma papillare del legamento largo è raro nella popolazione generale.

Il legamento largo è un foglietto di tessuto che copre l'utero, le tube di Falloppio e le ovaie (vedi Fig.7). Le cellule di questa struttura hanno la stessa origine dello sviluppo embrionale come l'epididimo nel maschio.

Cisti in questa area sono molto comuni nella popolazione generale. Tuttavia se una cisti "insolita" viene visualizzata nella zona del legamento largo o delle tube di Falloppio, un cistoadenoma associato al VHL dovrebbe essere considerato. Chiedi al tuo medico di eseguire una attenta diagnosi differenziale per prevenire un sovratrattamento di tumori benigni, dato che a volte vengono confusi con un tumore dell'ovaio.

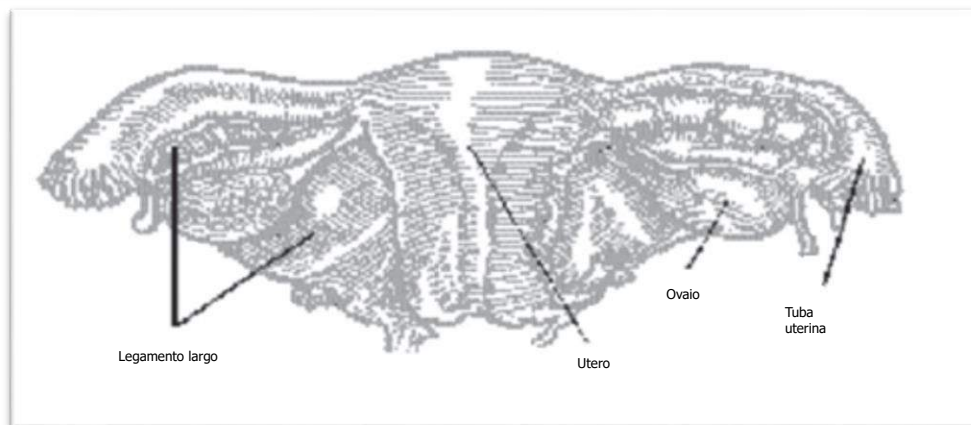


Figura 6: Il legamento largo è una larga area di tessuto posta sopra gli organi riproduttivi nella donna.

Il legamento largo sembra un drappo posto sopra entrambe le ovaie e le tube di Falloppio, connettendo queste strutture con l'utero. Alcuni cistoadenomi che si verificano nel VHL, si troveranno sul tessuto adiacente al legamento largo, a volte al di sotto di questo. Queste sono chiamati cistoadenomi papillari annessiali di probabile origine mesonefrica. *Illustrazione di Frank James.*

Vi preghiamo di riferire casi di tumore del legamento largo o delle tube di Falloppio al database di ricerca del VHL Family Alliance per aiutarci ad ampliare le nostre conoscenze su questa condizione. Finché non si saprà di più su questo tumore VHL associato, gli anatomopatologi potrebbero chiamare questi tumori con un altro nome come "tumore papillare a basso potenziale di malignità".

Ancora non ci sono raccomandazioni definitive riguardo alla pillola anticoncezionale. Dato che ci sono recettori per il progesterone sui tumori VHL, il gruppo di studio VHL francese raccomanda di scegliere pillole con bassi livelli di progesterone.

Bibliografia:

James, G. P., *Hastening the Road to Diagnosis: the Role of the Broad Ligament Cystadenoma in Early Detection of VHL*. VHL Family Forum, 1998, www.vhl.org/newsletter/vhl1998/98ccapmo.php or search for "James and APMO"

Janovski NA, Bozzetti LP, "Serous Papillary Cystadenoma arising in Paramesonephric rest of the mesosalpinx," *Obstet Gynecol*. 1963 Nov; 22:684-7.

Zanotelli DB, Bruder E, Wight E, Troeger C., "Bilateral papillary cystadenoma of the mesosalpinx: a rare manifestation of von Hippel-Lindau disease," *Arch Gynecol Obstet*. 2010 Sep;282(3):343-6. Epub 2010 Feb 16. PMID 20157715

Gravidanza e VHL

Donne con VHL dovrebbero prendere speciali precauzioni quando considerano una gravidanza. La ricerca del gruppo di studio VHL francese indica che la gravidanza potrebbe promuovere una ulteriore crescita tumorale, in particolare nell'occhio, cervello e midollo spinale. Come minimo la gravidanza non arresta la crescita tumorale, ed inoltre gli anni fertili di una donna sono anche il momento in cui i tumori crescono più velocemente. Tutti i cambiamenti nel tuo corpo durante la gravidanza potrebbero mascherare i segni ed i sintomi dei tumori, quindi è importante sapere cosa sta succedendo prima che inizino questi cambiamenti, e di monitorare i cambiamenti durante la gravidanza, compresa una risonanza magnetica senza contrasto dal 4 mese di gravidanza.

- Il volume del tuo sangue raddoppierà durante la gravidanza. Se hai un emangioblastoma cerebrale, del midollo spinale o della retina, questo aumento del flusso ematico potrebbe aumentare il tumore almeno per un periodo della gravidanza. Alcune donne riferiscono un peggioramento dei sintomi durante la gravidanza, seguito da un miglioramento dei sintomi dopo il parto. In alcuni casi l'aumento ha portato sintomi lievi o non esistenti a livello critico.
- Il peso del feto aggiungerà affaticamento alla tua colonna dorsale. A seconda di quali tumori sono presenti nel midollo spinale, questo stress aggiuntivo potrebbe determinare un peggioramento dei sintomi.
- I fluidi aumentati determineranno un aumentato impegno per i tuoi reni. Devi essere sicura che la tua funzione renale sia normale, cosicché i tuoi reni possano servire te ed il tuo bambino.
- Lo stress della gravidanza e del parto possono scatenare un feocromocitoma esistente (vedi prossima sessione, Pressione sanguigna, Emozioni e VHL). Devi essere sicura di essere controllata e ricontrollata per un feocromocitoma durante la gravidanza per evitare queste complicanze.

Se stai prendendo in considerazione una gravidanza, o se sei già incinta, fai un attento controllo per identificare qualsiasi tumore che potresti già avere. Discuti con il tuo dottore di cosa potrebbe accadere se questi tumori dovessero crescere in gravidanza. Dato che è preferibile non usare esami che utilizzino radiazioni mentre sei incinta per paura di danneggiare il bambino, è meglio fare gli esami prima e sapere che fattori di rischio hai. Si spera che i tumori non cresceranno, ma se dovessero crescere, ci sono alcuni aspetti che dovresti discutere con il tuo ginecologo o altri specialisti:

- Quali sintomi dovrei controllare?
- Le conseguenze potrebbero avere un serio impatto sulla tua salute?
- Cosa potrebbe accadere al feto?

In particolare esegui un esame per il feocromocitoma. E' particolarmente importante eseguire un esame per un feocromocitoma prima di pianificare una gravidanza, o appena sei incinta, ed in particolare prima del parto. Un feocromocitoma attivo può essere mortale per te ed il tuo bambino.

Discuti di questi fattori di rischio anche con il tuo partner prima di prendere la decisione. Questa è una decisione condivisa. Potresti voler rischiare, ma anche il tuo partner vuole mettersi a rischio? Discuterne prima della gravidanza è molto meglio che vivere con la rabbia, o il senso di colpa, che possono sorgere dall'incamminarsi ciecamente in una situazione rischiosa.

Se sei già incinta, dillo al tuo ginecologo e mettilo in collegamento con il tuo team medico. Stai attenta ai sintomi e

riferiscili al tuo medico. Il vomito e il mal di testa saranno maggiormente controllati rispetto alla maggior parte delle donne incinte, dato che potrebbero essere i segni di tumori del cervello o del midollo spinale. Non ignorarli o sottovalutarli in particolare se sono eccessivi o persistenti. Un po' di nausea mattutina è normale; la persistenza del vomito è variabile durante la gravidanza, dovresti essere controllata dal tuo team medico per verificare se ci sono motivi di preoccupazione. Non agitati; parlane con i tuoi dottori.

Si raccomanda di eseguire una risonanza magnetica- senza contrasto- dal 4 mese di gravidanza, in particolare se sai di avere dei tumori al cervello o al midollo spinale, per valutare qualsiasi cambiamento di queste lesioni.

Se hai una lesione a livello dell'occhio, del cervello o del midollo, dovresti considerare un taglio cesareo, per evitare che le spinte durante il travaglio possano aggravare queste lesioni. Circa 2-3 mesi dopo la nascita del bambino, dovresti sottoporli ad un altro controllo per valutare i cambiamenti del tuo stato di salute.

Bibliografia:

El-Sayed, Yasser, Pregnancy and VHL. VHL Family Forum, 2001, www.vhl.org/newsletter/vhl2001/01eapreg.htm

Lenders J, "Endocrine disorders in pregnancy: Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection," Eur J Endocrinol. 2011 Sep 2. PMID 21890650

Abadie C, Coupier I, Bringuier-Branchereau S, Mercier G, Deveaux S, Richard S. The role of pregnancy on hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease: a retrospective French study. 9th International Symposium on VHL, Rio de Janeiro (Brazil), 21-24 October 2010. Journal article in press.

Diagnosi Genetica Preimpianto

Con i miglioramenti dei test genetici, esiste una nuova tecnologia che le coppie potrebbero voler considerare per sapere se l'embrione presenta l'alterazione VHL. La fecondazione in vitro (IVF) viene eseguita in laboratorio. Due giorni dopo la fecondazione una singola cellula viene rimossa dall'embrione in sviluppo. La singola cellula viene inviata ad un laboratorio di genetica per essere analizzata. Di solito vengono analizzati campioni da almeno 4-8 embrioni in sviluppo; il risultato specifica quali di questi embrioni sono affetti dall'alterazione VHL e quali no. Un piccolo numero di embrioni non affetti può quindi essere impiantato nell'utero della donna e la gravidanza può proseguire normalmente. Gli embrioni non impiantati possono essere crioconservati per un uso successivo.

Per eseguire questo test ci vuole una grande organizzazione, dato che il test del DNA deve essere eseguito in un breve tempo. Prima dell'inizio della fecondazione, campioni di DNA di entrambi i genitori ed alcune volte anche da altri parenti stretti devono essere inviati al laboratorio di genetica, ed un test per analizzare lo status VHL dell'embrione deve essere preparato. Una volta che il test è pronto, il processo IVF può cominciare. Oggigiorno è possibile sviluppare un test genetico per la maggioranza delle mutazioni VHL, ma non per tutte.

Se vi interessa questa opzione, dovresti metterti in contatto con una clinica per l'infertilità certificata che offra IVF con l'opzione della diagnosi genetica preimpianto (PGD). Uomini che hanno precedentemente crioconservato il liquido seminale possono utilizzarlo per avere un figlio, con o senza PGD.

La fecondazione in vitro e PGD non è un processo privo di problematiche. Potrebbero occorrere diversi cicli prima di ottenere il risultato. Ci sono difficoltà e dispiaceri nel percorso. Nonostante questo, fino al 2012, ci sono 10 bambini sani

nati da coppie affette da VHL attraverso questa tecnologia. Donne con il VHL che scelgono questo percorso dovrebbero condividere queste informazioni ed esperienze così da poter raccogliere più informazioni in particolare riguardo le preoccupazioni sull'uso di iniezioni di ormoni necessarie al processo. Vi preghiamo di contattare la VHL Family Alliance per far riferimento al team internazionale che segue questi sforzi, per avere la loro richiesta di dati.

Alcuni articoli anonimi sono stati pubblicati nel Forum VHL Family descrivendo l'esperienza di alcune coppie con diverse scelte di maternità, incluso PGD. Vedi "scelta della gravidanza" su vhl.org.

Pressione sanguigna, Emozioni e VHL

Il VHL può essere associato con un tipo di tumore della ghiandola surrenale chiamato feocromocitoma. Le ghiandole surrenali misurano circa 3 x 2 x 2 cm e sono poste sopra ogni rene (vedi Figura 8). Questo tipo di tumore si presenta più frequentemente in alcune famiglie rispetto ad altre. Sono raramente maligni (3%) tra le persone con VHL. Diagnosticati precocemente non sono difficili da gestire, ma sono potenzialmente letali se non trattati, per il danno che possono causare al cuore ed a livello dei vasi, e per la pressione alta pericolosa che può presentarsi durante eventi stressanti come interventi chirurgici, incidenti o il parto.

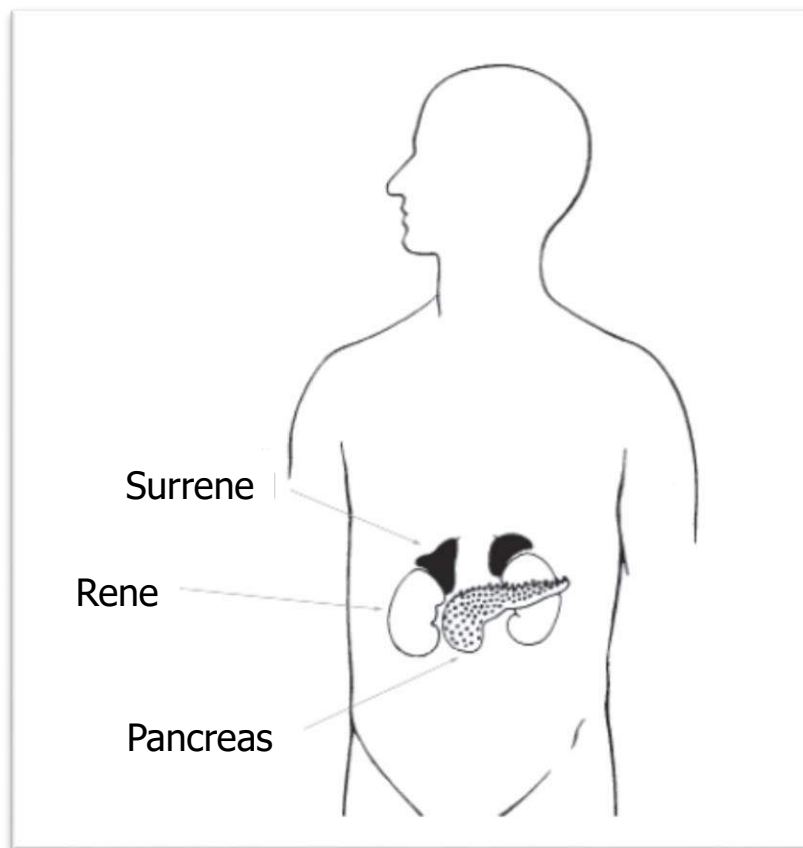


Figura 7: Reni, pancreas, e surreni.

La figura mostra le relative posizioni di questi organi. *Illustrazioni da Gerhard Spirzer, da Kahle et al. Color Atlas, 2:141.*

Il feocromocitoma produce i cosiddetti "ormoni dello stress" (adrenalina e noradrenalina) che il nostro corpo usa per ottenere velocità e forza durante un'emergenza. Il feocromocitoma secerne quantità eccessive di questi ormoni nel

circolo ematico. Il sintomo principale è generalmente la pressione alta, specialmente a picchi, che sovraccarica il cuore ed il sistema vascolare e può causare un infarto o un ictus. In alcuni pazienti la pressione può essere normale.

I pazienti potrebbero notare mal di testa, battiti cardiaci irregolari o rapidi, o attacchi di panico, paura, ansia o alcune volte rabbia. Potrebbero verificarsi sudorazioni abbondanti senza motivo. Alcune persone hanno vampate (di calore o di freddo). Potrebbero avere dolore addominale, o una perdita di peso inspiegata. Si raccomanda a tutte le persone con VHL di eseguire un controllo per il feocromocitoma.

Nuove ricerche indicano che tumori surrenalici sono 4 volte più comuni tra le persone con VHL rispetto a ciò che si pensava in passato. Anche in famiglie che non hanno avuto un feocromocitoma in precedenza, è comunque importante eseguire esami per la presenza di questo tumore. In una numerosa famiglia in Francia, dove non si erano verificati feocromocitomi per 3 generazioni, ci sono ora casi di feocromocitoma in due rami della famiglia (Richard, 2011). I test tradizionali su urine o sangue che misurano solo catecolamine sono inadeguati per diagnosticare la maggior parte dei feocromocitomi. Generalmente un test biochimico iniziale viene eseguito per misurare metanefrine nel sangue o nelle urine, e se informazioni aggiuntive sono necessarie, o se ci sono sintomi riferibili a feocromocitoma, ma il test ematico o urinario sono negativi, occorre utilizzare delle tecniche di imaging. E' importante eseguire un test per feocromocitoma prima di un intervento, una gravidanza o un parto. Se è presente un feocromocitoma, le complicanze possono essere evitate bloccando gli effetti degli ormoni dello stress con medicine, cominciando almeno 7-14 giorni prima della procedura. L'accuratezza del test su urine o sangue per l'attività del feocromocitoma sarà determinato in larga parte dalla tua cooperazione nel prepararti al test. Anche se non ti vengono fornite istruzioni, dovresti evitare fumo, alcool e caffeina almeno 4 ore prima del test.

Riferisci al tuo medico o al tecnico se stai assumendo antidepressivi o modulatori dell'umore. Potresti preparare una lista dei farmaci che assumi, discutere la lista con il medico prima del test e magari inviarla al laboratorio con il campione di sangue o urine per aiutare nell'interpretazione dei risultati. Le istruzioni possono variare da centro a centro, a volte per via dei diversi metodi di analisi. Segui le istruzioni attentamente per evitare risultati errati. Vedi "Prepararsi al test per il feocromocitoma" nella *sezione 5*.

Il feocromocitoma spesso causa sintomi che possono portare te o il tuo medico a pensare di avere un infarto o un ictus. Questo perché le sostanze prodotte dal feocromocitoma causano un sovraccarico del sistema cardiovascolare. Se vengono prescritti betabloccanti, spesso i sintomi peggiorano. Questa è una ulteriore indicazione ad eseguire lo screening per il feocromocitoma.

Il feocromocitoma può anche causare sintomi che potrebbero far pensare al tuo medico che tu abbia problemi psicologici. Spesso vengono consigliati farmaci o vengono autoprescritti. E' importante notare che tutti i farmaci possono interferire con un accurato test per il feocromocitoma.

Se possibile, il test per il feocromocitoma dovrebbe essere fatto PRIMA di cominciare una terapia. Se questo non è possibile, è molto importante includere tutti i farmaci che assumi- prescritti, da erboristeria, al banco e anche illegali- per avere un risultato accurato del test.

Questi farmaci possono interferire con i risultati, a seconda dei metodi usati nel laboratorio. Segui le raccomandazioni riguardo i farmaci che ti mostra il tuo medico o il laboratorio. Vedi "Prepararsi al test per Feocromocitoma" nella *sezione 5*.

Il test preferito per il feocromocitoma è il test "plasma-free metanefrina". Questo consiste nella misura in un campione

ematico sia della metanefrina, il metabolita dell'adrenalina, che della normetanefrina, il metabolita della noradrenalina. Lievemente meno accurata ma più facile da fare è la raccolta delle urine nelle 24 ore, analizzata per frazioni di metanefrina, normetanefrina e metanefrina.

Nel VHL è solamente necessario considerare elevazioni di normetanefrina. Nel plasma in un paziente adulto con VHL, un livello superiore a 112 pg/mL (0.61 nmol/L, il limite superiore del NIH) dovrebbe destare sospetti. Un valore maggiore di 400 pg/mL (2.2nmol/L) in un campione prelevato con il paziente sdraiato e rilassato (senza stress) e che non assume antidepressivi è immediatamente altamente sospetto (vicino al 100%) ed è doverosa una diagnosi di imaging.

Tra questi range la possibilità di un feocromocitoma sale con l'aumento dei livelli e test di follow up dovrebbero essere considerati. Se i test biochimici indicano la presenza di un feocromocitoma, ma non viene facilmente localizzato con la risonanza o la TAC, una MIBG o PET dovrebbe essere eseguita. Questi esami possono localizzare un feocromocitoma, anche se si trova al di fuori delle ghiandole surrenali. I feocromocitomi localizzati fuori dal surrene sono a volte chiamati paragangliomi. Possono formarsi ovunque nel sistema nervoso simpatico, intendendo cioè lungo una linea tracciata dall'inguine fino al lobo del tuo orecchio, su entrambi i lati del tuo corpo. Possono occorrere diversi test per diagnosticarli. Secondo ricerche del sistema nazionale degli Stati Uniti, diversi esami hanno diversi tassi di successo nel localizzare un feocromocitoma o un paraganglioma:

- ^{18}F -FDA PET è efficace nel 75–92%
- ^{18}F -FDOPA PET è efficace nel 67–93%
- ^{123}I -MIBG scan è efficace nel 67–86%
- ^{18}F -FDG PET è efficace nel 83–93%
- Octreoscan localizza meno del 50% di questi tumori.

La scelta di uno tra questi esami è spesso fatta in base alla disponibilità di una particolare tecnologia nel tuo centro. Tuttavia è importante notare che se l'esame scelto non trova un feocromocitoma, esiste ancora la possibilità che il feocromocitoma ci sia, ma non riesca ad essere diagnosticato da quell'esame in particolare. Devi cercare un secondo parere da un esperto di VHL.

Se è necessaria la terapia chirurgica, la cura standard in questi casi è la surrenectomia parziale. Studi hanno mostrato che mantenere una piccola quantità di corteccia del surrene, ti faciliterà dopo l'intervento e generalmente ti eviterà la terapia sostitutiva steroidea. Anche se hai un altro surrene sano, ricordati che potrebbe esserci un altro feocromocitoma nel futuro che potrebbe mettere a rischio la seconda ghiandola, quindi il tuo obiettivo dovrebbe essere mantenere una porzione di ogni ghiandola funzionante.

Negli ultimi anni la tecnica laparoscopica (key hole technique) viene utilizzata per trattare i feocromocitomi. La surrenectomia parziale laparoscopica è possibile nella maggior parte dei casi. Con questa tecnica vi sono meno rischi per infezioni, ed il recupero è molto più veloce. Potresti volere discutere delle seguenti referenze con il tuo dottore.

Prima dell'intervento ti prescriveranno dei bloccanti (alfa bloccanti a volte seguiti da beta bloccanti) per calmare gli effetti delle sostanze prodotte dal feocromocitoma, e permettere l'intervento con calma senza causare una crisi da feocromocitoma. I bloccanti ti renderanno stanco, ma sono di assoluta importanza. Potrebbero essere prescritti per più di due settimane prima del tuo intervento chirurgico. Vedi anche la *Sezione 5*.

Bibliografia:

- Asher, KP et al., *Robot-assisted laparoscopic partial adrenalectomy for pheochromocytoma: the National Cancer Institute technique*, *Eur Urol.* 2011 Jul; 60 (1):118-24. Epub 2011 Apr 9. PMID: 21507561
- Germain A et al., *Surgical management of adrenal tumors*, *J Visc Surg.* 2011 Sep; 148 (4):e250-61. Epub 2011 Aug 5. PMID: 21820984
- Kantorovich V, Eisenhofer G, Pacak K, *Pheochromocytoma: an endocrine stress mimicking disorder*, *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Dec;1148:462-8. PMID: 19120142
- Pacak K. G. Eisenhofer and J. Timmers. *Pheochromocytoma*. In J.L. Jameson and L.S. DeGroot, (eds) *Textbook of Endocrinology*. 6th edition. Elsevier Science Inc., Philadelphia, 2010.
- Stéphane Richard, *presentation at the 4th International Symposium on Pheochromocytoma, Paris 2011*
- Yousef HB, et al., *Laparoscopic vs open adrenalectomy: experience at King Faisal Specialist Hospital and Research Centre, Riyadh*, *Ann Saudi Med.* 2003 Jan-Mar; 23(1-2):36-8. PMID: 17146220

VHL nel rene

I reni sono organi di circa 12 cm di lunghezza nella cavità addominale, circa delle dimensioni di un pugno (vedi Figura 8).

Il VHL nei reni può causare cisti o tumori. E' comune per qualsiasi adulto nella popolazione generale avere una cisti renale occasionale. Le cisti VHL sono generalmente multiple, ma la presenza di una o più cisti non è di per sé un problema. E' possibile che i tumori che si formano nel rene siano carcinomi delle cellule renali (RCC) un tipo di tumore in passato conosciuto come iper nefroma.

Generalmente non ci sono specifici segni che aiutino a diagnosticare il problema precocemente. E' di assoluta importanza monitorare i tuoi reni ben prima che si verifichino segni o sintomi.

I reni continuano la loro funzione mentre avvengono questi cambiamenti strutturali, senza sintomi fisici e con esami delle urine normali.

Immaginalo come un neo che cresce sulla tua pelle, tranne che non puoi vederlo crescere. Quando è molto piccolo non dà motivo di allarme. Quando il neo comincia a crescere o cambia in modo sospetto, il tuo dottore ti raccomanderebbe di rimuoverlo. Allo stesso modo, quando un tumore renale viene diagnosticato quando è già abbastanza grande, o se cambia morfologia, o la misura, o il tasso di crescita diventa sospetto, il tuo team medico potrebbe suggerirti la rimozione.

Non tutti i tumori renali necessitano di rimozione immediata. In base a caratteristiche quali la densità, la misura, la forma, la localizzazione, verrà raccomandato o una secondo esame di imaging o la resezione chirurgica (la rimozione del tumore). Una volta diagnosticati, i tumori del rene VHL sono come i carcinomi renali a cellule chiare nella popolazione generale. La più grande differenza è che nel VHL abbiamo l'opportunità di diagnosticarli prima rispetto alla maggior parte delle persone che hanno un tumore renale sporadico.

Questo ci dà migliori opzioni per gestirli precocemente, mantenere il tuo rene funzionante ed evitare le peggiori conseguenze del cancro. Sapendo che persone con il VHL sono a rischio per tumori renali, questi possono essere diagnosticati in stadi molto precoci. Se aspetti che ci siano sintomi, il tumore sarà generalmente ad uno stadio più avanzato quando verrà diagnosticato. Esistono opzioni differenti sul momento corretto per operare, ma esiste un largo consenso su questo approccio generale. Nel VHL una persona con coinvolgimento renale, tipicamente ha una serie di tumori su entrambi i reni nel corso delle diverse decadi. Chiaramente non è possibile rimuovere ogni piccolo tumore,

perché significherebbe subire troppi interventi per una persona e specialmente per un piccolo organo. L'obiettivo è di mantenere la funzione renale del paziente per tutta la sua vita, minimizzando il numero di interventi chirurgici e allo stesso tempo rimuovere i tumori prima che metastatizzino e causino la crescita del cancro in altri organi. La parte difficile è decidere quando intervenire- non troppo presto e non troppo tardi.

L'obiettivo è di seguire la progressione delle cellule da innocue fino ad un punto successivo, ma prima che diventino capaci di disseminarsi. Se pensi ad un fiore, il dente di leone, comincia come un bocciolo, diventa un fiore giallo abbastanza carino, diventa bianco e un giorno i semi bianchi vengono portati dal vento pronti a seminare il prato. Se cogli i fiori gialli, i semi non sono maturi e non si disseminano. Le cellule devono maturare al punto che sappiano come innestarsi nel prato. Il trucco di vivere con i denti di leone è di coglierli mentre sono ancora gialli.

Esiste una transizione simile nei tumori. I ricercatori oncologi hanno identificato una serie di stadi distinti che le cellule attraversano prima che siano capaci di metastatizzare.

Sarebbe ideale se ci fosse qualche facile esame del sangue o urine- un biomarker- per controllare la progressione delle cellule. Non esiste un test così al momento, anche se c'è un grande sforzo della ricerca per trovarne uno. Nel frattempo, la ricerca clinica ha mostrato che la misura di un tumore solido è un segno relativamente grezzo ma abbastanza affidabile riguardo la sua progressione.

Generalmente non vengono eseguite biopsie in questi casi, dato che con la diagnosi di VHL, si è abbastanza certi di cosa la struttura conterrà. Ci saranno cellule cancerogene anche in tumori molto piccoli. La domanda è: quale è il loro livello di progressione? Questa domanda non troverà risposta accurata attraverso una biopsia.

Le cisti non sono generalmente considerate una causa sufficiente per un intervento. Ci sarà un piccolo impianto di un tumore nella parete della cisti, sarà quindi importante controllare la misura del tumore, non della cisti.

L'unanimità dell'incontro di Freiburg (Germania 1994) suggeriva di consigliare un intervento solo quando il tumore maggiore superava i 3 cm. Questa raccomandazione è stata verificata da uno studio multicentrico condotto dal Dr Andrew Novick (Steinbach, 1995). Tutti i gruppi di studio VHL nel mondo concorrono a formare queste linee guida. Dopo quasi 20 anni di esperienza nell'uso di queste linee guida, esistono solo 3 casi di metastasi riportati da tumori minori di 4 cm, ma uguali o maggiori di 3 cm.

Nel controllare i tuoi reni, il tuo team medico sta valutando se hai delle cisti o tumori solidi. Dovrai eseguire esami come una risonanza magnetica (RMI) o una tomografia computerizzata (TAC). I dottori vedranno la densità dei tessuti, la posizione dei tumori, la loro misura ed il tasso di crescita. La risonanza è spesso preferita, perché non utilizza radiazioni. E' importante che tu capisca più dettagli che puoi dei risultati medici di cui il tuo team medico si preoccupa, così che tu possa partecipare nella decisione del giusto timing e trattamento. Non essere timido e valuta un secondo parere. La distinzione tra cisti e tumore può essere discutibile a seconda della chiarezza dell'immagine e dall'esperienza del radiologo che visualizza i tumori VHL.

Anche tra esperti ci possono essere differenze di opinione. Questa è un'area dove la prospettiva di uno o più medici con esperienza significativa di VHL può fare un mondo di differenza.

I CD possono essere facilmente inviati ad un consulente lontano, anche in un altro paese.

Contatta la VHL Family Alliance per avere assistenza nel localizzare un esperto che possa aiutarti.

La decisione riguardo quando operare e l'estensione della procedura deve essere presa da tutto il team, incluso il

paziente, con la piena condivisione di tutte le informazioni. Tutti i punti di vista, la localizzazione del tumore, lo stato delle forze e la salute del paziente, ed anche il possibile desiderio del paziente di essere libero dal tumore, giocano un ruolo.

Nei casi in cui l'unico rene residuo debba essere rimosso, i pazienti VHL sono buoni candidati per il trapianto di rene. (Vedi Goldfarb, 1997) I tumori VHL crescono da anomalie nelle cellule del rene stesso. Dato che il nuovo rene ha la struttura genetica del donatore e due copie sane del gene VHL, non è a rischio per i tumori VHL. Si è visto che l'immunosoppressione per il trapianto non aumenta la crescita degli altri tumori VHL.

Bibliografia:

- Duffey, B. G., Choyke, P. L., Glenn, G., Grubb, R. L., Venzon, D., Linehan, W. M., and Walther, M. M. *The Relationship Between Renal Tumor Size and Metastases in Patients with von Hippel-Lindau Disease.* *J Urol*, 172: 63-65, 2004. PMID: 15201738
- Goldfarb DA et al., "Results of renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease," *Transplantation*, 1997 Dec 27;64(12):1726-9. PMID: 9422410
- Matin SF et al., "Patterns of intervention for renal lesions in von Hippel-Lindau disease," *BJU Int.* 2008 Sep; 102(8):940-5. Epub 2008 May 15. PMID: 18485044
- Joly D., Méjean A, Corréas JM, Timsit MO, Verkarre V, Deveaux S, Landais P, Grünfeld JP, Richard S. *Progress in nephron-sparing therapy of renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease.* *J Urol.*, 2011, 185:2056-60. PMID: 21496837
- Shuch B, et al., "Repeat partial nephrectomy: surgical, functional, and oncological outcomes," *Curr Opin..Urol.* 2011 Sep; 21(5):368-75. doi: 10.1097/MOU.0b013e32834964ea. PMID: 21788903

VHL nel Pancreas

Il pancreas è un organo che si estende da sinistra a destra nell'addome superiore, adagiato direttamente dietro lo stomaco ed il piccolo intestino (vedi Figura 8). Consiste in due parti ghiandolari: una produce secrezioni essenziali per la digestione, che passa nel dotto pancreatico con la bile prodotta dal fegato nella parte superiore del tratto digestivo. L'altra parte è formata dalle isole dove si formano gli ormoni quali l'insulina. L'insulina è l'ormone che regola i livelli di zucchero nel sangue. Le lesioni pancreatiche sono generalmente considerate essere le meno sintomatiche tra le lesioni della malattia di Von Hippel-Lindau. Le famiglie riferiscono di un certo numero di sintomi subdoli, che potrebbero essere causati da cisti pancreatiche.

Tre tipi di lesioni possono essere comunemente riscontrate nel pancreas:

- cisti
- adenoma sieroso microcistico o "cistoadenoma"
- tumori delle isole pancreatiche, o tumore neuroendocrino pancreatico (NET)

Cisti pancreatiche possono essere riscontrate in un grande numero di persone con il VHL, con grandi variazioni tra le famiglie. Circa il 75% delle persone con VHL svilupperà una cisti pancreatica. Molte cisti, anche di grandi dimensioni, possono essere presenti senza causare sintomi, nel qual caso nessun trattamento è necessario. In alcuni casi, cisti aumentate di volume, potrebbero premere contro lo stomaco determinando fastidi. Il drenaggio chirurgico di una grossa cisti può portare sollievo.

Circa il 12% delle persone con VHL potrebbe sviluppare uno dei due tipi di tumore nel pancreas. Gli adenomi

microcistici, tumori benigni sono i più comuni. Generalmente non devono essere rimossi a meno che non causino l'ostruzione al normale flusso di fluidi ed enzimi che non possono essere altrimenti risolti. A seconda delle dimensioni, tipo e localizzazione, le cisti ed i tumori VHL del pancreas possono causare problemi funzionali e strutturali. Il tuo team medico potrebbe richiedere ulteriori esami per diagnosticare un'anormale funzione ormonale. Il lavoro del pancreas è di creare ormoni ed enzimi che sono importanti per la digestione del cibo che mangiamo, rendendo i nutrienti del cibo assimilabile dalle cellule.

Le cisti ed i tumori potrebbero bloccare uno o più dotti che portano fluidi essenziali dal pancreas al tratto digerente, causando diarrea, stipsi, feci steatosiche ed altri disturbi gastroenterici, e calo ponderale.

Il blocco dell'apporto di insulina può causare problemi digestivi o diabete. Fortunatamente, esistono dei sostituti che possono essere presi per bocca o con un'iniezione. Potrebbero doverti prescrivere insulina o enzimi digestivi per mantenerti in salute.

Calcolare quanto di quale enzima tu necessiti e a che orari non è facile.

Un gastroenterologo o naturopata che abbia familiarità con l'insufficienza pancreatica e le alterazioni dell'equilibrio digestivo, ti può aiutare ad acquisire il giusto equilibrio per migliorare la tua qualità di vita.

Se le lesioni ostruiscono i dotti biliari, potrebbero comparire ittero, dolore, infiammazione o infezioni. L'ittero si ha quando la pelle e le urine diventano gialle e le feci diventano abbastanza pallide. Il dolore è il segnale del tuo corpo per dirti che c'è qualcosa che non va e che necessita attenzione; cerca aiuto medico immediatamente, dato che la pancreatite è una condizione seria che necessita di attenzione medica.

L'aspetto pancreatico che desta più preoccupazione è rappresentato dai tumori solidi, non le cisti, che si formano dalle insule del pancreas, che potrebbero essere tumori neuroendocrini (Pancreatic NET). Possono causare l'ostruzione dei dotti biliari e possono anche metastatizzare al fegato o alle ossa.

Alcuni "tumori solidi" si rivelano essere adenomi microcistici, aree a nido d'ape di piccole cisti, che sembrano solide all'ecografia ma in effetti non sono un problema.

Una attenta valutazione dei NET pancreatici è importante, dato che sarebbe importante non operare il pancreas a meno che non sia necessario. I NET pancreatici non sono funzionanti nel VHL, ossia non emettono ormoni, quindi i test biochimici non aiutano nella diagnosi.

Uno studio durato 12 anni dell'Istituto Nazionale di Salute degli Stati Uniti del Dr. Steven Lubutti (vedi Blansfield, 2007) ha individuato tre variabili importanti nel decidere se è necessario un intervento: misura, comportamento e la natura dell'alterazione del DNA.

La misura è tradizionalmente stato il nostro indicatore principale, e continua ad essere importante. Qualsiasi tumore solido (NET pancreatico) maggiore di 2 cm deve essere preso molto seriamente.

- Il DNA: è stata riscontrata una alta correlazione tra NET pancreatici pericolosi tra le persone che hanno una alterazione dell'esone 3 del gene VHL. Il gene VHL ha 3 parti distinte, chiamate esoni. Ogni famiglia ha una mutazione particolare, come un'errata ortografia di una parola nel libretto di istruzioni che produce la proteina VHL. Questa mutazione familiare è passata intatta da genitori a figli, così ogni membro della famiglia ha la stessa alterazione nel loro gene VHL. Le persone con la mutazione nell'esone 3 sembrano avere un tipo più aggressivo di tumore pancreatico.
- Comportamento: sono stati ricercati i segni del comportamento aggressivo. Per misurare l'aggressività, hanno

considerato una serie di immagini ed è stata paragonata la misura del tumore maggiore in ognuna di queste scansioni, quindi è stato calcolato il tasso di crescita o tasso di raddoppiamento. Se il tumore raddoppiava la misura in meno di 500 giorni, lo si riteneva a rischio. Se impiegava più di 500 giorni per raddoppiare, era considerato a rischio più moderato.

- La misura: in passato, le raccomandazioni riguardo quando operare erano interamente basate sulla misura. Ora con l'aggiunta di queste nuove misure, Libutti ha suddiviso i tumori in 3 categorie-basso rischio tumori che possono essere controllati ogni 2-3 anni; medio rischio- tumori che dovrebbero essere controllati più frequentemente; ed alto rischio tumori che dovrebbero essere valutati per la chirurgia (vedi tabella 1).

Alto rischio - valutare intervento chirurgico	Rischio intermedio - controlli fino a modifica dei criteri	Basso rischio - follow up ogni 2-3 anni
Misura > 3 cm Mutazione dell'esone 3 Velocità di raddoppiamento < 500 giorni	Misura 2-3 cm Mutazione dell'esone 1 o 2	Misura < 2 cm Mutazione dell'esone 1 o 2

Tabella 1: Valutazione del livello di rischio dei tumori pancreatici neuroendocrini.

Fonte: "Analisi clinica, genetica e radiografica di 108 pazienti con la malattia di Von Hippel-Lindau (VHL) manifestata con tumori neuroendocrini del pancreas (PNETs)." da Blansfield JA, Libutti SK, et al., *Surgery*. 2007 Dec;142(6):814-8; discussione 818.e1-2.



Figura 8: Il tarassaco dimostra che le cellule devono maturare fino ad un certo punto prima che riescano a formare semi e possano piantare tumori in altri posti. Noi dobbiamo estirparli tutti, ma è importante estirparli quando sono gialli. Per gestire il VHL, tu ed il tuo team medico lavorerete per trovare il giusto equilibrio tra evitare che il tumore metastatizzi e mantenere gli organi sani.

Bibliografia:

Blansfield JA, , Choyke L, Morita SY, Choyke PL, Pingpank JF, Alexander HR, Seidel G, Shutack Y, Yuldasheva N, Eugeni M, Bartlett DL, Glenn GM, Middleton L, Linehan WM, and Libutti SK. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). *Surgery*. 2007 Dec;142(6):814-8;

discussion 818.e1-2. PMID: 18063061

Corcos O, Couvelard A, Giraud S, Vullierme MP, O'Toole D, Rebours V, Stievenart JL, Penfornis A, Niccoli-Sire P, Baudin E, Sauvanet A, Lévy P, Ruszniewski P, Richard S, Hammel P. Endocrine pancreatic tumors in von Hippel-Lindau disease: clinical, histological and genetic features. Pancreas, 2008. 37:85-93. PMID: 18580449

Hammel P, Vilgrain V, Terris B, Penfornis A, Sauvanet A, Corréas JM, Chauveau D, Balian A, Beigelman C, O'Toole D, Mernardes P, Ruszniewski P, Richard S. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease: prevalence, course and impact in the management of patients. Gastroenterology 2000, 119: 1087-1095. PMID: 11040195



Sezione 3:

Diagnosi, Trattamento e Ricerca

Diagnosi e trattamento

Il tuo team medico ti consiglierà sui migliori test diagnostici in uso, ed i migliori trattamenti per il coinvolgimento VHL mostrato dal tuo screening. Ci sono molti trattamenti molto efficaci, ed altri sono in corso di sperimentazione.

In aggiunta alla visita dal tuo dottore, la valutazione di aree sospette probabilmente comprenderà una combinazione di risonanza magnetica, TAC, ecografia ed angiografia. L'obiettivo è ottenere una immagine diagnostica sia dei tuoi vasi sanguigni che dei tessuti molli del tuo organismo.

Questo potrebbe implicare iniettare mezzi di contrasto nel tuo flusso ematico per aiutare i dottori a vedere meglio i tuoi vasi sanguigni. Molte tecniche sono usate per determinare la densità dei tessuti che vengono esaminati, questo aiuta il tuo team medico a distinguere se si tratta di tessuto normale, cisti o tumore.

La tomografia ad emissione di positroni (PET) può essere usata per valutare il livello di attività di alcuni tipi di tumore.

Il trattamento generalmente implica un tipo di chirurgia per rimuovere tumori potenzialmente maligni prima che diventino dannosi per altri tessuti. La valutazione di alternative alla chirurgia è sempre questione di scegliere il male minore. La chirurgia ha sempre un certo livello di rischio, ma tenere degli angiomi o tumori implica sempre un rischio. Le scoperte portano ad alternative alla chirurgia che sono meno invasive, ma la novità non sempre è necessariamente la scelta migliore. Dovresti discutere i rischi relativi con il tuo team medico.

Perfino la lista di rischi che l'anestesista legge prima dell'intervento possono sembrare spaventosi. Alcune volte sarebbe utile chiedere al medico: "che probabilità ho che una di queste cose mi possa accadere?" Scoprire che stanno leggendo una lista di cose che se sommate arriva a meno del 4% rispetto ad un livello di rischio del 50%, aiuta a mettere le cose in prospettiva. Ognuno di noi deve esaminare i rischi e benefici relativi in un consulto riguardo ad un intervento chirurgico con il team medico.

Ricerca Genetica e VHL

Il DNA (acido desossiribonucleico) è la base biochimica della vita e dell'eredità. La totalità delle caratteristiche di un individuo sono scritte nel DNA in un tipo di codice. Il DNA è assemblato in microscopiche strutture chiamate cromosomi. Nella specie umana ci sono 46 cromosomi, 23 dalla madre e 23 dal padre. Ci sono 22 autosomi, numerati da 1 a 22, di cui ogni persona ha un paio (2 copie del cromosoma 1, 2 del cromosoma 2, ecc) ed un paio di cromosomi sessuali, XX per le femmine e XY per i maschi. Su ogni cromosoma vi sono dei geni che contengono le specifiche informazioni necessarie per la produzione di proteine. Ogni gene ha due copie, una ereditata dal padre e una ereditata dalla madre. La condizione chiamata VHL è causata da un gene dominante, dato che una singola copia alterata del gene VHL causerà questa condizione.

Il VHL può verificarsi sia negli uomini che nelle donne. Ogni figlio di una persona VHL ha il 50% di rischio di ereditare la copia alterata del gene.

Il gene VHL è collocato sul braccio corto del cromosoma 3 sul sito chiamato 3p25-p26 (vedi Figura 10).



Figura 9: Localizzazione del gene VHL.

Il gene VHL si trova nella regione 3p25-p26, vicino all'apice del braccio corto del cromosoma 3. *Illustrazione da Karen Barnes, Stansbury Ronsaville Wood, Inc., for Howard Hughes Medical Institute, pubblicato su Blazing a Genetic Trail, 1991*

Un team internazionale di scienziati ha identificato la struttura precisa di questo gene nel 1993. Alterazioni nella normale struttura di questo gene determina la condizione chiamata VHL.

Il gene VHL codifica la formula per una proteina la cui funzione sembra estremamente importante nel fondamentale processo chiamato "trascrizione" che permette al DNA di essere trasformato in una molecola più semplice, l'RNA, che è utilizzata per creare la proteina.

Il gene VHL normale agisce come un "gene oncosoppressore", la cui funzione normale è di sopprimere la formazione di tumori. Perché si formi un tumore, entrambe le copie del gene VHL (sia quella del padre che quella dalla madre) devono essere inattivate. Nell'individuo che non ha la alterazione ereditaria del gene VHL è necessario che ciascuna di queste due copie normali del gene VHL vengano sottoposte a qualche cambio che inattivi la proteina VHL e permetta la formazione del tumore. Questo potrebbe impiegare qualche tempo, e che multipli danni colpiscano i geni della cellula, prima che si formi il tumore. Questo spiega perché quando questi tumori si verificano nella popolazione generale, sono generalmente un evento in un singolo organo, e l'età media dei sviluppo di tumore renale sintomatico nella popolazione generale è di 62 anni.

La mutazione o inattivazione del gene VHL è stato riscontrato nel 90% dei tumori renali a cellule chiare riscontrati nella popolazione generale studiata dall'Istituto Nazionale del Cancro degli Stati Uniti (Linehan, Nat Rev Urol, 2010).

Questo dimostra l'importanza di questo gene e della proteina che codifica in ogni essere umano. Nel caso di persone che hanno ereditato una copia del gene che non lavora correttamente dall'inizio, è sufficiente inattivare la copia rimanente perché si formi il tumore.

Quindi è molto più facile che questo accada, il che significa che i tumori si svilupperanno più spesso, ad età più precoce ed in più organi rispetto a persone della popolazione generale. Senza una azione preventiva, l'età media di inizio di tumore renale sintomatico nelle persone VHL è di 42 anni (vedi Figura 11).

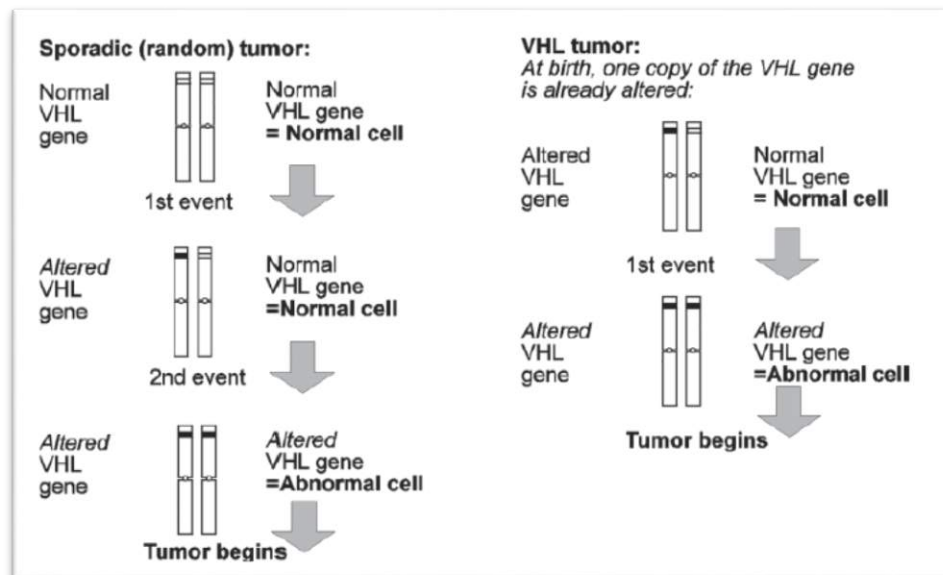


Figura 10: Sentiero di sviluppo di un tumore.

Il gene VHL agisce come un gene oncosoppressore. Perché un tumore si sviluppi, entrambe le copie del gene VHL (una ereditata dal padre e una ereditata dalla madre) devono essere alterati e quindi inattivati. Nelle persone con VHL, una di queste copie è già inattiva, e solo uno step aggiuntivo è sufficiente perché si sviluppi un tumore. *Illustrazioni da S. Richard and the French VHL.*

Queste alterazioni (o “mutazioni”) del gene VHL possono ora essere identificate nella maggior parte delle persone VHL. L’alterazione è sempre la stessa tra i membri di una stessa famiglia. Al contrario la precisa alterazione del gene sarà differente da una famiglia VHL rispetto ad un’altra.

Più di 1548 mutazioni individuali sono già state descritte nella letteratura medica (Giles et al., Human Mutat, 2010). Esiste una significativa correlazione tra certi tipi di mutazione e la possibilità di sviluppare un feocromocitoma e l’aggressività dei NET pancreatici.

I ricercatori stanno studiando altre specifiche mutazioni che potrebbero essere responsabili dei diversi aspetti del VHL. Nella maggior parte dei casi, le alterazioni del gene VHL sono avvenute molto tempo fa, e la mutazione originale è stata tramandata attraverso diverse generazioni in una famiglia. Il VHL nella Famiglia della Foresta Nera in Germania e Pennsylvania è stata documentata già dai primi del 1600.

Esistono però persone, circa il 20%, che sono le prime nella loro famiglia ad avere una alterazione del gene VHL. Entrambi i genitori non sono affetti e queste persone sono un caso di VHL “de novo”, per la prima volta.

Questa “nuova mutazione” è causata dal cambio nel gene di uno spermatozoo derivante dal padre o in una cellula uovo dalla madre, o nel processo di replicazione del gene in uno dei primi stadi della divisione dell’embrione. Questa alterazione del gene VHL può quindi essere passata ai futuri figli della persona affetta, e sarà quindi necessario uno screening medico anche per questi bambini. Non esistono ancora delle statistiche affidabili sul tasso di nuove mutazioni VHL.

Progressi verso una cura

Oggi è possibile eseguire un test speciale nella maggior parte delle famiglie per determinare chi è portatore del gene alterato VHL e chi no. Se non hai il gene VHL alterato, non puoi passarlo ai tuoi figli, e non devi fare ulteriori test di screening. Le persone che non portano il gene possono essere rassicurate ed evitare ulteriori preoccupazioni ed esami. I

metodi di esame del DNA stanno diventando meno costosi e più accurati, e possono trovare l'alterazione del gene VHL nella maggior parte delle famiglie (vedi sezione 6, Fare un test del DNA).

Con l'identificazione del gene, c'è anche maggiori speranza di cura, o almeno di una migliore gestione del VHL.

Già nel 2012, grandi sforzi sono stati fatti nel migliorare la diagnosi ed il trattamento del VHL. Gli scienziati e le case farmaceutiche stanno lavorando per trovare un farmaco che restringa la crescita del tumore.

Non appena i farmaci sono disponibili per trials clinici, annunci vengono postati sul VHL Family Forum e sul sito <http://vhl.org>.

“L'identificazione dei geni oncosoppressori, la cui perdita di funzione porta ad una predisposizione al cancro è diventata il fulcro dei nostri tentativi di capire la carcinogenesi umana”.

—Dr. Richard Klausner, then Chief, U.S. National Cancer Institute, 1995

Se i tumori VHL potessero essere mantenuti in piccole dimensioni o ridotti di dimensioni, si potrebbe minimizzare la quantità di interventi chirurgici necessari. Nel frattempo la nostra miglior difesa è la diagnosi precoce ed il trattamento appropriato. A stretto raggio, il sapere e la comunanza con il tuo team medico sono la tua miglior difesa.

Ricordati che gli incredibili miglioramenti sulla sopravvivenza del tumore della prostata e della mammella sono stati fatti senza un farmaco che curi- i più importanti progressi sono stati la diagnosi precoce ed il miglior trattamento.

Lo stesso può essere detto per il VHL. Nuove ricerche inoltre mostrano che il gene VHL gioca un ruolo nel sistema di segnalazione che dice alla cellula quanto ossigeno è a disposizione. Quando manca la proteina VHL, la cellula crede- anche se non è vero- di essere a corto di ossigeno. Il suo meccanismo di percezione dell'ossigeno è rotto. La cellula manda segnali di sofferenza ai tessuti circostanti: “Aiuto! Ho bisogno di più ossigeno!” Attorno i vasi rispondono costruendo capillari attorno alla cellula carente per portare più sangue e più ossigeno. Questa risposta crea una massa di capillari

Per questo i tumori VHL sembrano essere la rottura di una normale risposta autoprotettiva.

Mentre capiamo meglio la funzione della proteina VHL normale, abbiamo maggiori possibilità di trovare una terapia che correggerà o sostituirà quella funzione e che fermi la crescita dei tumori.

Nel 1993 quando il gene VHL è stato scoperto, la migliore descrizione che avevamo era questa (vedi figura 12).



Figura 11: Scatola nera.

Tutto ciò che sapevamo nel 1993 era che la proteina VHL era essenziale per l'esistenza e la salute della cellula. Quando questa proteina mancava, la sua abilità di regolare la crescita e la replicazione era compromessa e la crescita cellulare era fuori controllo.

Un passo alla volta, gli scienziati hanno scoperto sempre di più sulla funzione della proteina VHL (pVHL) nella cellula, ed hanno trovato più “target per i farmaci” o posti dove il farmaco potrebbe essere utilizzato per cambiare l'outcome. Tra le sue funzioni, pVHL si combina con altre proteine nella cellula (vedi figure 13 e 14).

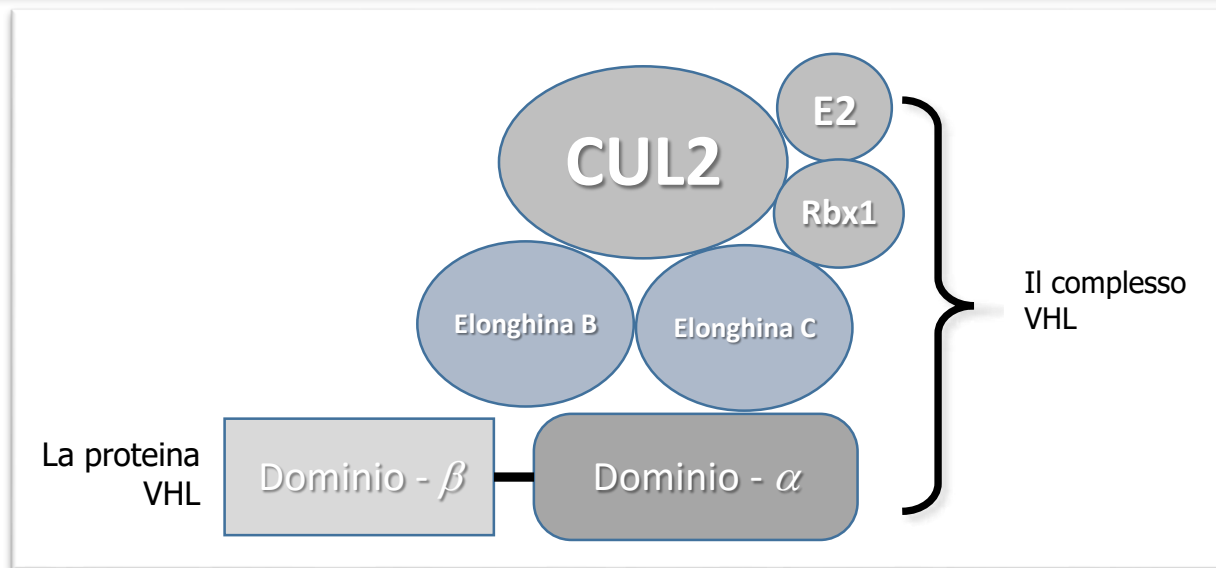


Figura 12: Il complesso VHL.

La proteina VHL (pVHL) si combina con l'Elonghina B e C e CUL2 per formare un complesso, che lavora come una macchina per connettere altre proteine alla cellula e le segna per la degradazione ed eliminazione, una specie di macchina pulitrice o tasto "off" che ferma i processi. In questo modo aiuta a controllare i livelli di almeno 17 altre proteine nella cellula. Quando questa funzione "di spegnimento" non lavora correttamente, alcuni compartimenti sono in sovraccarico e il processo di crescita cellulare e duplicazione va fuori controllo, risultando in un tumore o in altre malfunzionamenti.

I domini alfa e beta marcati sono connettori essenziali perchè la pVHL si attacchi a questi complessi. Se la mutazione del VHL è uno di questi connettori, il connettore non si lega correttamente.

Fonte: U.S. National Cancer Institute, *Science*, 269:1995, PNAS, 94:1997.

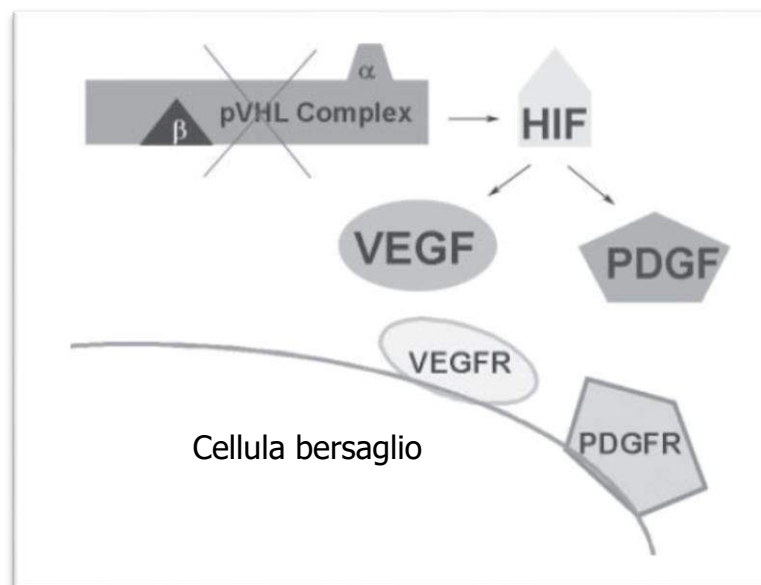


Figura 13: Sentieri nella cellula.

Se il complesso pVHL non funziona correttamente i livelli di Hypoxia Inducibile Factor (HIF) aumentano, determinando la iperproduzione di Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) e Platelet-derived Growth Factor (PDGF) ed altri. Queste proteine mandano segnali alle cellule bersaglio per stimolare la crescita e la riproduzione della cellula. Questi segnali sono ricevuti dai corrispondenti recettori (come VEGFR e PDGFR nella figura). Per fermare il passaggio del segnale, dei farmaci potrebbero cercare di fermare il segnale, intrappolarlo mentre passa, o bloccare il recettore. *Fonte:* W. G. Kaelin Jr., Dana-Farber Cancer Research Institute. *Clin Cancer Res.* 2004 Sep 15;10 (18 Pt 2):6290S-5S.

A seconda di dove avviene la alterazione genetica, la sua capacità di formare connessioni con queste altre proteine può

essere limitata. Abbiamo imparato molto su queste differenze studiando la relazione tra genotipo (dove avviene l'alterazione nel gene) ed il fenotipo (l'insieme dei sintomi delle persone affette).

I ricercatori hanno identificato 4 categorie del VHL, che potrebbero essere utili nel predire il rischio relativo di una famiglia per certe manifestazioni del VHL. Queste categorie non sono assolute; continuiamo a raccomandare lo screening per tutti gli aspetti del VHL, anche se la frequenza degli esami potrebbe variare a seconda dei risultati del test del DNA (vedi tabella 2). Con il passare del tempo e con l'aumento del corso della vita delle persone con VHL, si possono manifestare tumori VHL in famiglie dove non si sono mai verificati casi prima. Una famiglia in Francia con più di 50 membri in 4 generazioni non ha mai presentato un feocromocitoma, e si pensava che fosse una famiglia di Tipo 1. Recentemente si sono verificati due casi di feocromocitoma in due rami di quella famiglia. Allo stesso modo, membri di famiglie che pensavano di essere un tipo 2A, intorno ai 50 anni hanno sviluppato tumori renali. Queste classificazioni sono utili per i ricercatori, ma al momento hanno una utilità limitata nella clinica.

	Caratteristiche cliniche
Tipo 1	Emangioblastomi della retina Emangioblastomi del SNC Carcinoma renale Tumori pancreatici e cisti
Tipo 2A	Feocromocitomi Emangioblastomi della retina Emangioblastomi del SNC
Tipo 2B	Feocromocitomi Emangioblastomi della retina Emangioblastomi del SNC Carcinoma renale Tumori pancreatici e cisti
Tipo 2C	Feocromocitoma isolato
* I tumori del sacco endolinfatico, i cistoadenomi dell'epididimo e del legamento largo non sono stati assegnati ad uno specifico tipo di malattia di Von Hippel Lindau	

Tabella 2: La classificazione genotipo/fenotipo nelle famiglie con la malattia di von Hippel-Lindau disease*. *Fonte: Lancet 2003; 361:2062.*

Molto è stato imparato sulla pVHL dallo studio di altre patologie nella stessa area generica, come ad esempio molti errori genetici possono portare alla formazione di un feocromocitoma o di un tumore renale (vedi figura 15). In effetti, il corpo è un elegante sistema di sensori, controlli e sistemi di backup. Viene fornito più di un sentiero per assicurare che le funzioni essenziali siano portate a termine correttamente. Il VHL potrebbe essere un sentiero, ma frequentemente ci sono un secondo ed un terzo sentiero che serve da backup.

Ci sono stati trial limitati su questi farmaci per il VHL. Al momento i tumori del rene e del pancreas mostrano una limitata risposta a questi farmaci, ed i tumori del cervello e del midollo spinale non mostrano alcuna risposta.

Nel 2012 il trial sul pazopanib per il VHL è solo all'inizio. Altri farmaci saranno disponibili sul mercato, colpendo diversi punti sul sistema di segnalazione presente su questi sentieri- inibendo la produzione di una proteina o inibendo l'abilità del suo recettore di ricevere il segnale. Mentre questi segnali vengono sviluppati ulteriormente, ci si aspetta che la loro prossima generazione sarà più "specificata" (cioè vada direttamente sul punto giusto e faccia il lavoro con più efficacia) e che avrà meno effetti collaterali.

Forse un giorno sarà possibile rimpiazzare pVHL chimicamente. Iniettarlo nel flusso ematico non aiuta; deve essere inserito profondamente nella cellula. Alcuni metodi sperimentali in queste aree della terapia genica, nanotecnologie o terapie con staminali potrebbero permettere il ricambio o la correzione dell'informazione genetica. Queste tecnologie sono ancora ai primordi. Il successo nell'utilizzo di queste tecnologie per qualsiasi malattia potrebbe provare un meccanismo interessante anche per il VHL.

Promuovere la ricerca ed i Trial Clinici

Tu e la tua famiglia potreste aiutare la ricerca del VHL contribuendo con campioni di sangue e tessuto tumorale a qualsiasi progetto di ricerca locale. Controlla <http://vhl.org/bank> per informazioni riguardo la banca dei tessuti. Per esempio, si stanno facendo molti sforzi per identificare i biomarkers. Questi marcatori, trovati nel sangue o nelle urine, potrebbero indicare il livello di attività tumorale nel corpo senza esami costosi. Per trovare questi biomarker, i ricercatori hanno bisogno di campioni di sangue ed urine da un grande numero di persone con VHL. Per favore aiuta quando puoi.

Il tessuto dai tumori VHL è necessario per testare potenziali terapie nel laboratorio e determinare cosa potrebbe essere un buon candidato per un buon trial clinico. Quando si pianifica un intervento, chiama la Banca del Tessuto VHL e registrati per donare il tessuto che il chirurgo ti rimuoverà. La Banca organizzerà la raccolta del tessuto con il tuo chirurgo.

Idealmente il tessuto dovrebbe essere crioconservato già nella sala operatoria. Il tessuto recuperato dopo le 24 ore non può essere utilizzato per la ricerca. Quando vengono annunciati trials clinici, per favore leggi l'annuncio per determinare se il farmaco offerto possa essere appropriato nella tua situazione attuale. Per favore considera di partecipare ai trial quando sono adeguati a te. La tua priorità dovrebbe essere sempre fare il meglio per la tua salute attuale ed a lungo termine.

Potete trovare notizie sullo stato attuale delle ricerche VHL o di trial clinici sul VHL Family Forum.

La VHL Family Alliance lavora per incoraggiare la ricerca sul Von Hippel-Lindau attraverso il database di ricerca, la banca del tessuto VHL, il fondo VHL di ricerca del cancro ed il programma VHLFA di borse di studio di ricerca. Per favore aiutaci a sostenere questi sforzi.

Bibliografia:

Frew, IK, Krek W, Multitasking by pVHL in tumour suppression, *Curr Opin Cell Biol*, 2007 Dec; 19(6):685-90, PMID: 18006292

Kaelin WG Jr, The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer, *Clin Cancer Res*. 2004 Sep 15; 10(18 Pt 2):6290S-5S. PMID: 15448019

Kaelin, WG Jr, Role of VHL gene mutation in human cancer, *J Clin Oncol*. 2004 Dec 15; 22(24):4991-5004., PMID: 15611513

Kaelin, WG Jr, von Hippel-Lindau disease. *Annu Rev Pathol*. 2007; 2:145-73. PMID: 18039096

Kaelin, WG Jr, Treatment of kidney cancer: insights provided by the VHL tumor-suppressor protein, *Cancer*. 2009 May 15; 115(10

Suppl):2262-72, PMID: 19402056

Latif, F., et al., Identification of the von Hippel-Lindau Disease Tumor Suppressor Gene. *Science* 1993 260:1317-1320. PMID: 8493574

Li L et al., New insights into the biology of renal cell carcinoma, *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011 Aug; 25(4):667-86. PMID: 21763962

Linehan WM et al., Molecular diagnosis and therapy of kidney cancer, *Annu Rev Med.* 2010; 61:329-43. PMID 20059341; *Nat Rev Urol.* 2010 May; 7(5):277-85. PMID: 20059341

Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS, The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol.* 2010 May;7(5):277-85., PMID: 20448661

Nordstrong-O'Brien M., Giles R, et al., Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat* 2010 May;31(50):521-37. PMID: 20151405

Shen C, Kaelin WG, et al., Genetic and Functional Studies Implicate HIF 1a as a 14q Kidney Cancer Suppressor Gene, *Cancer Discov.* 2011 Aug; 1(3):222-235., PMID: 22037472

Tsuchiya MI, Shuin T, et al., Renal cell carcinoma- and pheochromocytoma-specific altered gene expression profiles in VHL mutant clones, *Oncol Rep.* 2005 Jun;13(6):1033-41., PMID: 15870918.

Sezione 4:

Vivere bene con il VHL

Non esiste (per ora!) una pillola magica che faccia passare il VHL. Il VHL è una sfida che dura una vita. Richiede meno attenzione giornaliera rispetto a patologie come il diabete- non devi controllare il valori dello zucchero nel sangue diverse volte al giorno o cambiare ogni aspetto nella tua dieta-ma devi mettere il giusto livello di attenzione nel monitorarlo, mantenere la tua mente, il tuo corpo e lo spirito forti, e mantenere questo argomento in prospettiva per tutta la tua vita.

E' importante prendersi cura del tuo livello generale di salute. Se sei sicuro di essere in buona salute, allora le sfide che il VHL ti darà saranno più facili da gestire. Mangia bene, non fumare, fai esercizio, guida con cautela, e non nasconderti dietro droga e alcool.

Mangia meno carne rossa e basa la tua dieta più su verdure (vedi figura 16).



Figura 15: Il Piatto del Mangiare Sano. Fonte: Willett et al., Harvard School of Public Health, 2011.

Guarda i consigli di prevenzione del cancro sulla stampa per idee su come mantenere le difese naturali del tuo corpo forti contro le forze che promuovono i cancro, causando l'inattivazione del gene. Questa area è stata attentamente studiata, ed informazioni affidabili stanno emergendo, specialmente dal lavoro dell'American Institute for Cancer Research (AICR), il World Cancer Research Fund (WCRF), ed il Harvard School of Public Health.

Uno dei maggiori fattori di rischio noti per qualsiasi condizione medica è il fumo. Studi sul tumore renale nella popolazione generale indica che pazienti che fumano, specialmente uomini, hanno più tumori rispetto a quelli che non fumano e che questi tumori crescono più rapidamente. Le persone che fumano sono a maggior rischio di un numero maggiore di complicanze post operatorie.

Non esistono evidenze che indichino che i pazienti VHL dovrebbero limitare le loro attività fisica in qualsiasi modo, eccetto per brevi periodi a seguito di trattamenti.

Certi tipi di tumore al cervello, al midollo spinale o dell'occhio potrebbero essere aggravati dall'esercizio pesante: il sollevamento pesi, fare pompare il tuo cuore oltre i limiti raccomandati, o passare attraverso le più difficili fasi del travaglio di parto. Controlla con il tuo dottore per decidere la tua tolleranza all'esercizio fisico. L'esercizio moderato comunque fa bene a tutti.

In breve: mangia bene e muoviti di più. I tre fattori chiave raccomandati da AICR e WCRF sono:

1. Segui una dieta principalmente vegetariana piuttosto che risorse animali.
2. Limita le carni rosse, ed evita carni trattate (salsicce, pancetta)
3. Sii fisicamente attivo nella vita di tutti i giorni. Smetti di prendere peso; mangia sano e ottieni e mantieni un peso corporeo salutare.

Inoltre, la ricerca sta mostrando che più di un terzo della popolazione degli Stati Uniti e di altri paesi sviluppati è carente in vitamina D. La vitamina D è importante per mantenere forte il nostro sistema immunitario e le nostre ossa. Persone con una ridotta funzione renale sono particolarmente inclini ad una carenza di vitamina D. Mentre normalmente il nostro organismo produce vitamina D quando è esposto al sole, noi viviamo le nostre vite sempre più al chiuso. Problemi al rene ed al pancreas possono interferire con l'assorbimento di vitamina D.

Esiste un semplice esame del sangue per valutare la vitamina D, che molti dottori hanno aggiunto agli esami di routine.

Chiedi che livello hai, ed assumi integratori di Vitamina D3 per raggiungere almeno 50 (meglio se 60-70).

“Uno dei più importanti campi della scienza medica degli ultimi 50 anni è la ricerca che mostra come la nostra salute sia terribilmente soggetta a cosa mangiamo. Sapere quali cibi mangiare e in che proporzioni è cruciale per la salute. Il Piatto del Mangiare Sano, evidence based, mostra questo in un modo molto semplice da capire.

—Anthony Komaroff, Professore di Medicina alla Harvard Medical School ed Editore dell' Harvard Health Publications, 2011.

Esistono crescenti evidenze che l'infiammazione prolungata potrebbe avere un'influenza sul corso di malattie come il cancro, l'Alzheimer e le patologie cardiache. Il Dr Weil raccomanda una dieta ricca di acidi grassi omega 3 (olio extravergine di oliva, noci, avocado e semi- di canapa, di lino ed olio di pesce sono buone risorse). Usa spezie antiinfiammatorie naturali come aglio, zenzero, curcuma e cannella. La vitamina D3 aiuta il controllo dell'infiammazione. VHL è una patologia cronica, una sfida lunga una vita. Potrebbe solitamente non interferire con la tua vita di ogni giorno ma ogni tanto emergerà in primo piano, richiedendo la tua attenzione. Se lavori con il tuo team medico per monitorarlo regolarmente, sarai capace di mantenere un maggior controllo sulla situazione e gestire le interruzioni che potrebbe causare nella tua vita.

Mantenendo un regolare programma di controlli, puoi ridurre le preoccupazioni dell'ignoto.



Figura 16: L'Arte della vita cosciente.

“Quando riusciamo a mobilitare le nostre risorse interiori per far fronte ai problemi ingegnosamente, scopriamo che siamo generalmente capaci di orientarci in modo che la pressione del problema diventi propellente per farcelo superare, come un marinaio può posizionare una vela per sfruttare al massimo il vento che sposta la barca.

Non puoi navigare direttamente contro vento, ma se sai navigare con il vento dietro di te, andrai dove ti porterà il vento. Ma se sai come utilizzare l'energia del vento e sei paziente, alle volte puoi arrivare dove vuoi tu. Puoi ancora mantenere il controllo...Noi tutti accettiamo che nessuno possa controllare il tempo. I bravi marinai imparano a capirlo attentamente e a rispettare il suo potere. Eviteranno le tempeste se possibile, ma quando saranno in mezzo a una, sapranno quando abbassare le vele, gettare l'ancora, controllare ciò che è controllabile e lasciar andare il resto... Sviluppare l'abilità di far fronte e gestire le varie “condizioni meteorologiche” nella tua vita è cosa si intende per l'arte della vita cosciente”.

—Jon Kabat-Zinn, Ph.D., Director of the Stress Reduction Clinic at the University of Massachusetts Medical Center, Worcester, Massachusetts. As quoted from his book, *Full Catastrophe Living: Using the Wisdom of your Body and Mind to Face Stress, Pain and Illness*, p. 3. (Delta Books, New York, 1990, 2009).

Bibliografia:

Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a global perspective, 1997, 2007.

<http://www.dietandcancerreport.org/>

AICR video summary of this report: <http://www.vimeo.com/21464219>

Healthy Eating Plate, from the Harvard School of Public Health.

See <http://www.health.harvard.edu/plate/healthy-eating-plate>

Diet, Nutrition, and Cancer Prevention: The Good News, U.S. National Institutes of Health, various publications are available from 1-800-4CANCER.

Campbell, T. Colin, *The China Study*, 2006.

Wu S., Sun J, Vitamin D, Vitamin D receptor, and macroautophagy in inflammation and infection. *Discov Med*. 2011 Apr;11(59):325-35.

PMID: 21524386

Dyck et al., The anticancer effects of Vitamin D and omega-3 PUFAs in combination via cod-liver oil: One plus one may equal more than two. *Med Hypotheses*. 2011 May 30. PMID: 21632182

Il piatto del Mangiar Sano

Il Piatto del Mangiare Sano dalla Harvard School di Salute Pubblica, comprende i nuovi insegnamenti di nutrizione e prevenzione del cancro. Il Piatto del Mangiare Sano si basa sul fondamento dell'esercizio quotidiano e controllo del peso. Perché? Questi due elementi tra loro correlati influenzano fortemente le tue probabilità di restare sano. Influiscono anche su cosa e come mangi e come il tuo cibo agisce su di te. Gli altri mattoni del Piatto del Mangiare Sano

includono:

Cibi Integrali (nella maggior parte dei pasti). Il corpo necessita di carboidrati per avere energia. La migliore risorsa di carboidrati sono i cibi integrali come farina di avena, pane di grano e riso integrale. Questi portano gli strati esterni (la crusca) ed interni (il seme) insieme all'amido ricco di energia. Il corpo non digerisce i cibi integrali velocemente come fa con carboidrati altamente processati come la farina bianca. Questo mantiene gli zuccheri del sangue ed i livelli di insulina dal salire per poi diminuire troppo velocemente. Un miglior controllo degli zuccheri nel sangue e dell'insulina possono mantenere a bada la fame e potrebbe prevenire lo sviluppo del diabete di tipo 2.

Oli Vegetali. La bottiglia di olio accanto al Piatto del Mangiare Sano mostra l'importanza dei grassi sani. Nota bene che menziona in particolare gli oli vegetali, non tutti i tipi di grassi. Buone fonti di grassi insaturi sani sono l'olio extravergine di olive, canola ed altri oli vegetali, oltre che pesci come il salmone. Questi grassi sani non solo migliorano i livelli di colesterolo (quando mangiati al posto di carboidrati altamente processati) ma possono inoltre proteggere il cuore da improvvisi e potenzialmente letali disturbi del ritmo. Limita il burro ed i grassi idrogenati.

Verdure (in abbondanza). Una dieta ricca di frutta e verdure può diminuire la probabilità di avere un infarto o un ictus; protegge contro diversi tumori; abbassa la pressione sanguigna; ti aiuta ad evitare un doloroso disturbo intestinale chiamato diverticolosi; difende dalla cataratta e dalla degenerazione maculare; aggiunge varietà alla tua dieta e risveglia il tuo palato. Limita il consumo di patate, che hanno lo stesso effetto delle montagne russe sugli zuccheri del sangue come il grano raffinato e le caramelle.

Frutta (2 o 3 volte al giorno): Scegli un arcobaleno di frutta ogni giorno: fresca di stagione o congelata, biologica se possibile.

Proteine salutari: scegli pesce, pollame, fagioli o noci, che contengono nutrienti sani. Una ricca ricerca suggerisce che mangiare pesce può ridurre il rischio di patologie cardiache. Pollo e tacchino sono anche una buona fonte di proteine e hanno bassi livelli di grassi saturi. Limitate le carni rosse ed evita carni industriali, dato che mangiare regolarmente anche piccole quantità di queste, aumenta il rischio di malattie cardiache, diabete di tipo 2, tumori del colon e aumento di peso. Le uova che sono state a lungo demonizzate, perché contengono livelli abbastanza alti di colesterolo, non sono dannose come sembrava. In effetti, un uovo per colazione è molto meglio di una ciambella cucinata in un olio ricco di grassi dannosi o un dolce fatto con farina purificata. Noci e legumi sono una fonte eccellente di proteine, fibre, vitamine e minerali. I legumi comprendono fagioli neri, fagioli bianchi, ceci e altri fagioli che sono generalmente venduti secchi. Molti tipi di noci contengono grassi sani, e molte confezioni di alcune varietà (mandorle, noci, arachidi, nocciole e pistacchi) hanno un'etichetta che dice che fanno bene.

Acqua, succhi e latticini: bevi acqua, tè o caffè (con poco o senza zucchero). Limita il latte ed i latticini (1-2 porzioni al giorno) ed i succhi (1 piccolo bicchiere al giorno) ed evita bevande dolci. Per costruire l'osso e mantenerlo forte occorre calcio, vitamina D, esercizio fisico e molte altre cose. I latticini sono tradizionalmente stati la maggiore risorsa di calcio. Ma c'è anche molto grasso nel latte intero e nel formaggio. Tre bicchieri di latte intero, ad esempio, contengono grassi saturi come 13 fettine di pancetta cotta. Se ti piacciono i latticini cerca di consumare prodotti con pochi grassi. Se non ti piacciono i latticini, gli integratori con calcio offrono un modo semplice e non costoso di assorbire il calcio giornaliero.

Multivitaminici: un multivitaminico giornaliero offre una specie di rinforzo nutrizionale. Mentre non può in alcun modo rimpiazzare il mangiare sano, o compensare il mangiare sregolato, può riempire i buchi nutritivi che a volte possono capitare anche ai mangiatori più attenti. Non è necessario un multivitaminico costoso di marca, andrà benissimo anche

uno da banco, con i livelli RDA. Cercane uno che abbia i requisiti della U.S. Pharmacopeia, o un'altra organizzazione che fissi gli standard per i farmaci e gli integratori.

Usare alcool con moderazione: Molti studi dimostrano che consumare una bevanda alcolica al giorno abbassi il rischio di patologie cardiache. Chiaramente la moderazione è importante, dato che l'alcool presenta dei rischi oltre che benefici. Per gli uomini un buon compromesso sarebbe 1-2 bevande al giorno, per le donne una.

Harvard Healthy Eating Plate and discussion adapted from Willett, Eat, Drink, and Be Healthy, Harvard School of Public Health, 2001, 2008 and 2011.

Vivere sapendo

Avere una patologia cronica è un'esperienza stressante. E' facile dire che dovresti pensare ad un tumore del cervello come ad una verruca, ma è più facile da dire che da fare. Nessuno può completamente evitare lo stress; è una parte essenziale della vita. Prendi in considerazione di integrare nella tua vita un programma di gestione dello stress che ti sia utile. Ci sono diversi modi -sport, yoga, pregare, meditare-non importa quale utilizzi basta che tu lo faccia.

Presta attenzione a gestire lo stress regolarmente. Ricerche scientifiche hanno prodotto dati ben documentati e conclusivi, verificando i benefici della regolare pratica di meditazione e diversi approcci mente/corpo per ridurre lo stress e migliorare la salute emotiva e fisica. La maggior parte dei centri ora ha un programma per la riduzione dello stress. Questi approcci possono avere un profondo effetto curativo sull'intera persona-emotivamente, intellettualmente, fisicamente, socialmente e spiritualmente. Chiedi al tuo team medico un riferimento per un programma di sostegno, o vai al tuo negozio di libri locale e trova un libro che pensi possa essere significativo per te.

Puoi considerarne uno di Benson, Kabat-Zinn, Borysenko, David Burns, Albert Ellis, o uno dei molti medici che hanno sviluppato un programma di riduzione dello stress, che si sono dimostrati efficaci nell'attenuare lo stress nel corso della patologia cronica. La VHL Family Alliance mantiene una lista di letture suggerite sulla gestione dello stress che è stato dimostrato avere benefici medici (vedi *Alcuni suggerimenti di letture*, di seguito)

Una patologia cronica può mettere sotto stress il migliore dei matrimoni. Non essere timido e chiedi aiuto o counseling. Non sei solo. Non è colpa tua. VHL non è una punizione; è una patologia.

Mariti, mogli, genitori e figli sentiranno lo stress in modi diversi.

Le persone affette hanno delle vere pressioni mentali e fisiche della malattia, del trattamento e degli effetti. E' normale provare rifiuto, rabbia, ed una serie di fragili emozioni. E' normale sentirsi più bisognosi, e di essere arrabbiati quando la tua famiglia non capisce automaticamente i tuoi bisogni. E' importante parlare alla tua famiglia di come ti senti. Tu non stai dando loro un peso, stai dando loro il privilegio di esserne partecipi con te.

E' meno stressante per tutti quando siete uniti nel fare i conti con il VHL. I membri non affetti della famiglia, proveranno le loro tensioni, la rabbia ed il senso di colpa. Bambini non affetti potrebbero essere arrabbiati perché il bambino affetto ha tutte le attenzioni, o potrebbero sentirsi in colpa perché loro sono stati risparmiati. Che siano affetti o no, i bambini spesso sedimentano paure taciute, per loro stessi o per i loro genitori, che potrebbe rivelarsi con un comportamento disobbediente o con difficoltà scolastiche. Le scuole spesso hanno i servizi sociali o psicologi che possono essere chiamati per assistere i bambini. In alcune aree vi sono dei gruppi di supporto per i bambini le cui famiglie sono affette da tumori o patologie croniche.

Scoprire di avere il VHL è un evento traumatico, che molto naturalmente sfocia in reazioni spiacevoli. E' normale sentirsi arrabbiati, ed è importante lavorare su questi sentimenti per arrivare ad un punto in cui puoi trasformare questa energia negativa in un'azione costruttiva per proteggere te stesso ed altre persone della tua famiglia.

Con pazienza, comprensione e l'assistenza del tuo team medico e dei tuoi consiglieri spirituali ed amici, la tua famiglia sopravvivrà a questa prova e prospererai.

Supporto Familiare

E' anche utile parlare con qualcuno che sta facendo la stessa strada. Unisciti ad un programma di supporto, come la VHL Family Alliance. Alza il telefono e chiama, anche solo per parlare un po', o unisciti al gruppo di supporto online.

Altre famiglie con il VHL sono lì per ascoltare e condividere le proprie esperienze, che potrebbero aiutarti ad avere una differente prospettiva del problema. Ascolta ed impara, o intervieni nella conversazione. Partecipa alle riunioni di supporto locali.

Prova a pensarla come alla costruzione di un granaio (vedi figura 18). Una persona, perfino una coppia non può costruire un granaio da sola. La comunità però, può unirsi e farlo in pochi giorni, mettendo insieme le abilità e le esperienze rendendo il compito più facile. Ogni membro del gruppo ha beneficio a turno dagli sforzi della comunità.

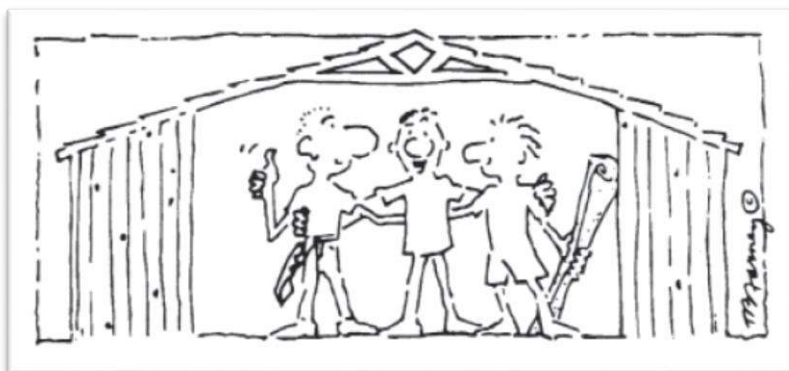


Figura 17: "Rivisitazione dell'autoaiuto e la costruzione di un granaio."

— Len Borman, founder, Illinois Self-Help Center. As quoted in *Power Tools: Ways to Build a Self-Help Group* by Joal Fischer, M.D. Art by Tina B. Farney. Booklet and art copyright 1992 by Support Works, Charlotte, North Carolina. All rights reserved. Reprinted with the kind permission of Ms. Farney and Dr. Fischer.

Può spaventare chiedere aiuto, ma è molto peggio essere soli. A parte questo noi abbiamo bisogno di sentire te. E' attraverso la condivisione delle informazioni che questa organizzazione è nata. E' attraverso l'unione delle nostre esperienze condivise e informazioni con le capacità di medici e ricercatori che stanno lavorando sul VHL, che stiamo imparando le chiavi per migliorare la diagnosi, il trattamento, la qualità di vita per tutti quelli che hanno VHL.

"Unire le persone, costruendo relazioni interpersonali, resta una delle più efficaci strategie per migliorare la salute sociale dell'America."

—Robert D. Putnam, *Better Together*

Parlare ai bambini del VHL

I bambini che hanno una diagnosi di VHL, cominceranno a fare domande sul VHL, a volte anche da molto piccoli. La VHL Family Alliance ha preparato un libro per bambini sul VHL, per aiutare i genitori ad avere una conversazione costruttiva riguardo a cosa significa la diagnosi per il bambino, e cosa può fare il bambino per aiutarsi a rimanere sano.

Vi preghiamo di vedere il VHL Handbook, Kids' Edition (2009) by Kruger, Eckerman, Doyle, e Chan-Smutko. ISBN 978-1-929539-02-4 acquistabile attraverso internet o sul sito www.vhl.org.

Questo libro è scritto specificamente come guida per aiutarvi a parlare ai bambini del Von Hippel-Lindau, una sindrome tumorale ereditaria che aumenta il rischio di avere tumori nell'occhio, nel cervello nel midollo spinale, nei reni, nel pancreas, e nei surreni. E' stato ideato per dare ai bambini un'idea di base del VHL e di come possiamo usare questa informazione per migliorare la nostra salute. Il libro può essere anche usato per iniziare una discussione su come il VHL ha colpito la famiglia. Può essere utile per le famiglie che devono gestire una sindrome oncologica ereditaria.

Il libro potrebbe essere molto utile quando un membro della famiglia è stato diagnosticato ed i suoi figli devono sottoporsi al test. Scritto e revisionato da un team di genitori e professionisti, ed illustrato con incantevoli disegni e fotografie fatti da bimbi con VHL, i loro fratelli e amici, il libro è ottimista e speranzoso, aiutando i bambini a capire cosa sta succedendo, ed insegnare a condividere la responsabilità di gestire la loro salute.

Alcuni suggerimenti di lettura

Robert E. Alberti, et al., Your Perfect Right: Assertiveness and Equality in your Life and Relationships (9th edition, 2008)

Herbert Benson, M.D., Timeless Healing: The Power and Biology of Belief (1996)

Joan Borysenko, Ph.D., Minding the Body, Mending the Mind (1987)

Jeffrey Brantley, M.D., Calming the Anxious Mind (2007)

David Burns, Feeling Good: The New Mood Therapy (1999)

David Burns, Feeling Good Together (2010)

Albert Ellis, Feeling Better, Getting Better, Staying Better (2001)

John A. Gottman, Ph.D. and Jean DeClaire, The Relationship Cure (2001)

Jerome Groopman, M.D., The Anatomy of Hope: How People Prevail in the Face of Illness (2003)

Jerome Groopman, Second Opinions: Stories of Intuition and Choice in the Changing World of Medicine (2000)

Jon Kabat-Zinn, Full Catastrophe Living: Using the Wisdom of your Body and Mind to Face Stress, Pain, and Illness (1990, 2009)

Harold S. Kushner, When Bad Things Happen to Good People (1981)

Harold S. Kushner, Overcoming Life's Disappointments (2007); Conquering Fear (2010)

Robert D. Putnam, Better Together: Restoring the American Community (2005, 2009)

McCue, Kathleen, and Ron Bonn, How to Help Children Through a Parent's Serious Illness (1994).

Domande da fare al medico

Con la diagnosi precoce e il trattamento appropriato, la patologia di Von Hippel-Lindau ha una prognosi migliore rispetto a molti altri tumori. Ma qualsiasi diagnosi di una patologia importante può spaventare. E' normale avere preoccupazioni

sui test medici, i trattamenti le assicurazioni ed il conto del dottore.

I pazienti hanno molte domande importanti da chiedere sul VHL, ed il loro team medico è il miglior posto per iniziare a cercare le risposte. La maggior parte delle persone vuole sapere esattamente che tipo di coinvolgimento hanno, come può essere trattato, e che probabilità di successo potrebbe avere il trattamento. Chiedi un secondo o anche un terzo parere se credi. Le seguenti sono alcune domande che i pazienti potrebbero voler chiedere ad un medico:

- Dovrei cambiare le mie normali attività?
- Ogni quanto devo fare un controllo?
- Che sintomi dovrei controllare?
- Se ti viene detto che la misura di un tumore è, per esempio 2 cm, chiedi cosa vuol dire.
- Fino a che punto devo preoccuparmi di questo tumore?
- Quali sono i segnali di allarme che dobbiamo controllare?
- Che tipi di trattamenti sono disponibili?
- Quali sono i rischi o gli effetti collaterali del trattamento?
- Che probabilità ho che questi rischi si verifichino?
- Quali sono i rischi di non fare alcun trattamento?
- Esiste un trattamento meno invasivo?
- La chirurgia addominale può essere laparoscopica?
- Di quali altri professionisti ho bisogno nel mio team medico per assicurarmi di essere controllato da tutti i possibili aspetti del VHL?
- Cosa posso fare per aiutare i medici a capire meglio il VHL?
- Che esperienza ha sul VHL?
- Dove posso avere una consulenza con uno specialista che ha esperienza con il VHL?
- Chi sarà la persona responsabile di seguire le mie esigenze mediche e coordinare la comunicazione tra i miei specialisti?
- C'è un progetto di ricerca dove io possa partecipare?
- Esiste un trial clinico che sia appropriato per me?

L'atleta VHL

"Mi stavo preparando ad un delicato intervento sul midollo, ovviamente non ero impaziente di fare questa esperienza, ma sapevo di doverlo affrontare se volevo alleviare la crescente sensazione di addormentamento e riavere l'uso delle mie braccia e mani. Stavo cercando un buon modello. Ho notato che i maratoneti, o gli atleti del triathlon, si spingono sempre oltre il loro limite fisico.

Essi resistono al dolore, alla sete, alla sofferenza, tutto per vincere un premio, per competere a volte più con loro stessi che con gli altri atleti della corsa.

In aggiunta alla attenta preparazione, cui i miei dottori ed io ci stavamo sottoponendo, consultavo specialisti di tutto il mondo per scegliere il miglior approccio chirurgico. Mi sono allenata per questo come se mi stessi allenando per un evento sportivo. Ho controllato che il mio corpo fosse sano e forte, con vitamine e cibi naturali e sani, e che anche la mia

mente fosse forte.

Attraverso la meditazione e la visualizzazione di immagini, mi sono immaginata che l'intervento andasse bene, chirurghi sicuri e di successo, ed il mio corpo che aiutava a minimizzare il sanguinamento e a riprendermi velocemente. Ho lavorato con un allenatore ed ho usato della psicologia dello sport.

Arrivò il giorno dell'intervento ed il nostro team - io ed i miei medici - abbiamo lavorato tutto il giorno. Alla sera, ero sveglia, stringevo la mano di mio marito Bruce e ondeggiavo le mie dita. Tutti erano felici. Avevamo vinto la prima gara del triathlon - ora dovevo affrontare la fisioterapia e tornare alla mia vita normale”.

—Jennifer K., Australia

Prossimi controlli

[illegible]

Vedere anche il "Care Booklet" disponibile su <http://vhl.org>



Sezione 5:

Linee guida suggerite per gli screening

Gli screening sono gli esami che gli individui a rischio per la patologia di VHL che non hanno ancora sintomi, o che sanno di avere il VHL ma non hanno sintomi in una particolare area. Gli organi non colpiti dovrebbero comunque essere controllati. Modificazioni dei programmi di screening possono essere fatti dai medici che hanno familiarità con il paziente e la sua storia familiare.

Una volta che una persona ha una nota manifestazione del VHL, o sviluppa un sintomo, il piano di follow up dovrebbe essere determinato con il team medico. Controlli più frequenti potrebbero essere necessari per valutare le lesioni note.

Persone che hanno fatto il test genetico e non portano il gene alterato VHL sono esentate dallo screening. Anche se con il gene VHL alterato, persone che hanno raggiunto i sessanta anni di età, e non hanno evidenza di lesioni VHL in questi esami, possono essere controllati ogni 2 anni con la risonanza magnetica. Revisioni in questo senso del protocollo di screening includono un cambiamento delle raccomandazioni da TAC a Risonanza Magnetica, per ridurre l'esposizione a radiazioni per tutte le persone. La TAC dovrebbe essere evitata per tutte le persone presintomatiche, e dovrebbe essere riservata ad occasioni per cui è necessaria, per rispondere ad un quesito diagnostico.

Per monitorare le zone più critiche del cervello e del midollo spinale nel modo più efficace, si raccomanda di richiedere una "risonanza magnetica con contrasto del cervello e del midollo spinale, con tagli sottili attraverso la fossa posteriore, ed attenzione all'orecchio interno / osso temporale per escludere un ELST ed un emangioblastoma del neurasse".

Il regolare esame audiometrico è incluso nel protocollo di screening per avere un punto di riferimento in caso di segni o sintomi di perdita dell'udito, acufene (ronzio nell'orecchio) e/o vertigine (perdita di equilibrio).

Se l'udito peggiora, una azione rapida è necessaria per salvare questo senso. Il gruppo danese sta portando avanti uno studio sull'informazione audiometrica per determinare quali segni di ELST potrebbe cogliere. E' gradita la tua partecipazione. Scrivi a info@vhl.org.

La risonanza magnetica è il metodo di screening preferito per l'addome. Una ecografia di qualità potrebbe sostituire la risonanza non più di una volta ogni 2 anni. La "qualità" è definita come una macchina che produca immagini di buona qualità, con un operatore con esperienza delle immagini degli organi studiati. L'obiettivo è di trovare piccoli tumori, che sono difficili da identificare con l'ecografia.

Qualsiasi età:

- Informate le famiglie che, se lo decidono, loro ed il loro genetisti possono contattare uno dei laboratori di DNA testing che hanno esperienza di VHL. Se il marker familiare è distinguibile, il test del DNA può identificare i membri della famiglia che non sono a rischio e che quindi non devono proseguire lo screening. Il test è anche utile per calcolare il rischio dei membri della famiglia che portano il gene alterato e necessitano periodici test di screening. Fattori di rischio non sono indicatori definitivi di ciò che accadrà, ma semplicemente sottolineano

aree a maggiore e minore rischio. La diagnosi precoce ed il trattamento appropriato sono le nostre migliori difese.

Dal concepimento:

- Informate il ginecologo della vostra storia familiare di VHL. Se la mamma ha il VHL, vedi anche la discussione sulla gravidanza in questo libro. Una futura mamma che si sottopone a test genetici fetali, potrebbe includere anche la ricerca del VHL a questi esami.

Dalla nascita:

- Informate il pediatra della vostra storia familiare di VHL. Il pediatra dovrà cercare segni di disturbi neurologici, nistagmo, strabismo, e altri segni che suggeriscono una consulenza da uno specialista della retina. Screening di routine audiometrico del neonato.

Età 1–4Annualmente:

- esame dell'occhio e della retina con un oftalmoscopio indiretto da un oculista con esperienza in diagnosi e trattamento di patologie retiniche, in particolare per bambini che sanno di avere la mutazione VHL.
- Visita pediatrica per cercare segni di disturbi neurologici, nistagmo, strabismo e anomalie nella pressione, visione o udito.

Età 5–15:Annualmente:

- esame fisico e valutazione neurologica dal pediatra informato del VHL, con particolare attenzione alla pressione sanguigna, da sdraiata e da in piedi, problemi all'udito, disturbi neurologici, nistagmo strabismo, ed altri segni che possano indicare l'esecuzione di una consulenza da uno specialista della retina.
 - esame dell'occhio e della retina con un oftalmoscopio indiretto con dilatazione, da un oculista informato sul VHL
 - il test delle metanefrine frazionate, in particolare normetanefrina, in un "plasma free normetanefrina".
- Esami del sangue o una raccolta delle urine nelle 24 ore. L'ecografia addominale annualmente dagli 8 anni o anche prima se indicato. La risonanza magnetica solo in caso di riscontro di anomalie biochimiche.

Ogni 2-3 anni:

- Una valutazione audiometrica completa. Annualmente se si riscontra calo dell'udito, acufene o vertigine.
- In caso di ripetute infezioni dell'orecchio, una risonanza con contrasto nel canale uditivo interno per controllare un possibile ELST.

16 anni e oltre:Annualmente:

- esame dell'occhio e della retina con dilatazione e con un oftalmoscopio indiretto da un oculista con esperienza di VHL
 - Ecografia di qualità, ed almeno ad anni alterni una risonanza dell'addome con o senza contrasto per valutare i reni, il pancreas, i surreni ma non durante la gravidanza. Esame obiettivo di un medico informato del VHL.
 - il test delle metanefrine frazionate, in particolare normetanefrina, in un "plasma free normetanefrina".
- Esami del sangue o una raccolta delle urine nelle 24 ore. La risonanza magnetica solo in caso di riscontro di

anormalità biochimiche

Ogni due anni:

- risonanza magnetica con contrasto del cervello e del midollo spinale, con tagli sottili attraverso la fossa posteriore, ed attenzione all'orecchio interno / osso temporale per escludere un ELST ed un emangioblastoma del neurasse
- Valutazione audiologica

Durante la gravidanza:

- Regolare controllo della retina per anticipare potenziali progressioni più rapide delle lesioni.
- Test per il feocromocitoma a inizio metà e a termine di gravidanza per assicurare l'assenza di un feocromocitoma attivo durante la gravidanza o in particolare al momento del parto.
- Durante il 4 mese di gravidanza una risonanza magnetica-senza contrasto- per controllare lesioni note del cervello e del midollo. Se sono note lesioni alla retina, cerebrali o al midollo considerare il taglio cesareo.

Bibliografia:

Mahe ER, Neumann HP, Richard S., von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. Eur J Hum Genet. 2011 Jun;19 (6):617-23. Epub 2011 Mar 9. PMID: 21386872

Richard S, Lindau J, Graff J, Resche F. Von Hippel-Lindau disease. Lancet, 2004, 363: 1231-4. PMID: 15081659

Lonser RR, Glenn GM, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH, von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2003 Jun 14;361 (9374):2059-67. PMID: 12814730

Manifestazioni comuni del VHL

L'età di inizio varia da famiglia a famiglia e da individuo a individuo. Le cifre mostrate nella figura 3, includono l'età alla diagnosi dei sintomi, particolarmente precoce in letteratura, ed età alla diagnosi presintomatica grazie al protocollo di screening.

	Età alla diagnosi	Età comune alla diagnosi	Frequenza
Sistema Nervoso Centrale			
Emangioblastomi della retina	0-68 anni	12-25 anni	25-60%
Tumori del sacco endolinfatico	12-46 anni	24-35 anni	10-25%
Emangioblastomi del cervelletto	9-78 anni	18-25 anni	44-72%
Emangioblastomi del tronco cerebrale	12-36 anni	24-35 anni	10-25%
Emangioblastomi del midollo spinale	12-66 anni	24-35 anni	13-50%
ORGANI VISCERALI			
Carcinoma cellule renali o cisti	16-67 anni	25-50 anni	25-60 %
Feocromocitomi *	4-58 anni	12-25 anni	10-20 % **
Tumori pancreatici o cisti	5-70 anni	24-35 anni	35-70 %
Cistoadenomi dell'epididimo	17-43 anni	14-40 anni	25-60 % degli uomini
Cistoadenomi del legamento largo	16-64 anni	16-46 anni	10% delle donne
* Include il 20% dei feocromocitomi che si verificano al di fuori del surrene, chiamati anche paragangliomi. ** La frequenza del feocromocitoma varia molto a seconda del genotipo. Vedi tabella 2.			

Tabella 3: Manifestazioni ed età di inizio del VHL. Compilato da una survey di articoli dal 1976 al 2004, includendo dati del VHL Family Alliance.

Con le migliori tecniche diagnostiche, le diagnosi vengono fatte prima. Questo non vuol dire che occorre intervenire

quando lesioni precoci vengono trovate, ma occorre fare attenzione alla progressione di queste lesioni ed agire al momento opportuno.

Il feocromocitoma è molto comune in alcune famiglie, mentre il carcinoma renale è più comune in altre. Individui in una famiglia potrebbero presentare un tumore differente rispetto al tipo tumorale della famiglia.

I tumori pancreatici neuroendocrini possono essere molto aggressivi nelle persone con l'alterazione sull'esone 3. Rare manifestazioni includono emangioblastomi cerebrali e emangiomi nel fegato, milza e polmone.

Raccomandazioni sui comuni trattamenti

Non esistono raccomandazioni universali sui trattamenti; le opzioni di trattamento possono essere determinate solo dopo una attenta valutazione della situazione globale del paziente: sintomi, risultato delle analisi, referto degli esami di imaging, e condizioni fisiche generali. Le seguenti sono linee guida generiche riguardo possibili trattamenti.

I medici sono pregati di leggere Lonser et al., (Lancet 2003; 361:2059-67) per spiegazioni più dettagliate.

Angiomi della retina: Nella periferia, considerate il trattamento di piccole lesioni con il laser e di lesioni maggiori con la crioterapia. Se l'angioma è sul disco ottico, seguite il pattern di crescita. Ci sono poche opzioni per i tumori del disco ottico. Il trattamento ottimale dovrebbe essere un farmaco, ma ad oggi nessuno si è rivelato efficace. Controlla uno dei centri di riferimento sulle ultime opzioni di trattamento per angiomi su o vicino il nervo ottico.

Emangioblastomi del cervello e del midollo: Sintomi relativi agli emangioblastomi nel cervello e nel midollo dipendono sulla localizzazione del tumore e dalla misura, e alla presenza dell'associazione con un rigonfiamento o una cisti. Lesioni sintomatiche crescono più rapidamente delle lesioni asintomatiche. Le cisti spesso causano più sintomi del tumore in sé.

Una volta che la lesione è stata rimossa, la cisti collasserà. Se una porzione del tumore viene lasciato in sede, la cisti si riformerà. Piccoli emangioblastomi (sotto i 3 cm cubi, o 1.7 cm di diametro) che non sono sintomatici e non sono associati a cisti, sono a volte stati trattati con la radiochirurgia stereotassica, ma è più un trattamento preventivo, e i risultati a lungo termine mostrano benefici parziali (Asthagiri, Neuro Oncology, 2010.)

Tumori del sacco linfatico: Pazienti che hanno un tumore o una emorragia visibile alla risonanza ma che possono ancora sentire necessitano di chirurgia per evitare un peggioramento della loro condizione. Pazienti sordi con evidenza di immagini di un tumore dovrebbero essere sottoposti a intervento chirurgico se altri sintomi neurologici sono presenti, per prevenire un peggioramento dei problemi di equilibrio.

Maggiori studi sono necessari per determinare se i pazienti con sintomi clinici di tumore del sacco linfatico, ma senza evidenza di tumore o emorragia alla risonanza, dovrebbero essere sottoposti a chirurgia per prevenire la perdita dell'udito o per alleviare i sintomi (Lonser et al., J Neurosurgery, 2008)

Feocromocitoma: Chirurgia dopo un adeguato blocco funzionale con terapia medica. E' preferibile la surrenectomia parziale per via laparoscopica. Un monitoraggio attento dei segni vitali è necessario per almeno una settimana in seguito all'intervento, mentre il corpo si aggiusta alla sua nuova "condizione normale". Speciale attenzione deve essere fatta durante procedure chirurgiche di qualsiasi tipo, e durante la gravidanza ed il parto.

Esiste un dibattito riguardo al lasciare in sede i feocromocitomi che non sembrano essere attivi e non causano sintomi.

Il NIH degli USA generalmente controlla i piccolo feocromocitomi fino a che le catecolamine urinarie sono almeno due

volte maggiori del limite superiore dei valori normali (anche se le catecolamine nel plasma sono elevate).

Carcinoma renale: Con i miglioramenti delle tecniche di imaging, i tumori del rene sono spesso diagnosticati quando sono molto piccoli ed ai primi stadi di sviluppo. Una strategia per assicurare che un individuo avrà una funzionalità renale sufficiente attraverso la sua vita, comincia con un attento monitoraggio e con la scelta di operare solo quando la misura del tumore o la crescita rapida suggeriscono che il tumore stia sviluppando un potenziale metastatico (circa 3 cm).

La tecnica di risparmiare quanto più tessuto renale è largamente usato in questo contesto.

La ablazione a radiofrequenza (RFA) o crioterapia potrebbe essere considerata, specialmente per tumori più piccoli, negli stadi iniziali, ma occorre grande cura per non danneggiare le strutture circostanti, e limitare la cicatrizzazione che potrebbe complicare successivi interventi chirurgici. La chirurgia robotica può essere utilizzata per limitare la cicatrizzazione. (Matin et al., BJU Int, 2008 and Hoeffel et al., Euro Radiol, 2010 and Gupta et al., Urol Oncology, 2011)

Tumori neuroendocrine pancreatici: una attenta analisi è necessaria per differenziare i cistoadenomi pancreatici e tumori neuroendocrini del pancreas (NET). Cisti e cistoadenomi generalmente non necessitano di trattamento. I NET dovrebbero essere considerati in base alla misura, comportamento e tipo di DNA. Per tumori maggiori di 3 cm, o con un tasso di raddoppiamento minore di 500 giorni, si dovrebbe considerare l'intervento chirurgico. In pazienti con una alterazione dell'esone 3, i tumori maggiori di 2 cm dovrebbero essere considerati per la chirurgia (Blansfi eld et al., Surgery, 2007) (Vedi Tabella 1)

Bibliografia:

Generale:

Maher ER, Neumann HP, Richard S., von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. Eur J Hum Genet. 2011 Jun; 19 (6):617-23. Epub 2011 Mar 9. PMID: 21386872

Lonser RR, Glenn GM, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH, von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2003 Jun 14; 361 (9374):2059-67. PMID: 12814730

See additional articles cited in topic sections for each organ system.

Prepararsi al test per feocromocitoma

E' estremamente importante sottoporsi al test per il feocromocitoma prima di sottoporsi ad un intervento chirurgico per qualsiasi motivo e prima di intraprendere una gravidanza.

Sottoporsi ad uno di questi eventi stressanti con un feocromocitoma non noto può essere estremamente pericoloso. Se i medici sanno che c'è un feocromocitoma, possono agire preventivamente determinando la sicurezza del paziente e del nascituro. L'esame del sangue e delle urine è il miglior esame per determinare se è presente un feocromocitoma attivo e se ulteriori esami di imaging sono necessari per localizzare il tumore.

Gli esami di sangue e delle urine per feocromocitoma sono più affidabili quando si fa attenzione a due aspetti- la dieta prima del test e la preservazione del campione di urine dall'inizio della raccolta fino al completamento del processo in laboratorio.

Per avere la migliore informazione dall'esame delle urine delle 24 ore- è estremamente importante che il paziente segua le istruzioni allegate all'esame. Non tutti gli ospedali consegnano queste istruzioni al paziente, e non tutti i pazienti le seguono coscienziosamente. Differenze nelle istruzioni potrebbero riflettere diversi metodi di analisi.

Se lo staff del laboratorio del tuo ospedale ti ha dato delle istruzioni, questo è perfetto! Se no chiedi se le seguenti informazioni vanno bene per assicurare che il campione sia fresco e che i livelli biochimici per cui si esegue il test non siano artificialmente influenzati dalla tua dieta. E' anche molto importante che le urine vengano tenute in frigo nelle 24 ore della raccolta e che vengano consegnate subito al laboratorio per una processazione immediata. Alcune persone portano il campione in una borsa frigo con delle mattonelle refrigeranti in sacchetti di plastica accanto.

Prepararsi ad un esame del sangue

Non assumere medicinali, compresa l'aspirina, senza che il medico che ha richiesto il test lo sappia. In particolare discuti riguardo l'assunzione di teofillina, antiipertensivi, metildopa, L-dopa, diuretici, pillola anticoncezionale, prodotti per aiutare a smettere di fumare o antidepressivi o stabilizzatori dell'umore. La teofillina si trova nel tè e in altre bevande di erbe oltre che in alcuni farmaci.

Non mangiare o bere nulla tranne acqua dalle 10 della sera precedente l'esame del sangue e non assumere farmaci la mattina dell'esame a meno che venga approvato dal medico che ha ordinato l'esame. Se ti è stato detto di non assumere i farmaci la mattina dell'esame, porta il farmaco con te, così che tu possa assumerlo appena terminato il test.

Se fumi, non dovresti fumare il giorno dell'esame. Contatta il tuo medico se hai domande riguardo alla tua dieta. La procedura generalmente dura 45 minuti. E' importante essere calmi per 20-30 minuti prima del prelievo di sangue per assicurare risultati accurati. Portati un libro da leggere, e della musica da ascoltare, potresti trovarlo rilassante.

Ti potrebbero chiedere di sdraiarti per 20 minuti prima dell'inizio dell'esame. Sdraiarsi aumenta la probabilità che il risultato dell'esame sia accurato. Esistono delle evidenze pubblicate che un leggero dolore e lo stress dell'ago può causare un piccolo aumento delle catecolamine del plasma. Per questo motivo la raccomandazione originaria era di inserire un ago che rimanga in sede, seguito da 20 minuti di rilassamento.

Esistono evidenze che questo potrebbe non essere così importante per la misura di metanefrine del plasma in adulti nei quali lo stress dell'ago può essere minimo e di breve durata.

Tuttavia nei bambini e negli adulti che sono chiaramente sensibili agli aghi, è raccomandato di continuare a usare un ago in sede.

Feocromocitomi nei tumori VHL correlati non producono adrenalina o il suo metabolite metanefrina. I tumori VHL correlati producono solo noradrenalina ed il suo metabolita normetanefrina. Quindi è il valore della normetanefrina nel plasma che deve essere valutato accuratamente nei pazienti sottoposti al test perché affetti da VHL.

I profili biochimici per altri tipi di mutazione genetica sono differenti.

I valori limite di riferimento superiori per la concentrazione di metanefrine nel plasma dei bambini (da campioni raccolti da sdraiati con un ago in sede) sono pubblicati (Weise, J Clin Endocrinol Metab. 2002):

- per maschi dai 5 ai 18 anni, il valore limite superiore della normetanefrina è di 97 pg/mL e per la metanefrina è 102 pg/mL.
- per femmine dai 5 ai 18 anni, il limite superiore della normetanefrina è 77 pg/mL e per la metanefrina è 68 pg/mL.

Gli intervalli di riferimento del tuo laboratorio potrebbero essere lievemente differenti a causa dei diversi metodi di

processazione. Se ci sono dubbi sulle interazioni con farmaci, è importante che il laboratorio usi tecniche LC-MS/MS per analizzare il campione, per ottenere la maggiore sensibilità e selettività nel controllare la metanefrina frazionata, in particolare la normetanefrina. (LCMS/MS sta per cromatografia multidimensionale accoppiata alla spettrometria di massa).

Preparazione per l'esame delle urine delle 24 ore

Esame dell'acido manilvandelico (VMA): Questo esame non viene più usato dato che non misura la metanefrina non frazionata

Per le catecolamine, metanefrina, epinefrina, norepinefrina: Evita di fumare, farmaci, cioccolata, frutta (in particolare banane) e caffeina il giorno dell'esame. Accertati di dire al tuo medico ed al tecnico quali farmaci stai assumendo, inclusi antidepressivi.

Istruzioni per la raccolta: Non cominciare la raccolta di venerdì o sabato. Questo ti assicura che il campione verrà portato al laboratorio in un giorno lavorativo e verrà esaminato subito.

1. Comincia la raccolta al mattino. Svuota la vescica e non raccogliere questa parte delle urine.
2. Scrivi la data e l'ora sul contenitore (se vi sono dei conservanti nel contenitore, stai attento che non entri in contatto con la pelle, se ciò accadesse lava immediatamente la zona con acqua).
3. Raccogli le urine delle successive 24 ore nel contenitore, incluso l'ultimo campione del mattino seguente la prima minzione.
4. Conserva le urine in frigo per tutta la durata della raccolta. Se devi uscire potresti portare il contenitore in una borsa frigo con una mattonella refrigerante.
5. Scrivi la data e l'ora di fine raccolta sul contenitore
6. Porta la raccolta e la documentazione al laboratorio il prima possibile (Lascialo al laboratorio mentre vai a lavoro o a scuola. Generalmente i laboratori aprono presto al mattino)

Bibliografia:

- Grouzmann E, et al., *Diagnostic accuracy of free and total metanephrines in plasma and fractionated metanephrines in urine of patients with pheochromocytoma*, Eur J Endocrinol. 2010 May;162(5):951-60. Epub 2010 Feb 8. PMID: 20142367
- Eisenhofer G, et al., *Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma*, Clin Chem. 2011 Mar;57(3):411-20. Epub 2011 Jan 24. PMID 21262951
- Weise M, Merke DP, Pacak K, Walther MM, Eisenhofer G. *Utility of plasma free metanephrines for detecting childhood pheochromocytoma*. J Clin Endocrinol Metab. 2002 May;87(5):1955-60. PMID: 11994324

Sezione 6:

Ottenere il test del DNA

Chiunque abbia un parente di primo o secondo grado affetto da VHL è a rischio. I parenti di primo grado sono i genitori, i figli, le sorelle ed i fratelli. I parenti di secondo grado sono i cugini, gli zii, i nonni e i nipoti di una persona affetta da VHL. Ciascun figlio di una persona affetta da VHL è sottoposta ad un rischio VHL del 50%. L'unico modo di stabilire in modo sicuro se una persona sia affetta da VHL è effettuare il test del DNA. Si tratta di un esame del sangue che deve essere elaborato presso un laboratorio clinico provvisto dell'attrezzatura e dei reagenti necessari ad effettuare il test del VHL, e che sia stato certificato essere in possesso dei requisiti stabiliti dagli Emendamenti relativi al Perfezionamento del Laboratorio Clinico (CLIA) degli Stati Uniti, ovvero che abbia raggiunto una equivalente qualità di classificazione in altri paesi. Qualora il test del DNA riscontri il gene alterato, il risultato è positivo: sì, questo individuo è affetto da VHL. Qualora il test del DNA dica che entrambe le copie del gene VHL sono inalterate, il test risulta negativo: questo individuo in tutta probabilità non risulta affetto da VHL. Esiste sempre qualche margine di errore. Presso un Laboratorio certificato CLIA, la possibilità di errore si attesta sotto l'1-2 %, che è considerato essere sicuro al pari di quando lo diventa in natura. Qualunque soggetto a rischio di VHL che non abbia ricevuto un risultato del test del DNA negativo dovrebbe seguire un coscienzioso programma di screening al fine di assicurare una diagnosi precoce di eventuali problematiche connesse al VHL. Per iniziare un test del DNA a livello familiare, un componente della famiglia con VHL diagnosticato clinicamente, lavorando tramite un consulente genetista, dovrebbe sottoporre un campione del proprio sangue al test. Il laboratorio effettuerà i controlli necessari a stabilire il grado di alterazione in questo soggetto, effettuando uno screening completo del gene VHL, a volte includendo alcuni test supplementari diretti ad individuare delezioni più estese. Qualora effettuato in modo appropriato, questo test in più del 99% dei casi riesce a riscontrare mutazioni in pazienti aventi una mutazione nel proprio gene VHL. Una volta individuata una mutazione, la variazione esatta nel gene VHL di tale soggetto risulterà la stessa alterazione che sarà stata trasmessa nell'ambito della sua famiglia. A questo punto, un'altra persona della stessa famiglia alla quale non sia stata riscontrata una diagnosi clinica di VHL può sottoporre un campione del proprio sangue, ed il laboratorio potrà verificare la stessa mutazione nel DNA di questo secondo individuo. Questo primo test in ambito familiare diventa un piano d'azione sul quale basare successivi test nell'ambito di quella stessa famiglia. Ai soggetti testati prima dell'anno 2000 utilizzando un metodo chiamato "analisi di collegamento" si potrebbe suggerire di sottoporsi ad un nuovo test basato sulla sequenza del DNA, ovvero su metodi più moderni, che risultano significativamente più affidabili. Si sono riscontrate situazioni nelle quali i risultati dell'analisi di collegamento sono stati provati essere inesatti. Per i soggetti che sono stati i primi nella loro famiglia ad aver ricevuto una diagnosi di VHL, ovvero per individui adottati od altri che non hanno persone consanguinee conosciute che li possano aiutare nel test, possono risultare leggermente più lunghi i tempi ed onerosi i costi per arrivare ad ottenere i risultati di uno screening completo. Per i soggetti che si trovano in questa situazione, risulta importante scegliere un laboratorio che possa avvalersi di squadre di ricerca esperte nello studio del VHL, in grado di fornire un rapporto più approfondito. Risulta importante iniziare il test del DNA tramite un consulente genetista, così da assicurare una discussione approfondita sull'impatto personale dei risultati, siano essi positivi o

negativi, e sulle possibili conseguenze assicurative. Per trovare un consulente genetista, consultare il sito web dei consulenti genetici <http://www.nsgc.org>. Potete cercare tramite istituto, nazione o codice postale. I grandi centri medici avranno solitamente un reparto di "genetica tumorale". In tal caso, questo è il luogo migliore nel quale valutare il vostro rischio di VHL. Nel caso in cui una futura madre stia sottoponendosi ad eventuali test genetici, essa può richiedere che nell'ambito di tali test venga incluso un test del VHL, in particolar modo se esistono in famiglia casi di VHL, ovvero eventuali precedenti di tumori connessi al VHL in altri membri della famiglia. L'elenco dei laboratori clinici che offrono test completi relativamente al VHL (comprese le grandi delezioni) viene curato su internet dal sito <http://genetests.org>. L'elenco dei laboratori che eseguono test del DNA aventi relazioni prossime con le squadre di ricerca viene curato dal VHLFA dal sito <http://vhl.org/dna>. Se la vostra diagnosi sul DNA non è chiara, si prega di contattare la VHL Family Alliance al fine di discuterla ulteriormente e di prendere in considerazione la partecipazione ad uno studio volto alla comprensione di tali situazioni. Contatta info@vhl.org.

Bibliografia:

La Società Americana di Genetica Umana (ASHG) sul suo website ha un'informativa sulla policy e sull'etica.

<http://genetics.faseb.org/genetics/ashg/ashmenu.htm>

Collins, Debra, Information for Genetic Professionals. <http://www.kumc.edu/gec/prof/kugenesis.html>

La National Library of Medicine possiede una lista di laboratori che soddisfano gli standard definiti dal CLIA.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/lab>

La Società Nazionale dei Consulenti per la Genetica ha un sito web dove si può trovare il consulente di genetica più vicino.

<http://nsgc.org>

Il governo US offre uno strumento per preparare un documento sulla Storia della Salute familiare per aiutare voi e la vostra famiglia a valutare i rischi della salute e imparare a gestirli. <http://familyhistory.hhs.gov>

L'Ufficio di attività di Biotecnologie mantiene un sito web che contiene informazioni sul lavoro del Comitato Consultivo del Segretariato della Salute e dei Servizi Umani sui Test genetici. <http://www4.od.nih.gov/oba/>

L'Istituto Umano sul Genoma ha una sezione sulla Policy e sull'Etica che si occupa di Etica, Legalità e Implicazioni sociali del progetto sul Genoma Umano e si test genetici <http://www.genome.gov/PolicyEthics>

Sezione 7:

Termini Medici

ABLAZIONE A RADIOFREQUENZE (RFA): una procedura chirurgica laparoscopica dove una sonda di calore viene inserita laparoscopicamente all'interno del tumore, quindi questo viene riscaldato per fermarne la potenziale crescita. Questa è una possibile terapia dei tumori VHL del rene.

ACUFENE: un suono in uno o entrambe le orecchie. Può anche essere un suono ruggente o sibilante.

ADENOMA SIEROSO MICROCISTICO: un gruppo di cisti grappoliforme che possono formarsi nel pancreas. Le cisti sono composte da raccolte di fluido sieroso, tappezzate da epitelio, che variano per dimensioni da pochi millimetri a più di 10 cm.

ADRENALINA o epinefrina: un ormone secreto dalla midollare del surrene sotto stimolazione del sistema nervoso centrale in risposta allo stress come rabbia o paura. Agisce aumentando il battito cardiaco, la pressione sanguigna, la gittata cardiaca ed il metabolismo dei carboidrati.

ALLELE: una delle due copie di ogni gene in un individuo. Nelle persone con VHL, una copia del gene VHL è alterata e l'altra sequenza è normale.

ANGIOGRAFIA: una immagine o mappa dei vasi sanguigni in una particolare area del corpo, generalmente prodotta iniettando una special tintura nei vasi sanguigni e facendo una radiografia o una risonanza magnetica. Vedi anche fluorangiografia.

ANGIOMA: una crescita anormale fatta di vasi linfatici ed ematici formanti un tumore benigno; un emangioma (vasi ematici) o linfangioma (vasi linfatici). Nel VHL gli angiomi sono fatti di vasi ematici e sono quindi tecnicamente degli emangiomi.

ANGIOMATOSI: un altro nome della malattia di von Hippel-Lindau.

ASINTOMATICO: il paziente non ha fastidi o altri sintomi.

AUDIOLOGIA: lo studio dell'udito. Spesso si riferisce ad un test dell'udito (audiometria) con cui si quantifica la perdita di udito.

AUDIOMETRICO: un esame audiometrico è un esame in cui l'udito è misurato e valutato.

AUTOSOMA: un cromosoma che non determina il sesso. Un tratto autosomico dominante è un tratto che si verifica su uno dei cromosomi che non determina il sesso, ed è dominante perché è sufficiente una copia alterata del gene per causare il tratto.

BIOMARKER: una traccia chimica nel sangue o nelle urine che possiamo esaminare, che ci indicheranno la progressione della malattia. Per esempio il PSA nel tumore della prostata indica se la ghiandola prostatica si sta ingrandendo, così sappiamo se è necessario un approfondimento o terapia.

CANCRO: un termine generico per più di 100 patologie in cui cellule anormali crescono e si moltiplicano rapidamente. Le cellule cancerogene possono disseminarsi attraverso il circolo linfatico ed ematico per formare nuovi tumori in altre parti del corpo.

CAPILLARI: i più piccoli vasi ematici del corpo, portano nutrimento alle cellule.

CATECOLAMINE: derivati dall'adrenalina, si trovano nelle urine o nel sangue, dove vengono misurate per valutare la presenza di un feocromocitoma. Per il VHL è più importante la misura della metanefrina frazionata, in particolare la normetanefrina.

CERVELLETTO: una larga porzione alla base del cervello che serve a coordinare i movimenti, la postura e l'equilibrio.

CEREBRALE: spesso si usa per indicare l'intero cervello.

CISTI: Sacchi pieni di fluido che possono formarsi normalmente nei tessuti di quando in quando, o che possono crescere attorno ad aree irritate in un tessuto.

CODONE: una tripletta di tre basi in una molecola di DNA, un codice per fare ogni singolo aminoacido di una proteina.

CONSULENTE GENETICO: un professionista sanitario (non medico) specializzato nel lavorare con pazienti e famiglie con condizioni geneticamente ereditate come il VHL. La consulenza genetica potrebbe includere una discussione e analisi del tuo albero genealogico ed alcuni esami.

CROMOSOMA: serie di DNA lineare da cui si formano i geni. Gli esseri umani hanno 23 paia di cromosomi. Per ogni paio, un cromosoma, che contiene una copia di ogni gene, è ereditato dalla madre ed uno dal padre.

CRIOTERAPIA: un metodo usato per fermare la crescita dei tessuti congelandoli. Usata solitamente per gli angiomi retinici.

DE NOVO: nuovi, che si formano per la prima volta.

DENSITA': la qualità di un tessuto può essere soffice o solida. Il muscolo è meno denso dell'osso; un sacchetto riempito di fluido è meno denso di un tumore solido.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE: molti dei tumori VHL possono verificarsi nella popolazione generale, o anche in altre sindromi. Il medico deve capire se il tumore è sporadico o se è parte del VHL o un'altra sindrome. Per rispondere a questa domanda sono necessari diversi esami, che potrebbero includere il test del DNA.

DNA: l'acido desossiribonucleico, quattro sostanze che formano i cromosomi ed i loro geni. Come sequenza codificante, determinano la funzione di un gene- per esempio la sintesi di una proteina e la sequenza aminoacidica di una proteina.

ECOGRAFIA: una tecnica diagnostica che permette la visualizzazione di immagini degli organi interni e dei tessuti. Funziona come il sonar dei sottomarini, inviando onde sonore su un oggetto ed utilizzando un computer per interpretare il suono di ritorno. L'interpretazione dell'ecografia è molto dipendente dalla struttura del corpo, la percentuale di grasso corporeo, e la capacità dell'operatore.

-ECTOMIA: un suffisso che significa rimozione. Per esempio, surrenectomia significa rimozione del surrene.

EMBRIOLOGICO: ha a che fare con il processo di sviluppo del neonato prima della nascita. Il bambino inizia come singola cellula da cui tutti gli organi e i tessuti si sviluppano. Mentre si forma l'embrione la cellula si evolve. L'epididimo negli uomini ed il legamento largo nelle donne originano dalle stesse cellule.

ENDOCRINOLOGO: un medico che si specializza nel trattamento del sistema endocrino, i suoi ormoni e ghiandole, che includono i surreni, il pancreas ed un certo numero di altri organi.

ENUCLEAZIONE: riferito al rene o al pancreas, la rimozione del tumore con solo un piccolo margine di tessuto sano, per assicurare che tutto il tessuto malato sia stato rimosso. Alle volte si definisce nodulectomia, o sola rimozione del tumore.

In oftalmologia, l'enucleazione significa la rimozione di un occhio. Se la retina ha un distacco, l'apporto di sangue all'occhio è ridotto e l'occhio potrebbe deteriorarsi, causando forte disagio. Se avviene questo, potrebbe essere raccomandata l'enucleazione dell'occhio. Sono disponibili ottime protesi che sembrano occhi sani.

EPIDIDIMO: un organo che è adagiato dietro al testicolo, nello scroto, che porta i vasi deferenti, il vaso che porta lo sperma dal testicolo alla ghiandola prostatica, ed è importante per la maturazione, la mobilità ed il deposito degli spermatozoi.

EPINEFRINA: vedi ADRENALINA.

FAMILIARE: che si verifica nelle famiglie, indifferentemente dal fatto che sia trasmesso geneticamente. La varicella è considerata familiare, ma non è genetica.

FLUOROANGIOGRAFIA: un'angiografia della retina, chiamata con il mezzo di contrasto utilizzato. Questa procedura produce un'immagine dei vasi sanguigni della retina, a volte con un video in tempo reale, così che l'oftalmologo possa valutare la salute dei vasi e come il sangue si muove al loro interno.

GADOLINO: un mezzo di contrasto, iniettato nel sistema vascolare del paziente prima di una risonanza magnetica per sottolineare i vasi sanguigni e fornire un miglior contrasto perché il radiologo possa vedere più chiaramente le strutture anormali.

GASTROENTEROLOGO: un medico che si specializza nella diagnosi e nel trattamento dei disordini del tratto gastroenterico, compreso l'esofago, lo stomaco, il piccolo intestino, il pancreas, il fegato, la colecisti ed il sistema biliare.

GENE: la posizione su un cromosoma dove si trova una specifica sequenza di DNA. Cambiamenti nella sequenza da un allele all'altro può essere trasmesso alla generazione successiva.

GENETISTA: un genetista è uno scienziato che si specializza nello studio dei geni e nel modo in cui questi influenzano la nostra salute e nel trattamento dei disordini genetici.

GENOMA: l'intero insieme di geni di un organismo o specie.

GENOTIPO: la coppia specifica di alleli (copie dei geni) che un individuo possiede su un preciso locus o sito (due copie di un gene). Uno di questi alleli è ereditato dalla madre, uno dal padre. Il genotipo descrive la configurazione del gene alterato.

-GRAFIA: un suffisso che indica che un messaggio o una immagine viene creata. Per esempio una angiografia è una immagine dei vasi sanguigni.

LEGAMENTO LARGO: il legamento largo è un foglio ripiegato di tessuto che copre l'utero, le tube di Falloppio e le ovaie.

LINEA GERMINALE: qualsiasi alterazione genetica che si verifica in ogni cellula del corpo, incluso il testicolo negli uomini e ovaia nelle donne, che produce lo spermatozoo e l'ovocita che diventeranno un bambino.

EMANGIOMA: una crescita anormale di vasi sanguigni che formano un tumore benigno.

EMANGIOBLASTOMA: una crescita anormale di vasi sanguigni che formano un tumore benigno; una varietà di emangioma che si trova specialmente nel VHL, nel cervello e nel midollo spinale.

EREDITARIO: un evento che avviene a causa di qualcosa nei geni che hai ricevuto dai tuoi genitori, qualcosa che hai ereditato. Non determinato da un'infezione o ad un evento nella tua vita.

- FEGATO:** un grande organo, nel lato in alto a destra della cavità addominale che secerne bile ed è attiva nel regolare varie parti del processo di digestione del cibo e nell'utilizzo a miglior vantaggio dell'organismo.
- FENOTIPO:** la manifestazione clinica di uno specifico genotipo, per esempio la gamma di sintomi VHL che una persona può avere. Lo stesso genotipo può venire espresso diversamente da un individuo all'altro a causa di differenze in altri geni o nell'ambiente.
- FEOCROMOCITOMA:** o abbreviato "feo". Un tumore della ghiandola surrenale che determina l'aumento di produzione di adrenalina, causando potenzialmente danni a livello del cuore e dei vasi. I feocromocitomi possono verificarsi anche al di fuori del surrene e le persone possono avere più di due feocromocitomi. Al di fuori del surrene sono anche chiamati paragangliomi.
- INVASIVO:** descrive procedure mediche che richiedono di entrare o "invadere" il tuo corpo.
- IPERNEFROMA:** un tipo di tumore che contiene cellule cancerose. Il termine più moderno è Carcinoma cellule renali
- LAPAROSCOPI:** una tecnica per eseguire una procedura chirurgica attraverso piccoli tagli nella pelle usando particolari sonde chirurgiche, invece che eseguire una grande incisione. A seconda della posizione del tumore e dalla estensione della procedura, l'uso di questa tecnica potrebbe non essere possibile.
- LESIONE:** qualsiasi anormale cambiamento strutturale, ad esempio un angioma.
- LOCALIZZARE:** Trovare. I dottori usano questo termine per intendere esattamente trovare sulla scansione dove è localizzato il tumore. Ad esempio per un feocromocitoma, il tumore può essere ovunque dal tuo inguine al lobo del tuo orecchio, su entrambi i lati del tuo corpo, quindi trovare un feocromocitoma non è facile.
- MALIGNO:** canceroso. Le cellule cancerose si possono disseminare attraverso il sistema ematico o linfatico per formare nuovi tumori in altre parti del corpo.
- MEDICINA NUCLEARE:** procedure mediche per la diagnosi e terapia che utilizzano alcuni isotopi radioattivi.
- METANEFRINA:** un gruppo di derivati dell'adrenalina, che si trovano nelle urine e nel sangue che si misurano per diagnosticare il feocromocitoma. Il kit della metanefrina frazionata rompe il gruppo della metanefrina nelle sue parti componenti (metanefrina e normetanefrina) e li misura separatamente. La misura della normetanefrina è l'indicatore più accurato del feocromocitoma nel VHL. Le misurazioni sono diverse in altre sindromi con feocromocitoma.
- METASTATIZZARE:** disseminarsi da una parte all'altra del corpo. Quando le cellule cancerose metastatizzano e formano un tumore secondario, le cellule del tumore metastatico sono come quelle del tumore primitivo. Quindi se troviamo cellule cancerose del rene in un tumore del midollo spinale, sappiamo che ha metastatizzato dal rene.
- MIBG SCAN:** una procedura di medicina nucleare che usa un isotopo radioattivo, o tracciante, che viene assorbito dal tessuto del feocromocitoma. La meta-iodo benzilguanidina (MIBG) viene iniettata al paziente prima dell'esecuzione della risonanza, facendo risaltare le differenze tra i tessuti.
- MIELOGRAFIA:** una procedura diagnostica che crea un'immagine del midollo spinale. Un mezzo di contrasto è iniettato nel canale spinale.
- MONITORARE:** significa controllare un problema noto, per essere certi che venga trattato nel momento migliore e per assicurare la salute a lungo termine. Tu ed il tuo team medico troverete i giusti intervalli per i controlli, a seconda della tua particolare situazione.
- MUTAZIONE:** un cambio nella sequenza del DNA che codifica in un gene.
- NEFRECTOMIA:** rimozione totale o parziale di un rene.
- NEOPLASIA:** letteralmente, una nuova crescita, una lesione nata da una singola cellula, non trapiantata da un altro posto.
- NET Pancreatico:** tumore neuroendocrino pancreatico, un tumore solido delle porzioni insulari del pancreas che secerne ormoni quando è "attivo". L'abbreviazione PNET è usata anche per due altri tumori che non sono correlati al VHL.
- NEUROCHIRURGO:** un medico specializzato nel trattamento chirurgico del sistema nervoso, il cervello, il midollo spinale ed i nervi periferici
- NEUROENDOCRINO:** ciò che ha a che fare con interazioni tra il sistema nervoso ed il sistema endocrino, che produce ormoni. Neuroendocrino descrive certe cellule che rilasciano ormoni (neuroormoni), nel sangue in risposta ad uno stimolo del sistema nervoso. Nel VHL questi si trovano nel feocromocitoma e nei tumori neuroendocrini del pancreas.
- NEUROLOGO:** un medico che si specializza nel trattamento non chirurgico del sistema nervoso, il cervello, il midollo spinale ed i nervi periferici
- NEUROTORINO:** un medico che si specializza nella struttura e funzione dell'orecchio interno, le sue connessioni con il cervello e la gestione delle patologie della base del cranio. Un neurotorino è un otorinolaringoiatra che si è sottoposto ad un'ulteriore formazione in questa area e tipicamente lavora insieme ad un team di specialisti che comprende altri otorinolaringoiatri, neurologi e neurochirurghi.
- NORADRENALINA:** il metabolita dell'adrenalina, prodotta quando l'adrenalina è metabolizzata o processata dal corpo.
- NOREPINEFRINA:** (vedi NORADRENALINA).
- NORMETANEFRINA:** il metabolita della metanefrina, prodotta quando la metanefrina viene metabolizzata dal corpo.

- OFTALMOLOGO:** un medico specializzato nel trattamento di malattie dell'occhio.
- ONCOLOGO:** un medico specializzato nel trattamento di diverse forme di tumore.
- OPTOMETRISTA:** un optometrista è un professionista sanitario che diagnostica e tratta la salute dell'occhio e problemi visivi. Prescrivono gli occhiali, lenti a contatto, riabilitazione visiva, terapia della vista e medicazioni, ed eseguono alcune procedure chirurgiche non correlate al VHL.
- ORGANI VISCERALI:** qualsiasi degli organi addominali, che comprendono rene, fegato, pancreas e surrene.
- PAPILLARE:** a forma di papilla/cappuccio
- PANCREAS:** una ghiandola posta vicino allo stomaco che secerne enzimi digestivi nell'intestino e l'insulina, un ormone che viene rilasciato nel sangue per regolarne i livelli di zucchero.
- PANCREATITE:** infiammazione del pancreas.
- PARAGANGLIOMA:** un feocromocitoma fuori dalla ghiandola surrenalica, viene anche chiamato feocromocitoma extra surrenalico. In questo libro vengono anche chiamati feocromocitomi. Il termine paraganglioma viene più frequentemente utilizzato per i feocromocitomi della testa e del collo.
- PENETRANZA:** la probabilità che un gene produrrà un effetto evidente della sua alterazione. Il gene VHL ha una penetranza pressoché completa (se una persona ha il gene mutato VHL, quasi certamente avrà nel corso della sua vita qualche manifestazione della malattia di VHL) ma una espressione molto variabile (la gravità di queste manifestazioni può essere molto varia).
- PET:** tomografia ad emissioni di positroni, una tecnica di imaging specifica che utilizza sostanze radioattive a breve emivita per ottenere informazioni circa la chimica del corpo. Questa tecnica produce immagini a colori tridimensionali mostrando il livello di attività di alcuni tumori.
- PMID:** Una abbreviazione per PubMed ID, il numero catalogato per un articolo da un fonte su internet, <http://www.pubmed.com>. Ad esempio per cercare "PMID: 18799446" andate su PubMed e cerca 18799446. Il catalogo mostrerà l'abstract dell'articolo e ti dirà come puoi ottenere il testo completo in inglese ed a volte anche in altre lingue.
- RADIOLOGO:** un medico specializzato in tecniche diagnostiche per visualizzare gli organi interni e tessuti senza l'uso della chirurgia. I metodi radiologici comprendono i raggi, la risonanza magnetica, la TAC, l'ecografia, l'angiografia e gli isotopi nucleari.
- RAGGI:** una tecnica diagnostica dove le radiazioni passano attraverso il corpo per creare immagini dei tessuti duri (come ossa e tumori solidi) su una pellicola fotografica.
- RENE:** uno di un paio di organi nella cavità addominale che filtrano i materiali di scarto dal sangue e li eliminano dal corpo nelle urine.
- RESEZIONE:** un termine usato per descrivere la rimozione di un tumore da un organo, ad esempio il rene, risparmiando l'organo stesso.
- RETINA:** il tessuto nervoso posto nella porzione posteriore dell'occhio, simile alla pellicola di una macchina fotografica, che cattura l'immagine che stai guardando e la trasmette al cervello attraverso il nervo ottico. Questa area viene nutrita da una rete di vasi sanguigni molto sottili.
- RISONANZA MAGNETICA (RMI):** una tecnica di imaging dove l'energia magnetica viene utilizzata per esaminare i tessuti nel tuo corpo, e l'informazione viene usata da un computer per creare un'immagine. Non c'è esposizione a raggi. L'immagine risultante sembra proprio una radiografia, ma comprende le immagini dei tessuti molli (come i vasi sanguigni) e dei tessuti duri (come le ossa). La claustrofobia può essere un problema, dato che la procedura si esegue sdraiandosi in una struttura a cunicolo per almeno mezz'ora. Si possono utilizzare calmanti, o vi sono nuovi macchinari che hanno una struttura più aperta, a gabbia, e si sta cercando di accorciare i tempi della procedura. E' importante utilizzare abbastanza forza magnetica per ottenere una immagine chiara.
- SACCO ENDOLINFATICO:** la fine fatta a bulbo, del dotto endolinfatico, che connette i canali semicircolari dell'orecchio interno.
- SCREENING:** eseguire un test prima della comparsa dei sintomi, per essere certi che qualsiasi problema venga diagnosticato precocemente. E' meglio non aspettare di avere i sintomi.
- SEGNO:** Evidenza fisica dell'esistenza di qualcosa che può essere dimostrato da un dottore.
- SINTOMO:** una sensazione o un fastidio soggettivo suggestivo di una condizione medica.
- SINTOMATICO:** il paziente che sperimenta sintomi.
- SINDROME:** un insieme di segni e sintomi associati ad una patologia.
- SISTEMA NERVOSO SIMPATICO:** una catena di piccole strutture che trasmettono segnali dal sistema nervoso centrale agli organi. Il surrene è la ghiandola maggiore in questa catena, ma piccoli gangli decorrono dall'inguine al lobo dell'orecchio in entrambi i lati del corpo. Un feocromocitoma può nascondersi ovunque lungo questo sistema.
- SIRINGOMIELIA:** un "sacco" riempito di fluido, come una cisti, ma che si verifica all'interno del midollo spinale, dove prende la forma di un tubo allungato posto accanto o lungo il midollo spinale, all'interno del canale vertebrale osseo.
- SPECIALISTA DELLA RETINA:** un oftalmologo specializzato nel trattamento delle patologie della retina.

SPORADICO: che avviene casualmente nella popolazione generale. Che non è determinato dall'ereditarietà.

SURRENE: due ghiandole poste sopra i reni che normalmente producono epinefrina (adrenalina) quando siamo stressati o eccitati.

SURRENECTOMIA: rimozione chirurgica del surrene. Può essere parziale o totale.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TAC): una procedura diagnostica che usa la combinazione di raggi X e computer e alle volte anche un mezzo di contrasto. Vengono effettuate una serie di immagini radiografiche dei tessuti da esaminare. Il computer quindi calcola la misura e la densità di eventuali tumori visualizzati.

TRATTAMENTO LASER: l'uso chirurgico di una luce minuziosamente focalizzata per eseguire una microscopica cauterizzazione, o bruciatura.

TUBE DI FALLOPPIO: il canale che porta le uova dall'ovaio all'utero.

TUMORE: una crescita anormale solida che può essere benigna o maligna.

TUMORE BENIGNO: una crescita anormale che non è cancro e non si dissemina in altre parti del corpo. Benigno non vuol dire innocuo, solo che non si dissemina.

UROLOGO: un medico specializzato nel trattamento chirurgico e medico del rene, vescica e dei genitali maschili, compreso il pene e lo scroto.

VERTIGINE: una sensazione di stordimento o di perdita dell'equilibrio, incapacità a camminare dritto o "camminare nei muri".