



Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

SINDROME DI VON HIPPEL LINDAU (VHL) RN0780

(Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962 del 2017 (DPCM 12/01/2017)

vedi www.malattiarare.toscana.it)

Professionisti Responsabili del PDTA

Prof.ssa Maria Francesca Egidi AOU Pisana

Prof. Massimo Mannelli Prof.ssa Csilla Krausz - Azienda AOU Careggi

1. Definizione

La sindrome di Von Hippel Lindau (VHL) comprende lo sviluppo di tumori benigni o maligni e lesioni cistiche che coinvolgono vari organi ed apparati.

In particolare i pazienti affetti possono presentare lesioni del sistema nervoso centrale (SNC) quali emangioblastomi cerebellari, spinali, del tronco cerebrale, delle radici nervose, ed inoltre emangioblastomi retinici e tumori del sacco endolinfatico. Queste lesioni possono accompagnarsi a cisti renali o pancreatiche, carcinomi renali a cellule chiare (RCC), tumori endocrini del pancreas, feocromocitomi (FEO), cistoadenomi papillari dell'epididimo e del legamento largo. Sono stati inoltre descritti paragangliomi della testa/collo (HNPGL).

Essendo numerosi i quadri clinici che si associano a questa sindrome, il percorso diagnostico/terapeutico ed il follow up varieranno a seconda della specifica patologia.

Al fine di una corretta gestione di questi pazienti è molto importante che uno specialista di riferimento si faccia carico dell'organizzazione del percorso diagnostico-terapeutico.

La von Hippel-Lindau è una sindrome neoplastica a trasmissione autosomica dominante, penetranza completa ed espressività variabile causata da un difetto del gene *VHL* localizzato sul braccio corto del cromosoma 3. In base alla modalità di trasmissione della malattia quindi i figli di un paziente affetto hanno il 50% di possibilità di ereditarla. Il gene interessato è un oncosoppressore e pertanto si comporta secondo la teoria del second hit di Knudson che richiede la mutazione di entrambi gli alleli perchè si sviluppi la malattia. E' una malattia rara con incidenza alla nascita di 1:36000 e prevalenza di 1:31000-1:53000 nella popolazione generale.

Non è stata riscontrata una chiara correlazione genotipo/fenotipo ed infatti l'espressività clinica della malattia è molto ampia tanto che all'interno della stessa famiglia le manifestazioni cliniche possono differire molto tra i diversi soggetti.

Sono stati descritti quattro sottotipi della malattia:

VHL tipo 1	emangioblastomi retinici e cerebellari cisti renali e carcinoma renale a cellule chiare cisti pancreatiche
VHL tipo 2a	feocromocitoma emangioblastomi retinici e cerebellari



VHL tipo 2b	feocromocitoma emangioblastomi retinici e cerebellari cisti renali e carcinoma renale a cellule chiare cisti pancreatiche
VHL tipo 2c	feocromocitoma

La diagnosi richiede la presenza di un tumore tipico associato a storia familiare positiva o la presenza di due neoplasie comprese nel quadro del VHL. Nel caso di mutazioni *de novo* la diagnosi può essere ritardata anche di 10 anni rispetto alla comparsa della malattia.

Le principali cause di decesso in questi pazienti sono le metastasi da carcinoma renale e le complicanze neurologiche dovute alla presenza di emangioblastoma cerebellare. Negli ultimi anni la prognosi della malattia è notevolmente migliorata grazie ad un più attento monitoraggio clinico dei pazienti ed alle più moderne tecniche operatorie.

2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.

- Pazienti affetti da sindrome VHL,
- pazienti portatori della mutazione in assenza di manifestazioni cliniche della malattia,
- parenti di primo grado di pazienti affetti che non abbiano effettuato l'analisi genetica.

3. Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

ELEMENTI CLINICI

Emangioblastoma retinico: nel 43% dei pazienti affetti da VHL queste lesioni rappresentano la prima manifestazione clinica. L'emangioma capillare retinico è un tumore vascolare composto dalla proliferazione di cellule endoteliali e canali vascolari. Le lesioni vascolari tendono ad essere multiple in circa il 30 % dei casi. Oftalmoscopicamente, l'emangioma retinico appare come una neoformazione nodulare a margini netti con caratteristici vasi afferenti ed efferenti spesso dilatati e congesti che può localizzarsi sia a livello del polo posteriore ma più frequentemente tende a localizzarsi a livello della periferia retinica.

Gli emangiomi retinici sono generalmente asintomatici ma possono causare calo della vista, deficit campimetrico se tendono ad essudare fino a raggiungere la regione maculare.

La forma essudativa di tali lesioni, infatti, è caratterizzata da un'essudazione intraretinica e sottoretinica che inizialmente è perilesionale e successivamente alla crescita del tumore aumenta fino a coinvolgere la regione maculare determinando calo della vista e metamorfopsie.



La diagnosi è clinica ed avviene attraverso un'attenta valutazione e studio della retina nei pazienti affetti da VHL.

Tra gli esami strumentali un esame fondamentale è rappresentato dall'esame angiografico con fluoresceina (FAG) che consente di valutare dinamicamente il riempimento e lo svuotamento dei vasi afferenti ed efferenti del tumore e di rivelare la presenza di altre lesioni di piccole dimensioni e misconosciute all'esame oftalmoscopico. L'esame inoltre rappresenta una guida indispensabile al follow up e al trattamento laser dell'emangioma.

L'esame tomografia a coerenza ottica (OCT) risulta indispensabile per lo studio della regione maculare in questi pazienti.

L'ecografia oculare con tecnica A e B scan può venire in aiuto del clinico in caso di mancata o difficile visualizzazione della retina per opacità marcata dei mezzi diottrici.

La valutazione oftalmoscopica periodica, integrata con gli esami di imaging, appare pertanto essere parte integrante della gestione dei pazienti con VHL.

Emangioblastoma del SNC: si tratta di lesioni vascolari benigne a lenta crescita. Queste lesioni si localizzano preferenzialmente nel cervelletto (75%), nel midollo allungato (10%) e nel midollo spinale (15%). Le lesioni a localizzazione cerebellare solitamente esordiscono con cefalea accompagnata da nausea, vomito, atassia e vertigini. Le lesioni spinali interessano prevalentemente la regione cervicale e toracica e causano più frequentemente la comparsa di dolore e deficit sensitivi e motori a causa del loro effetto compressivo. Spesso possono associarsi a lesioni cistiche. La diagnosi ed il follow-up dell'emangioblastoma del SNC si avvale della RMN. La terapia standard prevede la rimozione chirurgica della lesione con una mortalità post operatoria del 7-10% (maggiore per le lesioni intracerebrali). I pazienti con lesioni spinali rischiano di andare incontro a paraplegia. Per le lesioni cerebrali si può utilizzare la radiochirurgia.

Il feocromocitoma è un tumore di derivazione dalla cresta neurale con incidenza di 2 casi per milione per anno. Si può parlare di Feocromocitoma/Paraganglioma (FEO/PGL) comprendendo in questo ultimo gruppo i tumori a localizzazione extrasurrenalica sia di natura simpatica (torace/addome), come il FEO, che parasimpatica (testa collo: HNPGL). Le lesioni simpatergiche si caratterizzano per la capacità di secernere catecolamine (CA) che possono portare alla comparsa di sintomatologia per lo più aspecifica (cefalea, ipertensione, sudorazione algida, tremori). Nei pazienti VHL il FEO spesso rimane silente o causa una scarsa sintomatologia. Trattandosi di una forma familiare la sua insorgenza è precoce (età media alla diagnosi di 28 anni). Solo raramente si tratta di un tumore maligno.

Il trattamento di scelta è la surrenectomia per via laparoscopica: la chirurgia conservativa (adrenal sparing) con la sola tumorectomia è una opzione raccomandata in questi pazienti. Talvolta sono stati descritti HNPGL, in particolare a sede giugulare o timpanica. A causa della localizzazione di queste lesioni, un eventuale intervento chirurgico rischierebbe di provocare danni quali la comparsa di disfagia, disfonia o anisocoria. Pertanto, negli ultimi anni si è teso ad assumere un atteggiamento più attendista (wait and see), tanto più che non è possibile prevedere se nel tempo queste lesioni tenderanno a crescere e quanto rapidamente lo faranno. In alternativa è possibile trattare queste lesioni con la radiochirurgia grazie all'utilizzo di gamma-knife o cyber-knife ma ad oggi l'esperienza è limitata e non se ne conoscono gli effetti a lungo termine.



Lesioni renali: a carico del rene possono essere presenti lesioni cistiche, miste cistiche-solidi o solide. E' stato dimostrato che le lesioni cistiche costituiscono i precursori delle lesioni solide rappresentate dal carcinoma renale a cellule chiare. L'età media di presentazione è di 36 anni. Le lesioni possono essere multiple o bilaterali. Il RCC può causare la comparsa di ematuria o dolore in regione lombare. La chirurgia conservativa permette di conservare la funzione renale il più a lungo possibile. Il limite dimensionale per questa procedura è di 3 cm allo scopo di prevenire la comparsa di metastasi. La risposta alla chemioterapia ed alla radioterapia delle lesioni metastatiche è limitata. La sopravvivenza dei pazienti affetti da questa patologia dipende dalle dimensioni della lesione e dall'età del paziente.

Cisti e lesioni solide pancreatiche: a carico del pancreas i pazienti affetti da VHL possono presentare cisti semplici, cisti multiple, cistoadenoma e neoplasie endocrine del pancreas. In particolare le cisti multiple sono caratteristiche di questa sindrome e sono rare nella popolazione generale. Le cisti possono arrivare a sostituire l'intera ghiandola causando dolore locale, ostruzione del condotto biliare, pancreatite. Può inoltre verificarsi insufficienza ormonale (rara). Nell'eventualità della comparsa di ittero colestatico i pazienti possono essere trattati con l'impianto di uno stent biliare per via endoscopica.

I cistoadenomi, come le cisti, sono lesioni benigne.

Le neoplasie endocrine interessano il 5-17% dei pazienti VHL; l'età media di comparsa è di 36 anni e solitamente presentano una lenta velocità di crescita non comportando alterazioni ormonali significative. Per queste lesioni è consigliato un atteggiamento conservativo: solo lesioni superiori a 3 cm, sintomatiche o funzionanti e lesioni a rapida crescita, vengono asportate chirurgicamente.

Tumori del sacco endolinfatico: si tratta di tumori rari che originano dalle strutture dell'orecchio interno ed interessano il 10-16% dei pazienti affetti. Si manifestano con perdita dell'udito, acufeni e vertigini. Sono stati riportati casi di interessamento del nervo facciale con comparsa di paresi. Per queste lesioni è consigliato il monitoraggio tramite l'esecuzione di test audiologici. Una precoce terapia chirurgica può evitare la progressione dei deficit uditivi.

Cisti e cistoadenomi dell'epididimo: si pensa che la lesione specifica dei pazienti affetti da VHL sia il cistoadenoma papillare. La scoperta di queste lesioni può avvenire in seguito ad esame obiettivo (raramente per le piccole dimensioni) o agli ultrasuoni. Lesioni bilaterali possono compromettere la fertilità. Non è certo che un trattamento chirurgico possa migliorare la fertilità dei pazienti. E' necessario uno stretto monitoraggio clinico.

Tumore papillare degli annessi di probabile origine mesonefrica: si tratta del corrispettivo femminile del cistoadenoma dell'epididimo. Può originare dal legamento largo, lungo le pareti uterine o in corrispondenza della porzione posteriore della vagina. Le pazienti possono presentare dolore al basso ventre.

DATI LABORATORISTICI

Dosaggio delle metanefrine (metanefrina e normetanefrina) sulle urine delle 24 ore.



ELEMENTI STRUMENTALI

- Valutazione oftalmologica,
- Esame audiologico,
- Valutazione dei valori pressori,
- Esame obiettivo ed ecografia scrotale / ecografia pelvica,
- Ecografia addome ed eventuale successiva TC o RMN addome con mdc, RMN cerebro spinale.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

La consulenza genetica è importante per fornire al paziente ed ai familiari informazioni sulla natura e l'ereditarietà della sindrome di VHL e deve precedere sempre la richiesta del test genetico. Durante la consulenza deve essere raccolta un'accurata anamnesi oncologica familiare e personale e devono essere verificate, per quanto possibile, le diagnosi.

L'analisi molecolare consente di confermare un sospetto clinico e di quantificare il rischio di ricorrenza della patologia nella famiglia, pari al 50% per ogni gravidanza di coppie in cui uno dei membri è affetto dalla condizione. E' possibile in seguito alla diagnosi valutare l'eventualità di una diagnosi prenatale o di una diagnosi preimpianto.

Il genetista potrà coinvolgere in un secondo momento i parenti a rischio. Infatti, se è nota la specifica variante patogena del gene *VHL* che segrega in una famiglia, il test genetico può essere usato per chiarire se i membri a rischio della medesima famiglia, asintomatici, hanno ereditato la condizione ed escludere dalla sorveglianza coloro che tra questi ultimi non hanno ereditato la variante patogena.

Per effettuare la diagnosi molecolare è sufficiente un prelievo di sangue periferico.

La diagnosi molecolare si basa sui seguenti metodi:

1. Sequenziamento in automatico con metodica SANGER del gene ***VHL***.
2. Analisi mediante test MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) per la ricerca di riarrangiamenti genomici nel gene ***VHL***.
3. In pazienti con anamnesi familiare negativa o quadro clinico non caratteristico, la mutazione a carico del gene può essere individuata in seguito a screening genetico effettuato utilizzando la piattaforma NGS (next generation sequencing) che consente di sequenziare contemporaneamente un gran numero di geni di suscettibilità per feocromocitoma/paraganglioma.



ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

NB: ABILITA A RUOLI IN RTMR di DIAGNOSI / DIAGNOSI GENETICA/ DIAGNOSTICA CLINICA/ DIAGNOSTICA STRUMENTALE-DI LABORATORIO

- AOU Careggi Endocrinologia Prof.ssa Csilla Krausz, Prof. Massimo Mannelli Diagnostica clinica
- AOU Pisa Nefrologia Trapianti e dialisi Prof.ssa Maria Francesca Egidi Diagnostica clinica
- AOU Pisa Endocrinologia 2 Prof. Claudio Marcocci Diagnostica clinica
- AOU Pisa Ipertensione endocrina e patologie delle ghiandole surrenaliche Prof. Giampaolo Bernini Diagnostica clinica
- AOU Careggi Diagnostica Genetica Prof.ssa Elisabetta Pelo Diagnosi genetica
- AOU Careggi Genetica Medica Prof. Laura Papi Diagnosi genetica
- AOU Siena Genetica Medica Prof. Alessandra Renieri Diagnosi genetica
- Aou Pisa-Medicina 1 Sez.Genetica Medica Drssa Toschi Diagnosi genetica

ELENCO STRUTTURE PER CERTIFICAZIONE/COMPLETAMENTO DIAGNOSTICO

NB: ABILITA AL RUOLO CERTIFICAZIONE PER ESENZIONE IN RTMR

- AOU Careggi Endocrinologia Prof.ssa Csilla Krausz, Prof. Massimo Mannelli CERTIFICAZIONE
- AOU Pisa Nefrologia Trapianti e dialisi Prof.ssa Maria Francesca Egidi CERTIFICAZIONE
- AOU Pisa Endocrinologia 2 Prof. Claudio Marcocci CERTIFICAZIONE
- AOU Pisa Ipertensione endocrina e patologie delle ghiandole surrenaliche Prof. Giampaolo Bernini CERTIFICAZIONE



4. Criteri terapeutici

TERAPIE MEDICHE

PREMESSA/INTRODUZIONE

I pazienti affetti da FEO/PGL devono obbligatoriamente essere preparati all'intervento chirurgico con terapia medica adeguata. La terapia prevede l'utilizzo di alfa bloccanti come prima scelta allo scopo di:

- ridurre la pressione arteriosa,
- ridurre le crisi ipertensive,
- riesandere il volume plasmatico,
- annullare gli effetti della downregulation dei recettori alfa,
- eliminare la crisi ipotensiva post-operatoria.

In aggiunta agli alfa bloccanti, la classe di farmaci maggiormente utilizzata è quella dei calcio-antagonisti. Solitamente il farmaco utilizzato è la doxazosina, un alfa bloccante selettivo alfa1 competitivo e che pertanto richiede più somministrazioni giornaliere. In passato veniva utilizzata anche la fenossibenzamina, alfa bloccante non selettivo alfa1/alfa2 non competitivo, che può causare tachicardia. In tal caso è possibile aggiungere un beta bloccante. Il beta bloccante non deve mai essere utilizzato in assenza di un adeguato trattamento con alfa bloccanti. La terapia va intrapresa almeno una settimana prima dell'intervento.

Inoltre nei giorni precedenti la chirurgia il paziente dovrà assumere molti liquidi. Queste indicazioni hanno lo scopo di ridurre al minimo i rischi intra e post operatori. In particolare durante l'intervento la manipolazione della massa può determinare il rilascio di grosse quantità di CA che possono causare una grave crisi ipertensiva. In tal caso l'anestesista potrà trattare il paziente con farmaci dedicati (es. urapidil). Al contrario, al momento della legatura della vena surrenalica si assisterà ad una rapida caduta dei livelli di CA; questo potrà causare una grave ipotensione con una scarsa risposta alla somministrazione di amine per la down-regulation dei recettori.

Nei pazienti nei quali si abbia recidiva di malattia o metastasi con rialzo dei valori di MNur o NMNur sarà necessario impostare nuovamente terapia medica con alfa bloccanti.

Nei pazienti con FEO/PGL maligno, evenienza rara nei pazienti VHL, abbiamo alcune opzioni terapeutiche ma nessuna di queste è di fatto risolutiva:

- terapia radiometabolica con ¹³¹MIBG o con analoghi della somatostatina per il trattamento delle lesioni captanti. In questi casi va valutata la fattibilità di un debulking della lesione principale in maniera tale che la terapia radiometabolica sia più efficace sulle metastasi.
- CVD (ciclofosfamide, vincristina, decarbazina) rappresenta il protocollo chemioterapico più utilizzato in questi pazienti ma con scarsi risultati.
- Inibitori delle tirosin-kinasi come il sunitinib per il quale è in corso un trial multicentrico randomizzato vs placebo (FIRSTMAPPP) in pazienti con FEO/PGL maligno in progressione.
- Radioterapia esterna per il trattamento delle metastasi.



In questi pazienti la terapia antiangiogenica riveste un ruolo sempre crescente in relazione alla natura stessa delle lesioni. Il gene *VHL* infatti codifica per una proteina implicata nella regolazione dell'angiogenesi tumorale. La proteina in particolare è implicata nell'inattivazione di HIF (fattore ipossia inducibile) che è il principale regolatore della risposta cellulare all'ipossia. L'inattivazione della proteina quindi, in seguito al meccanismo del second hit, determina l'attivazione costitutiva di HIF con iperespressione di alcuni geni tra cui *VEGF* (vascular endothelial growth factor) e stimolo dell'angiogenesi. A riprova di questo meccanismo, i tumori dei pazienti affetti sono riccamente vascolarizzati e ricchi di VEGF.

Nel 2006 la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'utilizzo del sunitinib, un inibitore delle tirosin-kinasi, per il trattamento del carcinoma renale avanzato nei pazienti VHL.

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

(N.B. ABILITA AL RUOLO TERAPIA PER INSERIMENTO PIANO TERAPEUTICO IN RTMR)

- AOU Careggi Endocrinologia Prof.ssa Csilla Krausz, Prof. Massimo Mannelli
- AOU Pisa Nefrologia Trapianti e dialisi Prof.ssa Maria Francesca Egidi
- AOU Pisa Endocrinologia 2 Prof. Claudio Marocci
- AOU Pisa Ipertensione endocrina e patologie delle ghiandole surrenaliche Prof. Giampaolo Bernini

INTERVENTI CHIRURGICI

PREMESSA/INTRODUZIONE

Il programma terapeutico viene formulato tenendo conto delle caratteristiche anatomico-cliniche delle lesioni (ricavate dall'imaging e dai dosaggi ormonali) e di quelle del paziente (età, status, eventuale comorbidità).

La scelta del trattamento ottimale (chirurgico, chemioterapico, radioterapico, eventualmente associati, solo osservazione clinica/follow-up) scaturisce sempre, come già detto, da una discussione collegiale che coinvolge tutti gli specialisti coinvolti.

Il trattamento delle lesioni comprese nel quadro clinico della sindrome è prevalentemente chirurgico.

In molti casi gli **emangioblastomi del SNC** possono essere rimossi chirurgicamente in maniera completa e sicura. E' raccomandato procedere all'asportazione chirurgica anche delle lesioni cistiche del midollo spinale. In presenza di lesioni spinali di grosse dimensioni va considerata l'embolizzazione pre-operatoria. Ancora non è stata raggiunta una posizione unanime circa l'utilizzo della radiocirurgia. Il Gamma-knife può risultare utile in presenza di lesioni solide di piccole dimensioni o tumori inoperabili a causa della loro localizzazione. Uno studio del 2015 ha dimostrato la capacità della radiocirurgia di controllare la crescita tumorale nel 93% dei casi a tre anni, nell' 89% a cinque anni e nel 79% a dieci anni.

L'emangioblastoma retinico è una malattia di difficile gestione che implica spesso un'attenta valutazione del bilancio tra perdita visiva potenziale causata dal tumore e perdita della vista indotta dai trattamenti terapeutici.

Per tale motivo l'individuazione del miglior trattamento e della sua correlazione con la dimensione e localizzazione del tumore è tutt'ora ampiamente dibattuta. Diversi sono gli approcci terapeutici per i pazienti VHL affetti da emangiomi retinici. Questi comprendono la fotocoagulazione laser, la crioterapia, il trattamento radioterapico, la terapia fotodinamica e raramente l'escissione chirurgica della neoformazione



vascolare. L'efficacia e l'applicabilità delle terapie dipende dalla localizzazione e dalla dimensione delle lesioni.

Lo scopo del trattamento di questo tumore benigno, ma a crescita lenta, è la sua distruzione per fermare l'essudazione intra e sottoretinica maculare che è la causa principale del calo dell'acuità visiva.

I piccoli emangioblastomi capillari possono essere trattati con la fotocoagulazione in più zone; la crioterapia è indicata per tumori troppo grandi o localizzati in estrema periferia della retina. La terapia fotodinamica è stata usata negli emangioblastomi capillari retinici localizzati in prossimità del nervo ottico tuttavia con scarso successo. Inoltre, recentemente, è stato illustrato l'uso di terapie intravitreali con farmaci antiangiogenici (antiVEGF) e farmaci steroidei finalizzati alla riduzione dell'essudazione retinica.

Nella pratica clinica attuale in genere si tengono sotto osservazione i tumori asintomatici non essudanti, in particolare se peripapillari o perimaculari, e si intraprende la terapia se insorge un progressivo accumulo di fluido sottoretinico e o intraretinico soprattutto se tende a raggiungere la regione maculare determinando disturbi del visus.

Mentre per le **lesioni renali** inferiori ai 3 cm è indicato uno stretto monitoraggio, quelle che superano questa soglia vengono indirizzate alla chirurgia. In base alle dimensioni ed alla sede della lesione è possibile valutare un approccio conservativo. La nefrectomia dovrebbe essere effettuata conservando la ghiandola surrenale omolaterale. La crioablazione viene sempre più frequentemente utilizzata per lesioni di piccole dimensioni o in pazienti che richiederebbero molteplici interventi chirurgici. Anche l'ablazione a radiofrequenza viene spesso utilizzata in pazienti con lesioni di piccole dimensioni. In pazienti con lesioni renali bilaterali può essere necessario ricorrere ad un trapianto renale.

Il trattamento di scelta per le **lesioni surrenaliche** è l'asportazione chirurgica per via laparoscopica. Prima dell'intervento è necessario preparare adeguatamente il paziente (vedi terapia medica). Anche in questo caso va considerata la possibilità di effettuare un intervento conservativo (adrenal sparing) al fine di conservare la porzione corticale della ghiandola in pazienti a rischio di sviluppare una lesione controlaterale che richieda anch'essa un intervento chirurgico.

Le **cisti pancreatiche** sono lesioni frequenti in questi pazienti ma raramente alterano la funzione endocrina del pancreas richiedendo un intervento chirurgico. I **tumori neuroendocrini del pancreas** vanno differenziati dalle lesioni cistiche. Si caratterizzano per una lenta crescita. Tumori con diametro maggiore di 3 cm, una variante nell'esone 3 o un doubling time < 500 giorni presentano un maggior rischio di metastatizzazione e per questo devono essere sottoposti ad intervento chirurgico.

L'asportazione chirurgica di **tumori del sacco endolinfatico** di piccole dimensioni ha dimostrato buoni risultati con la conservazione della capacità uditiva e della funzione vestibolare. La radioterapia potrebbe essere utilizzata nei pazienti con lesioni non resecabili ma non ci sono abbastanza studi per conoscerne l'efficacia.

Le lesioni a carico dell'epididimo o degli annessi solitamente non necessitano di intervento chirurgico, eccetto in quei pazienti nei quali causano sintomatologia dolorosa o compromissione della fertilità.

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

AOU Careggi Chirurgia Endocrina, Prof. Giuliano Perigli

AOU Pisa U.O. Endocrinochirurgia, Prof. Gabriele Materazzi



5. Aspetti assistenziali

Transizione pediatrico/adulto:

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

Meyer Auxoendocrinologia e ginecologia peridiatica. Ambulatorio dell'età di transizione. Primario Prof. Maurizio De Martino. Referenti Dr. Stefano Stagi, Dr.ssa Chiara Maggioli.

6. Controlli/monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

PREMESSA/INTRODUZIONE

Nei pazienti affetti da sindrome VHL, in coloro che non hanno manifestazioni di malattia ma sono portatori della mutazione e nei parenti di primo grado di pazienti affetti che non abbiano effettuato l'analisi genetica, è necessario effettuare un periodico follow up clinico.

Per valutare la presenza di lesioni comprese nel quadro clinico della VHL è necessario:

- raccogliere una attenta anamnesi che comprenda la storia neurologica del paziente ed effettuare un esame obiettivo neurologico per valutare la presenza di segni riconducibili ad **emangioblastomi del SNC o dei nervi periferici**. Nel sospetto di lesioni l'esame di scelta è la RMN cerebro spinale.
- Valutazione oftalmologica per escludere la presenza di **emangioblastoma retinico**.
- Ecografia addome per valutare la presenza di lesioni sospette a carico di **pancreas, rene e surrene**. Nel caso di esito positivo si procede ad effettuare TC o RMN addome con mdc.
- Valutazione dei valori pressori associata a dosaggio delle metanefrine sulle urine delle 24 ore per escludere la presenza di **feocromocitoma**. Valori di metanefrina urinaria (MNur) e normetanefrina urinaria (NMNur) quattro volte sopra il limite di riferimento sono diagnostici di feocromocitoma. Dal punto di vista radiologico queste lesioni possono essere valutate tramite TC o RMN con mdc. Quest'ultima in particolare si caratterizza per la presenza di segnale iperintenso nelle sequenze T2 pesate. La TC ha una maggiore sensibilità per lesioni a localizzazione surrenalica (93-100%) rispetto ai PGL (<90%). Nei casi dubbi di FEO/PGL l'esame di medicina nucleare più largamente utilizzato è la scintigrafia con ¹²³metaiodobenzilguanidina (¹²³MIBG). Altri esami possibili sono: ¹⁸F-FDOPA-PET, ¹¹¹In-Pentetreotide, ¹⁸F-FDG-PET. Sono recentemente entranti in uso anche traccianti marcati con Gallio.
- Esame audiologico per valutare la presenza di **lesioni del sacco endolinfatico**.
- Esame obiettivo ed ecografia scrotale per escludere la presenza di **lesioni epididimali** nel maschio ed ecografia pelvica nella femmina per valutare la presenza di **tumore papillare degli annessi**.

Non c'è un consenso unanime sulla tempistica con la quale questi controlli debbano essere effettuati. Le linee guida per la diagnosi e la sorveglianza dei pazienti affetti da VHL redatte in Danimarca nel 2013 consigliano, in assenza di manifestazioni, di effettuare da 0 a 4 anni:

- valutazione pediatrica annuale
- oftalmoscopia in dilatazione a cadenza annuale



Dai 5 ai 14 anni:

- valutazione pediatrica annuale
- oftalmoscopia in dilatazione a cadenza annuale
- dosaggio annuale di MNur e NMNur
- valutazione audiologica annuale
- RMN cerebro spinale ed ecografia addome 1 volta all'anno

Secondo una recente review (Varshney N et al. 2017) già dagli 8 anni i pazienti andrebbero sottoposti ad ecografia addome che le linee guida danesi invece consigliano dopo i 15.

Inoltre, in bambini con ripetute infezioni auricolari, è indicato effettuare una RMN con mdc per lo studio dell'orecchio interno.

Dai 15 anni di età:

- oftalmoscopia in dilatazione a cadenza annuale
- valutazione neurologica annuale
- RMN cerebro spinale 1 volta all'anno (ogni 2 anni la RMN cerebro spinale deve includere la valutazione dell'orecchio interno)
- ecografia o RMN addome 1 volta all'anno (ogni 2 anni secondo la review del 2017)
- dosaggio annuale di MNur e NMNur + Cromogranina A
- valutazione audiologica annuale (ogni 2 anni secondo la review del 2017)

La determinazione della presenza di tumori del sacco endolinfatico non è semplice. Una RMN non dedicata infatti potrebbe non visualizzarli; è consigliato richiedere una RMN a strato sottile con mdc ed alta intensità di segnale in T1.

Non sono indicate tempistiche riguardanti la valutazione della presenza di lesioni epididimali o degli annessi. Alcuni autori consigliano una ecografia scrotale o pelvica annuale a partire dai 20 anni di età (Opocher G et al. 2007).

Nella recente review sono contenute indicazioni anche sui controlli da effettuare durante la gravidanza:

- controllo retinico regolare per il rischio di una rapida progressione delle lesioni durante la gravidanza
- MNur e NMNur all'inizio, a metà' e durante l'ultimo periodo di gravidanza
- RMN diretta nel quarto mese di gravidanza

Considerare il parto cesareo in donne con lesioni retiniche, del SNC o spinali.



ELENCO STRUTTURE COINVOLTE in CONTROLLI/MONITORAGGIO

- AOU Pisa Nefrologia Trapianti e dialisi Prof.ssa Maria Francesca Egidi
- AOU Careggi Endocrinologia Prof.ssa Csilla Krausz, Prof. Massimo Mannelli
- USL Toscana SUD EST Arezzo-Endocrinologia Prof.ssa Rossella Nassi
- AOU Pisa Endocrinologia 2 Prof. Claudio Marcocci
- AOU Pisa Ipertensione endocrina e patologie delle ghiandole surrenaliche Prof. Giampaolo Bernini
- AOU Siena-Medicina molecolare Prof. Vincenzo Sorrentino
- AOU Pisa Oculistica Prof. Marco Nardi
- AOU Careggi Oculistica Dr. Andrea Sodi
- AOU Careggi Chirurgia urologica robotica, miniinvasiva e dei trapianti renali Dr.ssa Donata Villari
- AOU Careggi Neurochirurgia Prof. Alessandro Della Puppa
- AOU Pisa Neurochirurgia Prof. Riccardo Vannozzi
- AOU Careggi Audiologia, Chirurgia testa collo oncologica e robotica dott.ssa Beatrice Giannoni
- AOU Siena Audiologia Prof. Marco Mandalà
- AOU Pisa Audiologia Prof. Stefano Berrettini

7. Associazioni coinvolte

Associazione italiana Famiglie VHL
<http://www.vhl.it>

8. Ulteriori informazioni

CRR/Ambulatori dedicati

- AOUC Unit chirurgia endocrina ed unità di competenza tumori del surrene per l'Area vasta Centro.

Vedi anche DGR 394/2016

9. Estensori del documento (componenti del gruppo di lavoro)

Prof.ssa Maria Francesca Egidi AOUP
Prof. Massimo Mannelli AOUC
Prof.ssa Csilla Krausz AOUC
Prof.ssa Elisabetta Pelo AOUC
Prof.ssa Alessandra Renieri AOUS
Prof.ssa Rossella Nassi AUSLTSE
Prof. Laura Papi AOUC
Prof. Claudio Marcocci AOUP
Prof. Giampaolo Bernini AOUP
Prof. Vincenzo Sorrentino AOUS
Prof. Marco Nardi AOUP
Dr.ssa Adelaide Caligo AOUP
Dr. Andrea Sodi AOUC
Dr.ssa Donata Villari AOUC
Prof. Alessandro Della Puppa AOUC