

Gentile Signora/e, Lei dovrà essere sottoposta/o a prelievo di sangue periferico per l'analisi del DNA, volta ad individuare mutazioni nel gene VHL, che è associato alla **Sindrome di Von Hippel-Lindau**.

La preghiamo di leggere con attenzione questo documento che contiene alcune informazioni che saranno meglio dettagliate nel corso del colloquio con il medico. Tali informazioni hanno lo scopo di permetterLe di decidere in modo libero, chiaro e quindi più consapevolmente se effettuare o meno la prestazione.

La informiamo, inoltre, che questa Struttura accoglie anche medici in formazione specialistica che partecipano, laddove valutati idonei allo scopo e comunque sotto la direzione di professionisti strutturati, alle attività delle equipe medico-chirurgiche.

## 1. DIAGNOSI

La sindrome di Von Hippel-Lindau è una malattia rara a carattere ereditario che determina una predisposizione allo sviluppo di neoplasie benigne e maligne, che possono colpire diversi organi. La prevalenza della malattia è di 1/53.000 casi e l'incidenza annuale alla nascita è 1/36000.

E' una malattia neoplastica multi-sistemica a trasmissione autosomica dominante a penetranza completa, cioè se c'è la mutazione, automaticamente c'è la malattia, anche se l'espressione ritardata può determinare l'insorgenza dei sintomi intorno ai 40 anni. Responsabile della malattia è il gene oncosoppressore VHL. L'identificazione della mutazione della linea germinale può essere usata per formulare la diagnosi di VHL in individui con un quadro clinico suggestivo della malattia.

La diagnosi della von Hippel-Lindau è di fondamentale importanza per identificare portatori di mutazioni in membri di famiglie VHL.

## 2. ESAME PROPOSTO

Prelievo di sangue periferico per analisi del DNA per individuazione di mutazioni nel gene VHL.

## 3. DESCRIZIONE PROCEDURA

Il test genetico si effettua prelevando un campione di sangue e valutando la presenza di varianti patogenetiche a carico del gene proposto in questo tipo di esame.

La diagnosi molecolare si basa sui seguenti metodi:

1. Sequenziamento diretto 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.

Per completamento dell'analisi potrebbe essere necessario eseguire ulteriori indagini su altri familiari. In rarissimi casi è possibile dover ripetere il prelievo di sangue a causa di problemi tecnici, assenza o scarsità di materiale (DNA).

## 4. POTENZIALI BENEFICI

Il test genetico può avere tre diversi esiti:

- A. *Viene identificata la presenza di varianti patogenetiche.* Questo risultato fornirebbe conferma dell'esistenza di una predisposizione ereditaria alla sindrome di von Hippel-Lindau nella famiglia, e quindi permetterebbe di stabilire un protocollo di controlli clinici ravvicinati. Consentirebbe, inoltre, di estendere l'esame ad altri

familiari sani a rischio, che desiderino eseguirlo (in tal caso si parla di test “predittivo”), permettendo di definire meglio anche per loro rischio e controlli clinici indicati.

- B. *Non viene identificata alcuna variante patogenetica.* Questo risultato escluderebbe l'implicazione del gene VHL nella patologia.
- X. *Viene identificata una variante genetica di significato incerto.* In questo caso potrebbe essere necessario effettuare ulteriori accertamenti o esami più estesi anche ad altri membri della famiglia, in modo da chiarire se queste varianti possono avere un significato informativo.

## **5. CONSEGUENZE DERIVANTI DALLA MANCATA EFFETTUAZIONE DELLA PRESTAZIONE**

La mancata esecuzione del prelievo ai fini diagnostici può comportare una diagnosi tardiva della sindrome e conseguente manifestazione di patologie associate a tale sindrome:

**-emangioblastoma retinico:** nel 43% dei pazienti affetti da VHL queste lesioni rappresentano la prima manifestazione clinica. Si tratta di un tumore vascolare benigno che spesso diventa sintomatico durante la terza decade di vita con la comparsa di riduzione dell'acuità visiva, deficit del campo visivo, emorragie retiniche, distacco di retina o interessamento della macula.

**-Emangioblastoma del SNC:** nel 60-70% 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 causano più frequentemente la comparsa di dolore e deficit sensitivi e motori a causa del loro effetto compressivo.

**-Feocromocitoma (FEO) paraganglioma (PGL):** è un tumore di derivazione dalla cresta neurale con incidenza di 2 casi per milione per anno, presenti nel 10-15% dei pazienti con sindrome di von Hippel-Lindau. Si comprendono in questo ultimo gruppo i tumori a localizzazione extrasurrenalica sia di natura simpatica (torace/addome), come il FEO, che parasimpatica (testa/collo: HNPG). 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.

**-Lesioni renali:** nel 70% a carico del rene possono essere presenti lesioni cistiche, miste cistiche-solide o solide. È stato dimostrato che le lesioni cistiche rappresentino i precursori di quelle solide, costituite dal carcinoma renale a cellule chiare.

**-Cisti e lesioni solide pancreatiche:** nel 15-35% a carico del pancreas i pazienti affetti da VHL possono presentare cisti semplici, cisti multiple, cistoadenomi e neoplasie endocrine del pancreas. In particolare le cisti multiple sono caratteristiche di questa sindrome e sono rare nella popolazione generale.

**-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.



**-Cisti e cistoadenomi dell'epididimo:** si pensa che la lesione specifica dei pazienti affetti da VHL sia il cistoadenoma papillare presente nel 25-60%. La scoperta di queste lesioni puo' avvenire in seguito ad esame obiettivo (raramente per le piccole dimensioni) o ecografico.

**-Tumore papillare degli annessi** di probabile origine mesonefrica: si tratta del corrispettivo femminile del cistoadenoma dell'epididimo e presente nel 10%. 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.

È presente una marcata variabilità intrafamiliarità e non tutte le lesioni sono destinate a manifestarsi in tutti i pazienti.

Il trattamento delle manifestazioni della sindrome richiede un approccio multidisciplinare coordinato al fine di stabilire un programma di sorveglianza, che permetta una precoce diagnosi delle manifestazioni cliniche e una pronta terapia quando necessaria.

## 6. STRUTTURE AZIENDALI DI RIFERIMENTO

### SOD Endocrinologia

#### Attestazione di presa visione e lettura dell'informativa

Nome e Cognome in stampatello del paziente, o del delegato o di altro soggetto legittimato (in stampatello)

.....

Firma.....

#### IN CASO DI PAZIENTE MINORE

Firma del delegato o di altro soggetto legittimato:

Genitore 1..... Firma.....

Genitore 2..... Firma.....

Tutore..... Firma.....

Firma e Timbro del medico

.....

data

.....