

## Un caso di malattia di von Hippel-Lindau associata a miastenia gravis non correlata alla presenza di timoma

### *Von Hippel-Lindau disease associated with myasthenia gravis not related to thymoma*

Paolo Pozzato<sup>1</sup>, Giovanni Sorrenti<sup>1</sup>, Fabrizio Salvi<sup>2</sup>, Maurizio Ventrucchi<sup>1</sup> \*

<sup>1</sup> UOC Medicina Interna (Direttore: Dott. M. Ventrucchi), Ospedale di Bentivoglio, AUSL Bologna

<sup>2</sup> UOC Neurologia (Direttore: Dott. R. Michelucci), Ospedale Bellaria, AUSL Bologna

#### KEY WORDS

von Hippel-Lindau disease (VHL)  
VHL gene  
Myasthenia gravis  
Thymoma

**Summary** **BACKGROUND** Von Hippel-Lindau disease (VHL) is a rare autosomal dominant inherited disorder characterized by an increased risk of tumours in a number of locations (eyes, brain, adrenal gland, pancreas, liver, kidneys, or other areas of the body). It is caused by germline mutation in the VHL gene. The VHL gene is a tumour suppressor gene that has been identified on the short arm of chromosome 3. **CASE REPORT** We report a case of a 60 year-old female with the clinical diagnosis of VHL type 1 (cerebellar haemangioblastoma, pancreatic cysts with subsequent steatorrhoea, and bilateral renal carcinoma) who developed weakness and fatigability of skeletal muscles, left lid ptosis, snarling expression and nasal timbre speech. Acetylcholine receptor antibodies were negative in serum, while the electrodiagnostic test demonstrated an alteration of neuromuscular junction which was consistent with the diagnosis of myasthenia gravis. Contrast-enhanced TC scan of the anterior mediastinum was performed, which excluded thymus enlargement. VHL gene evaluation in this patient identified a new mutation (c279delC9) and polymorphism c291C>G. At present the patient still suffers from ataxia and dysmetria due to cerebellar involvement in VHL, while fatigue and lid ptosis improved after the treatment with oral pyridostigmine 60 mg tid. **DISCUSSION AND CONCLUSIONS** To our knowledge this is the first report of a case of VHL associated with myasthenia gravis without thymoma. A case of VHL associated with a form of myasthenia gravis related to thymoma has been recently reported. In our case the absence of acetylcholine receptor antibodies may suggest a genetic origin also for the myasthenia gravis.

#### Introduzione

La malattia di von Hippel-Lindau (VHL) è una patologia ereditaria a carattere autosomico dominante causata da una mutazione del gene oncosoppressore VHL, localizzato sul braccio corto del cromosoma 3, regione 25-26 (3p26-26) [1]. La proteina sintetizzata dal gene VHL svolge varie funzioni, la più rilevante delle quali è mediare la trasduzione del segnale in risposta all'ipossia cellulare. Ciò si traduce in un'inibizione della neoangiogenesi tumorale [2-3]. Le mutazioni germinali del gene VHL determinano l'insorgenza di differenti e multiple neoplasie, sia benigne sia maligne, a carico di diversi organi. La malattia colpisce un in-

dividuo ogni 36.000 circa [4]. L'esordio è prevalentemente in età adulta e la diagnosi risulta spesso tardiva, compromettendo le aspettative di vita del paziente. La presentazione clinica è molto variabile da paziente a paziente [5,6]. Possono essere presenti patologie di origine neoangiogenetica, quali emangioblastomi del sistema nervoso centrale, a sede cerebrale, cerebellare, sovratentoriale, in corrispondenza della radice dei nervi lombosacrali, emangioblastomi retinici e del sacco endolinfatico e patologie viscerali, quali tumori renali a cellule chiare e cisti renali, feocromocitomi, cisti pancreatiche e tumori pancreatici neuroendocrini, cistoadenomi degli epididimi e degli annessi uterini (Tab. 1). Lo studio delle famiglie affette dalla malattia ha mostrato una correlazione tra specifici genotipi e fenotipi, tanto che oggi è possibile riconoscere differenti fenotipi familiari della malattia di VHL (Tab. 2). Le principali cause di morte sono rappresentate dai carcinomi renali a cellule chiare e dalle neoplasie del sistema nervoso centrale.

\* Corrispondenza:

Maurizio Ventrucchi, UOC Medicina Interna, Ospedale di Bentivoglio, via Marconi 35, 40100 Bentivoglio (BO), e-mail: maurizio.ventrucchi@ausl.bo.it

**Tabella 1** Principali quadri clinici nella malattia di von Hippel-Lindau

Sede	Prevalenza (%)
Localizzazioni a carico del sistema nervoso centrale	
• Emangioblastomi retinici	25-60
• Emangioblastomi craniospinali	60-80
• Tumori del sacco endolinfatico	10
Localizzazioni viscerali	
• Tumori renali a cellule chiare e cisti renali	25-60
• Cisti e neoplasie pancreatiche	60
• Feocromocitomi	10-20
• Cistoadenomi degli epididimi	50

Fonti: Lonser RR, et al. *Lancet* 2003;361(9374):2059-67; Shuin T, et al. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(6):337-43.

## Caso clinico

Riportiamo il caso di una donna caucasica di 60 anni con diagnosi clinica di malattia di VHL di tipo 1 (emangioblastoma cerebellare, cisti pancreatiche con steatorrea secondaria, carcinoma renale a cellule chiare bilaterale). Paziente coniugata, senza figli, con madre deceduta per una neoplasia cerebrale avanzata.

Dal 1989 la paziente era in trattamento con insulina sottocute per il riscontro di diabete mellito di tipo 2 e con estratti pancreatici, 10.000 unità 2 volte al giorno, per la steatorrea secondaria alla presenza di pancreatopatia policistica. Nel 1991 era stata sottoposta a un intervento di ablazione di un emangioblastoma cerebellare sintomatico. Dopo l'intervento persisteva la presenza di dismetria, diplopia, parestesie alle estremità, atassia sinistra e dolori ossei diffusi. Nel 1999 veniva eseguito un intervento di nefrectomia parziale bilaterale per il riscontro di un carcinoma renale a cellule chiare. Nel 2004 era comparsa incontinenza fecale e sul finire del 2005 era insorta una sintomatologia caratterizzata da ipostenia e facile affaticabilità della muscolatura scheletrica, ptosi palpebrale sinistra, mimica facciale corruciata (espressione "ringhiante") quando cercava di sorridere e alterazione della voce, che aveva assunto un timbro nasale.

Gli esami di laboratorio (**Tab. 3**) risultavano nella norma, se si escludeva la presenza di un severo deficit della funzione esocrina ed endocrina pancreatica. Nel sospetto di una miastenia gravis, è stata eseguita la ricerca nel siero di anticorpi circolanti contro il recettore dell'acetilcolina, risultata negativa, mentre l'ampiezza dei potenziali d'azione alla stimolazione ripetitiva a una frequenza di 3 e 5 Hz dei muscoli motori era indicativa di un disturbo della trasmissione neuromuscolare di tipo miastenia gravis. Una TC con mezzo di contrasto del mediastino anteriore escludeva la presenza di timoma, neoplasia che si associa frequentemente nei pazienti con miastenia gravis, in particolare nei soggetti di sesso femminile. Lo studio genetico eseguito sul sangue della paziente evidenziava una nuova mutazione del gene VHL (c279delC) e un polimorfismo genico c291C>G [7].

**Tabella 2** Classificazione della malattia di von Hippel-Lindau in base alla presentazione del genotipo-fenotipo

### Malattia di tipo 1

- Rischio di sviluppare feocromocitoma, ma con elevato rischio di presentare tutte le altre neoplasie associate alla malattia

### Malattia di tipo 2

- Riscontro di feocromocitoma, ma con basso rischio (tipo 2A) o alto rischio (tipo 2B) di sviluppare un carcinoma renale a cellule chiare

### Malattia di tipo 2C

- Sviluppo solo di un feocromocitoma, senza che si presentino tutte le altre neoplasie associate alla malattia

La paziente veniva quindi sottoposta a trattamento con piridostigmina per via orale al dosaggio di 60 mg 4 volte al giorno con miglioramento della ptosi palpebrale e riduzione della fatica, benché attualmente persistano l'atassia e la dismetria, secondarie all'interessamento cerebellare della malattia di VHL.

## Conclusioni

La malattia di VHL è una patologia ereditaria a carattere autosomico dominante, causata da una mutazione del gene VHL che determina l'insorgenza di differenti e multiple neoplasie, sia benigne sia maligne, a carico di diversi organi.

Abbiamo riportato il caso clinico di una paziente affetta da malattia di VHL che ha sviluppato nel tempo una sintomatologia suggestiva per miastenia gravis. Un caso di malattia di VHL associata a miastenia gravis con la presenza di timoma è stato recentemente riportato in letteratura [8].

A nostra conoscenza questo risulta essere il primo caso riportato di malattia di VHL associata a miastenia gravis in assenza di timoma. Nella nostra paziente l'assenza di anticorpi circolanti contro il recettore dell'acetilcolina può suggerire la presenza di una sindrome miastenica ereditaria a esordio tardivo. Le sindromi miasteniche congenite com-

**Tabella 3** Parametri di laboratorio

Globuli rossi	4.245.000/μL
Globuli bianchi	7.550/mL
Emoglobina	13,1 g/dL
Ematocrito	40,1%
Piastrine	256.000/μL
<i>Creatininemia</i>	1,41 mg/dL
Sodiemia	140 mEq/L
Potassiemia	3,6 mEq/L
<i>Glicemia</i>	220 mg/dL
<i>Emoglobina glicata</i>	8,1%
<i>Proteine totali</i>	5,8 g/dL
Amilasemia	77 UI/L
Lipasemia	75 UI/L
<i>Elastasi fecale</i>	< limiti di determinazione
<i>C-peptide sierico</i>	< limiti di determinazione

prendono un gruppo eterogeneo di patologie della giunzione neuromuscolare di natura non autoimmune, dovute a una mutazione genetica che può colpire virtualmente qualsiasi componente della giunzione neuromuscolare [9]. Queste patologie condividono molte caratteristiche cliniche della miastenia gravis autoimmune, fra cui l'ipostenia e la facile affaticabilità dei muscoli scheletrici, talvolta con coinvolgimento della muscolatura oculare estrinseca, delle palpebre e dei muscoli prossimali, con distribuzione simile a quella della miastenia gravis autoimmune, in assenza di anticorpi contro il recettore dell'acetilcolina.

## Bibliografia

- [1] Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993; 260(5112):1317-20.
- [2] George DJ, Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau protein, vascular endothelial growth factor, and kidney cancer. *N Engl J Med* 2003;349(5):419-21.
- [3] Russell RC, Ohh M. The role of VHL in the regulation of E-cadherin: a new connection in an old pathway. *Cell Cycle* 2007; 6(1):56-9.
- [4] Neumann HP, Wiestler OD. Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. *Lancet* 1991;337(8749):1052-4.
- [5] Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003;361(9374):2059-67.
- [6] Shuin T, Yamasaki I, Tamura K, Okuda H, Furihata M, Ashida S. Von Hippel-Lindau disease: molecular pathological basis, clinical criteria, genetic testing, clinical features of tumors and treatment. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(6):337-43.
- [7] Moore PS, Antonello D, Martignoni G, Racchini C, Ventrucci M, Scarpa A. Identification of a novel mutation (c279delC) and a polymorphism (c291C>G) in the von Hippel-Lindau gene in Italian patients. *Hum Mutat* 2000;15(6):582.
- [8] Sheth MN, Nations SP, Wolfe GI, Trivedi JR. Von Hippel-Lindau disease associated with thymoma and myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2005;7(2):59-61.
- [9] Engel AG, Sine SM. Current understanding of congenital myasthenic syndromes. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5(3): 308-21.