

Effects of VHL Deficiency on Human Nervous System

Alexander Vortmeyer, M.D., Ph.D.

VHL disease-associated tumor in CNS:

Hemangioblastoma

Endolymphatic sac tumor

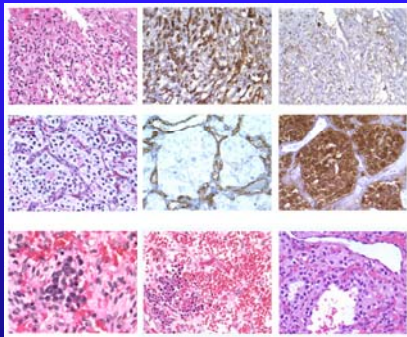
Metastasis

Hemangioblastoma

HE

CD31

NSE



von Hippel, E 1911. Graefe's Arch Ophthalmol 79:350-377
The anatomic basis of the "very rare disease of the retina"
previously described by me.

Angiomatosis retinae

Die anatomische Grundlage der von mir beschriebenen
„sehr seltenen Erkrankung der Netzhaut“.
Von
Prof. Eugen v. Hippel
in Wien u. S.



Meller J 1913. Graefe's Arch Ophthalmol 85:255-272
About the nature of the so-called Hippel disease of the retina.

Über das Wesen der sogenannten Hippelschen
Netzhauterkrankung.

Von
Prof. Dr. J. Meller.

Diffuse glial proliferation!

"Hippel tried to explain the glial proliferation as a reaction to
vascular proliferation. I believe to have demonstrated that
the opposite is the case."

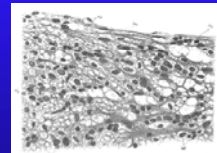
Hippel suchte die Wucherung der Neuroglia auf eine Art
Reaktion des Gewebes auf die Gefässwucherung zurückzuführen. Dass
es sich aber gerade umgekehrt verhält, glaube ich in der vorliegenden
Arbeit gezeigt zu haben.

Guzmann E 1915. Graefe's Arch Ophthalmol 89:323-336
On the histology of gliosis retinae diffusa.

Zur Histologie der Gliosis retinae diffusa.

Von
Dr. E. GUZMANN
in Wien.

"The glial proliferation is dominant.
The same variations can be observed in
glioma of the central nervous system,
which we believe this disease is
identical with; it would be a principal
mistake to assume a primary angioma
because of the prominent vascularity."



tritt, und nur die Glia-wucherung das Bild beherrscht. Dieselben Va-
riationen zeigen sich auch in dem Gliom des Zentralnervensystems,
dem wir unsere Erkrankung als identisch an die Seite stellen, und
es wäre ein prinzipieller Fehler, wegen des Gefässreichtums eine pri-
märe Angiomentwicklung zu vermuten.

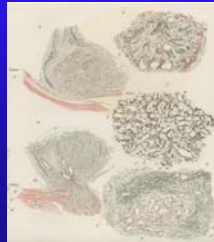
Ginsberg S, Spiro G 1914; Graefe's Arch Ophthalmol 87:44-59
About angio-gliomatosis retinae (v. Hippel disease).

Über Angio-gliomatosis retinae (sog. v. Hippelsche Krankheit).

Von
Dr. S. Ginsberg und Dr. G. Spiro
in Berlin.

"It is therefore my opinion that our case belongs to the von Hippel group of cases; the pathologic process shows tumors variably composed of glial and vascular cells, and I propose the term "Angio-gliomatosis retinae".

Ich bin der Meinung, dass unser Fall zu der v. Hippelschen Gruppe gehört, und würde für den pathologischen Prozess, dessen Wesen in der Bildung variabler, aus Glia und Blutgefässen in wechselnder Zusammensetzung bestehender Tumoren zu sehen ist, die Bezeichnung „Angio-gliomatosis retinae“ vorschlagen.



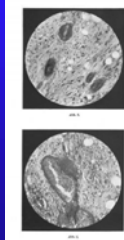
von Hippel, E 1918. Graefe's Arch Ophthalmol 95:173-183
On diffuse gliosis of the retina and its relationship to angiomatosis retinae

Über diffuse Gliose der Netzhaut und ihre Beziehungen zu der Angiomatosis retinae.

Von
E. v. Hippel (Göttingen).
Mit 2 Tafeln.

"In spite of careful searching, nowhere can areas be found that have the slightest resemblance to capillary angioma that were described by me previously"

Obwohl ich sorgfältig nachgesehen habe, nirgends habe ich die geringste Ähnlichkeit mit den von mir früher beschriebenen capillären Angiomen entdecken können, wie sie von mir und anderen beschrieben worden sind. An einer Stelle ist in die Glauwucherung ein mächtiger Blutgefäß...



Lindau A 1926. Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica.
Studies on cerebellar cysts.



-Angiomatosis of CNS, retina and rhombencephalon
-Pancreatic, renal cysts, hypernephroma

Cushing H, Bailey P. 1928; Trans Am Ophthalmol Soc 26:182-202
Hemangiomas of the cerebellum and retina (Lindau's disease).

HEMANGIOMAS OF CEREBELLUM AND RETINA (LINDAU'S DISEASE)

WITH THE REPORT OF A CASE*

HARVEY CUSHING, M.D.

AND

PERCYVAL BAILEY, M.D.

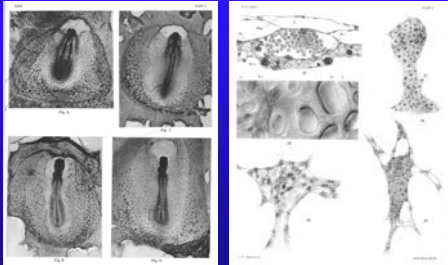
"Though the histologic nature of the underlying lesion remained for a long time obscure, it is now known to be a hemangioblastoma..."

Though the histologic nature of the underlying lesion remained for a long time obscure, it is now known to be a hemangioblastoma, a form of tumor which exudes plasma and tends to produce cysts having xanthochromic fluid contents.

Morphologic sequence of hemangioblast differentiation

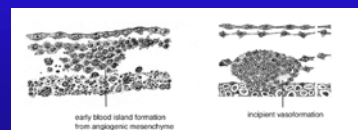
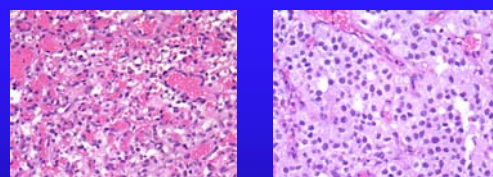
STUDIES ON THE ORIGIN OF BLOOD-VESSELS AND OF RED BLOOD-CORPUSCLES AS SEEN IN THE LIVING BLASTODERM OF CHICKS DURING THE SECOND DAY OF INCUBATION.

By FLORENCE B. SABA.



Sabin, FR. Carnegie Contrib. Embryol. 9:215-262, 1920.

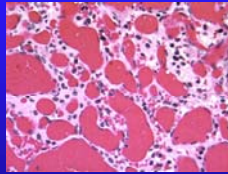
Stein et al. 1960: ... all gross and microscopic variations of hemangioblastomas are ascribable to neoplastic change at different levels of angioblastic maturation.



Sabin F, Anatomical Record 13:199-204, 1917

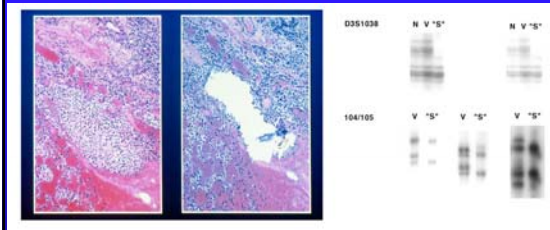
WHO Classification of Tumors, 2000

A WHO grade I tumor of uncertain histogenesis, composed of stromal cells and abundant capillaries.

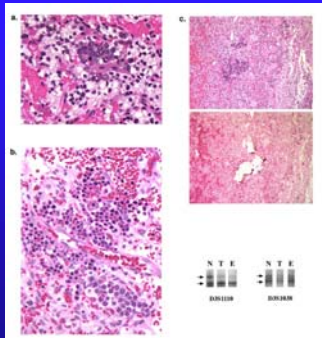


Neoplastic versus reactive
Histogenesis

a. The "stromal" cell is a VHL-deficient neoplastic cell



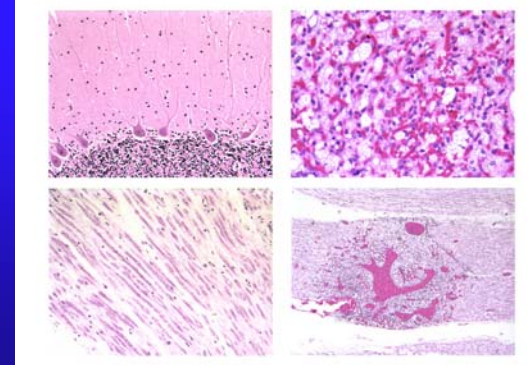
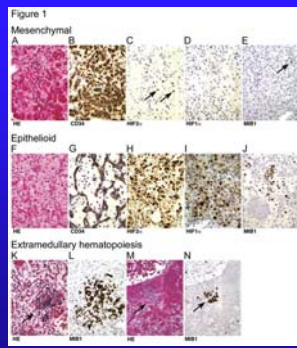
The "stromal" cell can differentiate into red blood cells
"Stromal" cells and primitive red blood cells are clonal



Hemangioblastomas share protein
expression with
hemangioblast progenitor cells



VHL-deficient hemangioblastic differentiation



Key question: Dedifferentiation versus Developmental Effect

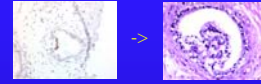
Lindau A 1926. Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica. Studies on cerebellar cysts.



14. Sämtliche Neubildungen dürften auf eine Balanzstörung in der Entwicklung des Mesoderms entstanden im dritten Embryonalmonat, zurückgeführt werden können.

14. All types of neoplasia might be explained by a disturbed balance during mesodermal development during the third month of embryonal development

Acknowledgements:



NINDS fellows

- Jet Li
- Sharon Shively
- Sven Gläsker

NINDS students

- Heng Duong
- Gautam Mehta
- Travis Moncrief
- Jonathan Smith

NINDS/NCI senior staff

- Edward Oldfield
- Russell Lonser
- Zhengping Zhuang
- Mark Raffeld