

VON HIPPEL-LINDAUS SYGDOM

REFERENCEPROGRAM

VEDR. UDREDNING OG KONTROL

Version 2.0

01.10.2005

INDHOLD

| | |
|--|-------|
| Indledning | s. 3 |
| Definitioner | s. 4 |
| Diagnostiske kriterier | s. 5 |
| Udredningsprogram ved mistanke om von Hippel-Lindaus sygdom | s. 6 |
| Kontrolprogram for afficerede, muligt afficerede, risikopersoner og mutationsbærere | s. 7 |
| Genetisk udredning og rådgivning | s. 9 |
| Mutationsundersøgelser | s. 10 |
| Registrering | s. 11 |
| Litteratur | s. 11 |
| Adresser | s. 12 |
| Bilag 1. Typiske vHL-relaterede affektioner | s. 13 |
| Bilag 2. Aldersrelateret kumuleret risiko | s. 13 |

Første udgave af Referenceprogram for von Hippel-Lindaus sygdom (vHL) blev offentliggjort i 2002. I de forløbne 3 år har vHL-arbejdsgruppen løbende evalueret programmet, og vi har nu fundet tiden moden til at præsentere en opdatering. Kolleger inden for de relevante specialer har i vid udstrækning taget godt imod anbefalingerne. De fleste patienter og deres familier har modtaget genetisk rådgivning, og der er etableret lokale netværk mellem klinikere mhp. gennemførelsen af de anbefalede kontrolprogrammer. En begrænset adgang til MR-scanning har enkelte steder i landet givet anledning til forbigående vanskeligheder.

I den foreliggende version af referenceprogrammet er formuleringen af de diagnostiske kriterier ændret lidt, uden at der er sket ændringer i substansen. Endvidere er der tilføjet et afsnit vedr. afslutningen af kontrolprogrammet for visse patientgrupper.

Udenlandske erfaringer med samme-dags-kontrol tyder på, at en bedre koordination af kontrolundersøgelserne mellem de involverede afdelinger vil kunne betyde en væsentlig øget tilslutning til disse. En sådan koordination kunne bl.a. opnås ved at enkelte afdelinger i landet fik tillagt et formelt ansvar for disse patienter, der tilhører gruppen af "patienter med sjældne sygdomme".

Antallet af registrerede patienter og familier ligger fortsat under, hvad der på baggrund af kendte incidenstal må forventes. En øget anvendelse af molekylærgenetisk diagnostik hos patienter med én enkelt vHL-manifestation kan medvirke til at rette op på dette forhold. En øget opmærksomhed på sjældne symptomer såsom saccus endolymphaticus-tumor (*endolymphatic sac tumour*, ELST) og neuroendokrine manifestationer betyder involvering af specialer, der hidtil kun i begrænset omfang har engageret sig i vHL-diagnostik. Endelig betinger en stadig dybere forståelse af de patogenetiske processer bag tumordannelsen ved vHL, at nye behandlingstilbud kan forventes at dukke op inden for en kortere årrække.

Arbejdsgruppen har følgende sammensætning:

Mette Klarskov Andersen, Klinisk Genetisk Afdeling 4062, Rigshospitalet
Marie Luise Bisgaard, Klinik for Medicinsk Genetik, Panum 24.4, Københavns Universitet
Carsten Brandt, overlæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Vejle Sygehus.

Lennart Friis-Hansen, afdelingslæge, Klinisk Biokemisk Afdeling 4111, Righospitalet
Anne-Marie Gerdes, overlæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetssygehus.
Vibeke Harbud, formand for Patientforeningen.
Susanne Kjærgaard, 1. reservelæge, John F. Kennedy Institutet
Michael Kosteljanetz, overlæge, Neurokirurgisk Afdeling NK2092, Righospitalet.
Thomas Rosenberg, overlæge, Statens Øjenklinik (koordinator).
Marianne Schwartz, laboratorieleder, Molekylærgenetisk Laboratorium 4062,
Righospitalet.
Lone Sunde, overlæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Århus Sygehus

Definitioner

von Hippel-Lindaus sygdom (vHL) er en sjælden, hereditær tumorsygdom med multiple neoplasmer (hæmangioblastomer) i retina (von Hippel) og i cerebellum (Lindau).

Neoplasmer optræder også med andre lokalisationer i centralnervesystemet, i nyrer, binyrer (fæokromocytom), pancreas m.fl. (se senere). Sygdommen nedarves autosomt dominant via et defekt tumorsuppressor gen, *VHL*, på kromosom 3p25-p26. I den humangenetiske database OMIM, der let lokaliseres på internettet vha. Google, har sygdommen kodennummer 193300.

Ud fra sandsynligheden for, at patienten udvikler fæokromocytom eller renalcellecarcinom, beskrives 2 klassiske vHL-fænotyper.

vHL type 1 har lav risiko for fæokromocytom. Hos disse patienter findes ofte mutationer (*nonsense* eller *missense*) der fører til fuldstændigt tab af VHL-proteinets biologiske aktivitet

vHL type 2 er karakteriseret ved høj risiko for fæokromocytom. Hos disse patienter findes overvejende *missense*-mutationer.

Denne type underinddeles i tre typer:

Type 2a: lav risiko for renalcellecarcinom

Type 2b: høj risiko for renalcellecarcinom

Type 2c: meget ringe risiko for udvikling af andre manifestationer end fæokromocytom

Inddelingen kan dog IKKE på nuværende tidspunkt (2005) danne grundlag for specielle screeningsprogrammer.

Protokoludkastet opererer med følgende kategorier af personer:

i relation til diagnosen: afficerede, muligt afficerede og uafficerede,
vHL-Referenceprogram, v.2,0 01102005

i relation til en familie: risikopersoner (afficeredes førstegradsslægtinge og disses efterkommere),

i relation til en kendt mutation: mutationsbærere.

Diagnostiske kriterier

Klinisk diagnostik af von Hippel-Lindaus sygdom vil altid være behæftet med nogen usikkerhed med både falsk positive og falsk negative diagnoser. Opdelingen i hovedkriterier og bikriterier (se nedenfor) beror først og fremmest på, at visse tumorer og visse lokalisationer er mere karakteristiske for vHL end andre. I afvejningen for eller imod en vHL-diagnose i et isoleret tilfælde spiller endvidere debutalderen ind. I nogle tilfælde kan differentialdiagnoser som multipel endokrin neoplasie (MEN) type 2, familiært paragangliom, neurofibromatose og polycystisk nyresygdom være relevante. En række tumorer og lokalisationer optræder så sjældent, at de ikke er medtaget blandt de diagnostiske kriterier.

Med disse forbehold og nuanceringer kan de diagnostiske kriterier formuleres som følger:

En person har vHL ,når han/hun opfylder:

2 hovedkriterier eller

1 hovedkriterium og 1 bikriterium

Skellen mellem hovedkriterium og bikriterium er arbitrær, men antyder at nogle kliniske fund er hyppigere og mere karakteristiske end andre.

Ved tilstedeværelse af to bikriterier må man overveje situationen, og evt. følge patienten.

Hovedkriterier

- | | |
|---|---|
| 1. Nethinde | Hæmangioblastom |
| 2. CNS (Lillehjerne, hjernestamme og rygmarv) | Hæmangioblastom |
| 3. Arvelighed | Mindst 1 afficeret førstegradsslægting eller en <i>VHL</i> -mutation med kendt eller formodet patogenitet |

Bikriterier

- | | |
|---------------|--|
| 4. Indre øre | Saccus endolymphaticus-tumor (<i>endolymphatic sac tumour</i>) |
| 5. Storhjerne | Hæmangioblastom |

| | |
|----------------------------|---|
| 6. Nyrer | Hæmangioblastom, renalcellecarcinom eller multiple cyster* |
| 7. Binyremarv | Fæokromocytom |
| 8. Paraganglier | Paragangliom, inkl. glomus caroticum-tumor |
| 9. Bugspytkirtel | Cystadenom, neuroendokrin tumor, hæmangioblastom, eller multiple cyster |
| 10. Kvindelige kønsorganer | Papillært cystadenom i lig. latum uteri |
| 11. Mandlige kønsorganer | Papillært cystadenom i epididymis |

* Forekomsten af nyrecyster volder praktiske problemer, idet deres optræden synes at afhænge af undersøgelsesmetoden. Hvis nyrecysterne er påvist ultrasonografisk, skal de verificeres med enten MR- eller CT-scanning for at gælde som bikriterium.

Typiske tumorer med mere sjældent optrædende lokalisationer

Cyster, cystadenomer, angiomer, hæmangiomer, hæmangioblastomer i lever, milt, lunger, hud eller knogler.

Udredningsprogram ved klinisk mistanke om von Hippel-Lindaus sygdom

vHL bør overvejes hos alle patienter med et hæmangioblastom i enten retina eller centralnervesystemet, ved familiært eller bilateralt fæokromocytom, ved familiært, multipelt eller tidligt opstået renalcellecarcinom eller ved tumor i saccus endolymphaticus (*endolymphatic sac tumour*).

- 1) Anamnese og neurologisk undersøgelse
- 2) Øjenundersøgelse
- 3) Katekolaminer i døgnurin (evt. spoturin) foretages hos alle over 5 år
- 4) Billeddiagnostik af hele CNS (kraniospinalaksen), nyrer, pancreas, lever m.m. foretages hos alle over 5 år
- 5) Henvielse til klinisk genetiker mhp. familieanamnese og yderligere genetisk udredning, inkl. mutationsdiagnostik.

Kontrolprogram for afficerede, muligt afficerede, risikopersoner og mutationsbærere

Undersøgelserne bør så vidt muligt foretages af speciallæger med særlig interesse og/eller erfaring i vHL. Det er ønskeligt, at én af de involverede fagpersoner påtager sig opgaven som kontaktlæge/koordinator/tovholder. Denne person kan typisk være børnelægen eller den kliniske genetiker, men i øvrigt en hvilken som helst særlig

engageret person i lægeteamet. Kontaktlægen koordinerer undersøgelserne, indsamler oplysninger, følger op på planlagte undersøgelser og tager initiativ til/foretager følgende:

Fra 0 til og med 4-års-alderen:

- årlig somatisk gennemgang ved pædiater og
- årlig øjenundersøgelse.

Fra 5- til og med 14-års-alderen:

- årlig somatisk gennemgang ved pædiater.
- årlig øjenundersøgelse.
- årlig urinundersøgelse for katekolaminer.
- 1 x billeddiagnostik af CNS (hele kraniospinalaksen), nyrer, binyrer, bugspytkirtel, lever m.m.

Fra 15-års-alderen:

- årlig øjenundersøgelse.
- årlig neurologisk gennemgang (afhængigt af lokale forhold vil dette kunne foregå i neurologisk eller neurokirurgisk regi).
- audiologisk undersøgelse.¹⁾
- billeddiagnostisk gennemgang med ultralyd/MR-scanning af abdomen hvert år og MR-scanning af CNS hvert andet år (valg af undersøgelsesmetode kan afhænge af lokale forhold).
- årlig undersøgelse for katekolaminer i døgnurin.

Anbefalingerne gælder især organer, som personen ikke har haft symptomer fra.

Når et organ findes afficeret, vil der ofte blive tilpasset et særligt kontrolprogram for dette organ.

Ved positive fund henvises til relevant specialist (dette gælder alle aldersgrupper).

Kontrolprogrammets overholdelse kan evt. følges op i en vandrejournal, som opbevares af patienten selv. Symptomer der opstår i tidsrummet mellem rutinekontrollerne vil naturligt udløse en ny, målrettet undersøgelse.

¹⁾Hyppigheden af høreproblemer og symptomer fra vestibulærapparatet er meget lav i det danske materiale. Dette står i kontrast til større udenlandske materialer, se bilag 1.

Årsagen er muligvis, at de danske patienter ikke er tilstrækkeligt undersøgt.

MR-scanning af labyrinterne med fremstilling af saccus endolymphaticus bør iværksættes hos vHL-patienter ved symptomer med hørenedsættelse, svimmelhed, øresusen eller facialispårese.

Specielt om muligt afficerede

Hos personer med én enkelt vHL-manifestation (hyppigst et solitært cerebellart hæmangioblastom) uden familiehistorie og uden påvist mutation opstår spørgsmålet om kontrolprogrammets omfang og varighed for såvel den afficerede som for dennes slægtninge.

Kontrolprogrammets omfang og varighed afhænger bl.a. af tumorlokalisering og debutalder, og der må individualiseres med hensyntagen til bl.a. den belastning, som en familieudredning og et undersøgelsesregime pålægger patienten. I denne situation er der særlig grund til at understrege behovet for en "tovholder".

Mange opfølgninger skal formentlig strække sig over adskillige år, og afslutningen af et kontrolprogram er én af de svære lægelige afgørelser, for hvilken der ikke kan gives helt faste retningslinier. Den kumulerede aldersrelaterede risiko for tumordebut hos kendte risikopersoner (Bilag 2) kan her være vejledende.

I henhold til litteraturen er sandsynligheden lille for, at der foreligger vHL hos en person som er over 50 år og kun udviser et isoleret hæmangioblastom.

vHL-gruppen anbefaler derfor, at personer uden påviselig mutation i *VHL* og med et CNS-hæmangioblastom som eneste symptom følges i vHL-programmet til 50-årsalderen, hvorefter de kan afsluttes.

Genetisk udredning og rådgivning

Genet *VHL* er et tumorsuppressorgen lokaliseret på kromosom 3 i regionen p25-p26. *VHL* er et forholdsvis lille gen med kun 14.443 basepar. Det indeholder tre exons og koder for et protein på 213 aminosyrer.

Patogenesen bag tumordannelsen er formuleret i Knudsons *two hit*-teori, som forudsætter mutation af begge alleller af et tumorsuppressorgen.

Den ene allel er oftest muteret i alle individets celler; enten fordi individet har arvet mutationen eller fordi denne er opstået i enten æg- eller sædcellen, eller i den meget tidlige zygote. I nogle tilfælde er nymutationen dog indtruffet på et lidt senere tidspunkt i vHL-Referenceprogram, v.2,0 01102005

individets tilværelse. Mutationen vil i disse tilfælde kun være til stede i nogle af individets celler, dvs. der foreligger mosaicisme. Det er anslået, at 5-10% af alle patienter med en nymutation i *VHL* er mosaikker. Et barn af en person som er mosaik, kan arve den muterede allel.

I den anden allel er mutationen altid opstået somatisk, og denne mutation er ikke arvelig.

Blandt de arvelige mutationer er de fleste punktmutationer, ca. 25% er større intrageniske deletioner, og i nogle få procent foreligger en deletion af hele *VHL*-genet.

Som led i udredningen ved mistanke om von Hippel-Lindaus sygdom optages familieanamnese. Der fokuseres specielt på, om indekspersonens slægtninge har haft affektioner, der kunne være et led i *vHL* eller i en differentialdiagnose hertil.

Relevante oplysninger søges bekræftet ved gennemgang af journaler, dødsattester o. lign. I nogle tilfælde tilrådes kliniske undersøgelser af nære slægtninge til indekspersonen. På baggrund heraf tegnes der et stamtræ over familien.

Samtidig med at familien udredes, informeres indekspersonen og relevante slægtninge om den arvelige disposition man mistænker i familien. Der informeres om muligheden for regelmæssig kontrol (se "Kontrolprogram for afficerede, muligt afficerede, risikopersoner og mutationsbærere"), betydningen af at kende til en arvelig disposition i forbindelse med tegning af forsikring, pension m.m., muligheden for stigmatisering på arbejdsmarkedet og andre steder, den mulige konflikt mellem et ønske om, at oplysninger om én selv holdes fortroligt og det faktum, at man deler sine gener med sine slægtninge. Udredning af familieanamnesen, information af familien o. lign. foretages på de klinisk genetiske afdelinger (se adresseliste).

Her informeres også om muligheden for laboratorieundersøgelser, dvs. mutationsscreening og undersøgelse for kendt mutation ("gentest").

Mutationsundersøgelser

Hvis mistanken om von Hippel-Lindaus sygdom opretholdes, tilrådes mutationsscreening. Der foretrækkes blodprøve fra en person der har arvet sygdommen, fordi der hos en person, hvis sygdom er nyopstået, er mulighed for mosaicisme. Hvis der ikke påvises en mutation ved undersøgelse af en blodprøve, fortsættes evt. med undersøgelse af andre væv.

Undersøgelse for mutationer foretages på Klinisk Biokemisk Afdeling og på Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet.

En patogen mutation kan påvises i størstedelen af vHL-familier med flere afficerede og i ca. halvdelen af de isolerede tilfælde.

Når familiens mutation er påvist, tilbyder den kliniske genetiker gentest til relevante slægtninge. Hvis nogle af disse ikke tidligere har været i kontakt med en klinisk genetisk afdeling, foreslår den kliniske genetiker, at de familiemedlemmer, han/hun har kontakt med, orienterer deres slægtninge om muligheden for at få information på en af landets klinisk genetiske afdelinger.

Da der er risiko for udvikling af vHL-affektioner hos børn, og da det anbefalede kontrolprogram er belastende, anbefales gentest også til børn af afficerede. Bortset herfra foretages gentest efter de sædvanlige retningslinier for prædiktiv testning i regi af klinisk genetisk rådgivning.

Når familiens mutation er kendt, er der også mulighed for prænatal diagnostik, f.eks. på placentabiopsi udtaget i 10. graviditetsuge.

På baggrund af den høje detektionsrate ved mutationsscreening kan man overveje at tilbyde mutationsscreening til risikopersoner i familier, hvor den ansvarlige mutation ikke er påvist, f.eks. fordi det ikke har været muligt at undersøge en afficeret slægtning, eller hvor muligheden for at den eneste afficerede kan være mosaik er til stede.

Registrering

Der er oprettet et landsdækkende register, vHL-registret, der omfatter personer og familier med von Hippel-Lindaus sygdom, herunder slægtninge under observation for sygdommen. Registret føres under et af Datatilsynet godkendt "Familiearkiv for arvelige øjensygdomme på Statens Øjenklinik", hvorfra der kan udskrives stamtræer og personlister over registrerede familier.

Registret er oprettet på basis af et materiale indsamlet af afdøde overlæge Kai Albertsen (1930-1985), Marselisborg Hospital, publicerede danske familier og informationer fra initiativgruppens medlemmer. Der er også mulighed for, at patienter kan selvregistrere sig ved at afgive skriftligt samtykke til, at registret indhenter kliniske informationer fra de behandlende afdelinger.

vHL-registret er ikke en klinisk database, men rummer oplysning om de registreredes CPR-nr, navn, familiekode, familierelation, evt. selvregistrering, sygdomsstatus, organmanifestationer, evt. mutationsfund samt den/de ansvarlige for den kliniske kontrol og den klinisk genetiske rådgivning.

Databasen er primært et forskningsredskab, men lovgivningen åbner mulighed for, at behandlende læger kan modtage informationer om deres patienter. Registret opdateres løbende i samarbejde med klinisk genetiske afdelinger, andre kliniske afdelinger og molekylærgenetiske laboratorier.

vHL-registret omfattede i maj 2005 52 levende personer fra 32 vHL-familier, samt 9 mutationsbærere uden kliniske manifestationer. Det er muligt, at sygdommen er underdiagnosticeret og/eller underregistreret i Danmark.

Litteratur

Choo D et al (2004) Endolymphatic sac tumors in von Hippel-Lindau disease. *J.Neurosurg.* 100 (3):480-487.

Clifford SC and Maher ER (2001) Von Hippel-Lindau disease: clinical and molecular perspectives. *Adv.Cancer Res.* 82:85-105.

Couch V et al (2000) von Hippel-Lindau disease. *Mayo Clin.Proc.* 75 (3):265-272.

Friedrich CA (2001) Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau syndrome. *Hum Mol Genet.* 10 (7):763-767.

Hes FJ, Lips CJ, and van der Luijt RB (2001) Molecular genetic aspects of Von Hippel-Lindau (VHL) disease and criteria for DNA analysis in subjects at risk. *Neth.J.Med.* 59 (5):235-243.

Hes FJ, van der Luijt RB, and Lips CJ (2001) Clinical management of Von Hippel-Lindau (VHL) disease. *Neth.J.Med.* 59 (5):225-234.

Jensen AM, Bisgaard ML. Von Hippel-Lindaus sygdom og molekylærgenetisk diagnostik. *Ugeskr Læger* 1999;161:959-961.

Maher ER (2004) Von Hippel-Lindau disease. *Curr.Mol.Med.* 4 (8):833-842.
vHL-Referenceprogram, v.2,0 01102005

Møller HU. Von Hippel-Lindaus sygdom – en multidisciplinær underdiagnosticeret tilstand. Ugeskr Læger 1999;161:969-970.

Neumann HP et al (2005) New genetic causes of pheochromocytoma: current concepts and the clinical relevance. *Keio J.Med.* 54 (1):15-21.

Singh AD, Shields CL, and Shields JA (2001) von Hippel-Lindau disease. *Surv.Ophthalmol.* 46 (2):117-142.

Adresser

Klinisk genetisk rådgivning

Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 5000 Odense C.

Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet 4062, 2100 København Ø.

Klinisk Genetisk Afdeling, Vejle sygehus, 7100 Vejle.

Klinisk Genetisk Afdeling, Århus Sygehus, 8000 Århus C

Klinik for Medicinsk Genetik 24.4, Panum Institutet, 2200 København N.

John F. Kennedy Institutet, 2600 Glostrup

Foreningen for von Hippel-Lindau patienter og deres pårørende

Fiskervejen 10, 4000 Roskilde, Tlf. 4675 7035, e mail: harbud@post5.tele.dk,

hjemmeside: www.vhl-danmark.dk

vHL-registret

Statens Øjenklinik, Rymarksvej 1, 2900 Hellerup, Tlf. 3945 2400, e-mail: visaid@visaid.dk

Bilag 1.

Typiske vHL-relaterede affektioner

Tallene i denne tabel er hentet fra mange uafhængige kilder og varierer stærkt mellem forskellige materialer

| Affektion | Debut- alder (år) | Hyppigste debutalder (år) | Hyppighed af affektionen ved vHL (%) | Hyppighed af vHL ved affektionen (%) |
|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------|--|--|
| Retinalt hæmangioblastom | 0-68 | 12-25 | 41-59 | 2-45 |
| Cerebellart | 7-68 | 18-35 | 47-75 | ≥ 30 |

| | | | | |
|--|-------|-------|-------|-------|
| hæmangioblastom | | | | |
| Medulla spinalis-hæmangioblastom | 7-68 | 24-35 | 13-53 | 50 |
| Medulla oblongata-hæmangioblastom | 7-68 | 24-35 | 10-22 | ? |
| Cerebralt hæmangioblastom | 7-68 | ? | 1 | ? |
| Renalcellecarcinom | 14-69 | 25-50 | 17-37 | ? |
| Renale cyster | 15-67 | 25-50 | 50-70 | ? |
| Fæokromocytom | 4-56 | 12-25 | 0-37 | 10-20 |
| Pancreas cystadenom/multiple cyster | ? | 24-35 | 8-53 | ? |
| Pancreas neuroendokrin tumor | 20-35 | 24-35 | 5-17 | 5 |
| Indre øre saccus endolymphaticus-tumor (<i>endolymphatic sac tumour</i>) | 13 | 16-28 | 10-11 | ? |
| Epididymis cyste/cystadenom | 17-43 | 14-40 | 17-54 | ? |

Bilag 2.

Aldersrelateret kumuleret risiko

Den aldersrelaterede kumulerede risiko for udvikling af vHL hos mutationsbærere er beregnet af Maher et al. (1991) på et lille materiale fra England:

| | |
|---------|------|
| 0-10 år | 0.02 |
| 11-20 | 0.19 |
| 21-30 | 0.52 |
| 31-40 | 0.78 |
| 41-50 | 0.91 |
| 51-60 | 0.96 |
| 61-70 | 0.99 |
| 70+ | 1.00 |