

Von Hippel-Lindaus syndrom

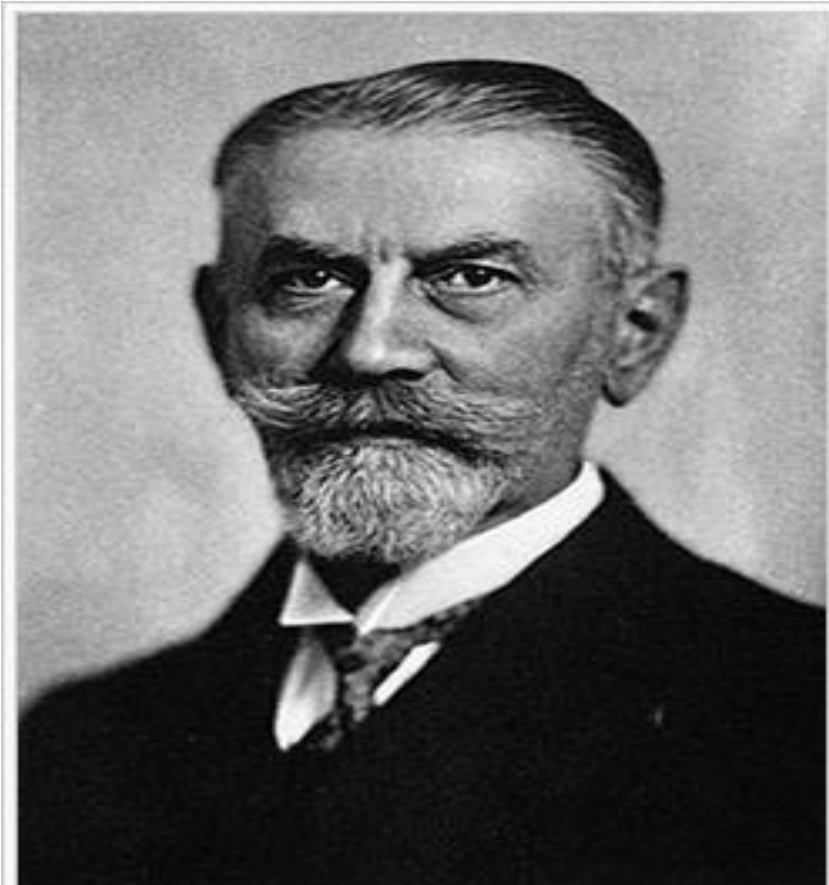
4.september 2018

Anders Palmstrøm Jørgensen
Overlege i Endokrinologi

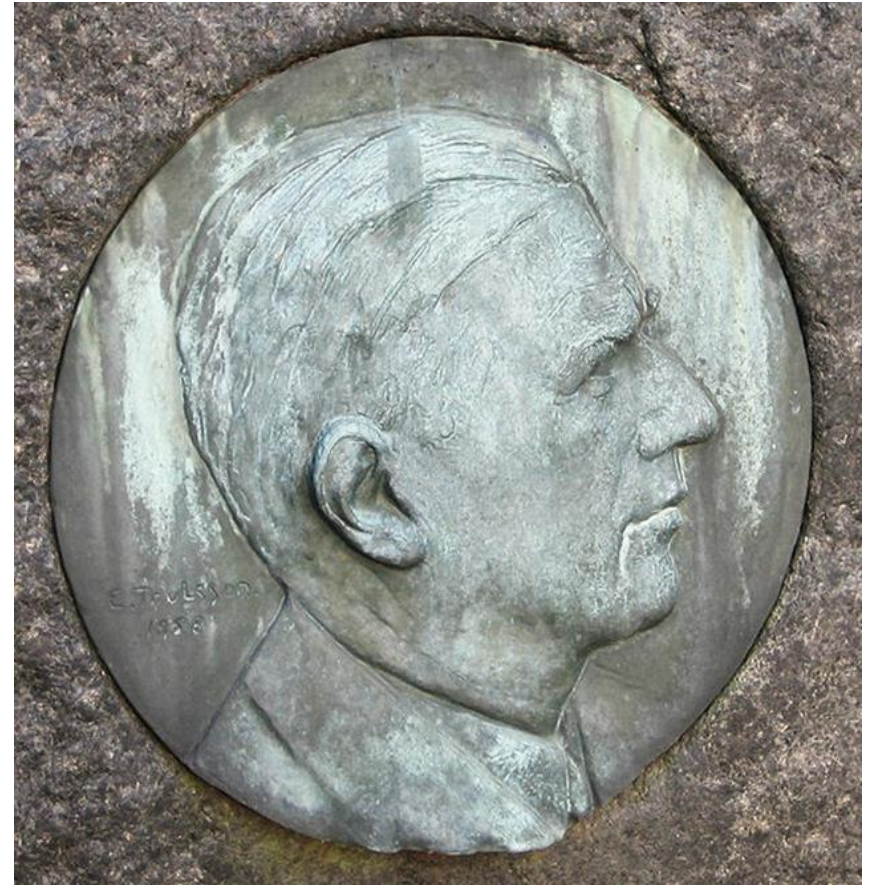
Hva ønsker dere?

- Medisinsk informasjon om diagnosen
- Forskningsresultater og mulig fremtidig behandling og medisinerer
- VHL og diabetes
- Matinntak og ernæring
- Mental helse (det er egen forelesning om psykisk helse og mestring)

Sammenhengen mellom retinal angiomatose og hemangiomer i lillehjerne og sentralnervesystemet - 1926



Eugen von Hippel (1867- 1939)



Arvid Lindau (1892- 1958)

Disposisjon

- Definisjon vHL
- Årsak til vHL
- Arvegang
- Sykdommen
 - Manifestasjoner og behandling
- Oppfølgingen

Definisjon

- Enten
 - Minst to manifestasjoner på vHL
- Eller
 - En person med minst en vHL manifestasjon
OG
 - en førstegradsslektning med en vHL manifestasjon
 - eller mutasjon i vHL genet som er kjent å gi sykdom

vHL manifestasjoner

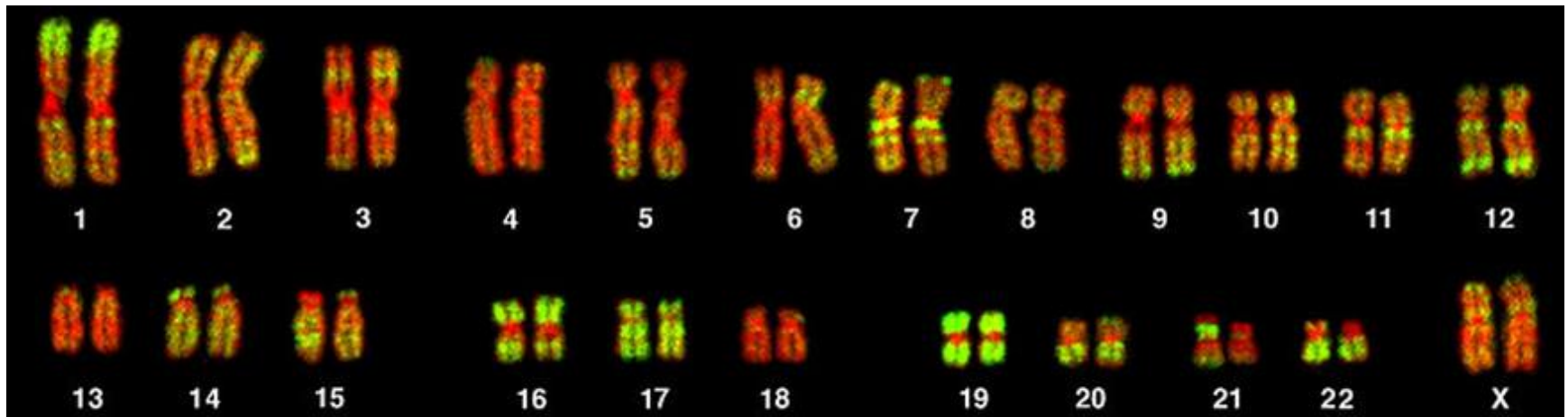
- Hemangioblastom i netthinne (retina)
- Hemangioblastom i: Lillehjerne (cerebellum), forlengede marg (medulla oblongata) eller ryggmargen (medulla spinalis)
- Svulst i endolymfatisk sacculus i øret
- Kreft i nyre
- Feokromocytom, paragangliom eller glomustumor
- Nevroendokrine svulster eller cyster i bukspyttkjertelen

vHL manifestasjoner som ikke inngår i definisjonen

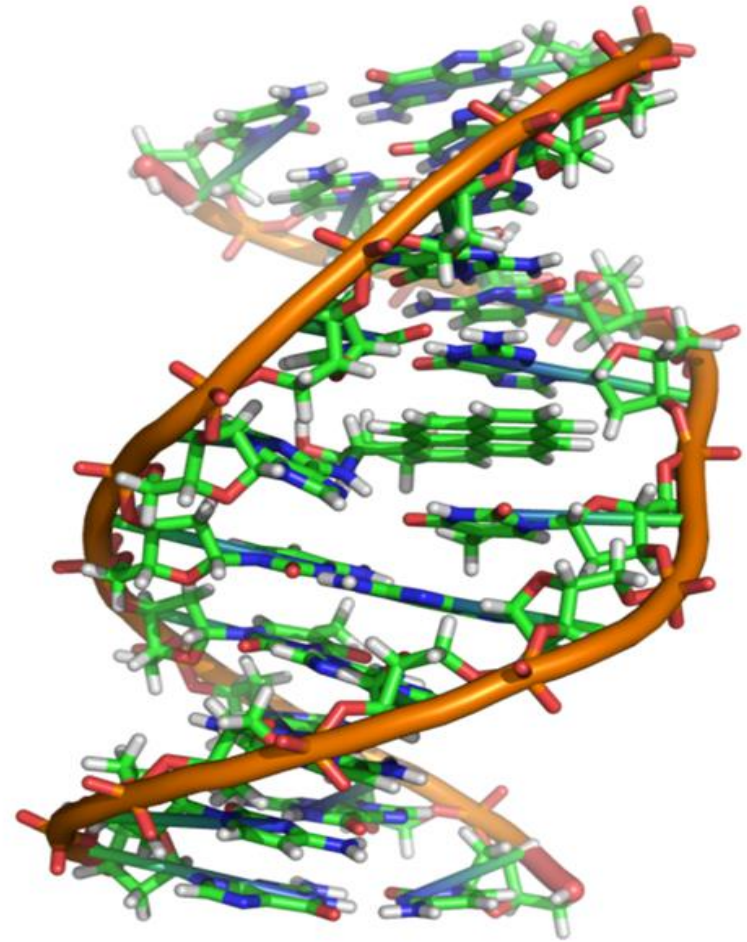
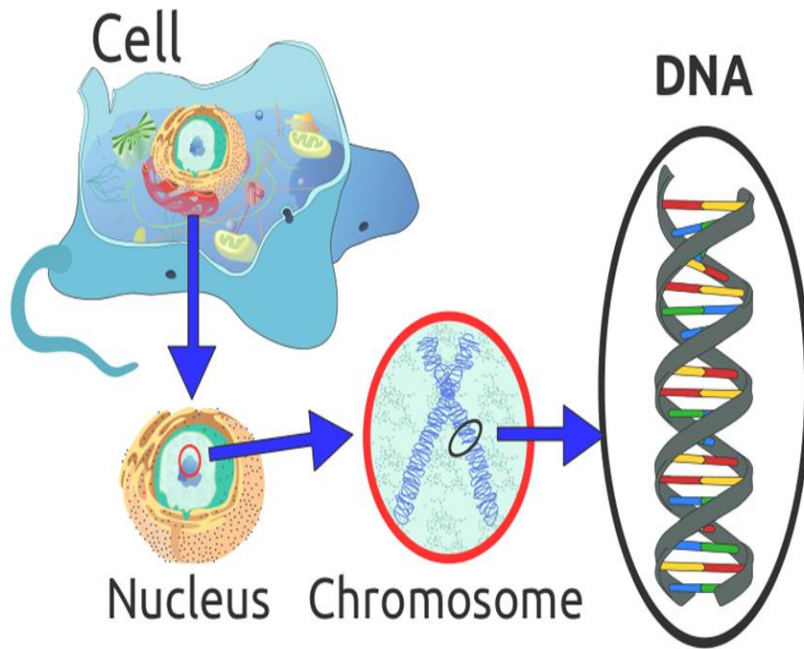
- Hemangioblastom cerebrum
- Papillære cystadenomer i Ligamentum lati uteri
- Papillære cystadenomer i epidydimis (obs bilaterale)
- Nyrecyster
- Andre uvanlige lokalisasjoner for cyster, cystadenomer, angiomer, hemangiomer og hemangioblastomer er lever, milt, lunger, hud, ovarier eller skjellett.

Hva vet vi om årsaken til denne tilstanden

- Skyldes en mutasjon i vHL genet
- Dette er et "tumor suppressor gen" som sitter på kromoson 3 (3p25-26)



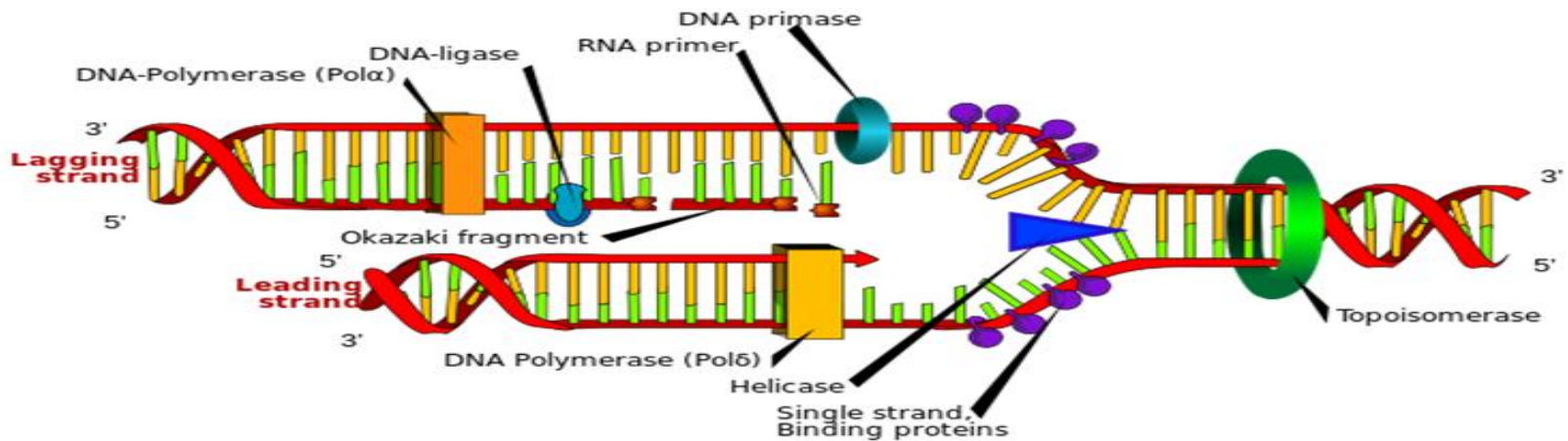
Arvematerialet DNA



vHL-genet

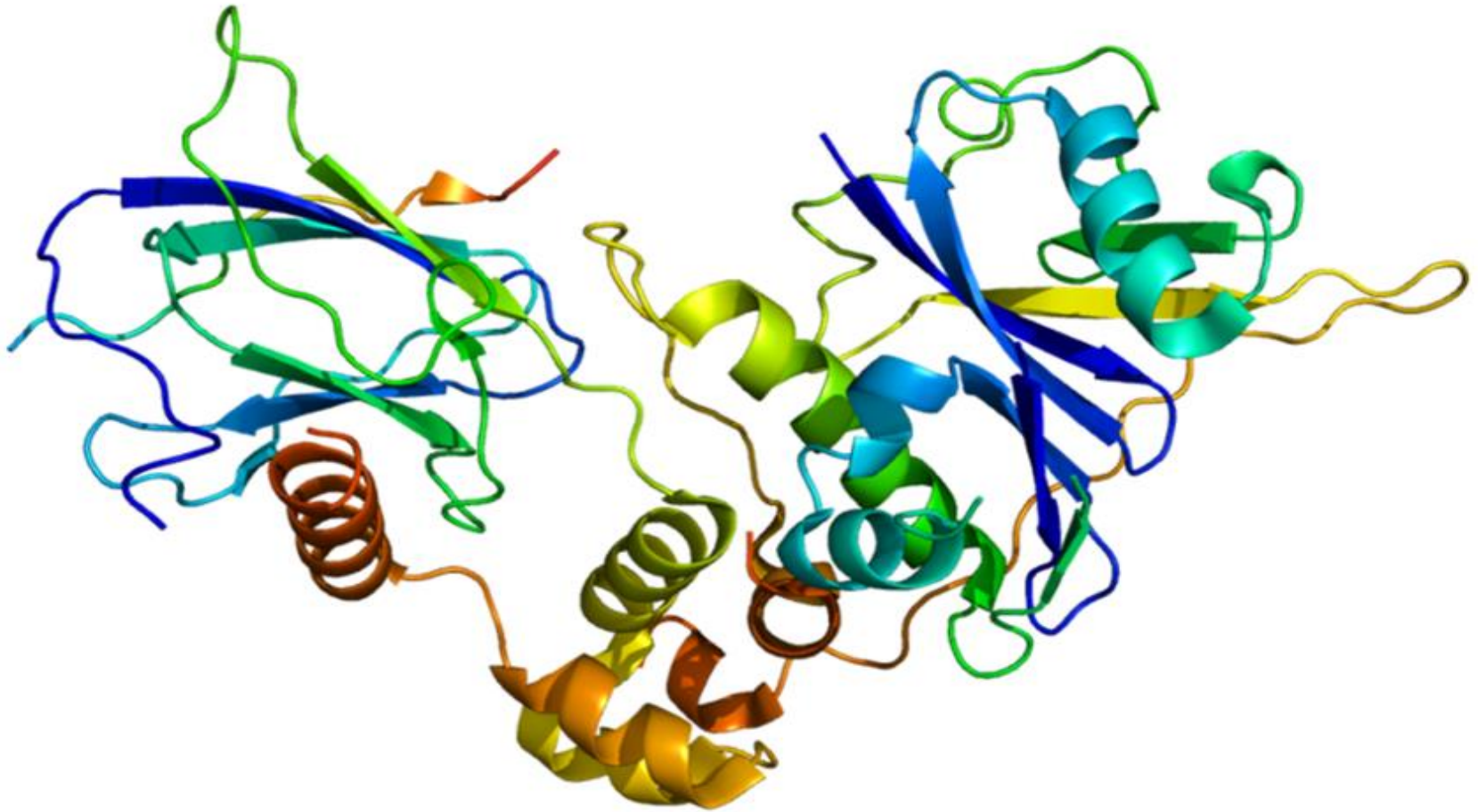
- Dette er et "lite" gen men inneholder likevel 14443 basepar
- Over 1500 enkelt feil (mutasjoner endring i enkelt baser) i dette genet kan gi sykdommen vHL

Når går det galt?



- Under celledeling
- "Double hit theory"
 - "Hukommelsen" sitter i et gen
 - Cellen mister evnen til å lage vHL-proteinet om de "friske genet" ødelegges under celledeling

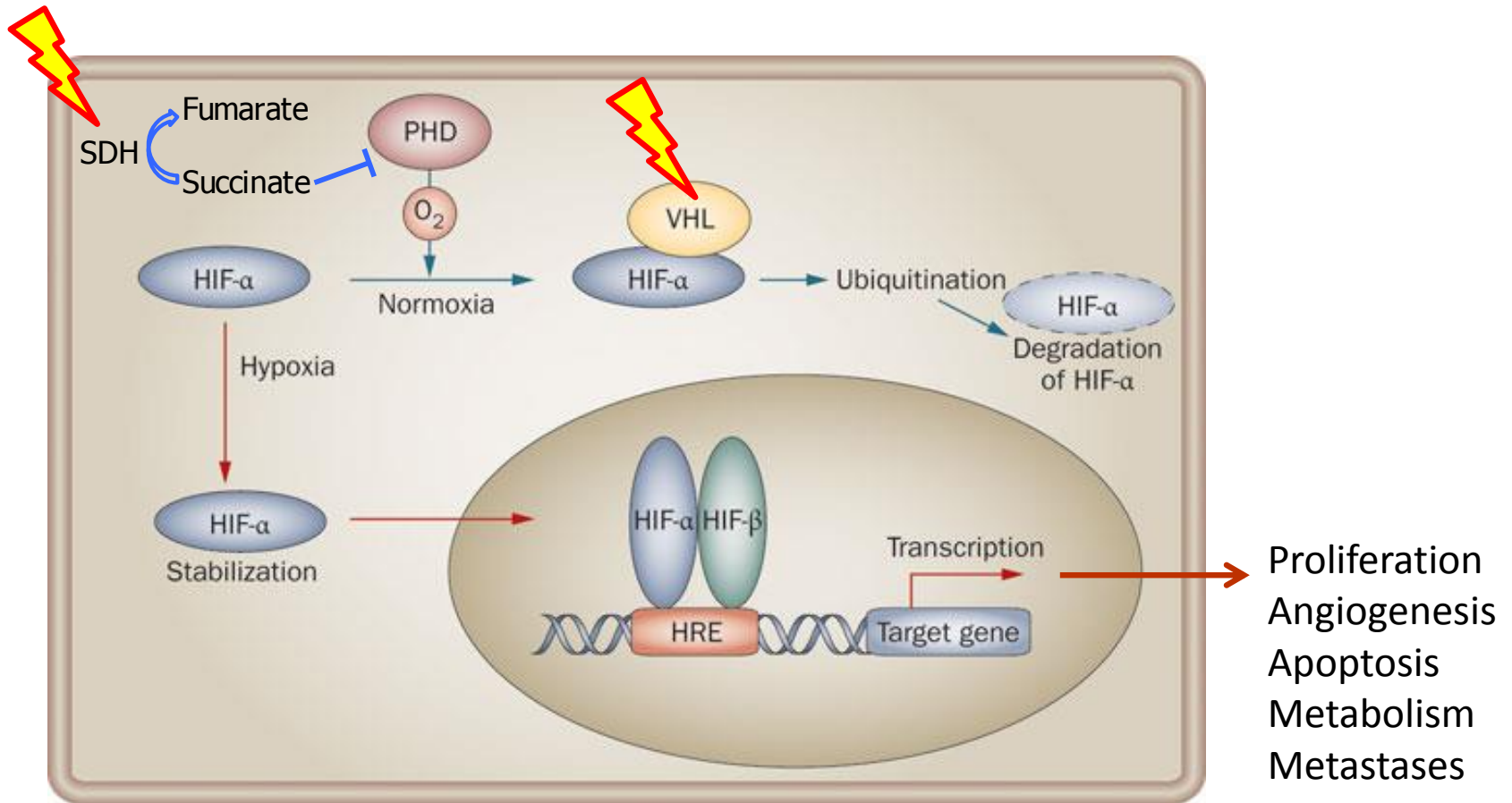
vHL protein



Hva gjør vHL-proteinet

- Regulerer nivået av HIF1- α (hypoksi-induserbarfaktor)
- HIF1- α er viktig i dannelse av nye blodårer (angiogenese)
- Når HIF1- α ikke lengre hemmes kan det oppstå blodårerike svulster

Hypoxic-angiogenic pathway

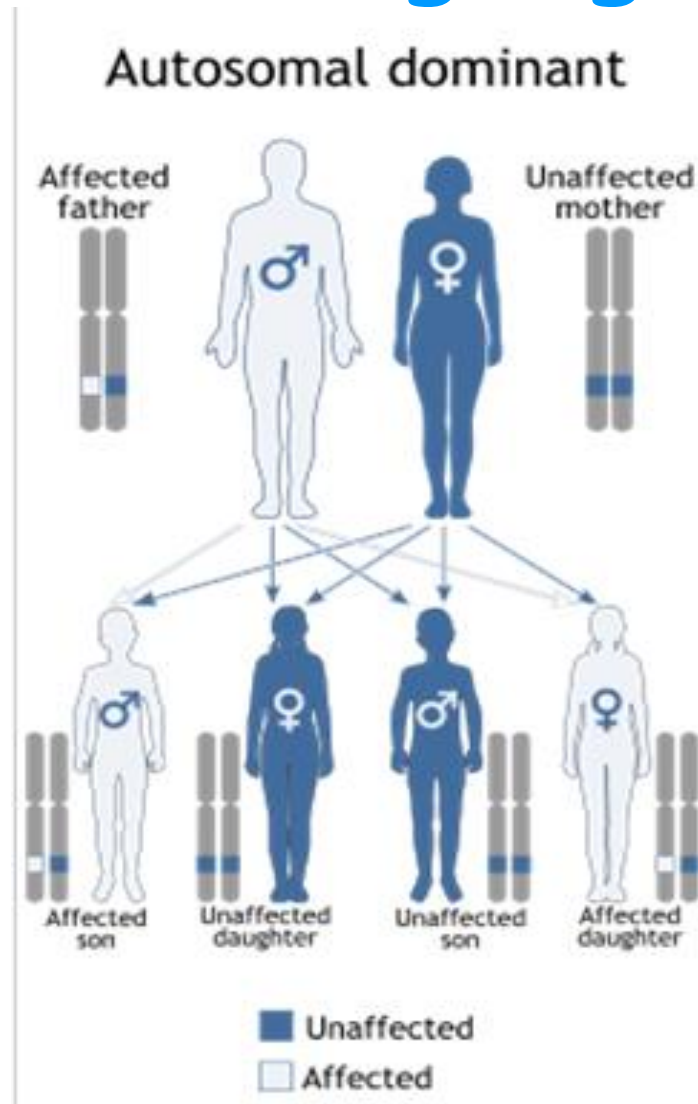


Lånt fra Henri Timmers

vHL

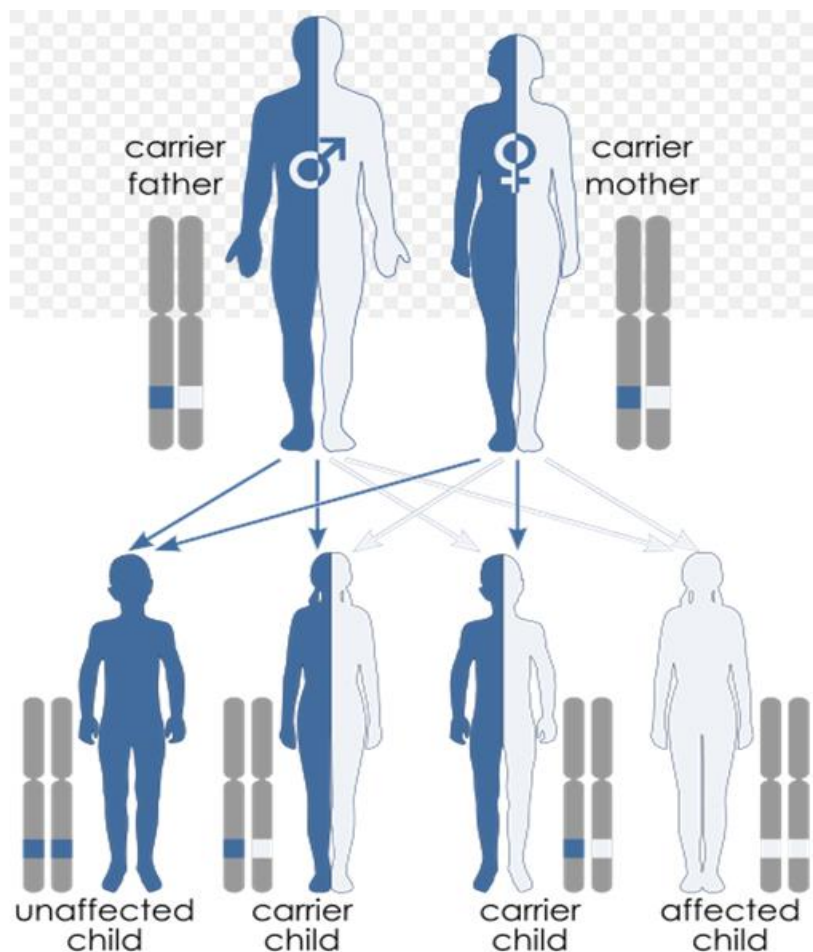
- 80% arver genfeilen
 - Mutasjon i enkelt basepar 60-70%
 - Delesjoner i genet 30-40%
- 20% av alle pasienter har nye mutasjoner og foreldrene vil da være friske

Arvegang

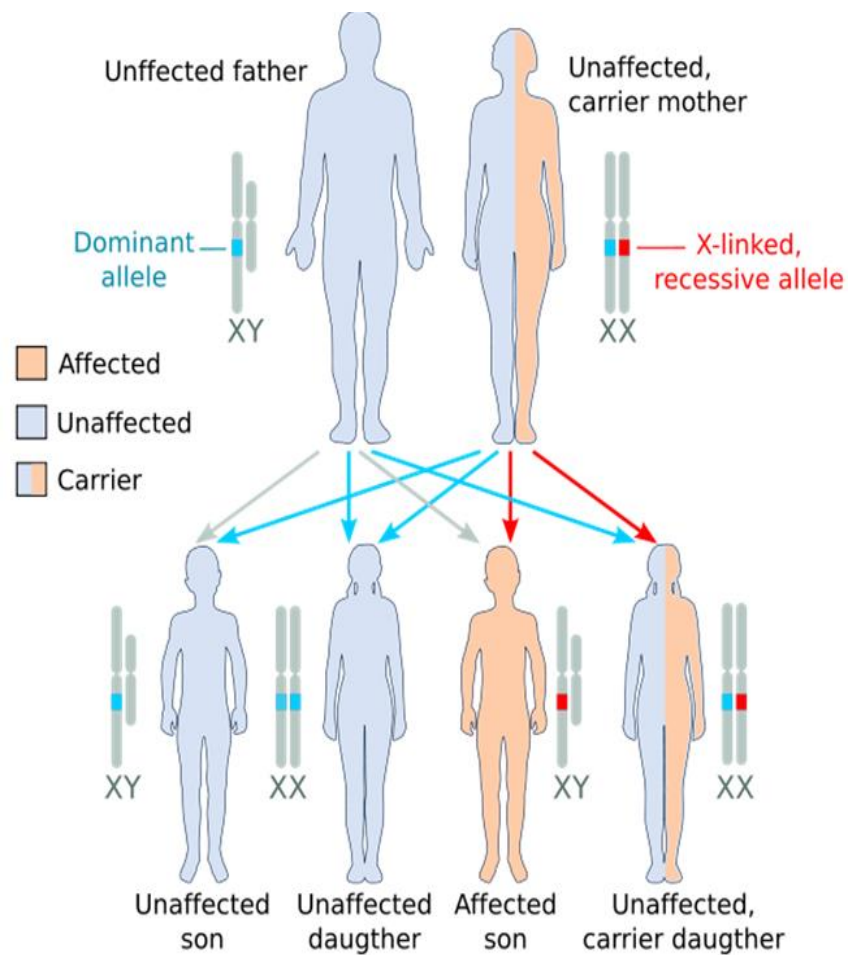


Andre typer arvegang

Autosomalt recessiv



X-bundet recessiv



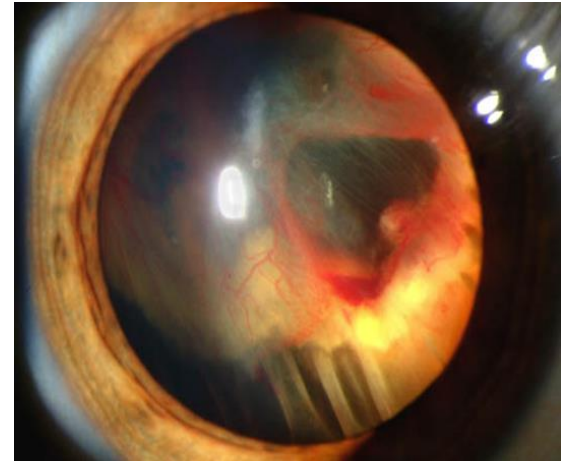
Arv - Varierende penetrans

- Dominant arv men hvorfor varierer sykdommen fra person til person?
- "Double hit theory"
 - "Hukommelsen" sitter i et gen
 - Cellen mister evnen til å lage vHL-proteinet om de "friske genet" ødelegges under celledeling - da kan det gå galt

Sykdommen

Hemangioblastom i netthinne (retina)

- Symptomer
 - Redusert syn
 - Netthinne løsning
- Godartet svulst, men kan gjennom trykk, lekkasje og blødning skade netthinnen
- Behandling
 - Laser eller kryoterapi etc hos øyelege



Sykdommen

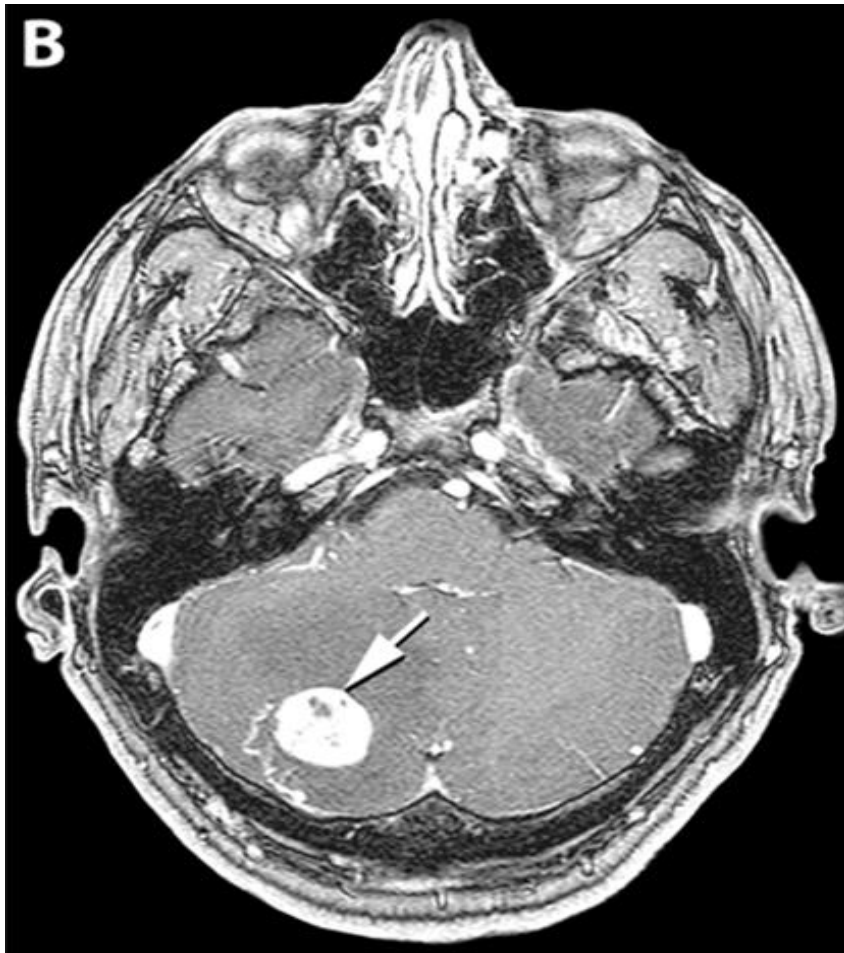
Hemangioblastom i nervesystemet

- Lillehjerne - cerebellum
- Hjernestamme - medulla obl.
- Ryggmarg - medulla spinalis
- Symptomer
 - Hodepine, svimmelhet, ataxi, gangvansker, lammelser
- Behandling
 - Nevrokirurgisk operasjon



Sykdommen

Hemangioblastom i nervesystemet



Sykdommen

Hemangioblastom i sentralnervesystemet

Hvor	Debutalder Gj.snitt	Variasjon debut alder	Hvor mange rammes	Variasjon i antall	vHL median av total antall syke
Retina	25-27 n=980	9-84	52% (1716/3294)	15-73%	46% (31-81) n = 145
Lillehjerne	29-30 n=484	13-61	49% (786/1598)	35-79%	18.5 (4-57) n=563
Ryggmarg	33-34 n=186	8-60	27% (392/1472)	7-53%	?
Hjerne- stamme	25-38 n=53	16-60	16% (65/413)	4-22%	?

n = antall publiserte tilfeller. Pga tendens til å publisere positive funn og ikke negative kan de sanne prosenttallene være lavere.

Sykdommen

Svulst i endolymfatisk sacculus i øret

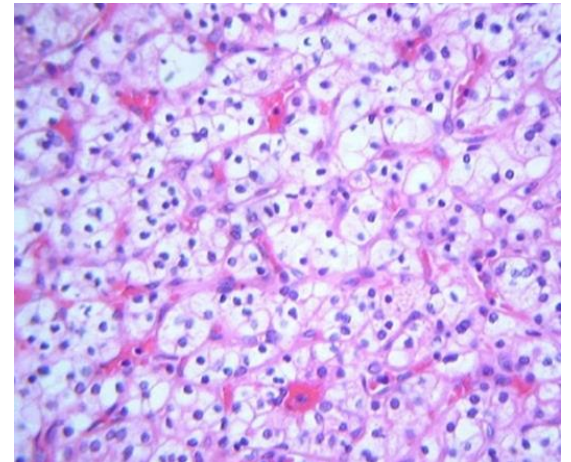
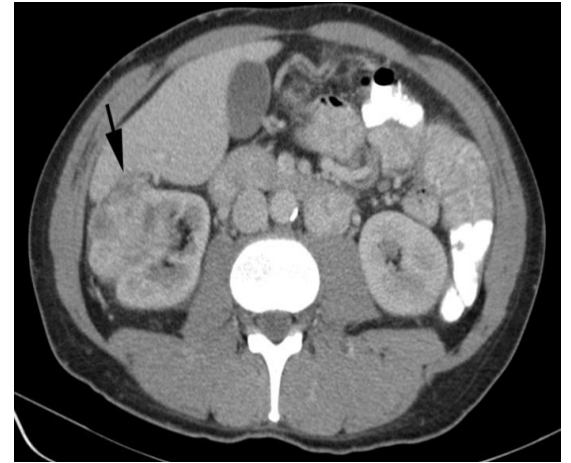
- Symptomer
 - Hørselstap
 - Øresus
 - Svimmelhet
 - Ansiktslammelse
- Utredning
 - Primært audiometri
 - Ved funn CT
- Behandling
 - Kirurgi om nødvendig



Sykdommen

Kreft i nyre

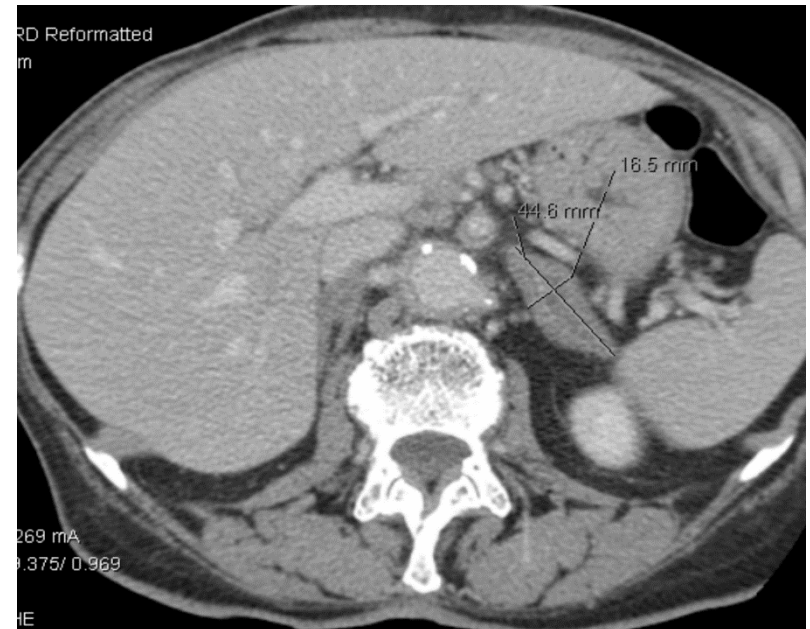
- Både "godartede cyster" og klarcellet nyrekreft
- Gir få symptomer
- Nyrebevarende kirurgi eller radiofrekvensablativ behandling



Sykdommen

Feokromocytom, paragangliom eller glomustumor

- Oftere i begge binyrer eller utenfor binyrene
- Symptomer om den lager adrenalstoffer
 - Hjertebank, høyt blodtrykk, svette/blekhet
- Kirurgisk behandling



Sykdommen

Bukspyttkjertelen

- Cyster eller nevroendokrine svulster (NET)
- Disse kan en sjelden gang lage hormoner som insulin
- Kan være kreft
- Vokser som regel langsomt
- Behandling
- Kikkhullskirurgi om de vokser over 2-3 cm



Sykdommen

Cystadenomer i bitestikkel / eggstokken

- Godartet svulster i bitestikkel hos menn som kan gi hevelse og smerte. Symptomatisk behandling
- Godartet svulster i eggstokkenes brede ligament som kan gi smerter ved samleie og blødningsforstyrrelser

Sykdommen utenfor CNS

Hvor	Debutalder	Variasjon i debut	Hvor mange rammes	Variasjon i antall	vHL av total antall syke
Nyrekreft	40-45 n=247	20-69	30% 532/1784	5-86%	
Feo-kromocytom	20-29 n=290	5-62	16% 403/2546	0-32%	Isolert 2-11% Familiær 15-34%
Bukspytt-kjertel NET	32-38 n=143	16-68	10% 170/1656	1-17%	1% n=101
Indre øre	22-40 n=69	11-63	11% 67/583	3-16%	5-15% n=74
Epidydimis	24 n=6	10-37	25% 73/287	3-23%	

n = antall publiserte tilfeller. Pga tendens til å publisere positive funn og ikke negative kan de sanne prosenttallene være lavere.

Oppfølging

- Mange spesialister er involvert
- Barnelegene følger barna
- Ved OUSHF er det endokrinologene som holder i oppfølgingen av voksne
 - Genetiker
 - Øyelege
 - Nevrokirurg/ nevrolog
 - ØNH-lege/ audiometri
 - Gastroenterologisk kirurg
 - Urolog

Oppfølgingsprogram

- For å avdekke manifestasjoner på sykdom
- For å følge påviste manifestasjoner
- Det viktige spørsmålet er:
 - Når starte oppfølgingen?
 - Hva skal oppfølgingen innebefatte?
 - Hvor ofte?

Kontroll

- Sykehistorie
- Klinisk undersøkelse
- Metanefriner i blodprøve
- Bildediagnostikk
 - MR CNS
 - MR mage (UL/CT)
- Øyelege
- Audiometri
- Klinisk genetisk veiledning ved behov

Hvordan utrede pasienter med en vHL manifestasjon

- Spes. ved hemagioblastom i retina eller CNS
- Familiært eller bilateralt PPGL
- Familiær/ multipel eller tidlig nyrecancer
- Endolymfatisk sacculus tumor

- Sykehistorie
- Klinisk undersøkelse, obs nevrologi
- Metanefriner i blodprøve, CgA dersom > 18 år
- Bildediagnostikk
 - MR CNS
 - MR mage - nyrer, binyrer, lever
- Øyelege
- Audiometri
- Klinisk genetisk veiledning/ gentest ved behov

- Takk for oppmerksomheten