

VON HIPPEL-LINDAUS SYGDOM (vHL)

REFERENCEPROGRAM

VEDR. UDREDNING OG KONTROL

Version 3.0

Revideret 08.04.2013

INDHOLD

<i>Indledning</i>	s. 3
<i>Definitioner</i>	s. 4
<i>Klinisk inddeling</i>	s. 4
<i>Terminologi</i>	s. 4
<i>Diagnostiske kriterier</i>	s. 8
<i>Udredningsprogram ved mistanke om vHL sygdom</i>	s. 10
<i>Kontrolprogram for afficerede, muligt afficerede, risikopersoner og mutationsbærere</i>	s. 11
<i>Genet VHL</i>	s. 12
<i>Genetisk udredning og rådgivning</i>	s. 12
<i>Specielt om muligt afficerede</i>	s. 14
<i>Registrering</i>	s. 15
<i>Adresser</i>	s. 16
<i>Litteratur</i>	s. 17

Rapporten er tilgængelig på www.ugeskriftet.dk

Indledning

Referenceprogram for von Hippel-Lindau sygdom (vHL) blev til efter et langt forarbejde i vHL-arbejdsgruppen kyndigt ledet af Thomas Rosenberg, Statens Øjcentral. Første udgave blev offentliggjort i 2002, og 2. reviderede udgave kom i 2005. Siden da har Danmark blandt andet været vært for "the 8th International Medical Symposium on von Hippel-Lindau disease", Roskilde 2008, og der er udkommet dansk originallitteratur om vHL [1-3].

Nærværende 3. udgave af referenceprogrammet er resultatet af en grundig revision. Blandt andet er de diagnostiske kriterier ændrede, så der ikke længere skelnes mellem hoved- og bikriterier, måling af katekolaminer i urin er erstattet af plasma-metanefriner, der er tilkommet anbefalinger for forebyggende undersøgelse i forhold til endolymphatic sac tumorer (ELST), og forebyggende undersøgelser i familier med et isoleret tilfælde af hængangioblastom i CNS anbefales ikke længere.

Nogle vHL-disponerede personer oplever det som en belastning at skulle tage fri fra arbejde flere dage om året for at passe deres kontrolprogram. Det er derfor stadig en ambition at optimere koordinationen af kontrolundersøgelserne f.eks. ved at etablere tværdisciplinære klinikker.

Arbejdsgruppen bag 3. udgave af referenceprogrammet har haft følgende sammensætning:

Per Bagi, Urologisk Afdeling, Rigshospitalet
 Marie Louise Mølgaard Binderup, ICMM, Københavns Universitet
 Marie Luise Bisgaard, ICMM, Københavns Universitet
 Lars Bøgeskov, Neurokirurgisk Afdeling, Rigshospitalet
 Lennart Friis-Hansen, Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet
 Anne-Marie Gerdes, Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet
 Steen Gimsing, Øre-næse-halsafdelingen, Vejle Sygehus
 Thomas van Overeem Hansen, Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet
 Vibeke Harbud, Foreningen for von Hippel-Lindau patienter og pårørende
 Ulrich Knigge, Kirurgisk Gastroenterologisk Klinik, Rigshospitalet
 Michael Kosteljanetz, Neurokirurgisk Afdeling, Rigshospitalet
 Hans Ulrik Møller, Øjenklinikken, Sygehus Viborg.
 Lilian Bomme Ousager, Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital
 Lone Sunde, Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Skejby
 Carsten Thomsen, Diagnostisk Radiologisk Klinik, Rigshospitalet

Definitioner

Von Hippel-Lindaus sygdom (vHL) (OMIM #193300)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=omim&cmd=limits>

er en arvelig multiorgan-tumorsygdom. Prævalensen angives internationalt til 1:36.000-91.000 [4-7]. I Danmark er prævalensen opgjort til ca. 1:93.000¹. Disponerede personer er i risiko for at udvikle multiple benigne såvel som maligne neoplasmer, især hæmangioblastomer i retina (von Hippel), i cerebellum (Lindau) og renalcellecarcinom. Neoplasmer optræder også med andre lokalisationer i centralnervesystemet, binyrer (fæokromocytom), pankreas, den endolymfatiske sæk i det indre øre m.fl. (Tabel 1). Sygdommen nedarves autosomt dominant og skyldes mutation i tumorsuppressorgenet *VHL* på kromosom 3. *VHL* koder for et protein, pVHL, hvis betydning endnu ikke er fuldstændigt klarlagt. Penetransen af mutation i *VHL* er næsten 100% ved 65 års alderen (Tabel 2) [4, 5, 8, 9].

Klinisk inddeling

Ud fra forekomsten af fæokromocytom og renalcellecarcinom i familien beskrives to overordnede klassiske vHL-fænotyper, der igen kan underinddeles, se Tabel 3 [10-13]. Inddelingen kan dog IKKE på nuværende tidspunkt (2013) danne grundlag for specielle screeningsprogrammer.

Terminologi

Nærværende rapport opererer med følgende kategorier af personer:

I relation til manifestationer: afficerede, muligt afficerede og uafficerede

I relation til en familie: risikopersoner (1. gradsslægtninge til afficerede og/eller mutationsbærere samt sådannede efterkommere, der ikke har fået præciseret deres risiko vha. prædiktiv gentest)

I relation til en kendt mutation: mutationsbærere

¹ Baseret på tal fra [1]
vHL-Referenceprogram, v.3.0

Tabel 1: Typiske vHL-relaterede manifestationer

Manifestation	Debutalder* ¹			Hyppighed af manifestationen ved vHL* ²			Hyppighed af vHL ved manifestationen* ³	
	Gennemsnitlig debutalder (år) (N= samlet antal vHL-ptt. med manifestationen)	Variationsbredde (år)	Ref	Andel af vHL-patienter med manifestationen (%)	Variationsbredde (%)	Ref	Andel af patienter med vHL blandt patienter med manifestationen (%) (N= samlet antal ptt. med manifestationen)	Ref
Retina, hæmangioblastom	25-37 (N= 980)	9-84	[14-16]	52 (1716 ud af 3294)	15-73	[1, 5, 6, 8, 14-30]	Median: 46 31-81 (N=145)	[31-33]
Cerebellum, hæmangioblastom	29-30 (N= 484)	13-61	[8, 14, 34]	49 (786 ud af 1598)	35-79	[1, 5, 8, 14, 17, 19, 20, 22, 24, 25, 30, 34-36]	Median: 18,5 4-57* ⁴ (N= 563)	[31, 37-41]
Medulla spinalis, hæmangioblastom	33-34 (N= 186)	8-60	[1, 8, 14]	27 (392 ud af 1472)	7-53	[1, 5, 14, 17, 19, 20, 24, 25, 30, 35, 36, 42]	-	
Hjernestamme, hæmangioblastom	25-38 (N= 53)	16-60	[1, 36, 43]	16 (65 ud af 413)	4-22	[1, 19, 21, 25, 30, 35, 36]		
Supratentorielt hæmangioblastom	29 (N=1)	-	[1]	4 (26 ud af 586)	1-7	[1, 17, 24, 30, 36]		
Renalcellecarcinom	40-45 (N= 247)	20-69	[8, 14, 34]	30 (532 ud af 1784)	5-86	[1, 5, 8, 20-27, 29, 34, 35, 39, 44]	< 5	[25]
Renale cyster	34-39 (N= 51)	12-64	[1, 5, 32]	42 (99 ud af 231)	10-89	[1, 20-23, 25, 32, 35, 39]	-	
Fæokromocytom	20-29 (N= 240)	5-62	[8, 14, 45]	16 (403 ud af 2546)	0-32	[1, 5, 6, 8, 14, 17, 20-22, 24-30, 35, 44, 45]	a) Tilsyneladende isoleret: 2-11 (N= 813) b) Familiær: 15-34 (N= 236) * ⁵	[46-53]
Pankreas, cyster	29-37 (N=45)	12-63	[1, 5, 32]	21 (178 ud af 831)	15-35	[1, 17, 20-23, 25, 27, 35, 39, 54]	-	

Pankreas, neuroendokrin tumor	32-38 (N=143)	16-68	[55-57]	10 (170 ud af 1656)	1-17	[1, 22, 26, 27, 35, 54, 56, 57]	1 (N= 101)	[58]
Indre øre, endolymphatic sac tumor	22-40 (N= 69)	11-63	[59-61]	11 (67 ud af 583)	3-16	[3, 20, 23, 30, 35, 59, 61]	5-15 (N= 74)	[62-64]
Epididymis, cyste/ cystadenom	24 (N=6)	10-37	[1]	25 (73 ud af 287)	3-23	[1, 17, 20, 30]	-	

Metode:***¹ Debutaldre:**

Dette er en opgørelse, der er baseret på studier af vHL-populationer, hvor der rapporteres: 1) antallet af vHL-patienter/VHL-mutationsbærere med den enkelte manifestation, 2) den gennemsnitlige alder ved diagnose af manifestationen, 3) hvordan diagnosen vHL er stillet. De i studierne angivne aldre er rundede op til nærmeste hele år. Da ikke alle studier var lige store, er der for hver manifestation kun medtaget de tre studier med det største antal patienter med manifestationen.

Gennemsnitlige aldre: Den laveste til den højeste opgivne gennemsnitlige alder ved diagnose af manifestationen i de enkelte inkluderede studier.

Variationsbredde: Den laveste – højeste alder ved diagnose af manifestationen rapporteret i de inkluderede studier. Det er vigtigt at være opmærksom på, at denne variationsbredde kun angiver variationen inden for de medtagne studier; den har således ikke de mest sjældne ydre debutaldre med.

***² Hyppighed af manifestationen blandt vHL-patienter:**

Dette er en samlet opgørelse, der er baseret på studier af vHL-populationer, hvor der rapporteres: 1) antallet af vHL-patienter/VHL- mutationsbærere med den enkelte manifestation, 2) det samlede antal af patienter i studiet, 3) hvordan vHL-diagnosen er stillet.

Inklusionskriterier for studier: vHL-populationer, hvori der indgår > 5 vHL-patienter og hvor vHL-diagnosen enten er baseret på kliniske diagnostiske kriterier eller påvist mutation.

Eksklusionskriterier for studier: For at undgå bias grundet genotype-fænotype-korrelationer udelukkede studier hvori der udelukkende indgår:

- vHL-patienter med en bestemt genotype (fra samme familie/baseret på molekylærgenetisk undersøgelse)
- vHL-patienter, der er udvalgt, fordi de alle havde en bestemt vHL-manifestation (også når andelen af en anden manifestation i gruppen rapporteres).

Andel af vHL-patienter med manifestationen: Den procentvise andel af det samlede antal vHL-patienter med manifestationen (sum af de inkluderede studier) ud af samtlige vHL-patienter (sum af de inkluderede studier). I parentes gives det samlede antal vHL-patienter med manifestationen ud af det samlede antal vHL-patienter.

Variationsbredde: Den laveste – højeste frekvens af manifestationen i de enkelte inkluderede studier.

***³ Hyppighed af vHL blandt patienter med manifestationen:**

Denne opgørelse er baseret på studier af populationer med de enkelte vHL-associerede manifestationer, hvori det er opgjort hvor stor en del af patienterne, der er vHL-patienter (enten baseret på påvist VHL-mutation eller klinisk vHL-diagnose).

Andel af vHL patienter: De procentvise andele af vHL patienter blandt grupper af patienter selekteret på baggrund af en bestemt vHL associeret manifestation. I parentes angives summen af antal patienter med manifestationen i de inkluderede studier.

Variationsbredde: Den laveste – højeste frekvens af vHL patienter i de enkelte inkluderede studier.

*⁴ Andel af vHL-patienter blandt patienter med CNS-hæmangioblastomer

*⁵ Andel af patienter med påvist VHL-mutation blandt patienter med enten a) tilsyneladende isoleret fæokromocytom (ingen familieanamnese) eller b) familiært fæokromocytom (positiv familieanamnese).

Som det ses af variationsbredderne, varierer tallene i denne tabel stærkt. Dette kan måske bl.a. skyldes at observationerne stammer fra forskellige geografiske områder ,og at nogle opgørelser er foretaget i små kohorter.

Manifestationsfrekvenser, debutaldre, medianaldre blandt danske vHL-patienter (N=54) er opgjort i [1].

Tabel 2: Den aldersrelaterede kumulerede hyppighed for udvikling af første vHL-manifestation

Aldre (år)	Kumuleret hyppighed	
	<i>England, N= 194</i> [4]	<i>Danmark, N=54</i> [1]
5	0,02	0
15	0,19	0,31
25	0,52	0,62
35	0,78	0,70
45	0,91	0,95
55	0,96	0,98
65	0,99	-
70+	1,00	-

N = Antal vHL patienter/mutationsbærere inkluderet.

Forskellene mellem de to lande skyldes sandsynligvis især forskelle i materialet: I det engelske studie indgik udelukkende klinisk afficerede vHL-patienter med ukendt mutationsstatus (nogle kunne således repræsentere sporadiske tilfælde af vHL-relaterede manifestationer); desuden indgik data fra både afdøde og levende personer. I det danske studie indgik udelukkende levende *VHL*-mutationsbærere.

Tabel 3: Klinisk inddeling i von Hippel-Lindau-fænotyper

Fænotype		Hyppigheden af		Hyppigste mutationstype
		Fæokromocytom	Renalcellecarcinom	
Type 1	A	Lav	Lav	Mutationer, der fører til totalt tab af pVHL's biologiske aktivitet.
	B	Lav	Høj	
Type 2	A	Høj	Lav	Missensemutationer, der medfører delvist bevaret aktivitet af pVHL
	B	Høj	Lav	
	C	Høj (ingen andre manifestationstyper)		

Diagnostiske kriterier

Klinisk diagnostik af vHL vil altid være behæftet med nogen usikkerhed med både falsk positive og falsk negative diagnoser. I afvejningen for eller imod en vHL-diagnose hos en afficeret person uden afficerede slægtninge (et "isoleret tilfælde") spiller debutalderen ind. I nogle tilfælde kan differentialdiagnoser som multipel endokrin neoplasie (MEN) type 2, familiært paragangliom, neurofibromatose og polycystisk nyresygdom m.fl. være relevante, se Tabel 4.

Tabel 4: Differentialdiagnoser

Manifestation og differentialdiagnoser	Arvegang¹ og gener/ætiologi²	Bemærkning
Nyrecancer		
Birt-Hogg-Dubé syndrom	AD: <i>FLCN</i>	Fibrofollikulomer og trikodiskomer i huden, lungecyster, spontan pneumothorax, nyrecancer af varierende histologisk type (kromofobe, onkocytiske, <i>clear cell</i> , papillære m.fl.)
Hereditær leiomyomatose med nyrecancer	AD: <i>FH</i>	Multiple leiomyomer i uterus, subcutis m.m. og nyrecancer (typisk papillær type 2)
Hereditær papillær type-1-nyrecancer	AD: <i>MET</i>	Papillære nyrecancer og -adenomer
Hereditær nyrecancer med kromosomtranslokation 3;8	t(3;8)	
Lynch syndrom	AD: <i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	Cancer coli/recti, cancer endometrii, cancer i pelvis renis/ureter, tyndtarm, ventrikel
Tuberøs sklerose	AD: <i>TSC1, TSC2</i>	Hypopigmenterede hudområder, tumorer/hamartomer i hud, negle, tænder, CNS, nyrer, hjerte, m.m., epilepsi, mental retardering, kæmpecelleastrocytomer.
Cowden syndrom	AD: <i>PTEN</i>	Makrocefali, benigne tumorer/hamartomer i hud og slimhinde. cancer mammae, cancer thyroideae, cancer endometrii
Seglcelleanæmi, heterozygoti	AD: <i>HBB</i>	Medullær nyrecancer
Beckwith-Wiedemann syndrom	Sporadisk: <i>IGF2, CDKN1C</i> AD: <i>CDKN1C</i> (paternelt imprintet)	"Overvækst", anlægsdefekter sv.t. nyrer, furer i øreflipperne, neonatal hypoglykæmi, hepatoblastom, neuroblastom, rhabdomyosarkom. <10%: Wilms' tumor
Hereditært paragangliom/fæochromocytom (PGL4)	AD: <i>SDHB</i>	Multiple paragangliomer og fæokromocytomer, nyretumorer (hypernefromer, papillære type II, eosinofile chromofobe, oncocytomer)
Fæokromocytom/ Paragangliomer		
MEN1	AD: <i>MEN1</i>	Hyper- eller neoplasie i gl. parathyroideae, adenohipofyse neuroendokrine system i pancreas, ventrikel og tyndtarm og i huden.
MEN2	AD: <i>RET</i>	Medullært thyroideakarcinom, fæokromocytom og primær hyperparatyroidisme., evt. marfanoid fænotype og neuromer
Hereditært paragangliom/fæochromocytom (PGL1-4)	AD: <i>SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB</i> . <i>SDHD</i> og muligvis <i>SDHAF2</i> er imprintede, penetransen af mutation nedarvet fra moderen er lav	Multiple paragangliomer og fæokromocytomer, nyretumorer
Neurofibromatose type I	AD: <i>NF1</i>	<i>Café au lait</i> -pletter, neurofibromer, fregner i aksiller/inguinae, opticusgliom, Lisch'ske noduli, pseudartrose, indlægringsvanskelighed, sarcom, fæochromocytom., cancer mammae
MEN4	AD: <i>CDKN1B</i> og	"MEN1 like"

	muligvis andre CDKN-gener	
Paraganglioma and gastric stromal sarcoma (Carney-Stratakis)	AD: <i>SDHB</i> , <i>SDHC</i> , <i>SDHD</i> . <i>SDHD</i> er im-printet, se ovenfor	Paragangliomer, gastric stromal sarcoma
Carney triade	Multifaktoriel ætiologi?	Gastrisk epitheloidt leiomyosarcoma, pulmonale chondromer og extraadrenale paragangliomer m.m.
Nyrecyster		
ADPKD	AD: <i>PKD1</i> , <i>PKD2</i>	Polycystiske nyrer, hypertension, levercyster, intrakranielle aneurismer, aortaaneurismer, hernier, colondivertikler
ARPKD	AR: <i>PKHD1</i>	Polycystiske nyrer, leverfibrose
Renal cysts and diabetes (RCAD) syndrome	AD: <i>HNF-1beta</i>	Polycystiske nyrer, diabetes, tidligt indsættende urinsyreigt, malformationer af uterus
Multicystisk nyre	Oftest sporadisk	Unilateral cystenyre

1: AD: Autosomal dominant; AR: Autosomalt recessiv; Imprinting: ekspresionen afhænger af om mutationen er nedarvet fra patientens far eller mor.

2: Ikke alle mutationer kan påvises. For mange af tilstandene er der genetisk heterogenitet, og den/de sygdomsfremkaldende mutation/mutationer kan findes i andre gener. Desuden er der pleiotropi for mange af de anførte gener. Derfor kan påvisning af mutation støtte den kliniske diagnose, men fravær af påviselig mutation kan ikke bruges til at udelukke en diagnose, som der er klinisk holdepunkt for.

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

Klinisk vHL-sygdom:

For diagnosen vHL skal enten 1 eller 2 være opfyldt

- 1: Samme person har **mindst to** af nedenstående vHL-manifestationer
- 2: En person med **mindst en** af nedenstående vHL-manifestationer har **mindst én førstegradsslægtning** med en vHL-afektion *eller en mutation i VHL* med kendt eller sandsynlig patogenitet

vHL-manifestationer, der indgår i de kliniske diagnostiske kriterier:

1. Retina: Hæmangioblastom
2. Cerebellum, medulla oblongata eller medulla spinalis: Hæmangioblastom
3. Indre øre: Tumor i sacculus endolymfaticus (*Endolymfatic sac tumour (ELST)*)²
4. Nyre: Renalcellecarcinom
5. Fækromocytom, paragangliom og/eller glomustumor
6. Bugspytkirtel: Neuroendokrine neoplasmer og/eller multiple cyster³

² Hyppigheden af tumorer i den endolymfatiske sæk er ca. 13% blandt danske *VHL*-mutationsbærere [1]. Symptomer på ELST kan være høretab, tinnitus, svimmelhed, øresusen og fascialisparese, vHL-Referenceprogram, v.3.0

Nogle vHL-manifestationer er så hyppige i den generelle befolkning, at de ikke indgår i de diagnostiske kriterier; men de kan være med til at understøtte diagnosen vHL: Hæmangioblastomer i cerebrum, papillært cystadenom i lig. latum uteri, papillært cystadenom i epididymis⁴ og nyrecyster. Andre mere sjældent optrædende lokalisationer for cyster, cystadenomer, angiomer, hæmangiomer og hæmangioblastomer er lever, milt, lunger, hud, ovarie eller knogler.

Udredningsprogram ved klinisk mistanke om vHL

vHL bør bl.a. overvejes hos alle patienter med et hæmangioblastom i retina eller centralnervesystemet, ved familiært eller bilateralt fæokromocytom, ved familiært, multipelt eller tidligt opstået renalcellecarcinom og ved endolymphatic sac tumor.

Udredningsprogrammet omfatter:

- 1) Anamnese og neurologisk undersøgelse
- 2) Øjenundersøgelse
- 3) Plasma-metanephrin og plasma-normetanephrin (hvis pt. er ≥ 5 år)⁵ og plasma-chromogranin A (hvis pt. er ≥ 18 år)⁵
- 4) Billeddiagnostik af hele CNS (kraniospinalaksen), nyrer, pancreas, lever mm.
- 5) Høreundersøgelse på en audiologisk specialafdeling eller tilsvarende⁶
- 6) Henvisning til klinisk genetisk afdeling med henblik på familieanamnese og yderligere genetisk udredning inkl. mutationsdiagnostik.

³ Diagnosticeret ved MR-skanning af abdomen

⁴ Epididymiscyster er hyppige blandt mandlige vHL-patienter (10-60%), og er ofte bilaterale [65, 66]. Til sammenligning forekommer disse hos ca. 23% af alle mænd i befolkningen, men næsten altid unilateralt [66], hvorfor bilaterale epididymiscyster nærmest er patognomonisk for vHL [66]. Flere forfattere mener dog, at hverken cystadenomer i epididymis eller renale cyster bør indgå i vHL-diagnosemanifestationerne, pga. disses høje hyppighed i befolkningen [38, 66-68].

⁵ Aldersgrænserne skyldes mangel på referenceintervaller for yngre aldre end de angivne.

⁶ Høreundersøgelsen bør opfylde følgende standarder:

Toneaudiometri:

Screeningsaudiometri ("indenfor/udenfor normal hørelse") er ikke tilstrækkelig eksakt, fordi meget små manifestationer kan være af betydning. Der bør så vidt muligt foretages en tærskelbestemmelse (såvel luft- som benledning på hvert øre), selv om hørelsen ligger indenfor normalområdet. Påvisning af selv små konduktive elementer vil have stor betydning.

Taleaudiometri:

Bestemmelse af taletærskel (SRT) og diskriminationsevne (DS).

Impedansaudiometri:

Tympanometri og stapediusrefleksundersøgelse (såvel contra- som ipsilaterale reflekser)

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 neurokirurgen, øjenlægen eller den kliniske genetiker, men kan principielt være en hvilken som helst læge, der har særlig erfaring med vHL, og som har mulighed for at henvise til og koordinere de mange undersøgelser, samt forestå kommunikationen med patienten. Til hjælp til koordinering, og især til patienternes eget brug, er der udarbejdet en vandrejournal, der kan rekvireres på: mlbi@sund.ku.dk eller www.vhl.dk.

Kontrolprogrammet omfatter:

Fra 0 til og med 4 års-alder:

- årlig somatisk gennemgang ved pædiater
- årlig øjenundersøgelse

Fra 5 til og med 14 års-alder:

- årlig somatisk gennemgang ved pædiater.
- årlig øjenundersøgelse
- årlig plasma-metanephrin og plasma-normetanephrin
- årlig høreundersøgelse på en audiologisk specialafdeling eller tilsvarende⁶
- 1 x MR-skanning af CNS samt 1 x UL af abdomen (nyrer, binyrer, bugspytkirtel, lever mm.) - optimalt i aldersintervallet 8-14 år

Fra 15 års-alder:

- årlig øjenundersøgelse
- årlig neurologisk gennemgang (afhængigt af lokale forhold vil dette enten kunne foregå i neurologisk eller i neurokirurgisk regi).
- hvert andet år: MR-skanning af CNS inklusive det indre øre
- årlig UL/MR-skanning af abdomen (nyrer, binyrer, bugspytkirtel, lever mm.)
- årlig plasma-metanephrin, plasma-normetanephrin og plasma-chromogranin A
- årlig høreundersøgelse på en audiologisk specialafdeling eller tilsvarende⁶

Anbefalingerne gælder for organer, hvor personen ikke har manifestationer. Når et organ bliver afficeret, vil der ofte blive tilpasset et særligt kontrolprogram for dette organ. Ud over rutinekontrollerne vil symptomer opstået imellem disse naturligt udløse en ny, målrettet undersøgelse. Ved positive fund henvises til relevant specialist.

Genet *VHL*

Genet *VHL* er et tumorsuppressorgen lokaliseret på kromosom 3 i regionen p25-26. *VHL* er et lille gen, der strækker sig over 14.443 basepar. Genet består af tre exons, kodende for et protein på 213 aminosyrer. Patogenesen bag tumordannelsen er formuleret i Knudsons *two hit*-teori, som forudsætter en mutation af begge alleler af et tumorsuppressor gen. Ved *vHL* er det ene allel oftest muteret i alle individets celler, enten fordi individet har arvet det i muteret form eller efter en nyopstået mutation i oocytten, spermatozoen eller zygoten. I nogle tilfælde af ny mutation er denne dog indtruffet efter zygotestadiet. Mutationen vil i disse tilfælde kun være til stede i nogle af individets celler, mosaicisme. Et barn af en person, som er mosaik kan arve det muterede allel. I det andet 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.

Genetisk udredning og rådgivning

En person/familie mistænkt for *vHL* henvises til den lokale klinisk genetiske afdeling (KGA). KGA vil starte med at kontakte *vHL*-databasen mhp. at undersøge, om familien allerede er udredt. Hvis ikke, foretages genetisk udredning af hele familien.

Den genetiske udredning har 4 hovedkomponenter: Anamnese og kliniske undersøgelser af patienten, familieanamnese samt mutationsscreening.

Anamnesen, herunder resultater af allerede udførte undersøgelser, indhentes hos patienten samt ved gennemgang af dennes journaler o. lign. fra de relevante afdelinger. I det omfang det anbefalede undersøgelsesprogram ikke er fuldført, arrangerer den kliniske genetiker dette.

Familieanamnesen indhentes ved interview af patienten, og uddybes igen ved gennemgang af journaler o. lign. på formodede afficerede slægtninge. Ved behov opfordres patienten til at hente supplerende familieoplysninger hos ældre slægtninge, i slægtsbøger osv. I visse tilfælde etableres der, via den aktuelle patient, kontakt til muligt afficerede slægtninge, der kan inddrages i udredningen. I nogle tilfælde tilrådes kliniske undersøgelser af slægtninge. På baggrund af de indsamlede oplysninger tegnes der et stamtræ over familien.

DNA sendes til screening af *VHL*-genet for mutationer. Genet screenes ved hjælp af gensekventering og MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). På grund af muligheden for mosaïcisme, foretrækkes blodprøver fra en afficeret person med en afficeret forælder. En patogen mutation kan påvises i størstedelen af vHL-familier med flere afficerede.

Hvis der ikke påvises mutation, bør man overveje relevante differentialdiagnoser, se Tabel 4. Hvis diagnosen vHL stadig er den mest sandsynlige, og den undersøgte er den første afficerede i familien, kan man forsøge at mutationsscreene DNA fra andre væv, optimalt væv fra en vHL-manifestation. Dette fordrer, at der foreligger en frisk eller frosset prøve fra dette væv, idet mutationsscreening af DNA fra formalinfikseret væv stadig er langt mere arbejdsskrævende og sjældnere succesfuld, end undersøgelse af DNA fra ufixeret væv. Man kan også mutationsscreene hans/hendes børn. I nogle tilfælde kan det være indiceret at foretage yderligere mutationsscreeninger med andre metoder, f.eks. kromosomundersøgelser, arrayCGH (Comparative Genomic Hybridization), osv.

Når der er påvist en mutation, der med stor sandsynlighed er årsagen til dispositionen i familien, tilbyder den kliniske genetiker prædiktiv gentest til relevante slægtninge. Dette foregår i princippet ved, at de familiemedlemmer, der har et forløb på klinisk genetisk afdeling, orienterer deres slægtninge om muligheden for at få information på en af landets klinisk genetiske afdelinger.

Da der er risiko for udvikling af vHL-manifestationer hos børn, og da det anbefalede kontrolprogram er belastende, anbefales prædiktiv gentest til alle slægtninge til afficerede, også til børn. Bortset herfra foretages gentest efter de sædvanlige retningslinjer for prædiktiv testning i regi af klinisk genetisk rådgivning. Når "familiens mutation" er kendt, er

der også mulighed for prænatal diagnostik, f.eks. som præimplantationsdiagnostik eller på en placentabiopsi udtaget i 10. graviditetsuge.

I familier hvor der er udført sufficient mutationscreening uden at der er påvist en disponerende mutation, og hvor der er indikation for at opretholde diagnosen vHL, henvises alle afficerede personer i familien samt disses førstegradsslægtinge til kontrolprogrammet. De uafficerede førstegradsslægtinge opfordres til at lade sig henvise til KGA, når/hvis de får børn mhp. en vurdering af sandsynligheden for, at børnene vil profitere af kontrol.

På så tidligt et tidspunkt som muligt i udredningen informerer den kliniske genetiker patienten og relevante slægtinge om arten af den arvelige disposition, man mistænker i familien, om muligheden for regelmæssig kontrol, hvis mistanken bekræftes (se "Kontrolprogram for afficerede, muligt afficerede, risikopersoner og mutationsbærere"), om betydningen af at kende til en arvelig disposition i forhold til muligheden for at tegne forsikring, pension m.m., om muligheden for stigmatisering på arbejdsmarkedet og andre steder, samt om den mulige konflikt mellem et ønske om at oplysninger om én selv holdes fortroligt, og det faktum, at man deler sine gener med sine slægtinge. Denne information gives i princippet via den aktuelle patient, der videregiver kortfattet informationen til sine slægtinge, sammen med en invitation til at disse lader sig henvise til en KGA for flere detaljer. Dette kan f.eks. ske i form af et brev fra den kliniske genetiker til patienten, udformet så det er egnet til at videregive til slægtinge.

Specielt om muligt afficerede

En person, der mistænkes for at have vHL på baggrund af en enkelt vHL-manifestation (for eksempel et solitært cerebellart eller retinalt hæmangioblastom), anbefales at gennemgå den diagnostiske udredning. Hvis det herefter viser sig, at han/hun ikke har andre vHL-manifestationer, er uden familiehistorie, og der ikke har kunnet påvises en mutation i *VHL*, beregnes restrisikoen for vHL til at være mindre end 0,5 %, og risikoen for udvikling af initialt asymptomatiske fatale eller letale vHL-manifestationer vurderes at være betragteligt mindre.

Personen anbefales derfor afsluttet med opfordring til at kontakte afdelingen straks, hvis han/hun skulle få vHL-relaterede symptomer i fremtiden. Hvis personen har børn anbefales det dog, at disse tilbydes genetisk rådgivning og evt. molekylærgenetisk diagnostik, før familien endeligt afsluttes, se "Genetisk udredning og rådgivning".

I familier hvor genetisk udredning tidligere har ført til diagnosen vHL uden at der er påvist en disponerende mutation, og der derfor er iværksat kontrolundersøgelser til uafficerede slægtninge, og disse vedbliver at være uafficerede efter gentagne kontroller, kan det være indiceret at genhenvise disse personer til en fornyet risikovurdering på KGA.

Registrering

I maj 2012 besluttede vHL-koordinationsgruppen at oprette et landsdækkende register, vHL-databasen, omfattende personer med diagnosticeret vHL og disses slægtninge samt personer undersøgt for vHL. Databasen er anmeldt til datatilsynet uden bemærkninger, drives i henhold til vHL-koordinationsgruppens forskrifter vedtaget 07.05.12, og har adresse på Institut for Cellulær og Molekylær Medicin (ICMM) på Panum Institutet, Københavns Universitet.

Databasen er baseret på tidligere indsamlet materiale omfattende:

- 1) Materiale indsamlet af overlæge Kai Albertsen (1930-1985), Marselisborg Hospital
- 2) Viderebearbejdet af Staten Øjenklinik (nu Kennedy Centret) og
- 3) Annette Møller Jensen, Arvebiologisk Institut (nu ICMM), Københavns Universitet
- 4) Registrering over udførte *VHL* mutationsundersøgelser på Klinisk Biokemisk Afdeling, RH
- 5) Materiale indsamlet og bearbejdet af Marie Louise Mølgaard Binderup og Marie Luise Bisgaard, ICMM, Københavns Universitet

vHL-databasen skal fungere som en behandlings- og udredningsdatabase samt et forskningsredskab. Databasen vil rumme oplysninger om de registreredes CPR-nr, navn, sygdomsstatus, familiekoder, familierelation, manifestationer, resultat af molekulærgenetisk undersøgelse, samt den/de ansvarlige for den kliniske kontrol og den klinisk genetiske rådgivning.

Databasen opdateres løbende i samarbejde med klinisk genetiske afdelinger, andre kliniske afdelinger og molekulærgenetiske laboratorier.

vHL-databasen omfattede i april 2013 ca.2.800 afdøde og levende personer fra lidt over 150 familier. Af disse var 84 personer på daværende tidspunkt registrerede som havende

en mutation i *VHL* genet og 270 personer som havende mindst en vHL relateret manifestation. Det skønnes sandsynligt, at sygdommen er underdiagnosticeret i Danmark, da den opgjorte prævalens er ca. 1/3 af den der er rapporteret for godt undersøgte, sammenlignelige områder [1, 4-7].

Adresser

Genetisk udredning og 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, Aarhus Universitetshospital, Skejby, 8200 Århus N

Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 9000 Aalborg

Foreningen for von Hippel-Lindau patienter og pårørende

Hjemmeside: www.vhl.dk. E-mail: info@vhl.dk.

Litteratur

1. Poulsen ML, Budtz-Jorgensen E, Bisgaard ML. Surveillance in von Hippel-Lindau disease (vHL). *Clin Genet* 2010;77:49-59
2. Bertelsen M, Kosteljanetz M. An evaluation of the Danish national clinical guidelines for Von Hippel-Lindau (VHL). *Acta Neurochir (Wien)* 2010;
3. Poulsen ML, Gimsing S, Kosteljanetz M et al. von Hippel-Lindau disease: surveillance strategy for endolymphatic sac tumors. *Genet Med* 2011;13:1032-41
4. Maher ER, Iselius L, Yates JR et al. Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet* 1991;28:443-7
5. Maddock IR, Moran A, Maher ER et al. A genetic register for von Hippel-Lindau disease. *J Med Genet* 1996;33:120-7
6. Neumann HP, Wiestler OD. Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. *Lancet* 1991;337:1052-4
7. Evans DG, Howard E, Giblin C et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A* 2010;152A:327-32
8. Maher ER, Yates JR, Harries R et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med* 1990;77:1151-63

9. Bender BU, Eng C, Olschewski M et al. VHL c.505 T>C mutation confers a high age related penetrance but no increased overall mortality. *J Med Genet* 2001;38:508-14
10. Maher ER, Webster AR, Richards FM et al. Phenotypic expression in von Hippel-Lindau disease: correlations with germline VHL gene mutations. *J Med Genet* 1996;33:328-32
11. Maranchie JK, Afonso A, Albert PS et al. Solid renal tumor severity in von Hippel Lindau disease is related to germline deletion length and location. *Hum Mutat* 2004;23:40-6
12. McNeill A, Rattenberry E, Barber R et al. Genotype-phenotype correlations in VHL exon deletions. *Am J Med Genet A* 2009;149A:2147-51
13. Brauch H, Kishida T, Glavac D et al. Von Hippel-Lindau (VHL) disease with pheochromocytoma in the Black Forest region of Germany: evidence for a founder effect. *Hum Genet* 1995;95:551-6
14. Ong KR, Woodward ER, Killick P et al. Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat* 2007;28:143-9
15. Webster AR, Richards FM, MacRonald FE et al. An analysis of phenotypic variation in the familial cancer syndrome von Hippel-Lindau disease: evidence for modifier effects. *Am J Hum Genet* 1998;63:1025-35
16. Wong WT, Agron E, Coleman HR et al. Clinical characterization of retinal capillary hemangioblastomas in a large population of patients with von Hippel-Lindau disease. *Ophthalmology* 2008;115:181-8

17. Neumann HP, Eggert HR, Scheremet R et al. Central nervous system lesions in von Hippel-Lindau syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:898-901
18. Moore AT, Maher ER, Rosen P et al. Ophthalmological screening for von Hippel-Lindau disease. *Eye* 1991;5 (Pt 6):723-8
19. Chacon-Camacho OF, Rodriguez-Dennen F, Camacho-Molina A et al. Clinical and molecular features of familial and sporadic cases of von Hippel-Lindau disease from Mexico. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38:277-83
20. Rasmussen A, Alonso E, Ochoa A et al. Uptake of genetic testing and long-term tumor surveillance in von Hippel-Lindau disease. *BMC Med Genet* 2010;11:4
21. Rasmussen A, Nava-Salazar S, Yescas P et al. Von Hippel-Lindau disease germline mutations in Mexican patients with cerebellar hemangioblastoma. *J Neurosurg* 2006;104:389-94
22. Levine E, Collins DL, Horton WA et al. CT screening of the abdomen in von Hippel-Lindau disease. *AJR Am J Roentgenol* 1982;139:505-10
23. Gomy I, Molfetta GA, de Andrade BE et al. Clinical and molecular characterization of Brazilian families with von Hippel-Lindau disease: a need for delineating genotype-phenotype correlation. *Fam Cancer* 2010;
24. Harries RW. A rational approach to radiological screening in von Hippel-Lindau disease. *J Med Screen* 1994;1:88-95

25. Bradley S, Dumas N, Ludman M et al. Hereditary renal cell carcinoma associated with von Hippel-Lindau disease: a description of a Nova Scotia cohort. *Can Urol Assoc J* 2009;3:32-6
26. Dollfus H, Massin P, Taupin P et al. Retinal hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease: a clinical and molecular study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3067-74
27. Glavac D, Neumann HP, Wittke C et al. Mutations in the VHL tumor suppressor gene and associated lesions in families with von Hippel-Lindau disease from central Europe. *Hum Genet* 1996;98:271-80
28. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B et al. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau. *Gastroenterology* 2000;119:1087-95
29. Cybulski C, Krzystolik K, Murgia A et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau (VHL) gene in patients from Poland: disease presentation in patients with deletions of the entire VHL gene. *J Med Genet* 2002;39:E38
30. Wanebo JE, Lonser RR, Glenn GM et al. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 2003;98:82-94
31. Niemela M, Lemeta S, Summanen P et al. Long-term prognosis of haemangioblastoma of the CNS: impact of von Hippel-Lindau disease. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;141:1147-56

32. Kreusel KM, Bechrakis NE, Heinichen T et al. Retinal angiomatosis and von Hippel-Lindau disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:916-21
33. Singh AD, Nouri M, Shields CL et al. Treatment of retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology* 2002;109:1799-806
34. Maher ER, Yates JR, Ferguson-Smith MA. Statistical analysis of the two stage mutation model in von Hippel-Lindau disease, and in sporadic cerebellar haemangioblastoma and renal cell carcinoma. *J Med Genet* 1990;27:311-4
35. Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J et al. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. *J Neurosurg* 2006;105:248-55
36. Filling-Katz MR, Choyke PL, Oldfield E et al. Central nervous system involvement in Von Hippel-Lindau disease. *Neurology* 1991;41:41-6
37. Woodward ER, Maher ER. Von Hippel-Lindau disease and endocrine tumour susceptibility. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:415-25
38. Catapano D, Muscarella LA, Guarnieri V et al. Hemangioblastomas of central nervous system: molecular genetic analysis and clinical management. *Neurosurgery* 2005;56:1215-21
39. Neumann HP, Eggert HR, Weigel K et al. Hemangioblastomas of the central nervous system. A 10-year study with special reference to von Hippel-Lindau syndrome. *J Neurosurg* 1989;70:24-30

40. Conway JE, Chou D, Clatterbuck RE et al. Hemangioblastomas of the central nervous system in von Hippel-Lindau syndrome and sporadic disease. *Neurosurgery* 2001;48:55-62
41. Glasker S, Bender BU, Apel TW et al. The impact of molecular genetic analysis of the VHL gene in patients with haemangioblastomas of the central nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:758-62
42. Webster AR, Maher ER, Moore AT. Clinical characteristics of ocular angiomatosis in von Hippel-Lindau disease and correlation with germline mutation. *Arch Ophthalmol* 1999;117:371-8
43. Weil RJ, Lonser RR, DeVroom HL et al. Surgical management of brainstem hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 2003;98:95-105
44. Cho HJ, Ki CS, Kim JW. Improved detection of germline mutations in Korean VHL patients by multiple ligation-dependent probe amplification analysis. *J Korean Med Sci* 2009;24:77-83
45. Richard S, Beigelman C, Duclos JM et al. Pheochromocytoma as the first manifestation of von Hippel-Lindau disease. *Surgery* 1994;116:1076-81
46. Patocs A, Karadi E, Toth M et al. Clinical and biochemical features of sporadic and hereditary pheochromocytomas: an analysis of 41 cases investigated in a single endocrine centre. *Eur J Cancer Prev* 2004;13:403-9
47. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002;346:1459-66

48. van der Harst E, de Krijger RR, Dinjens WN et al. Germline mutations in the vhl gene in patients presenting with pheochromocytomas. *Int J Cancer* 1998;77:337-40
49. Brauch H, Hoepfner W, Jahnig H et al. Sporadic pheochromocytomas are rarely associated with germline mutations in the vhl tumor suppressor gene or the ret protooncogene. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4101-4
50. Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res* 2003;63:5615-21
51. Mannelli M, Castellano M, Schiavi F et al. Clinically guided genetic screening in a large cohort of italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1541-7
52. Cascon A, Pita G, Burnichon N et al. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1701-5
53. Korpershoek E, van Nederveen FH, Dannenberg H et al. Genetic analyses of apparently sporadic pheochromocytomas: the Rotterdam experience. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1073:138-48
54. Neumann HP, Dinkel E, Brambs H et al. Pancreatic lesions in the von Hippel-Lindau syndrome. *Gastroenterology* 1991;101:465-71
55. Yamasaki I, Nishimori I, Ashida S et al. Clinical characteristics of pancreatic neuroendocrine tumors in Japanese patients with von Hippel-Lindau disease. *Pancreas* 2006;33:382-5

56. Marcos HB, Libutti SK, Alexander HR et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas in von Hippel-Lindau disease: spectrum of appearances at CT and MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 2002;225:751-8
57. Blansfield JA, Choyke L, Morita SY et al. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). *Surgery* 2007;142:814-8
58. Erlic Z, Ploeckinger U, Cascon A et al. Systematic comparison of sporadic and syndromic pancreatic islet cell tumors. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:875-83
59. Choo D, Shotland L, Mastroianni M et al. Endolymphatic sac tumors in von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 2004;100:480-7
60. Butman JA, Kim HJ, Baggenstos M et al. Mechanisms of morbid hearing loss associated with tumors of the endolymphatic sac in von Hippel-Lindau disease. *JAMA* 2007;298:41-8
61. Manski TJ, Heffner DK, Glenn GM et al. Endolymphatic sac tumors. A source of morbid hearing loss in von Hippel-Lindau disease. *JAMA* 1997;277:1461-6
62. Gaffey MJ, Mills SE, Boyd JC. Aggressive papillary tumor of middle ear/temporal bone and adnexal papillary cystadenoma. Manifestations of von Hippel-Lindau disease. *Am J Surg Pathol* 1994;18:1254-60
63. Mukherji SK, Albernaz VS, Lo WW et al. Papillary endolymphatic sac tumors: CT, MR imaging, and angiographic findings in 20 patients. *Radiology* 1997;202:801-8

64. Megerian CA, McKenna MJ, Nuss RC et al. Endolymphatic sac tumors: histopathologic confirmation, clinical characterization, and implication in von Hippel-Lindau disease. *Laryngoscope* 1995;105:801-8
65. Leung RS, Biswas SV, Duncan M et al. Imaging features of von Hippel-Lindau disease. *Radiographics* 2008;28:65-79
66. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM et al. von Hippel-Lindau disease: genetic, clinical, and imaging features. *Radiology* 1995;194:629-42
67. Lonser RR, Glenn GM, Walther M et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003;361:2059-67
68. Seizinger BR, Smith DI, Filling-Katz MR et al. Genetic flanking markers refine diagnostic criteria and provide insights into the genetics of Von Hippel Lindau disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:2864-8