



## VON HIPPEL-LINDAUS SJUKDOM

# — *kontroll förlänger livet*

von Hippel-Lindaus sjukdom är en ärftlig sjukdom som orsakar kärlrika tumörer i nervsystemet och ögonbotten. Även njurcancer och endokrina tumörer förekommer i hög frekvens. Den genetiska bakgrunden är brokig och flera undergrupper finns. Behandlingen består i de flesta fall av kirurgisk behandling av uppkomna tumörer, men medicinska behandlingar används allt mer som ett led i en sammanhållen behandlingsstrategi. Grunden för framgångsrik behandling är ett effektivt screeningprogram som reducerar morbiditet och mortalitet, skriver **Jimmy Sundblom**, ST-läkare i neurokirurgi vid Akademiska sjukhuset i Uppsala.

**1904 beskrev den tyske** ögonläkaren Eugen von Hippel en ärftlig form av retinal angiomas (angiomas retinæ). 1926 kunde Arvid Lindau, sedermera professor i patologi vid Lunds universitet koppla tillståndet till tumörer i visceral organ samt cerebellära hemangioblastom.

Incidensen av von Hippel-Lindaus sjukdom (vHL) beräknas till cirka

1:36.000 personer, vilket skulle innebära att cirka 150–200 personer i Sverige är drabbade av sjukdomen. Nedärvningsmönstret är autosomt dominant, vilket innebär att om en person bär på anlaget för sjukdomen kommer statistiskt sett hälften av dennes barn att ärva detsamma, oavsett kön. Penetransen, alltså risken för att anlaget kommer att leda till symtom hos personen som bär det, är hög – vid 65 års åldern har över 90 procent av alla med sjukdomsanlaget något eller flera symtom av detta.

**“Nedärvningsmönstret är autosomt dominant, vilket innebär att om en person bär på anlaget för sjukdomen kommer statistiskt sett hälften av dennes barn att ärva detsamma, oavsett kön.”**

#### MOLEKYLÄRBIOLOGI OCH GENETIK

Den sjukdomsorsakande mutationen ligger i en tumorsuppressorgen, naturligt nog kallad ”VHL tumor suppressor”. Genen ligger på kromosom 3:s korta arm och kodar för VHL-proteinet som uttrycks i två isoformer: pVHL19 och pVHL30. Proteinet deltar i flera viktiga cellulära signalvägar, bland annat genom minskning av aktivitet i HIF (hypoxia-inducible factor) samt hämning av aktiviteten hos signalämnen som NF-κB och cyclin A. Man har kunnat visa att VHL-tumörer har aktiverat angiogenes (kärlnybildning) samt aktivering av HIF-signalvägen vilket leder till frisättning av även andra tillväxtfaktorer.

I tumörer hos individer med von Hippel-Lindaus sjukdom har man kunnat se att även den friska VHL-allelen har försvunnit, vilket stämmer väl med en ”two-hit”-modell, där alla celler i kroppen bär på en muterad allel, följt av en somatisk inaktivering av den andra allelen i en enskild cell vilken då ger upphov till en tumör.

von Hippel-Lindaus sjukdom delas in i två huvudtyper, von Hippel-Lindaus sjukdom typ 1 och von Hippel-Lindaus sjukdom typ 2 (vilken i sig indelas i undergrupperna A, B och C). Indelningen är främst baserad på vilka tumörtyper som visar sig hos patienterna, med min-

dre risk för feokromocytom hos patienter med typ 1, men även den genetiska bakgrunden skiljer sig mellan dessa olika typer. Över 900 olika mutationer av VHL-genen har beskrivits, och von Hippel-Lindaus sjukdom typ 1 orsakas oftare av större deletioner eller frameshift-mutationer jämfört med typ 2, vilka oftare har mindre missense-mutationer i proteinbindande områden. Det är värt att minnas att VHL-proteinets funktion kan vara störd även av mutationer i närliggande områden som kan

påverka proteinuttrycket. Likaså kan den så kallade ”second hit” bero på genetiska förändringar som på annat sätt påverkar till exempel HIF-signalvägen.

I och med att VHL-genen är väl kartlagd har genetisk testning vid von Hippel-Lindaus sjukdom både hög specificitet och sensitivitet. Testning görs i första hand på sjukdomsdrabbade individer för att säkerställa typen av mutation i den aktuella familjen, varefter presymtomatisk testning kan erbjudas övriga familjemedlemmar som löper risk att ha ärvt anlaget. Presymtomatisk testning är möjlig även om det inte är möjligt att testa probanden (eller denne motsätter sig provtagning). För genomförande av dylik krävs givetvis särskilda överväganden avseende innebörden av testet för den som genomför detta och personen i fråga bör genomgå grundlig genetisk rådgivning.

Det finns flertalet olika rekommendationer för genetisk screening av von Hippel-Lindaus sjukdom, däribland vid förekomst av mutationer i familjen eller vid förekomst av kliniska tumörer hos flera familjemedlemmar. Enstaka fall av von Hippel-Lindaus sjukdom-associerade tumörer hos personer under 50 år, eller njurcancer hos personer under 30 år, kan också vara indikation för genetisk testning.

#### KLINISK DIAGNOSTIK

Kliniskt identifieras von Hippel-Lindaus sjukdom med följande vedertagna diagnoskriterier – om något av dessa uppfylls hos en och samma patient anses diagnosen säkerställd oavsett om en sjukdomsorsakande mutation påvisats eller ej:

- Två eller flera hemangioblastom i lillhjärna, hjärnstam eller ryggmärg alternativt multipla retinala hemangioblastom.
- Hemangioblastom i CNS eller retinala hemangioblastom tillsammans med sjukdomsyttringar från andra organ.
- Hemangioblastom eller andra sjukdomsyttringar typiska för sjukdomen och en förstegradssläkting med fastställd diagnos.

Varför så viktigt med klinisk identifiering och/eller genetisk testning vid von Hippel-Lindaus sjukdom? Vi har i nuläget ingen säker sjukdomsmodifierande behandling, men det är väl klarlagt att screening av patienter med von Hippel-Lindaus sjukdom räddar liv. Den bakomliggande tanken är enkel nog: Genom tidig upptäckt av von Hippel-Lindaus sjukdom-associerade tumörer kan kirurgi genomföras tidigare och säkrare, än om man reagerar först på symtom, vilka kan vara såväl handikappande som livshotande när de väl uppträder.

#### OFTALMOLOGI

Retinala hemangioblastom är den vanligaste sjukdomsmanifestationen vid von Hippel-Lindaus sjukdom. Över hälften av patienterna med von Hippel-Lindaus sjukdom har en eller flera dylika tumörer och omvänt så kommer cirka 30 procent av alla patienter med isolerade retinala hemangioblastom att visa sig ha von Hippel-Lindaus sjukdom.

Retinala hemangioblastom kan påvisas vid funduskopi, genom vilken man kan se den rödaktiga runda, kärlrika tumören och dess försörjande kärl. Vanligtvis är de lokaliserade perifert i retina. Blödningar i anslutning till retinala hemangioblastom är sällsynta. Dessa tumörer ska övervakas och patienter med

von Hippel-Lindaus sjukdom screenas som minst årligen hos oftalmolog. Risken är hög för synpåverkan och blindhet och behandling av retinala hemangioblastom syftar till att stoppa tillväxten av dessa. Olika behandlingsmetoder kan förekomma, men vanligast är laserkoagulation. Kryobehandling väljs företrädesvis vid större tumörer.

#### **CNS-TUMÖRER**

Hemangioblastom i centrala nervsystemet leder till debutsymtom hos omkring 40 procent av patienterna med von Hippel-Lindaus sjukdom. Över 60 procent av patienterna drabbas av ett eller flera CNS-hemangioblastom. Dessa är i de allra flesta fall lokaliserade infratentoriellt, det vill säga i cerebellum, hjärnstammen eller ryggmärgen. CNS-hemangioblastom är kärlrika tumörer som ofta har en cystisk komponent vilken kan utgöra den absolut största delen av tumörens volym.

Dessa tumörer behandlas när de är symtomgivande, eller tidigare om de hotar leda till exempelvis obstruktion av likvorflödet. Behandlingen är operation, där det är viktigt att hela tumören avlägsnas, endast dränage av cystiska komponenter leder oftast till återfall. Ett flertal olika läkemedel med anti-angiogen effekt har prövats i syfte att bromsa tillväxten av CNS-hemangioblastom, men inget har prövats i randomiserade studier av acceptabel storlek, även om lovande tendenser kunnat ses exempelvis vid alfa-interferonbehandling.

Knappt tio procent av patienterna drabbas också av tumörer i endolymfatiska säcken (ELST), mellan yttre hörselgången och sinus cavernosus. Dessa är papillära epiteltumörer som kan orsaka ensidig sensorineural hörselnedsättning, yrsel och ataxi. Symtomen kan utvecklas långsamt, men till exempel hörselnedsättning kan debutera plötsligt vid tumörassocierad blödning. Även dessa behandlas kirurgiskt med makroskopiskt radikal excision, vilket anses botande men inte alltid möjligt att uppnå, framför allt av hörselbevarande skäl. Bilaterala tumörer kan förekomma vid von Hippel-Lindaus sjukdom.

#### **ENDOKRINA TUMÖRER**

Feokromocytom förekommer hos 10–20 procent av patienterna med von Hippel-

Lindaus sjukdom, och är av stor vikt att upptäcka i sig, men också av avgörande betydelse att känna till inför kirurgi av andra sjukdomsyttningar. Dessa tumörer uppstår i katekolaminproducerande kromaffina celler i binjurebarken och frisätter noradrenalin och adrenalin. Även andra vasoaktiva substanser som neuropeptid Y och ANP (atrial natriuretic peptide) kan frisättas. Dessa kan i samband med stress orsaka så kallad adrenerg storm, med livshotande högt blodtryck, takykardi och vätskeförluster. Katekolaminproducerande tumörer kan också uppkomma längs sympatiska gränssträngen och benämns då paragangliom.

Feokromocytoms yttringar kan behandlas medicinskt med alfa-adrenoreceptorblockad, men i likhet med de flesta andra sjukdomsyttningarna vid von Hippel-Lindaus sjukdom är definitiv behandling kirurgisk.

Även andra endokrina tumörer kan manifesteras vid von Hippel-Lindaus sjukdom – näst vanligast efter feokromocytom är endokrina pankreatumörer, som dock sällan är hormonproducerande. Malign omvandling av dessa förekommer. Godartade cystor i bukspottkörteln är vanligt förekommande och är sällan operationskrävande om de inte till exempel ockluderar utförgångar.

#### **NJURTUMÖRER**

Njurcancer är den vanligaste maligna tumören vid von Hippel-Lindaus sjukdom, och omkring 70 procent av patienterna drabbas. Vanligtvis drabbas patienterna i vuxen ålder, även om screeningupptäckta tumörer kan förekomma även hos yngre patienter. Tumörer i njuren ger sällan symtom i tidigt skede och därför är screening av stor vikt för att upptäcka tumörer i tid. Dessa måste också differentieras från benigna njurcystor som är vanligt förekommande hos patienter med von Hippel-Lindaus sjukdom.

Små tumörer har ofta en långsam tillväxttakt och kan initialt övervakas, men när de når en diameter på cirka 3 cm är konsensus att de bör behandlas, antingen genom partiell nefrektomi eller radioablation.

Av molekylärgenetiskt intresse är också att VHL-genen är inaktiverad i de flesta sporadiska fallen av njurcancer.

Denna kunskap har lett till flera terapeutiska angreppsvinklar som bland annat riktar in sig på HIF-signalvägar med mera.

#### **ÖVRIGA ORGAN**

Kärltumörer kan också uppträda i andra organ, exempelvis lever och lungor, men ger ytterst sällan symtom. Även godartade tumörer i bitestiklarna hos män samt i ligamenta flava hos kvinnor förekommer.

#### **MEDICINSKA BEHANDLINGS-STRATEGIER**

Någon bevisat effektiv medicinsk behandling av von Hippel-Lindaus sjukdom finns inte i nuläget. Ett flertal olika medel med angiogeneshämmande effekter, som exempelvis interferon-alfa-2a, bevacizumab och talidomid har testats i mindre fallserier på retinala och/eller CNS-hemangioblastom (oftast med endast historiska kontroller).

Viss effekt på tillväxttakten av hemangioblastom har kunnat visas, i enstaka fall också med symtomförbättrande effekt, och kliniskt har vi också kunnat se diskret regress av enstaka CNS-hemangioblastom vid alfa-interferonbehandling. Än så länge har medicinsk behandling sannolikt sin plats främst som försöksbehandling för att eventuellt kunna skjuta upp kirurgisk behandling, men förhoppningsvis kommer detta att förändras i takt med att fler studier genomförs och fler och mer målinriktade behandlingar utvecklas.

#### **SCREENING**

Screeningprogram för patienter med von Hippel-Lindaus sjukdom innefattar multipla undersökningar och provtagningar för den enskilda, varför ett fungerande teamarbete är mycket tidsbesparande och värdeskapande för patienten.

Årliga oftalmologiska kontroller är obligat för att behandla retinala hemangioblastom i tid och minska risken för synnedsättning och blindhet. Resurser för detta finns inte sällan på lokal nivå, vilket kan underlätta livet drastiskt för den drabbade.

Läkarundersökning med status och anamnes innefattande noggrann neurologisk undersökning ska också genomföras årligen. Oavsett fynd ska MRT av CNS (hjärna + ryggmärg) genomföras

varje år. Även njurar och bukspottkörtel ska undersökas årligen, med ultraljud/DT/MRT. Patienter med kända tumörer nära gränsen för kirurgiska åtgärder bör undersökas oftare än så.

Provtagning med dygnssamling av urin för analys av noradrenalin, adrenalin och nedbrytningsprodukter – eller analys av metanefriner i plasma. Feokromocytom kan lokaliseras med MRT, men kan man trots biokemiska tecken på sjukdomen inte påvisa någon tumör utförs skintigrafi för att lokalisera eventuella paragangliom.

Audiometri utförs vid misstanke om ELST, och vid påverkan genomförs riktad MRT-undersökning av innerörat.

Detta screeningprogram erbjuds också anhöriga med risk att ha ärvt anlaget, oavsett om de genomgått presymtomatisk genetisk testning eller inte.

von Hippel-Lindaus sjukdom är en allvarlig sjukdom som medför ökad risk för tidig död och annan morbiditet som synpåverkan och neurologiska symtom. Förväntad livslängd för patienter som inte screenas är i historiska material mellan 41 och 49 år, men dessa siffror är med moderna screeningprogram inaktuella. Det är väl klarlagt att screeningprogrammet förbättrar utfallet för individuella symtom, men av etiska skäl saknas blinda fall-kontrollstudier av screening.

Trots att den bakomliggande orsaken till von Hippel-Lindaus sjukdom är känd och relativt väl kartlagd, leder mutationen som synes till en bred och mångfacetterad problematik. Med basen i ett fungerande screeningprogram kan de flesta patienter leva ett långt och förhållandevis symtomfritt liv om rätt behandlingar genomförs i rätt tid. För detta krävs givetvis ett välfungerande multidisciplinärt omhändertagande där en förståelse för de speciella förutsättningar som gäller för dessa patienter finns.

#### MULTIDISCIPLINÄR MOTTAGNING – TIDSBESPARANDE OCH LIVSKVALITETSHÖJANDE

Vid Akademiska sjukhuset i Uppsala finns expertis kring von Hippel-Lindaus sjukdom samlad i en multidisciplinär mottagning vid Endokrinologisk onkologi sedan 2015.

Screeningprogrammet (se ovan) innefattar flertalet olika undersökningar och ofta är många specialister inblandade i omhändertagandet av patienten.

#### ARVID LINDAU (1892-1958)

Arvid Lindau föddes i Malmö, och studerade medicin vid Lunds universitet där han sedermera kom att tillbringa sitt yrkesliv som professor i patologi och bakteriologi.

Han var den förste som noterade förekomsten av visceral tumörer i samband med hemangioblastom i centrala nervsystemet och gjorde också kopplingen mellan dessa tillstånd och angiomatosis retinae. Detta samband misstänkte han initialt i samband med sitt arbete som patolog, och tack vare ett resestipendium kunde han studera ytterligare fall av angiomatosis retinae runt om i Skandinavien och Tyskland. Åter i Sverige kunde han avsluta sin avhandling "Studien über Kleinhirncysten. Bau, Pathogenese und Beziehungen zur Angiomatosae retinae". Avhandlingen uppmärksammades bland annat av dr Harvey Cushing, en av pionjärerna inom neurokirurgi, då verksam vid Harvard Medical school och Peter Bent vid Brigham hospital i Boston. Lindau fick sedermera ett Rockefellerstipendium för att fortsätta sina undersökningar av (bland annat) hemangioblastom tillsammans med Cushing och ett fruktbart samarbete och en god vänskap fortgick fram till Cushings död 1939.

Åter i Sverige fick Arvid Lindau sin professur vid Lunds universitet. Hans fokus blev sedermera klinisk bakteriologi och immunologi, och han publicerade originalstudier om bland annat syfilis och Tay-Sachs sjukdom. 1929 tilldelades han Lennmalpriset av Svenska läkarsällskapet för sin upptäckt av sjukdomen som sedermera kom att bära hans namn. Cushing föreslog initialt att sjukdomen skulle bära endast Lindaus namn, men sedermera tillfogades Eugen von Hippels namn till nomenklaturen baserat på hans beskrivning av angiomatosis retinae.

Arvid Lindau var en engagerad samhällsmedborgare och en stor idrottsentusiast som bland annat arbetade för förbättrade idrottsfaciliteter för studenterna. Speciellt orientering låg honom varmt om hjärtat. Han avled 1958 på grund av en postoperativ lungemboli.

dade i omhändertagandet av patienten. Detta kan givetvis leda till mängder av sjukhusbesök och upptar mycket tid för den enskilde patienten, samtidigt som kommunikationen specialister sinsemellan kan bli lidande. I vissa fall har patienterna även lagts in inom slutenvård just för att undersökningar och kliniska bedömningar skulle samordnas.

Genom att samla kompetensen, främst inom endokrinologisk onkologi, neurologi och neurokirurgi, men också oftalmologi, urologi och klinisk genetik försöker man undvika dessa problem. Patienterna, ofta inremmitterade från övriga landet, kan därmed utföra radiologiska undersökningar på hemorten vilka sedan granskas av berörda specialister på mottagningsdagens morgon. Behandlingsstrategier diskuteras och sedan träffar patienten läkare efter behov, med fördel samtidigt. Beslutsvägarna blir snabba och patienten kan oftast få besked om fortsatt strategi avseende kontroller, medicinsk behandling eller kirurgi samma dag.

#### REFERENSER

Poulsen M et al. Surveillance in von Hippel-Lindau disease (vHL). Clin Genet 2010; 77:49-59.

Haddad NM. Von Hippel-Lindau Disease: A Genetic and Clinical Review. Sem Ophthalmol 2013; 28(5-6):377-386.

Capitanio JF. Mechanisms, indications and results of salvage systemic therapy for sporadic an von Hippel-Lindau related hemangioblastomas of the central nervous system. Crit Rev Onc/Hem 2013; 86:69-84.

Maher E. von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review. Eur J Hum Genet 2011; 19(6):617-623.

#### JIMMY SUNDBLOM

ST-läkare i neurokirurgi, Akademiska sjukhuset, Uppsala  
jimmy.sundblom@neuro.uu.se