

78

VON HIPPEL-LINDAUOVA BOLEST

Definicija bolesti

Von Hippel-Lindauova bolest (VHL) je sindrom obiteljske predispozicije za rak povezan s raznim malignim i benignim neoplazmama (novotvorinama), najčešće hemangioblastomom retine, malog mozga i kralježnice, karcinomom bubrežnih stanica (RCC) i feokromocitomom.

Epidemiologija

Prevalencija se procjenjuje na 1/53 000, a godišnja incidencija pri rođenju na 1/36 000. I muškarci i žene su podjednako pogođeni. Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze je 26 godina (raspon: dojenačka dob – 7. desetljeće).

Klinički opis

Najčešća manifestacija su hemangioblastomi retine (višestruki i bilateralni u oko 50 % slučajeva). Obično su asimptomatski, međutim mogu uzrokovati odvajanje retine, makularni edem, glaukom i gubitak vida. Hemangioblastomi središnjeg živčanog sustava (SŽS) prisutna

su značajka u oko 40 % slučajeva i javljaju se općenito u 60 – 80 % oboljelih osoba. Najčešće se nalaze u malom mozgu, ali i u moždanom deblu i leđnoj moždini. Dobročudni su, ali uzrokuju simptome jer komprimiraju susjedno živčano tkivo. U malom mozgu najčešće su povezani s povišenim intrakranijskim tlakom, glavoboljama, povraćanjem i ataksijom ekstremiteta ili trupa. Višestruke bubrežne ciste vrlo su česte, a životni rizik od karcinoma bubrežnih stanica vrlo je visok (70 %). Kod nekih oboljelih osoba nastaju feokromocitomi koji mogu biti asimptomatski, ali mogu uzrokovati hipertenziju. Mogu se pojaviti epididimalne ciste i cistadenomi (u 60 % muških oboljelih osoba), kao i višestruke ciste gušterače (kod većine oboljelih osoba), dok se tumori nesekretornih stanica otočica gušterače javljaju samo u manjem broju slučajeva (oko 10 %). Tumori endolimfne vrećice (ELST) također su pronađeni (u do 10 % slučajeva) i mogu uzrokovati gubitak sluha. Paragangliomi glave i vrata su

rijetki (0,5 %). Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze tumora u slučaju Von Hippel-Lindauove bolesti znatno je niža nego u sporadičnim slučajevima. Prijavljena je izrazita unutarobiteljska varijabilnost.

Etiologija

Von Hippel-Lindauova bolest uzrokovana je mutacijama u visoko penetrantnom Von Hippel-Lindauovu genu (3p25.3), klasičnom tumor supresorskom genu. Većina slučajeva dijagnosticira se pomoću mutacije zametne linije.

Dijagnostičke metode

Dijagnoza se može postaviti ako postoji jedan tipičan tumor (npr. hemangioblastom retine ili središnjeg živčanog sustava ili karcinom bubrežnih stanica) i obiteljska anamneza Von Hippel-Lindauove bolesti. Ako nema obiteljske anamneze (oko 20 % bolesti kao rezultat nove mutacije (de novo)), za postavljanje dijagnoze potrebno je postojanje višestrukih tumora (npr. dva hemangioblastoma

ili hemangioblastom i karcinom bubrežnih stanica). Kompletna krvna slika, mjerenje metabolita kateholamina u urinu, analiza urina i citologija urina mogu ukazivati na policitemiju, feokromocitom, bubrežne anomalije i karcinom bubrežnih stanica. Slikovna dijagnostika može se koristiti za otkrivanje tumora središnjeg živčanog sustava, feokromocitoma, tumora endolimfatičke vrećice, tumora bubrega te cista bubrega i gušterače.

Diferencijalna dijagnoza
Diferencijalne dijagnoze uključuju višestruku endokrinu neoplaziju, neurofibromatozu, policističnu bolest bubrega, tuberoznu sklerozu, Birt-Hogg-Dubeov sindrom i nasljedne sindrome feokromocitoma i paraganglioma povezane s mutacijama podjedinice sukcinat dehidrogenaze (SDHB, SDHC i SDHD).

Antenatalna dijagnoza

Antenatalna dijagnoza moguća je molekularnom analizom amniocita ili stanica korionskih resica ako je kod zahvaćenog člana obitelji utvrđena mutacija koja uzrokuje bolest.

Genetsko savjetovanje

Nasljeđivanje je autosomno dominantno, stoga osobama sa spomenutom simptomatologijom treba ponuditi genetsko savjetovanje. Upravljanje dijagnozom i liječenje Liječenje zahtijeva koordiniran multidisciplinarni pristup. Kirurgija je temelj liječenja tumora. Liječenje bi trebalo uključivati cjeloživotni nadzor (oftalmološki nadzor, magnetska rezonanca mozga i abdomena, laboratorijska ispitivanja). Rodake kod kojih je prisutan rizik od bolesti treba uključiti u program probira u djetinjstvu, osim ako Von Hippel-Lindauova bolest nije isključena molekularno genetskim testiranjem.

Prognoza

Prognoza ovisi o pojavi više tumora. Karcinom bubrežnih stanica glavni je uzrok smrti, a slijede hemangioblastomi središnjeg živčanog sustava. Prosječni očekivani životni vijek nekad je bio 50 godina. Međutim, redoviti nadzor i rano otkrivanje i liječenje tumora smanjili su broj oboljenja i smrtnost.