

A Hippel-Lindau szindrómáról és szemészeti vonatkozásairól

Balázs Erzsébet dr., Berta András dr., Rózsa László dr.*
DOTE Szemklinika, Debrecen, *DOTE Idegsebészeti Klinika, Debrecen

A Hippel-Lindau szindróma egy potenciálisan malignus örökletes daganatos megbetegedés, amelynek azonban a prognózisa korai felismeréssel és hatékony gyógykezeléssel javítható. Ennek érdekében a betegség kifejlődése szempontjából rizikóval bíró és a megbetegedett családtagokat egy életen át meghatározott protokoll szerint évente kontrollálni szükséges.

A szerzők célja a Hippel-Lindau betegséggel kapcsolatos új ismeretek közreadása. Szándékuk továbbá felhívni a figyelmet erre a jelenleg sokszor fel nem ismert vagy tévesen diagnosztizált daganatos szindrómára, amelynek gyakoriságát manapság alulbecsüljük.

A von Hippel-Lindau (VHL) szindróma egy kevésbé ismert, örökletes daganatos megbetegedés. Jellemzője, hogy abnormálisan növekvő erek jelennek meg a szervezet különböző részein, elsősorban a dúsan erezett szervekben, gyakran cisztákkal, szolid tumorokkal kísérvé. A tág kapillárisok érgomolyokat képeznek, amelyeket angiomáknak, illetve a retinában és a központi idegrendszerben lokalizálódva haemangioblastomáknak nevezünk. Az angiomák vagy maguk, de sokkal inkább a környezetükre gyakorolt nyomásos tünetek révén okoznak panaszokat. E betegségnek 14 célszervben kb. 40 megjelenési formáját írták le, amelyből gyakran csak egy vagy kettő van jelen, az is tünetmentes formában. Leggyakoribb manifesztációi a retinális, a cerebelláris, a spinális haemangioblastomák, továbbá a veseciszták és vese karcinomák, a pancreas ciszták, a phaeochromocytomák és a mellékhere cisztadenomái. Névadó eltérései az angiomatosis retinae (von Hippel) és a központi idegrendszerben, leggyakrabban a kisagyban ciszta formájában manifesztálódó daganat (Lindau-tumor). Az ezen szindrómához tartozó malignus elváltozások a vese karcinomák és a pancreas malignus szigetsejt tumorai (2). Bár ezen entitás több mint 70 éve ismert, a genetikai kutatásoknak és a képalkotó eljárásoknak az utóbbi évtizedben bekövetkezett ugrásszerű fejlődése nagymértékben hozzájárult a betegség természetének pontosabb megértéséhez. Lehetővé vált a Hippel-Lindau szindrómás pácienseken a betegség genetikai meghatározottságának igazolása, a veszélyeztetett hozzátartozók felderítése, az aszimptomatikus génhordozók kiszűrése. Mindez lehetővé tette a betegség korai diagnosztizálását, hatékony terápiáját és prognózisának a javítását.

Történeti áttekintés

Von Hippel, német szemorvos ismerte fel elsőként, 1904-ben, a retinális haemangioblastomák familiáris eredetét (3). Arvid Lindau, a Lundban munkálkodó fiatal svéd patológus 1926-ban publikálta a kisagy, a gerincvelő és a retinális angiomatosis közös jellemzőit (5). Melmon és Rosen használta elsőként, 1964-ben, a szindróma megjelölésére a „Hippel-Lindau” közös szerzői nevet (6).

Az 1970-es évektől a Hippel-Lindau betegségben szenvedő családtagok felderítésében nagy segítséget nyújtottak az ultrahang és CT, majd később az MR vizsgálatok.

Az 1980-as évek közepén kezdődtek el azok a genetikai kutatások, amelyek 1993-ban a VHL gén azonosításához vezettek.

Genetikai vonatkozások

A Hippel-Lindau szindróma magas penetranciájú, változatos expresszivitású, autoszomális dominánsan öröklődő daganatos megbetegedés, amely mindkét nemben kb. egyforma gyakorisággal és viszonylag későn, általában a 2.-4. életévtizedben manifesztálódik. Génjét a hordozó szülők 50%-os valószínűséggel adják át az utódoknak (2). Azt azonban nem lehet előre megmondani, hogy a betegség mikor okoz tüneteket, hány szervet érint és azokat milyen mértékben károsítja. Ritkán e betegség családi előzmény nélkül jelentkezik. Ezen új mutációk előfordulási aránya az ebben a betegségben szenvedők 1-3%-a (4).

1988-ban Seizinger és mtsai. kapcsológén analízis segítségével a szindrómát a 3-as kromoszóma rövid karján lokalizálták (8). 1993-ban klónozással a VHL gént identifikálták (4). A VHL gén egy tumor szuppresszor gén, amelynek funkciója normális körülmények között a sejtnövekedés szabályozása. Amikor ezen adott génpár mindkét tagja inaktívulódik mutáció vagy a gén elvesztése következtében, a sejtnövekedés kontrollálatlanná válik és tumor fejlődik ki. A Hippel-Lindau szindrómában az egyik allél defektusa veleszületett (minden szomatikus sejtben jelen van), a másik pedig az élet folyamán a tumorsejtekben bekövetkező mutáció következménye.

Epidemiológia

A Hippel-Lindau szindrómát tünetcsoportjának hiányos ismerete, továbbá rendszeres genetikai és klinikai szűrővizsgálatok híján korábban ritka betegségnek tartották. A közelmúltban végzett epidemiológiai felmérések eredményei azonban ezt a megfigyelést nem igazolták. Jelenleg a familiáris daganatos megbetegedések leggyakoribb formája. Magyarországon egy időben mintegy 250-300 beteggel kell számolni.

Klinikai jellegzetességek

A von Hippel-Lindau betegség abban különbözik más kórképektől, hogy nincs elsődleges tünete, nem kizárólag egy szervben manifesztálódik és nem egy sajátságos életkorban fordul elő. Általában több szervben többszöri, páros szervekben pedig bilaterális előfordulása a jellemző, klinikailag azonban rendszerint csak az egyik lézió dominál. Jellegzetessége a tünetek nagy változatossága, az elváltozások eltérő súlyossága is – a tünetmentestől a halálos megbetegedésig. Megjelenése, lefolyása, mértéke még ugyanazon család különböző tagjait tekintve is más és más. Szimptomái 3-4 éves kortól 90 éves korig bármikor manifesztálódhatnak.

Klinikai manifesztációk, diagnózis, gyógykezelés

A Hippel-Lindau szindróma legismertebb megjelenési formái gyakoriságuk sorrendjében a retinális angiomatosisok, a központi idegrendszeri haemangioblastomák, a veseciszták és vese karcinomák, a phaeochromocytomák, a pancreas ciszták/cisztadenomák és a mellékhere cisztadenomái. Ezt tekintjük a hat fő elváltozásnak (7). Az egyéb zsigeri angiomák,

paragangliomák, heretumorok, meningeomák fentiekkel való társulása jóval ritkább. Újabban hívták fel a figyelmet az endolymphatikus zsák hallásromlást okozó adenokarcinomáira és a plexus chorioideus papillomáira, mint a Hippel-Lindau betegség lehetséges manifesztációira.

A diagnózis alapjául a léziók klinikai kimutatása és a családi kórelőzmény szolgál. Azokban a családokban, ahol több személy is megbetegedett, a diagnosztizálás viszonylag egyszerű. Kis családokban, kevés érintett esetében viszont jóval nehezebb és itt nagyon lényegesek az ún. minimális kritériumok, amelyek akkor teljesülnek, ha egy személynél az angiomatosis retinae vagy a központi idegrendszeri haemangioblastoma és egy elsőfokú rokonnál a hat fő elváltozás egyike lép fel (7).

A kezelés célja minden esetben a különböző léziók növekedésének a megakadályozása, a súlyos késői komplikációk elhárítása.

Angiomatosis retinae

A retina haemangioblastomája a Hippel-Lindau betegség leggyakoribb formája. Tüneteket általában a 2.-3. életévtizedben okoz. A látást intra- és subretinális exsudatio, recidiváló üvegtesti vérzések, vitreoretinális összeköttetések, végül tractiós ablatio retinae előidézésére révén fenyegeti (1). A látásromlás figyelmeztető tünetek jelentkezése nélkül és fájdalommentesen lép fel. A fényérzés nélküli szem végül szekunder glaucoma miatt fájdalmassá válhat, vagy zsugorodni kezd.

Az angiomák diagnosztizálása tágított pupilla mellett szemtükörrel, hármastükörrel, nagy nagyítású lencsékkel, indirekt binocularis ophthalmoscopiával és fluoreszcein angiográfiával lehetséges. A terápiás beavatkozás célja az angiomák korai stádiumban történő elhegesítése és a látóélesség, valamint a szem funkcióinak a megőrzése.

Az 1/4 papilla átmérőnél kisebb perifériás angiomák argon lézer fotokoagulációval, az 1/4-1 papilla átmérőjűek cryoterápiával kombinálva gyógykezelhetők. Amennyiben az angioma már subretinális folyadék akkumulációval társul és a fenti beavatkozásokra nem megfelelően reagál kontakt β -irradiáció a megfelelő terápiás eljárás. Klinikánkon ezzel a módszerrel az elmúlt évtized során jó tapasztalatokat szereztünk a retinális angiomatosisok gyógykezelésében.

Az utóbbi tíz évben intézetünkben 31 Hippel-Lindau szindrómás beteget és közvetlen hozzátartozójukat vizsgáltuk meg. Tizenegy betegen végeztünk nagyméretű retinális angioma vagy angiomatosis retinae miatt Ruthenium-106 béta-sugárzó applikátorokkal kontakt irradiációt. Három esetben kiegészítő lézerkezelésre is sor került. Minden betegen sikerült az angiomát elhegesíteni, a látást az irradiáció előtti szinten megőrizni, a secundaer glaucomát, a vakságot és az enucleatiót elkerülni. Hét további páciensünk kisméretű angiomáját több ülésben végzett argonzöld lézerkoagulációval hegesítettük el. További 12 Lindau tumor miatt operált betegen és közvetlen hozzátartozóikon szemészeti eltérést nem igazoltunk. Egy retinális angiomatosis miatt általunk is kezelt testvérpár édesanyjának a jobb szemét ugyanezen betegség miatt már fényérzés nélkülinek, fájdalomtalan, zsugorodottnak találtuk. Ebben az esetben szemészeti beavatkozásra nem került sor.

A központi idegrendszer haemangioblastomái

A központi idegrendszerben lokalizálódó haemangioblastomák kb. 4/5 részben a hátsó skalában, 15%-ban a gerinccsatornában helyezkednek el. Bizonyos nagyságot elérve fej- és hátfájást, kéz- és lábzsibbadást, szédülést, végtaggyengeséget okoznak. Számítógépes tomográfia (CT) segítségével és gadoliniummal végzett MR vizsgálattal mutathatók ki. Gyógykezelésükben a hagyományos sebészeti módszerek mellett a sztereotaktikus sugárkezelés és a gamma kés alkalmazása is tért hódít.

Veseciszták és vese karcinomák

A Hippel-Lindau betegség a vesékben multiplex, gyakran bilaterális ciszták, hypernephromák és vese karcinomák formájában manifesztálódhat. Diagnosztizálásuk ultrahanggal, CT-vel, MR-rel történhet (2). A veseciszták nem igényelnek sebészeti eltávolítást. Szolid tumorok esetén azonban a gyanús szövet denzitásától, nagyságától, elhelyezkedésétől, növekedési ütemétől függően a műtét szóba jön. A beavatkozás optimális idejének megválasztása azonban nem egyszerű feladat. A gyakorlatban az elsődleges cél a beteg saját vesefunkciójának fenntartása egy életen át, a sebészeti beavatkozások számának minimalizálása és a tumor eltávolítása a metasztatizálás előtt (3-4 cm-es átmérő esetén) partialis nephrectomiával. Abban az esetben, amikor a második vesét is el kell távolítani, vesetranszplantáció indokolt a nephrectomia után 1 évvel.

Phaeochromocytoma

A phaeochromocytoma soliter, vagy multiplex formában, gyakran bilaterálisan fordul elő. A daganat hormon (adrenalin, noradrenalin) termelése révén vérnyomás emelkedést, ingadozó vérnyomást, fejfájást, izzadást, tachycardiát okozhat. A 24 órás vizeletben noradrenalin, adrenalin és vanillin-mandulasav, a plazmában noradrenalin és adrenalin meghatározást kell végezni. Kiterjedését ultrahanggal, CT-vel, MR-rel, vagy meta-jód-benzil-guanidin segítségével végzett szcintigráfiával határozhatjuk meg. A tumor eltávolítása, legalábbis középtávon, teljes gyógyuláshoz vezet (7).

Pancreas léziók

A Hippel-Lindau betegség lehetséges manifesztációi a pancreasban a ciszták, szerózus mikrocisztikus adenomák, szigetsejt tumorok. E daganatokra jellemző a tüneteizgazatlanság.

A mellékhere cisztadenomái

A férfilakosság kb. 1/4-ének mellékheréjében találhatók ciszták, cisztadenomák. A papilláris cisztadenomák benignus tumorok. Bilaterális jelenlétük Hippel-Lindau szindrómára utalhat. Az ondóvezeték elzárásával terméketlenséget okozhatnak. Kimutatásuk ultrahanggal történik (2). Mivel biológiaiailag jóindulatúak, kezelést, ill. eltávolítást nem igényelnek.

Szűrés

Mindenki, akinek Hippel-Lindau szindrómás első vagy másodfokú rokona van, e betegség kifejlődése szempontjából veszélyeztetettnek számít. Egyedüli lehetőség, hogy megállapítsuk egy tünetmentes hozzátartozóról, hogy a hibás gén hordozója a molekuláris genetikai vizsgálat. Ez vérmintából molekuláris biológiai módszerekkel végzett vizsgálatokat jelent, amelyek 80%-os biztonsággal igazolják a hibás gén jelenlétét. Ha a teszt negatív, tehát a vizsgált családtag nem örökölte a hibás gént, akkor nem is fogja továbbadni, sem nála, sem utódjainál rendszeres szűrővizsgálatokra nincs szükség. Ha a teszt nem egyértelműen negatív a hibás génre nézve, vagy pozitív eredményt ad, a rendszeres szűrővizsgálatok indokoltak. Minden olyan betegen, akin a Hippel-Lindau szindróma hat fő elváltozásának egyike igazolódik ugyancsak indokolt a kivizsgálás, a szűrővizsgálatok és a genetikai vizsgálatok elvégzése (7).

A kivizsgálásnak részletes anamnézis felvétel és kiterjedt családfa vizsgálatok mellett általános belgyógyászati és neurológiai vizsgálatra, tágított pupilla mellett szemtükörrel, hármastükörrel vagy indirekt binocularis ophthalmoscoppal végzett szemfenék vizsgálatra, koponya MR vizsgálatra gadoliniummal, hasi CT (10 éves kor alatt ultrahang vizsgálat) végzésére, álló és fekvő helyzetben végzett vérnyomásmérésre, 24 órás

gyűjtött vizeletben vanillin-mandulasav meghatározására, valamint a herék ultrahangos vizsgálatára is ki kell terjedni (7). Mivel e megbetegedés veszélye egy életen át fennáll, a veszélyeztetettek körében évenkénti rendszeres ellenőrzések szükségesek 6 éves kortól 65 éves korig, majd ezt követően is 2-3 évente. Természetesen minden új tünetet azonnal tanulmányozni kell a kötelező kontrollvizsgálat idejétől függetlenül késlekedés nélkül.

A beteg panaszai közül a látásromlás, a fejfájás, hányinger, hányás, tanulási nehézség, a sétálás közben észlelt fáradékonyság, a fokozódó végtaggyengeség, a szervezet bármely részén jelentkező chronicus fájdalom, a magas vagy ingadozó vérnyomás esetleg véres vizelet az, ami a Hippel-Lindau betegségre utalhat.

A Hippel-Lindau betegség és a terhesség

A kutatások eddigi eredményei arra utalnak, hogy a terhesség a tumor növekedési ütemét nem befolyásolja. A terhesség vállalása előtt azonban az évenkénti szűrővizsgálatok idejétől függetlenül nagyon gondos kontrollvizsgálatok szükségesek a már meglévő elváltozások nagyságának megítélésére, a szülés után 1-3 hónappal úgyszintén. Különösen fontos a phaeochromocytoma felderítésére irányuló laboratóriumi vizsgálatok elvégzése. A terhesség alatt a fejfájásra, hányingerre, hányásra sokkal jobban oda kell figyelni, mint egyébként, különösen akkor, ha azok napközben is fellépnek és intenzívek.

Tanácsok a betegek számára

A Hippel-Lindau szindróma nem büntetés, hanem egy betegség, amellyel együtt kell élni és a szükséges ellenőrző vizsgálatokon részt kell venni. Törekedni kell az egészséges életmódra, helyesen kell étkezni, sportolni és a pszichés megterheléseket kerülni. Mellőzni kell a dohányzást, alkoholt csak mértékkel szabad fogyasztani. Célszerű az étrendet elsősorban a

zöldségfélékre alapozni. A fermentált szójakelesztményekről és a keresztes virágúakról, pl. a brokkoliról és a káposztáról megbizonyosodott, hogy az új erek növekedését gátolják. A természetgyógyászatban használt „rákmegelőző” kúrák és tanácsok követése, bár a daganatok kialakulásának megelőzése szempontjából hatásosságuk nem bizonyított, a szervezetet érő káros hatások csökkentése révén hasznos lehet. A gyümölcsökben, zöldségfélékben, gabonafélékben, rostokban fellelhető növényi hatóanyagok képesek lehetnek erre.

Tanácsoljuk betegünknek azt, hogy egyen több rostosat, gabonafélét, fogyasszon naponta 5-7x gyümölcsöt és különféle zöldségeket. Ne feledkezzen el a gyógynövényekről és fűszerekről sem. Csökkentse a hús, a hal és a szárnyasok fogyasztását. Próbáljon ki új recepteket.

Irodalom: 1. Balázs E., Berta A., Rózsa L., Kolozsvári L., Rigó Gy.: Hemodynamic changes after Ruthenium irradiation of Hippel's Angiomatosis. *Ophthalmologica* 200, 128-132, 1990. – 2. Choyke P. L., Geenn G. M., Walther McC. M. és mtsai.: von Hippel-Lindau disease: genetic, clinical and imaging features. *Radiology* 194, 629-642, 1995. – 3. von Hippel E.: Über eine sehr seltene erkrankung der netzhaut Klinische Beobachtungen. *Arch. Ophthalmol.* 59, 83-106, 1904. – 4. Latif F., Tory K., Gnarr J.: Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260, 1317-1320, 1993. – 5. Lindau A.: Studien ber kleinbirmcysten bau: pathogenese und beziehungen zur angiomatosis retinae. *Acta Radiol. Microbiol. Scandinavica* 1 (Suppl.), 1-128, 1926. – 6. Melmon K., Rosen S. W.: Lindau's disease: review of the literature and study of large kindred. *Am. J. Med.* 36, 595-617, 1964. – 7. Neumann HPH: Von Hippel-Lindau-szindróma, amit gyakran félreismernek és gyakoriságát alábecsülik. *Orvosi Hetilap* 22, 1191-1195, 1996. – 8. Seizinger B. R., Rouleau G. A., Ozelius L. J.: Von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. *Nature* 332, 268-269, 1988.