



# Die Von-Hippel-Lindau-Erkrankung (VHL): zur Erfassung und Betreuung Betroffener

Hansjakob Müller<sup>a</sup>, Nicole Bürki<sup>b</sup>, Silke Gillissen<sup>c</sup>, Nicolas Gürtler<sup>d</sup>, Hans Georg Imhof<sup>e</sup>, Ulrich O. Keller<sup>f</sup>, Elmar Messmer<sup>g</sup>, Martin Schumacher<sup>h</sup>, Erika Trutmann<sup>i</sup>

<sup>a</sup> Abteilung Medizinische Genetik UKBB/DKBW, Universität Basel, <sup>b</sup> Frauenklinik, Kantonsspital Liestal,

<sup>c</sup> Fachbereich Onkologie, Kantonsspital St. Gallen, <sup>d</sup> Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, Kantonsspital Aarau,

<sup>e</sup> Neurochirurgische Klinik, Universitätsspital Zürich, <sup>f</sup> Abteilung Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Universitätsspital Basel,

<sup>g</sup> Ophthalmologische Abteilung, Stadtsptal Triemli, Zürich, <sup>h</sup> Urologische Universitätsklinik, Inselspital Bern, <sup>i</sup> VHL Schweiz, Brunnen

## Quintessenz

- Die Von-Hippel-Lindau-Erkrankung (VHL) ist eine autosomal-dominant vererbte Multisystemkrankheit, die durch ein Hämangioblastome und Zysten auslösendes abnormes Wachstum von Blutgefässen sowie weitere Neubildungen in verschiedenen Organen charakterisiert ist.
- Mit Ausnahme des klarzelligen Nierenzellkarzinoms sind praktisch alle Tumoren gutartig, können aber wegen ihres Wachstums das Gewebe in ihrer Umgebung beeinträchtigen und dadurch eine Vielzahl von Symptomen und Folgeschäden nach sich ziehen.
- Die Veranlagung für die VHL ist auf eine Mutation des *VHL*-Gens zurückzuführen, das den Tumorsuppressorgenen zugehört. Bei Anlageträgern muss das zweite Gen in einer Körperzelle eine Mutation (einen sog. zweiten Hit) erfahren, damit die Tumorbildung beginnt.
- Da sich der zweite Hit irgendwo in einer Zelle im Körper ereignen kann, ist das Spektrum der VHL-Läsionen selbst bei Angehörigen derselben Familie ausgesprochen gross.
- VHL-Anlageträger müssen daher unter regelmässiger, umfassender medizinischer Überwachung stehen, damit neu auftretende Tumoren rechtzeitig diagnostiziert und behandelt werden können.
- VHL bedeutet eine lebenslange Herausforderung für die Betroffenen und ihre Angehörigen. Ängste zu erkranken oder auch Furcht vor operativen Eingriffen sind unweigerlich mit diesem Schicksal verbunden. Eine umfassende, einfühlsame ärztliche Betreuung muss daher angeboten werden.

## Summary

### Von Hippel-Lindau disease: diagnosis and care

- *Von Hippel-Lindau disease (VHL) is an autosomal dominantly inherited multisystem disorder characterised by abnormal growth of blood vessels resulting in hemangioblastomas and cysts, as well as development of other tumours in multiple organs.*
- *With the exception of renal clear cell carcinoma, practically all tumours are benign but, due to their expansive growth, may have a deleterious effect on tissues in their vicinity resulting in a range of symptoms and secondary damage.*
- *Predisposition to VHL is attributable to a mutation of the VHL gene, which belongs to the class of tumour suppressor genes. To enable tumour formation to occur in susceptible carriers the second gene in a body cell must undergo a mutation (second hit).*
- *The fact that the second hit may occur in a cell anywhere in the body means that the spectrum of VHL lesions is enormously wide, even within close relatives.*
- *VHL carriers must therefore undergo regular medical supervision so that newly formed tumours can be promptly diagnosed and treated.*
- *VHL constitutes a lifelong challenge and burden for affected individuals and their relatives. Fear of disease and of surgical operations is the inevitable concomitant of this fateful situation. Medical care must therefore be comprehensive and sympathetic.*


## Einleitung

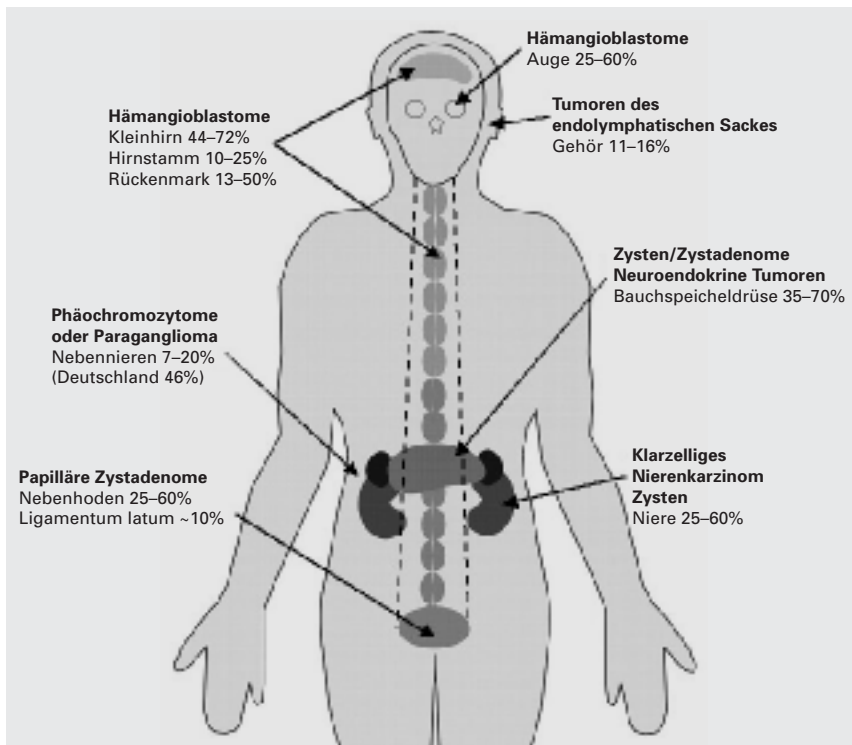
Die Von-Hippel-Lindau-Erkrankung (VHL) ist eine autosomal-dominant vererbte Multisystemkrankheit (OMIM #193300), die durch Mutationen des *VHL*-Gens ausgelöst wird. In verschiedenen Organen respektive Geweben treten Tumoren und Zysten auf. Dank der frühzeitigen Erfassung und der rechtzeitigen Entfernung können Folgesymptome wie Seh- und Hörverluste, neurologische sowie endokrinologische Komplikationen oder die Bildung von Metastasen der Nierenkarzinome vermieden oder mindestens eingeschränkt werden. Man nimmt an, dass etwa eine von 36000 Personen von der VHL betroffen ist.

Die VHL ist benannt nach dem deutschen Augenarzt Eugen von Hippel (1867–1939), der über die Angiome in der Retina berichtete, und dem schwedischen Pathologen Arvid Vilhelm Lindau (1892–1958), der die Hämangioblastome am Zerebellum mit Zystenbildung beschrieb.

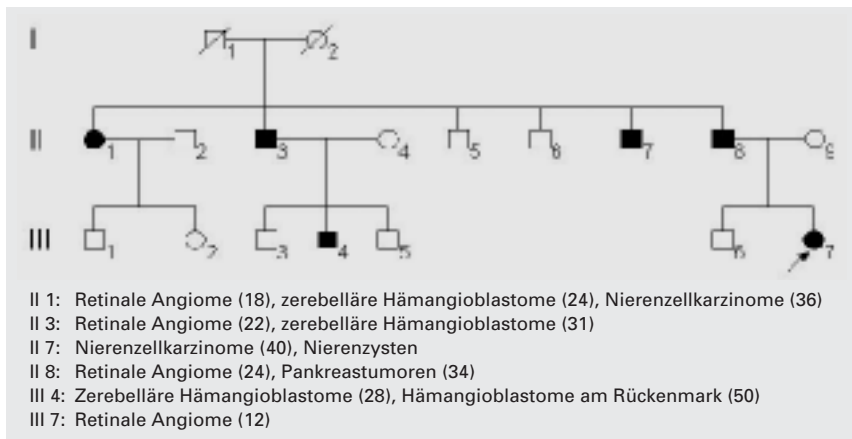
Das *VHL*-Gen ist ein Tumorsuppressorgen, das auf dem Chromosomsegment 3p26-p25 lokalisiert ist. Beide Vertreter, der väterliche und mütterliche, müssen in einer einzelnen Zelle mutiert oder verlorengegangen sein, damit ein Tumor entstehen kann. Bei der familiären (hereditären) Form wird ein mutiertes *VHL*-Gen weitervererbt. Somit liegt in jeder Zelle eines Anlageträgers lediglich ein funktionstüchtiges Gen, also nur eine «Sicherung» vor. Erfährt diese ebenfalls eine Mutation, so fallen dort wichtige zellbiologische Funktionen aus (siehe unten). Da sich ein solcher «Unfall» irgendwo im Körper mehr oder weniger zufällig ereignen kann, bestehen bezüglich des Zeitpunkts des Auftretens von Symptomen sowie deren Spektrum grosse individuelle Unterschiede. Das Krankheitsbild ist deshalb selbst innerhalb einer Familie sehr variabel, obwohl bei den erkrankten Angehörigen die gleiche Mutation vorliegt.

## Genealogisch-klinische VHL-Diagnose

Klinisch kann die VHL-Diagnose gestellt werden, wenn eine Person folgende Bedingungen erfüllt (siehe Abb. 1 und 2 

**Abbildung 1**

Die häufigsten VHL-Läsionen. Die Häufigkeitsangaben variieren aus verschiedenen Gründen in der medizinischen Literatur. Es bestehen offensichtlich nationale und regionale Unterschiede. In Frankreich werden häufiger ZNS-Läsionen, in Deutschland häufiger Phäochromozytome diagnostiziert als anderswo (siehe «VHL-Handbuch» der VHL Family Alliance [2005] und Leitfaden des Vereins für von der Von-Hippel-Lindau-Erkrankung [VHL] betroffene Familien [2002]).

**Abbildung 2**

Stämme einer von der VHL betroffenen Familie; Zahl in Klammer: Alter bei Diagnose.

- Positive Familiengeschichte (Blutsverwandte mit VHL) und mindestens eines der Symptome aus dem VHL-Spektrum (siehe auch Abb. 1): retinale Angiome, spinale oder zerebelläre Hämangioblastome, Phäochromozytome, multiple Pankreaszysten, papilläre Zystadenome des Nebenhodens oder des Ligamentum latum, Tumoren des endolymphatischen Sacks, multiple Nierenzysten oder ein klarzelliges Nierenzellkarzinom vor dem 60. Lebensjahr (nach Maher et al. [1]);

- Negative Familiengeschichte, jedoch zwei der obengenannten Symptome.

## VHL-Symptomkomplex

ZNS-Hämangioblastome treten bevorzugt am Kleinhirn sowie am Hirnstamm und entlang des Rückenmarks auf (Abb. 2), und zwar häufig multifokal [2]. Sie wachsen generell langsam, können jedoch zur Bildung von Zysten führen, die rasch an Grösse zunehmen. Die klinischen Auswirkungen hängen von der Lage der Hämangioblastome ab: Infratentorielle führen zu Kopfschmerzen, Erbrechen und Gangstörungen, spinale zu sensorischen und motorischen Störungen in Armen und Beinen sowie länger anhaltenden Schmerzen (länger als ein bis zwei Tage). Sie können auch lange asymptomatisch bleiben.

Die retinalen Hämangiome gleichen histologisch den ZNS-Hämangioblastomen. Sie treten bei bis zu 70% der Anlageträger auf [3]. Man findet sie häufig in der Retina, seltener im Bereich des Sehnervenkopfes. Die Hämangiome werden durch erweiterte Blutgefässe versorgt respektive drainiert. Sie beeinträchtigen das Sehvermögen durch ein Ablösen der Retina, durch Exsudation oder durch Blutungen. Ihre Zahl steigt in der Regel mit zunehmendem Alter nur noch langsam.

Selten werden auch Hämangiome entlang der peripheren Nerven beobachtet [4].

Zu den häufigen Nierenläsionen gehören das Nierenzellkarzinom, häufig vom Klarzelltyp, sowie Zysten [5].

Phäochromozytome können zu kontinuierlich oder episodisch erhöhtem Bluthochdruck führen, aber auch asymptomatisch bleiben. Sie kommen in einer oder beiden Nebennieren vor, ferner – selten – als Paragangliome in Abdomen oder Thorax respektive auch als Chemodektome im Kopf- und Halsbereich [6]. Rund 10% der Phäochromozytome liegen bilateral vor, ungefähr 10% sind maligne.

Zu den Pankreasläsionen zählen multiple Zysten, die selten funktionelle Folgen haben, sowie Zystadenome. Diese können die Pankreasgänge blockieren und dadurch die Ausschüttung von Insulin behindern. Verdauungsprobleme und Diabetes sind die Folgen. Im Pankreas entwickeln sich auch neuroendokrine Tumoren («Pancreatic Neurocrine Tumors», PNET) [7], welche zur Metastasierung neigen.

Die Innenohrtumoren («Endolymphatic Sac Tumors», ELST) [8] mit einer Inzidenz von etwa 15% führen zu progredientem Hörverlust, oft auch zu Schwindel, seltener sind ein Tinnitus, ein Druckvöllegefühl auf dem betroffenen Ohr sowie eine Fazialisparese die Folge. Ein uni- oder bilateraler Hörverlust kann die Erstmanifestation einer VHL-Erkrankung sein.

Die Zystadenome des Nebenhodens bleiben meist ohne Symptome, können aber Infertilität nach sich ziehen, wenn sie beidseitig auftreten. Bei Frauen werden seltener papilläre Zystadenome im Ligamentum latum (der seitlichen Fixation der Gebärmutter) gefunden. Diese sind jedoch kaum mit Beschwerden verbunden [9].

Als seltene Veränderungen können Angiome und Zysten in der Leber, der Milz, den Lungen oder in den Knochen auftreten. Sie werden meistens als Zufallsbefunde festgestellt.

### Differentialdiagnose

Das *VHL*-Gen ist das einzige, dessen Mutationen mit VHL assoziiert sind. Folgende Krankheitsbilder müssen differentialdiagnostisch erwogen werden:

- Sporadische Hämangioblastome des ZNS und der Retina respektive sporadische klarzellige Nierenkarzinome: Bei älteren Patienten mit einer einzelnen solchen Läsion kann davon ausgegangen werden, dass bei ihnen kaum eine Keimbahnmutation des *VHL*-Gens vorliegen dürfte. Welcher Anteil vereinzelt auftretender Tumoren ausschliesslich auf somatische *VHL*-Mutationen zurückzuführen ist, bedarf noch der Abklärung. Nierenkarzinome sind nur selten familiär gehäuft zu beobachten. Solche werden kaum durch Mutationen des *VHL*-Gens verursacht (10).
- Phäochromozytome sind bei *VHL* Typ 1 seltene [11], bei *VHL* Typ 2 häufige und für den Typ 2C obligate Neubildungen (siehe unten). Sie kommen auch bei anderen Veranlassungen für Tumorkrankheiten vor, so bei den multiplen endokrinen Neoplasien Typ 2 (MEN 2), bei der Neurofibromatose Typ 1 oder bei solchen, die zu familiären Gangliomen im Kopf und Halsbereich [12] führen und auf Mutationen des Gens für die Sukzinatdehydrogenase zurückzuführen sind.

### Molekulargenetik und Unterteilung von *VHL*

Das *VHL*-Gen ist auf dem Kurzarm des Chromosoms 3 (3p26-p25) lokalisiert. Es handelt sich um ein eher kleines Gen, bestehend aus drei Exons, das zwei alternative Proteine, sogenannte Isoformen, kodiert. Diese setzen sich aus 213 respektive 159 Aminosäuren zusammen. Mutationen wurden in allen Exons nachgewiesen. In mehr als zwei Dritteln der Fälle handelt es sich um den Austausch oder den Verlust/Gewinn einzelner Basenpaare. Den Rest machen grössere Deletionen oder der Verlust des ganzen Gens aus. Codon 167 ist ein sogenannter «hot spot», in dem Mutationen gehäuft vorkommen. Es besteht eine Datenbasis für *VHL*-Genmutationen [13].

Je nach Art der Mutation entstehen verschiedene Krankheitsformen:

- Der *VHL* Typ 1 tritt als Folge von Mutationen auf, die zu einem verkürzten *VHL*-Eiweiss führen oder dessen korrekte Faltung verhindern. Klinisch ist diese Form durch das geringe Risiko für Phäochromozytome charakterisiert.
- Der *VHL* Typ 2 weist hingegen ein hohes Risiko für Phäochromozytome auf. Mutationen, die nur zu einem Austausch einer einzelnen Aminosäure an umschriebener Position im *VHL*-Protein führen, scheinen mit gut umschriebenen Krankheitsformen assoziiert zu sein. So lässt sich der Typ 2 in weitere Untergruppen aufgliedern [14]. Beim *VHL* Typ 2A ist ganz im Gegensatz zum Typ 2B das Risiko für Nierenzellkarzinome und Pankreastumoren gering. Beim *VHL* Typ 2C können Hämangioblastome im Auge und ZNS fehlen; die Betroffenen haben praktisch nur ein erhöhtes Risiko für Phäochromozytome [14].
- Ein Verlust des ganzen *VHL*-Gens geht möglicherweise mit einem reduzierten Risiko für Nierenzellkarzinome einher [16, 17].

### Bemerkungen zum Gentest

Der Gentest erlaubt es, eine klinisch gestellte *VHL*-Diagnose zu verifizieren respektive jene Angehörigen in einer *VHL*-Familie zuverlässig zu erfassen, welche die *VHL*-Genmutation geerbt haben, aber noch keine Symptome aufweisen. Eine erfolgreiche Behandlung setzt die rechtzeitige Diagnose von Tumoren voraus. Im Schulalter sich entwickelnde Angiome der Retina lassen sich bei einer augenärztlichen Untersuchung zuverlässig erkennen und mittels Laserstrahlen behandeln. Ein Gentest ist daher ab dem 5./6. Altersjahr angezeigt. Nachdem auch schon früher das Auftreten dieses Tumors beobachtet wurde, empfiehlt die *VHL* Family Alliance die Durchführung des Gentests praktisch von der Geburt an. Die Wahrscheinlichkeit, an *VHL* zu erkranken und somit Anlageträger zu sein, reduziert sich für Familienangehörige, die das 50. Lebensjahr bereits überschritten haben und ohne Symptome geblieben sind. Eine engmaschige medizinische Überwachung erübrigt sich bei jenen Verwandten, die das mutierte Gen nicht geerbt haben. Dies führt zur Einsparung der dadurch entstehenden Kosten. Personen, die sich einem Gentest unterzogen haben, sollten ihre Angehörigen über das Ergebnis informieren. Es ist geradezu unverantwortlich, wenn für deren Gesundheit wichtige Informationen nicht weitergegeben werden.

## Genetische Beratung

Etwa 80% der VHL-Patienten haben die Erkrankung von einem ebenfalls betroffenen Elternteil (Abb. 2) und damit offensichtlich eine Keimbahnmutation geerbt. Wenn jemand die erste an VHL erkrankte Person in der Familie ist, liegt eine Spontanmutation vor, die sich bei der Bildung jener Keimzelle ereignet hat, die zu deren Zeugung führte. Es könnte gelegentlich auch ein sogenannter Mosaizismus bei einem Elternteil (Zellen mit und ohne *VHL*-Genmutation beim gleichen Individuum) vorliegen. Patienten mit einem solchen Mosaizismus sind klinisch oft nur leicht betroffen. Zur Abklärung von Eltern einer Person mit einer scheinbaren Neu- oder De-novo-Mutation ist daher ein Gentest zu empfehlen. Auch eine augenärztliche Untersuchung oder ein Suchen nach Symptomen in anderen Organen kann bei der Abklärung eines Mosaizismus weiterhelfen.

Geschwister eines VHL-Patienten haben ein Erkrankungsrisiko von 50%, wenn ein Elternteil ebenfalls betroffen ist. Aber auch sonst ist dieses im Vergleich zu demjenigen der restlichen Bevölkerung leicht erhöht, da die Möglichkeit eines Keimbahnmosaizismus bei einem Elternteil zu berücksichtigen ist.


Nachkommen eines VHL-Patienten haben ein Risiko von 50%, ebenfalls Anlageträger zu sein. Zeitpunkt und Schweregrad einer allfälligen Erkrankung lassen sich jedoch nur begrenzt voraussagen (siehe oben).

Die Familienplanung sollte ins Auge gefasst werden, bevor eine Schwangerschaft besteht. Eine pränatale Diagnostik ist möglich, wenn die Mutation des *VHL*-Gens bekannt ist. Dazu eignen sich Zellproben, die durch eine Chorionzottenbiopsie zwischen der 9. und 12. Schwangerschaftswoche oder durch eine Amniozentese in

der 15./16. Schwangerschaftswoche entnommen werden.

Eine Schwangerschaft scheint das Wachstum von Tumoren nicht zu beeinflussen, kann aber verschiedene Symptome auslösen respektive verstärken, die mit VHL einhergehen. Da das Blutvolumen während der Schwangerschaft zunimmt, können die Hämangioblastome expandieren. Vor allem Phäochromozytome lassen sich durch Schwangerschaft und Geburt «stressen». VHL-Patientinnen ist daher vor und zwei bis drei Monate nach einer Schwangerschaft ein eingehender medizinischer «Check-up» zu empfehlen.

## Medizinische Abklärungen bei der Erstdiagnose

Bei einer Erstdiagnose sind folgende Abklärungsuntersuchungen angezeigt (siehe Tab. 1 

1. Detaillierte Erhebung der Familienanamnese;
2. Suche nach Hämangioblastomen im ZNS (Hirn, Rückenmark/Nervenwurzeln) und entlang der peripheren Nerven. Eine MRI-Untersuchung von Gehirn und Rückenmark mit Gadolinium wird empfohlen.
3. Augenuntersuchung zur Entdeckung retinaler Hämangioblastome;
4. Otoneurologische Untersuchung und audiologicalhe Erfassung von Hörverlusten, die auf Tumoren des endolymphatischen Sackes zurückzuführen sind;
5. Bestimmung des Blutdrucks, ergänzt durch die Messung der Katecholaminmetabolite im Urin, vor allem, wenn in der Familie schon Phäochromozytome aufgetreten sind;
6. Ultraschall-Untersuchung des Abdomens. Hinweise auf Läsionen der Niere, der Nebennieren oder des Pankreas müssen mittels CT-Scan oder MRI weiter abgeklärt werden.

**Tabelle 1. Klinische VHL-Diagnostik: Medizinische Überwachung von Anlageträgern.**

Läsion	Verfahren	Häufigkeit	Beginn
Hämangioblastome der ZNS	MRT	alle 1 bis 2 Jahre	ab dem 11. Lebensjahr
Hämangiome der Retina	Fundoskopie	jährlich	ab dem 5. Lebensjahr
Nierenkarzinom	MRT, CT oder Ultraschall des Abdomens <sup>1</sup>	jährlich	ab dem 15. Lebensjahr
Phäochromozytom	Katecholamine/freie Metanephri- ne im 24-Stunden-Urin oder im Plasma	jährlich	ab dem 6. Lebensjahr <sup>2</sup>
	MRT, CT		ab dem 10. Lebensjahr
	evtl. radioiodmarkierte MIBG-Szintigraphie oder 6-[18F]-DOPA-Ganzkörper-PET <sup>3</sup>		
	24-Stunden-Blutdruckmessung		
ELST	Audiologische/neuro-otologische Untersuchungen	bei Hörstörungen/Schwindel	
Zystadenome des Nebenhodens	Klinische Untersuchung und Ultraschall <sup>4</sup>	bei Bedarf	bei Bedarf (Infertilitätsabklärung)

<sup>1</sup> Ultraschall vor dem 15. Lebensjahr bei unklaren Beschwerden

<sup>2</sup> Alterskorrelierte Referenzwerte von Metanephri-  
ne im Plasma [23, 24]

<sup>3</sup> Die radioiodmarkierte MIBG-(Metaiodobenzylguanidin)-Szintigraphie oder die 6-[18F]-DOPA-(6-[18F]-Fluorodopamin)-Ganzkörper-PET sollten nur angewendet werden, wenn biochemische Tests positiv ausfallen und die konventionelle Röntgendiagnostik den Tumor nicht lokalisieren kann (extra-adrenale Tumoren).

<sup>4</sup> Ultraschallkriterium: mehrheitlich solider Tumor von mindestens 10–14 mm Grösse

## Medizinische Überwachung von Anlageträgern

Eine Überwachungsstrategie wird in Tabelle 1 zusammengefasst. Es ist wichtig, dass deren Realisierung durch die zuständigen Spezialisten gut abgesprochen wird.

## Behandlungsmassnahmen

Hämangioblastome des Nervensystems können einen chirurgischen Eingriff notwendig machen. Über die Entfernung asymptomatischer Tumoren bestehen unterschiedliche Meinungen. Eine stereotaktische Einzeldosiskonvergenzbestrahlung, häufig «gamma knife surgery» genannt, ist bei kleinen und inoperablen Tumoren zu erwägen. Das Tumorstadium und somit die Tumorstadiumgrösse können damit reduziert werden, jedoch nicht die Gefahr einer Zystenbildung.

Retinale Hämangioblastome werden je nach Lage, Grösse und Anzahl der Läsionen mittels Diathermie, Xenon, Laser oder Kryokoagulation therapiert. Bei der Behandlung grösserer Angiome kommen neuere pharmakologische und chirurgische Verfahren zur Anwendung.

Nierenzellkarzinome bei VHL unterscheiden sich von den sporadisch auftretenden Formen durch eine frühere Manifestation. Es finden sich praktisch immer multiple, bilaterale Tumoren. Zudem besteht ein hohes Rezidivrisiko. Das Tumorstadium ist relativ langsam. Erst ab einer Tumorstadiumgrösse von etwa 3 cm wurde eine Metastasierung beschrieben [18]. Neumann et al. [19] fanden bis zu einer Tumorstadiumgrösse von 6 cm Durchmesser kein Auftreten von Metastasen, was auf regionale Unterschiede zurückgeführt werden könnte. Ab einer Tumorstadiumgrösse von 3 cm ist die Entfernung des Tumors mit einem nephronschonenden Eingriff vorzusehen. Je nach Lokalisation des Tumors wird ein retroperitoneoskopisches oder laparoskopisches Vorgehen respektive eine offene Operation gewählt. Eine Kryoablation sollte nur bei Patienten mit einem hohen Operationsrisiko erwogen werden [20]. Das Risiko, mit diesem Verfahren gesundes Nierengewebe zu schädigen, darf nicht unterschätzt werden.

Durch die Zunahme von Nierenzellkarzinomen und Zysten sowie von operativen Eingriffen kommt es zu einem progredienten Verlust der Nierenfunktion. Neben der Hämo- oder Bauchfeldialyse (CAPD) kann auch die Nierentransplantation als Nierenersatzverfahren in Betracht gezogen werden [21].

Die Tumoren der Bauchspeicheldrüse wachsen langsam, sollten aber ab einer Grösse von  $\geq 3$  cm entfernt werden.

Phäochromozytome müssen chirurgisch entfernt werden. In erfahrenen Händen ist die retroperitoneoskopische oder laparoskopische

Adrenalektomie und bei bilateralen Tumoren die partielle Adrenalektomie die Therapie der Wahl. Die offene Chirurgie gilt jedoch weiterhin als Goldstandard. Der präoperativen Blutdruckeinstellung kommt eine zentrale Bedeutung zu, da im Rahmen der Operation Manipulationen an der Nebenniere eine Freisetzung von Katecholaminen in lebensgefährlich hohen Dosen auslösen kann. Sie erfolgt mit Phenoxybenzamin, einem nichtselektiven Alphablocker, beginnend mit täglichen Dosen von 10 mg während 7 bis 10 Tagen. Allerdings kann es aufgrund der präsymptomatischen Alpha-2-Hemmung durch Phenoxybenzamin zu einer verstärkten Noradrenalinfreisetzung mit Tachykardien kommen, was den Einsatz von Betablockern erforderlich macht. Zwingend ist eine präoperative Volumenangabe, um intraoperativen Blutdruckschwankungen vorzubeugen.

Mit den heutigen mikrochirurgischen Techniken lässt sich ein Tumor des endolymphatischen Sackes (ELST) vollständig entfernen, wobei das bestehende Hörvermögen erhalten bleibt und die Schwindelsymptomatik sich verbessert. Eine frühzeitige Resektion ist auch wichtig, um neurologischen Ausfällen vorzubeugen.

Die Zystenome des Nebenhodens oder des Ligamentum latum erfordern kaum chirurgische Massnahmen.

## Forschung

Das VHL-Gen wurde in der Evolution konserviert [22]. Sein Produkt dürfte eine Reihe wichtiger Funktionen haben. Besonderes Interesse gilt seiner Rolle bei der Beeinflussung hypoxieabhängiger Gene, indem es zum Abbau des HIF-1 $\alpha$  («hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ ») beiträgt. Bleibt HIF-1 $\alpha$  nach einem Sauerstoffmangel weiterhin aktiv, weil er durch das VHL-Protein nicht mehr abgebaut wird, dann «spriessen» die Blutkapillaren; Hämangioblastome entstehen. Die einzelnen Domänen des VHL-Proteins können mit anderen Eiweissen funktionelle Komplexe bilden. Diese Interaktionen werden unterschiedlich beeinträchtigt, je nachdem, wo die Mutation im Gen lokalisiert ist. Dadurch lässt sich die Entstehung von verschiedenen VHL-Erkrankungstypen erklären. Aus dem immer besseren Verständnis der Mechanismen, die zu VHL führen, werden sich zweifelsohne neue, innovative Möglichkeiten der Therapie ableiten lassen. Man sollte diesbezüglich bei Betroffenen jedoch nicht voreilig noch unerfüllbare Hoffnungen wecken.

## Psychische Belastung

VHL bedeutet eine lebenslange Herausforderung für die Betroffenen und ihre Angehörigen. Ängste zu erkranken oder auch Furcht vor opera-

tiven Eingriffen sind unweigerlich mit diesem Schicksal verbunden. Eine umfassende, einfühlsame ärztliche Betreuung muss daher angeboten werden.

Wegen der Seltenheit der VHL-Erkrankung und der Vielseitigkeit ihrer Symptome kann es für Betroffene schwierig sein, einen Arzt zu finden, der auf ihre Fragen und Bedürfnisse eingeht. Die Beurteilung des Angebotes von Präventions- und Therapiemassnahmen erfordert fächerübergreifende Weitsicht. Eine gut eingespielte Zusammenarbeit aller involvierten Spezialisten ist daher vordringlich. Zudem sollte für die Betroffenen ein eigentlicher Lotsendienst zwischen sämtlichen Anlaufstellen der verschiedenen Spezialdisziplinen eingerichtet werden.

Die VHL-Selbsthilfegruppe hat sich unter anderem zum Ziel gesetzt, den Patienten bei der Bewältigung ihrer psychischen und sozialen Probleme, die wegen der häufigen Kontrolluntersuchungen, den unerfüllten Hoffnungen, der finanziellen Belastungen, der Schwierigkeiten am Arbeitsplatz oder mit Versicherungen entstehen, zu helfen.

## VHL in der Schweiz

Im September 2004 wurde der Verein für von der Von-Hippel-Lindau-Erkrankung (VHL) betroffene Familien gegründet. Dieser steht in engem Kontakt zum Partnerverein in Deutschland und zur VHL Family Alliance in den USA. Der Verein

will die Lebenssituation der VHL-Betroffenen verbessern. Neben dem kontinuierlichen und eingehenden Erfahrungsaustausch ist die Verbesserung der Diagnostik und der medizinischen Betreuung von Personen mit der VHL-Erkrankung ein Hauptanliegen des Vereins. Einen weiteren Schwerpunkt bildet zudem die Hilfestellung bei der Bewältigung psychischer, sozialer und anderer Probleme. Der Verein fördert die Erforschung der der Krankheit zugrundeliegenden Mechanismen sowie die Entwicklung neuer Diagnose- und Therapiemöglichkeiten. Weitere wichtige Aufgaben sind die Zusammenarbeit mit Einrichtungen des Gesundheitswesens sowie die Öffentlichkeitsarbeit.

Dem Verein gehören zurzeit 40 Mitglieder an; davon sind 24 VHL-Betroffene. Unter ihnen sind junge Eltern, die 14 Kinder haben. Ihnen gilt besondere Fürsorge.

### Kontaktadressen:

Verein VHL-Schweiz  
Erika Trutmann  
Alte Kantonsstrasse 6  
CH-6440 Brunnen  
[info-ch@vhl-europa.org](mailto:info-ch@vhl-europa.org)  
[www.switzerland.vhl-europa.org](http://www.switzerland.vhl-europa.org)

VHL Family Alliance  
171 Clinton Avenue  
Brookline, MA 02455  
USA  
Tel. +1-800-767-4VHL; +1-617-277-5667  
[info@vhl.org](mailto:info@vhl.org)  
[www.vhl.org](http://www.vhl.org)

## Literatur

- 1 Maher ER, Iselius L, Yates JR, Littler M, Benjamin C, et al. Von Hippel-Lindau-disease. A genetic study. *J Med Genet* 1991;28:443–7.
- 2 Richard S, Campello C, taillandier L, Parker F, Resche F. Haemangioblastoma of the central nervous system in von Hippel-Lindau disease. French VHL Study Group. *J Intern Med* 1998;243:547–53.
- 3 Webster AR, Maher ER, Moore AT. Clinical characteristics of ocular angiomas in von Hippel-Lindau disease and correlation with germline mutation. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:371–8.
- 4 Giannini C, Scheithauer BW, Hellbusch LC, Rasmussen AG, Fox MW, et al. Peripheral nerve hemangioblastoma. *Mod Pathol* 1998;11:999–1004.
- 5 Joerger M, Koeberle D, Neumann HP, Gillessen S. Von Hippel-Lindau disease – a rare disease important to recognize. *Onkologie* 2005;28:159–63.
- 6 Schimke RN, Collins DL, Rothberg PG. Functioning carotid paraganglioma in the von Hippel-Lindau syndrome. *Am J Med Genet* 1998;80:533–34.
- 7 Marcos HB, Libutti SK, Alexander HR, Lubensky IA, Bartlett DL, 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.
- 8 Choo D, Shotland L, Mastroianni M, Glenn G, van Waes C, et al. Endolymphatic sacs tumors in von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 2004;100:480–7.
- 9 Korn WT, Schatzki SC, DiSciullo AJ, Scully RE. Papillary cystadenoma of the broad ligament in von Hippel-Lindau disease. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:596–8.
- 10 Richards FM, Webster AR, McMahon R, Woodward ER, Rose S, et al. Molecular genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *J Intern Med* 1998;243:527–33.
- 11 Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, et al. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002;346:1459–66.
- 12 Maher ER, Eng C. The pressure rises: update on the genetics of pheochromocytoma. *Hum Mol Genet* 2002;11: 2347–54.
- 13 Beroud C, Joly D, Gallou C, Staroz F, Orfanelli MT, Junien C. Software and database for the analysis of mutations in the VHL gene. *Nucleic Acids Res* 1998;26:256–8.
- 14 Brauch H, Glavc D, Neumann HPH. Germline mutations in the VHL tumor suppressor gene in patients with von Hippel-Lindau disease: Correlation with phenotypes and presymptomatic diagnosis. In: Müller HJ, Scott RJ, Weber W, eds. *Hereditary Cancer*. Basel: Karger; 1996, p. 122–5.
- 15 Ritter MM, Frilling A, Crossey PA, Hoppner W, Maher ER, et al. Isolated familial pheochromocytoma as a variant of von Hippel-Lindau disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1035–7.
- 16 Cybulski C, Krzystolik K, Murgia A, Gorski B, Debnik T, 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.
- 17 Maranchie JK, Afonso A, Albert PS, Kalyandrug S, Phillips JL, 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.
- 18 Duffy BG, Choyke PL, Glenn G, Grubb RL, Venzon D, et al. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with Hippel-Lindau disease. *J Urol* 2004;172: 63–5.

## Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Hansjakob Müller  
Abteilung Medizinische Genetik  
UKBB/DKBW  
Römergasse 8  
CH-4005 Basel  
[hansjakob.mueller@unibas.ch](mailto:hansjakob.mueller@unibas.ch)

- 19 Neumann, HPH, Bender BU, Berger DP, Laubenberger J, Schultze Seemann W, et al. Prevalence, morphology and biology of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease compared to sporadic renal cell carcinoma. *J Urol* 1998;160:1248–54.
- 20 Gill IS, Remer EM, Hasan WA, Strzempkowski B, Spaliviero M, et al. Renal cryoablation: outcome at 3 years. *J Urol* 2005;173:1903–7.
- 21 Goldfarb DA, Neumann HP, Penn I, Novick AC. Results of renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. *Transplantation* 1997;64:1726–9.
- 22 Kaelin WG Jr. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer* 2002;2:673–82.
- 23 Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, Walther MM, Goldstein DS, Keiser HR. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *NEJM* 1999;340:1872–9.
- 24 Weise M, Merke DP, Pacak K, Walther MM, Eisenhofer G. Utility of plasma free metanephrines for detecting childhood pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1955–60.
- 25 Neumann HP. Die von Hippel-Lindau Erkrankung. Leitfaden für Patienten und Ärzte. Verein für von der von Hippel-Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V. 2002.