

Eine interdisziplinäre Herausforderung

Management der Von Hippel-Lindau Erkrankung

Die Von-Hippel-Lindau-Erkrankung (VHL) ist eine seltene, autosomal-dominant vererbte und in ihrer Ausprägung heterogene Erkrankung. Im Vordergrund der Patientenbetreuung steht ein interdisziplinäres Management mit frühzeitiger Diagnostik und Beratung von Mutationsträgern, um die erhebliche Krankheits-assoziierte Morbidität und letztendlich auch Mortalität durch adäquate Vorsorgeprogramme und gezielte Interventionen zu reduzieren.



Dr. med. Sabine Schmid
St. Gallen



Dr. med. Thomas Hundsberger
St. Gallen



Prof. Dr. med. Silke Gillissen
St. Gallen

La maladie de Von Hippel-Lindau (VHL) est une maladie rare, autosomique dominante et hétérogène dans son expression de la maladie. À l'avant-garde des soins des patients est une prise en charge interdisciplinaire avec un diagnostic précoce et des conseils aux porteurs de la mutation afin de réduire la morbidité considérable et en fin de compte la mortalité associées à la maladie par des programmes de prévention adéquates et des interventions ciblées.

Die VHL-Erkrankung ist eine seltene monogenetische Erkrankung, die durch verschiedene benigne und maligne Tumorentitäten charakterisiert ist (1). Sie wird durch Mutationen im VHL-Gen hervorgerufen und folgt dem autosomal-dominanten Erbgang. Nahezu alle AnlageträgerInnen entwickeln bis zum 65. Lebensjahr VHL-assoziierte Symptome. Die Prävalenz der Erkrankung wird auf 1:36 000 geschätzt. Das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt 26 Jahre, wobei, wie bei anderen seltenen Erkrankungen, eine lange Latenz von den ersten Symptomen bis zur Diagnosestellung charakteristisch ist (2). Die durchschnittliche Lebenserwartung vor Einführung standardisierter Screening-Programme betrug 40–50 Jahre. Die Haupttodesursachen sind Komplikationen im Zusammenhang mit Nierenzellkarzinomen und ZNS-Hämangioblastomen.

Die VHL-Erkrankung ist gekennzeichnet durch die sequentielle Entstehung von Tumoren in verschiedenen Organen. Das Spektrum in Bezug auf den Ort der Tumorerstmanifestation und hinsichtlich deren Ausprägung ist heterogen. Die Seltenheit der Erkrankung bedingt, dass Indexerkrankungen wie die Kombination von retinalen kapillären Hämangioblastomen und ZNS-Hämangioblastomen sowie das frühzeitige Auftreten von uni- oder bilateralen Nierenzellkarzinomen teilweise noch vor dem 40. Lebensjahr

fälschlicherweise nicht mit der VHL-Erkrankung in Beziehung gesetzt werden. Dies kann zu ungerechtfertigten operativen Eingriffen (z.B. Nephrektomie) mit schwerwiegenden Konsequenzen für den weiteren Krankheitsverlauf (Dialysebedürftigkeit bei Auftreten von kontralateralen Nierenzellkarzinomen) führen. Ferner vergrbt man sich damit Vorteile einer frühzeitig einsetzenden, gezielten medizinischen Vorsorge von Patienten und anderen betroffenen Familienangehörigen, sowie die Option zu einer genetischen Beratung und Diagnostik. Nachfolgend geben wir einen Überblick über den Symptomenkomplex der Erkrankung mit besonderem Fokus auf die drei wichtigsten Tumorentitäten, die zugrundeliegende Molekulargenetik sowie die aktuell empfohlenen Screening-Programme.

Molekulargenetik

Das VHL-Gen ist ein Tumorsuppressorgen, welches auf dem Chromosom 3p25 lokalisiert ist. Es besteht aus 3 Exons, welche für zwei Isoformen des VHL-Proteins kodieren (3). Bei der VHL-Erkrankung geht man von Alfred Knudsons „Two-Hit-Hypothese“ aus (Berger et al, 2011). Autosomal-dominant wird eine Keimzellmutation vererbt, welche ein Allel des VHL-Gens in allen Zellen inaktiviert. Damit eine Zelle entartet, muss auch das zweite, nicht-mutierte Allel seine Funktion/Expression verlieren. Dies geschieht durch verschiedene Mechanismen wie somatische Mutationen und grosse genomische Deletionen. Die zweite inaktivierende Mutation erfolgt zufällig und ist somit nicht vorauszusagen. Dies ist der wesentliche Grund für die heterogene klinische Präsentation des Krankheitsbildes in Hinblick auf Alter, Lokalisation sowie Ausprägung der Tumormanifestationen.

20% aller VHL-Patienten erwerben eine de novo Keimbahnmutation und weisen somit keine VHL-typische Familienanamnese auf (1). Diese Konstellation wirkt sich negativ auf den Verlauf aus, da familiäre Screening-Untersuchungen nicht durchgeführt werden

können und die Erkrankung meist spät diagnostiziert wird. Eine somatische Inaktivierung von VHL-Allelen wird übrigens auch bei sporadischen Nierenzellkarzinomen häufig beobachtet (4).

Das durch das VHL-Gen kodierte Protein (pVHL) fungiert als Substrat-erkennende Untereinheit des Ubiquitin-Ligase-Komplexes, welcher die Degradation von Zielmolekülen in den Proteasomen katalysiert und somit deren Konzentration in der Zelle reguliert [3].

Dieser Komplex reguliert unter anderem den Abbau des „hypoxia inducible factor“ (HIF-1), welcher als Transkriptionsfaktor für diverse Gene wie den „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) und den „platelet derived growth factor“ (PDGF) fungiert. Diese regulieren über verschiedene Mechanismen, insbesondere die Neoangiogenese, den Sauerstoffgehalt der Zelle. Durch eine inaktivierende Mutation beider VHL-Gene entfällt der Abbau von HIF-1, was zu einer Deregulation der oben genannten Gene führt, vergleichbar der physiologischen Situation bei Hypoxie (6). Obwohl die genauen Mechanismen der Tumorgenese der VHL-Erkrankung noch nicht vollständig verstanden sind, wird angenommen, dass die kombinierten stimulierenden Effekte von diversen Wachstumsfaktoren zu einem unkontrollierten Wachstumsstimulus und schlussendlich zur Onkogenese führen.

Klinische Präsentation

Die VHL-Erkrankung wird als eine klinische Spektrum-Erkrankung mit unterschiedlicher Alters- und Organmanifestation aufgefasst. Der Symptomen-Komplex der VHL-Erkrankung umfasst mehrere benigne und maligne Tumorentitäten und ist daher als Multisystemerkrankung zu definieren (Tab. 1).

Im Unterschied zu sporadisch entstehenden Tumoren manifestieren sich maligne und benigne Neubildungen der VHL-Erkrankung im Allgemeinen in einem früheren Lebensalter, nicht selten sogar bereits im Kindes- und Jugendalter, und häufig in multipler Ausprägung (Nierenzellkarzinome, Zysten viszeraler Organe, retinale kapilläre Hämangioblastome). Ferner kommen ungewöhnliche Lokalisationen wie die supratentorielle Lage von ZNS-Hämangioblastomen häufiger vor (5). Die Diagnose einer VHL-Erkrankung kann unter Berücksichtigung folgender Kriterien klinisch gestellt werden:

- 1) Vorliegen einer VHL-typischen Familienanamnese und einer oder mehrerer, für die VHL-Erkrankung typischen Krankheitsmanifestationen
- 2) Bei unauffälliger Familienanamnese Vorliegen von zwei oder mehr VHL-assoziierten Krankheitsmanifestationen

Falls nur eine typische Krankheitsmanifestation vorliegt, kann die Diagnose mittels Genanalyse auch bei nicht sicher erfüllten klinischen Kriterien gestellt werden. Grundsätzlich sollte aber bei allen formal sporadischen Hämangioblastomen, Phäochromozytomen und Endolymphatischen Sack-Tumoren sowie bei Nierenzellkarzinomen in jungem Alter (<40 Jahre) oder bei bilateralem/multiplen Auftreten an eine zugrundeliegende VHL-Erkrankung gedacht und nach entsprechender genetischer Beratung eine genetische Analyse angeboten werden (1, 6).

Einteilung

Genotyp-Phänotyp-Korrelationen deuten darauf hin, dass das Auftreten von Phäochromozytomen und Nierenzellkarzinomen mit der Art und Auswirkung der VHL-Mutation auf die Proteinbiosynthese zusammenhängt. Abhängig vom Auftreten von Phäochromozytomen werden grundsätzlich der Typ 1 und Typ 2 unterschieden.

TAB. 1 Organmanifestationen der VHL-Erkrankung	
Organ	Benigne und maligne Neubildungen
ZNS	Hämangioblastome
Auge	X Retinale kapilläre Hämangioblastome
Felsenbein	Endolymphatische Sack Tumore (ELST)
Pankreas	Pankreaszysten, neuroendokrine Tumoren
Niere	Hellzellige Nierenzellkarzinome, Nierenzysten
Nebenniere	Phäochromozytome
Nebenhoden und breites Ligament	Zystadenome

TAB. 2 Subtypen der VHL-Erkrankung			
Tumortyp	Hämangioblastome	Nierenzellkarzinome	Phäochromozytome
Typ 1	+	+	-
Typ 2A	+	-	+
Typ 2B	+	+	+
Typ 2C	-	-	+

TAB. 3 Vorsorgeuntersuchungen im Kindesalter bei bekannter VHL-Mutation	
Untersuchungen	Alter
Otologische Beurteilung mit Tonaudiometrie	Ab dem 6ten Lebensjahr
Ophthalmologische Untersuchung inkl. Fundoskopie	ab dem 6. Lebensjahr, bei Bedarf früher
Sonographie Abdomen	ab dem 6. Lebensjahr, bei Bedarf früher
Cranio-spinales MRI	ab dem 10.-12. Lebensjahr, bei Bedarf früher
Metanephrine im Plasma und Urin	ab dem 6-10. Lebensjahr, bei VHL Typ 2 oder familiär hoher Penetranz von Phäochromozytomen früher
CT/MRI Abdomen	bei unklaren Beschwerden und/oder unklarem Ultraschallbefund

Die Typ 2-Kategorie wird nach dem zusätzlichen Auftreten von Nierenzellkarzinomen noch in 3 Subtypen eingeteilt (Tab. 2) (1).

Dem Typ 1 scheinen vor allem "Non-sense"- und "Frameshift"-Mutationen zugrunde zu liegen, welche zu einer Verkürzung des pVHL führen oder dessen korrekte Faltung verhindern. Für die Ausbildung des Typ 2 zeichnen hingegen eher Missense-Mutationen verantwortlich, die zum Austausch einer einzelnen Aminosäure (gehäuft im Bereich des Codon 167) führen (1).

Hämangioblastome

Hämangioblastome sind die häufigsten mit der VHL-Erkrankung assoziierten Tumore und betreffen 60-80% aller Patienten (5). Sie kommen sowohl im ZNS, in Nervenwurzeln, peripheren Nerven und in der Retina (dort werden sie als retinale kapilläre Hämangioblastome bezeichnet) vor. Die Entdeckung eines assoziierten Auftretens durch den Augenarzt von Hippel und den Pathologen Lindau gab der Erkrankung ihren Namen (1).

Hämangioblastome sind gut abgrenzbare, meist sehr gefäßreiche gutartige Tumoren ohne lokal infiltratives Wachstum und ohne Metastasierungspotential. Histologisch bestehen sie aus Stromazellen (als eigentliche neoplastische Komponente), welche die Ausbildung

eines feinen Kapillarennetzwerkes induzieren. Am häufigsten findet man sie im Bereich des Cerebellums, des Hirnstammes und des Rückenmarkes, sehr selten auch supratentoriell. Im Gegensatz zu sporadischen Hämangioblastomen finden sich oft multiple Tumoren, was pathognomonisch für die VHL-Erkrankung ist (1,6). Retinale und ZNS-Hämangioblastome unterscheiden sich histologisch nicht.

Eine wichtige und potentiell schon im frühen Kindesalter mit erheblicher Morbidität verbundene Tumorentität stellen die retinalen kapillären Hämangioblastome dar, welche durch Exsudation oder durch Traktionseffekte zur Erblindung führen können. Dies kann durch frühzeitige Diagnose und anschließende Lasertherapie oder Kryokoagulation aber meist verhindert werden (7). Aus diesem Grunde sind frühzeitige ophthalmologische Screening-Untersuchungen bereits im Kindesalter sehr wichtig (Tab. 3).

In etwa 40% der Fälle stellen ZNS-Hämangioblastome die zur Diagnosestellung führende Erstmanifestation der Erkrankung dar. Das mediane Alter bei Präsentation liegt bei 29 Jahren.

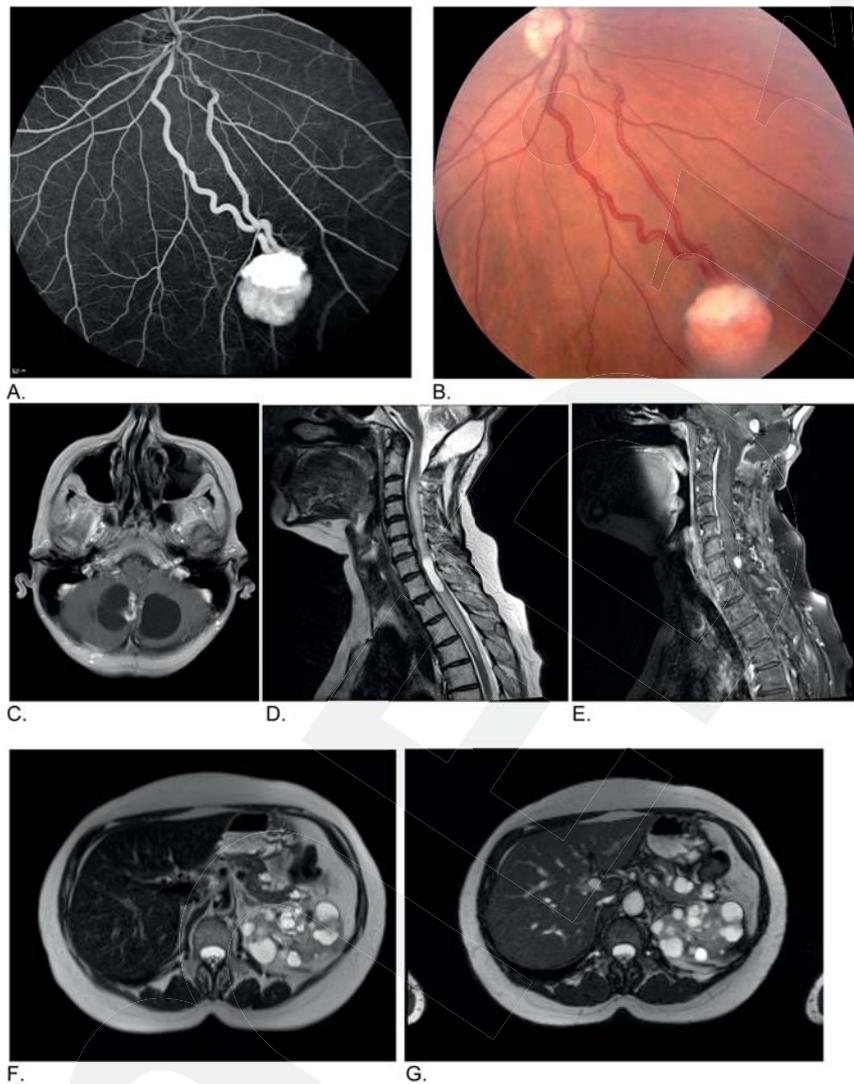


Abb. 1: A/B: Fluoreszenzangiographie und fundoskopisches Farbbild eines kapillären Hämangioblastoms der Retina. C.: T1-Gd gewichtete MR-Tomographie des Cerebellums mit bilateralen zystischen Hämangioblastomen. D.: T2-gewichtetes spinales MRT mit zystischem Hämangioblastom des cervikalen Myeloms. E.: T1-Gd gewichtetes spinales MRT mit Darstellung des Kontrastmittel-aufnehmenden Hämangioblastoms (gleicher Patient wie Abbildung d). F/G: MRT des Abdomens (T1-Gd) mit Darstellung multipler Zysten und multitypen Nierenzellkarzinomen

Screening-Untersuchungen zur frühzeitigen Entdeckung neuer und Verlaufsbeurteilung vorbestehender Hämangioblastome sind auch bei singulären Tumoren insbesondere bei Patienten unter 50 Jahren sinnvoll. In einer Kohorte von 188 Patienten mit vermeintlich solitärem Hämangioblastom ohne positive Familienanamnese konnten in ca. 5% der Fälle VHL-Keimbahnmutationen nachgewiesen werden (8).

Meist zeigt sich ein langsames Tumorwachstum, wobei die Dynamik variieren kann. Symptomatisch werden sie in Abhängigkeit ihrer Lage durch Kompression benachbarter Strukturen oder durch Komplikationen wie Zystenformation und Einblutungen. Aufgrund der Multiplizität der Hämangioblastome muss ein neurochirurgischer Eingriff sorgfältig abgewogen werden. Hier ist es besonders wichtig neben dem alleinigen bildgebenden MRT-Befund auch eine klinisch-neurologische (Verlaufs-) Untersuchung als Grundlage für einen operativen Eingriff heranzuziehen. Grundsätzlich wird ein zurückhaltendes Vorgehen mit regelmässigen bildgebenden Verlaufskontrollen

favorisiert, um die Therapie-assoziierte Morbidität so gering wie möglich zu halten. Sobald eine Läsion jedoch symptomatisch wird oder in der Bildung eine akzelerierte Dynamik aufweist, sollte therapeutisch entschieden eingegriffen werden, da sich bereits eingetretene neurologische Ausfälle insbesondere bei spinalen Läsionen meist nicht oder unvollständig zurückbilden. Neurochirurgische Verfahren stellen die primäre Therapieoption dar. Radiotherapie und stereotaktische Radiochirurgie gelten als Reserveverfahren bei chirurgisch schlecht zu erreichenden Hämangioblastomen, sofern diese keinen relevanten zystischen Anteil haben (9,10). Eine effektive systemische Therapie ist bislang noch nicht etabliert, insbesondere konnte eine kleine Studie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib kein Ansprechen der Hämangioblastome demonstrieren (11). Allerdings gibt es einen Fallbericht mit Ansprechen auf Pazopanib (12).

Nierenzellkarzinome

Nierenzellkarzinome (renal cell carcinoma, RCC) stellen die häufigste maligne Tumorentität bei der VHL-Erkrankung und somit eine wichtige Todesursache dar und treten bei ca. 2/3 der Patienten mit einem medianen Alter bei Diagnosestellung von 44 Jahren auf (1). Histologisch findet sich fast immer ein klarzelliger Typ.

Wie auch bei den ZNS-Hämangioblastomen treten im Gegensatz zu den sporadischen RCCs meist multitype und bilaterale Tumoren auf. In einer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass bei einigen Patienten bis zu 600 mikroskopische Tumoren und 1100 mikroskopische klarzellige Zysten als Anlage vorhanden sein können (13). Der primäre Therapieansatz ist auch hier chirurgisch. Aufgrund der wiederholt nötigen Interventionen wird eine Nephron-sparende Strategie gewählt, um so viel Nierenparenchym wie möglich zu erhalten.

Neben chirurgischen Techniken mit minimalem Resektionsrand und möglichst ohne

Organischämie können auch fokale Therapien (z.B. Radiofrequenz-ablation und Kryoablation) oder eine Kombinationstherapie zum Einsatz kommen, um eine Nephrektomie hinauszuzögern.

Als Operationsindikation gelten Läsionen ≥ 3 cm, da gezeigt werden konnte, dass sich das Metastasierungspotential korrelierend zur Tumorgrosse verhält (14, 15). Um den optimalen Interventionszeitpunkt zu bestimmen, sind regelmässige Screening-Untersuchungen notwendig.

Bezüglich Systemtherapien gibt es, korrelierend zum sporadischen RCC, erste Studien, welche eine Wirksamkeit für den Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren zeigen (11).

Bei wiederholten Eingriffen kann es trotz Nephron-sparenden Verfahren im Verlauf zu einem relevanten Verlust der Nierenfunktion kommen, der allenfalls ein Nierenersatzverfahren oder eine Transplantation notwendig macht. Eine ungenügend eingestellte Hypertonie (DD altersbedingt, nach Reduktion der Nephronmasse, bei Phäochromozytom, unter Therapie mit VEGF-Inhibitoren) kann zum raschen Verlust der Nierenfunktion führen. Inwieweit die notwendige Immunsuppression nach erfolgter Nierentransplantation das Risiko für ein Tumorrezidiv beeinflusst, ist noch nicht vollständig geklärt. Das Nierenzellkarzinom ist jedoch kein Tumor, der klassischerweise unter Immunsuppression gehäuft auftritt. In einer Studie mit 32 VHL-Patienten konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe kein Unterschied in Hinblick auf Transplant- und Patientenüberleben sowie Nierenfunktion dokumentiert werden (16).

Ähnlich wie in nicht VHL-Situationen wird in der Regel eine Karenzfrist zwischen Tumorentfernung und Transplantation angestrebt, um zu vermeiden, dass der Einsatz der Immunsuppression in einer sekundär metastasierten Situation oder bei einem lokoregionären Rezidiv stattfindet. Da aber bei VHL-Patienten multiple Tumoren die Regel sind und diese möglichst knapp, also erst bei einer Tumorgrosse, die das metastasierende Potential erreicht hat, operiert werden, kann die Festlegung dieser Karenzzeit problematisch sein. Nach einer Transplantation kann eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie auf eine mTOR-Inhibitor basierte Therapie erwogen werden. Damit wird eine antiproliferative, anti-angiogenetische und anti-tumorale Wirkung erzielt.

Phäochromozytome

Phäochromozytome können im Kontext einer VHL-Erkrankung, aber auch im Rahmen einiger anderer hereditärer Syndrome wie zum Beispiel MEN Typ 2 und Mutationen im SDH-Gen auftreten. Zum aktuellen Zeitpunkt sind circa 25% aller Phäochromozytome durch eine bekannte Gen-Mutation bedingt und somit hereditären Ursprungs. Neumann et al. konnten zeigen, dass in ca. 11% der an sich sporadischen Fälle eine VHL-Keimbahnmutation vorliegt. Bei Patienten mit neu-diagnostiziertem Phäochromozytom sollte deshalb – je nach gewissen klinischen und bildgebenden Kriterien – eine molekulargenetische Abklärung erwogen werden (17). 10% aller Phäochromozytome bei einer VHL-Erkrankung sind bilateral, ca. 10% davon sind maligne.

Die Diagnosestellung erfolgt mittels Bestimmung der freien Metanephriene im Plasma oder der Katecholamine im 24h- Urin. Nach biochemischer Diagnosestellung werden folgende bildgebende Verfahren angewendet: CT, MRI, und ergänzend MIBG-Szintigraphie oder F-DOPA-PET.

Bei Patienten mit bekannter VHL-Erkrankung können Phäochromozytome bereits in jungem Alter auftreten und lange asymp-

TAB. 4	Jährliche Vorsorgeuntersuchungen bei Erwachsenen mit VHL-Erkrankung
	Neurologische Beurteilung
	Otologische Beurteilung mit Tonaudiometrie bei Baseline und anschliessend nach Klinik
	Nephrologische Beurteilung (bei Nierenbeteiligung)
	Endokrinologische Beurteilung
	Ophthalmologische Untersuchung inkl. Fundoskopie
	Kernspintomographie des Abdomens
	Kernspintomographie des Schädels und der Wirbelsäule

tomatisch bleiben, weshalb ein Screening bereits ab dem sechsten Lebensjahr empfohlen wird.

Die Therapie der Wahl ist die chirurgische Entfernung mittels laparoskopischer Resektion des Tumors. Entweder erfolgt eine Adrenalektomie oder bei bilateralen adrenalen Phäochromozytomen eine partielle Adrenalektomie, um die Nebennierenrindenfunktion zu erhalten.

Aufgrund der perioperativen Gefahr einer exzessiven Katecholaminfreisetzung mit hypertensiven Krisen ist eine pharmakologische präoperative Vorbereitung mit einer alpha-Blockade (typischerweise mit Phenoxybenzamin) sowie ausreichender Volumengabe zur Verhinderung von intraoperativen Blutdruckschwankungen erforderlich. Die Gefahr eines asymptomatischen, nicht diagnostizierten Phäochromozytoms muss aus diesen Gründen bei allen VHL-Patienten vor jeglichen geplanten operativen Eingriffen bedacht und ausgeschlossen werden.

Aufgrund des erhöhten Rezidiv-Risikos sollten sämtliche erfolgreich operierte Patienten mit Phäochromozytom/Paragangliom regelmässig und langfristig nachkontrolliert werden. Patienten mit VHL-Erkrankungen werden gemäss den aktuellen Richtlinien jährlich auf das Vorliegen eines Phäochromozytoms untersucht (1).

Weitere Organmanifestation

Neben den ausführlicher beschriebenen führen auch andere, seltener Tumorentitäten zu einer relevanten Morbidität. Hier besonders zu erwähnen ist das Risiko eines uni- oder bilateralen Hörverlustes, von Tinnitus und Schwindelbeschwerden bedingt durch Tumore des Felsenbeines ausgehend vom endolymphatischen Gang oder Sack, den sogenannten Endolymphatischen Sack-Tumoren (ELST). Diese können auch die Erstmanifestation einer VHL-Erkrankung darstellen. Die vestibulokochleären Symptome sind dabei unabhängig von der Tumorgrosse und können auch der morphologischen Detektion des Tumors im MRI vorausgehen.

Des Weiteren gehören Pankreaszysten und neuroendokrine Tumore mit Metastasierungspotential zum Symptomenkomplex, welche für die Betroffenen eine erhebliche Morbidität bedeuten können. Ebenso besteht die Gefahr von Infertilität bei bilateralem Auftreten von Zystadenomen des Nebenhodens.

Interdisziplinäres Management und genetische Beratung

Die VHL-Erkrankung ist eine komplexe Multisystemerkrankung und erfordert somit sowohl in der Diagnostik/Prävention als auch der Therapie ein gut koordiniertes Netzwerk von verschiedenen medizinischen Spezialisten. Da eine frühe Diagnose bei allen VHL-

Tumorentitäten eine verbesserte Prognose hinsichtlich Morbidität als auch Mortalität mit sich bringt, sollten alle VHL-Patienten schon in der Kindheit in ein engmaschiges Screening-Programm eingebunden werden (Tab. 3). Ferner kommt der genetischen Beratung von Patienten und potentiellen Anlageträgern grosse Bedeutung zu. Die Beratung sollte zwingend von einem Spezialisten durchgeführt werden und muss immer vor einer genetischen Testung erfolgen. Einige VHL-assoziierte Malignome können sich bereits im Kindes-/Jugendalter manifestieren, so dass bei Nachweis einer Keimbahnmutation ein entsprechendes Screening etabliert werden kann (<http://vhl.org>). Ein standardisiertes Screening-Programm umfasst neben einer detaillierten Anamnese in Abhängigkeit des Alters verschiedenste Untersuchungen (Tab. 3 und 4).

Über die somatischen Aspekte hinaus ist auch die psychische Belastung der betroffenen Menschen durch diese chronische, in ihrem Verlauf schwer einzuschätzende Erkrankung enorm. Dem ist durch individuell angepasste Unterstützungsangebote zu jedem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf Rechnung zu tragen. Wertvoll sind zudem auch durch den Arzt oder Sozialdienst vermittelte Informationen über die Möglichkeit einer IV-Anmeldung (Geburtsgebrechen) sowie Beratungen im Hinblick auf das Verhalten gegenüber dem Arbeitgeber und Versicherungen.

Als wichtiger Kooperationspartner wurde im September 2004 der Verein für VHL-Erkrankung von betroffenen Familien gegründet. Dieser steht den Patienten auf vielen Ebenen beratend zur Seite.

Dr. med. Sabine Schmid
Prof. Dr. med. Silke Gillessen
Dr. med. Thomas Hundsberger

Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Kantonsspital
 Rorschacherstr. 95, 9007 St. Gallen
 sabine.schmid@kssg.ch

unter Mitarbeit von:

Dr. med. Isabelle Binet, Prof. Dr. med. Michael Brändle,
Dr. med. Daniel Engeler, Dr. med. Ilze Haueter,
Prof. Dr. med. Gerhard Hildebrandt,
Dr. med. Ina Krull, Dr. med. Karin van Leyen,
Dr. med. Christian Rothermundt,
Prof. Dr. med. Sandro Stöckli,
Dr. med. Johannes Weber
 Kantonsspital St. Gallen

Dr. med. Jeannette Greiner, Ostschweizer Kinderspital
Dr. med. Patrick Kloos, Tagesklinik WIl

Prof. Dr. med. Karl Heinemann, Universitätsspital Basel

Die Autoren danken Frau E. Trutmann und Frau R. Eberhard für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Take-Home Message

- ◆ Die VHL-Erkrankung kann sich durch viele verschiedene Tumorentitäten manifestieren, welche alle auch sporadisch auftreten können. Die Kenntnis der Erkrankung und somit eine frühzeitige Diagnose kann sowohl die Therapie- als auch die Krankheitsassoziierte Morbidität deutlich reduzieren
- ◆ Eine interdisziplinäre Betreuung ist Voraussetzung, um die notwendigen Vorsorgeuntersuchungen und Interventionen sinnvoll und effektiv zu koordinieren
- ◆ Eine genetische Beratung von Mutationsträgern sollte frühzeitig eingeleitet werden
- ◆ Neben den somatischen Aspekten sollte auch den psychischen und sozialen Belastungen in der Betreuung Rechnung getragen werden

Message à retenir

- ◆ La maladie de VHL peut se manifester par de nombreuses entités tumorales, tout ce qui peut également survenir de façon sporadique. La connaissance de la maladie et donc le diagnostic précoce peut réduire considérablement à la fois le traitement et la maladie de la morbidité associée
- ◆ Un soin multidisciplinaire est une condition sine qua non afin de coordonner le dépistage et les interventions nécessaires de façon utile et efficace
- ◆ Le conseil génétique des porteurs de la mutation doit être initié tôt
- ◆ En plus des aspects somatiques aussi le stress psychologique et social doivent être dans la prise en charge doit tenir compte

Literatur:

1. Maher ER, Neumann, Richard (2011) von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 19: 617-623
2. Glasker S (2005) Central nervous system manifestations in VHL: genetics, pathology and clinical phenotypic features. *Fam Cancer* 4: 37-42
3. Bader HL, Hsu (2012) Systemic VHL gene functions and the VHL disease. *FEBS Lett* 586: 1562-1569
4. Kim WY, Kaelin (2004) Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol* 22: 4991-5004
5. Butman JA, Linehan, Lonser (2008) Neurologic manifestations of von Hippel-Lindau disease. *JAMA* 300: 1334-1342
6. Lonser RR, Glenn, Walther, Chew, Libutti, Linehan, Oldfield (2003) von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 361: 2059-2067
7. Webster AR, Maher, Moore (1999) Clinical characteristics of ocular angiomas in von Hippel-Lindau disease and correlation with germline mutation. *Arch Ophthalmol* 117: 371-378
8. Woodward ER, Wall, Forsyth, Macdonald, Maher (2007) VHL mutation analysis in patients with isolated central nervous system haemangioblastoma. *Brain* 130: 836-842
9. Asthagiri AR, Mehta, Zach, Li, Butman, Camphausen, Lonser (2010) Prospective evaluation of radiosurgery for hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Neuro Oncol* 12: 80-86
10. Simone CB, Lonser, Ondos, Oldfield, Camphausen, Simone (2011) Infratentorial craniospinal irradiation for von Hippel-Lindau: a retrospective study supporting a new treatment for patients with CNS hemangioblastomas. *Neuro Oncol* 13: 1030-1036
11. Jonasch E, McCutcheon, Waguespack, Wen, Davis, Smith, Tannir, Gombos, Fuller, Matin (2011) Pilot trial of sunitinib therapy in patients with von Hippel-Lindau disease. *Annals of Oncology* 22: 2661-2666
12. Kim BY, Jonasch, McCutcheon (2012) Pazopanib therapy for cerebellar hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease: case report 3. *Target Oncol* 7: 145-149
13. Walther MM, Lubensky, Venzon, Zbar, Linehan (1995) Prevalence of microscopic lesions in grossly normal renal parenchyma from patients with von Hippel-Lindau disease, sporadic renal cell carcinoma and no renal disease: clinical implications. *J Urol* 154: 2010-2014
14. Walther MM, Choyke, Glenn, Lyne, Rayford, Venzon, Linehan (1999) Renal cancer in families with hereditary renal cancer: prospective analysis of a tumor size threshold for renal parenchymal sparing surgery. *J Urol* 161: 1475-1479
15. Duffey BG, Choyke, Glenn, Grubb, Venzon, Linehan, Walther (2004) The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 172: 63-65
16. Goldfarb DA, Neumann, Penn, Novick (1997) Results of renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. *Transplantation* 64: 1726-1729
17. Neumann HP, Bausch, McWhinney, Bender, Gimm, Franke, Schipper, Klisch, Althoefer, Zerres, Januszewicz, Eng, Smith, Munk, Manz, Glaesker, Apel, Treier, Reineke, Walz, Hoang-Vu, Brauckhoff, Klein-Franke, Klose, Schmidt, Maier-Woelfle, Peczkowska, Szmigielski, Eng (2002) Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 346: 1459-1466