

De ziekte van Von Hippel-Lindau

Von Hippel-Lindau disease

Auteurs F.J. Hes, J.W.M. Höppener, R.B. van der Luijt en C.J.M. Lips

Trefwoorden genetica, Von Hippel-Lindau, VHL

Key words Von Hippel-Lindau, VHL, genetics

Samenvatting

De ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL) is een erfelijk tumorsyndroom dat wordt gekenmerkt door vaatrijke gezwellen in cerebellum, myelum, retinae, nieren, bijniere en pancreas. De meeste VHL-patiënten overlijden aan de gevolgen van een cerebellair hemangioblastoom of niercelcarcinoom. Het VHL-gen is een tumorsuppressorgen dat via regulatie van een 'hypoxia-inducible factor' (HIF)-1 α betrokken is bij angiogenese. Kiembaanmutaties in het VHL-gen predisponeren dragers voor het ontwikkelen van de ziekte. Door moleculair genetisch onderzoek van het VHL-gen kan bij vrijwel alle VHL-families de diagnose worden bevestigd en is presymptomatisch onderzoek mogelijk. Bij iedere patiënt met (verdenking op) VHL is erfelijkheidsadvisering geïndiceerd.

(Ned Tijdschr Oncol 2005;2:83-90)

Summary

A germline mutation in the Von-Hippel Lindau (VHL) gene predisposes carriers to development of predominantly abundant vascularized tumors in retina, cerebellum, spine, kidney, adrenal gland and pancreas. Most VHL patients die from the consequences of cerebellar hemangioblastoma or renal cell carcinoma.

The VHL gene is a tumor suppressor gene and is involved in angiogenesis by regulation of the activity of hypoxia-inducible factor 1- α (HIF1- α). Diagnosis of VHL can be confirmed by molecular genetic analysis of the VHL gene and is informative in virtually all VHL families. A patient with (suspicion for) VHL is an indication for genetic counselling.

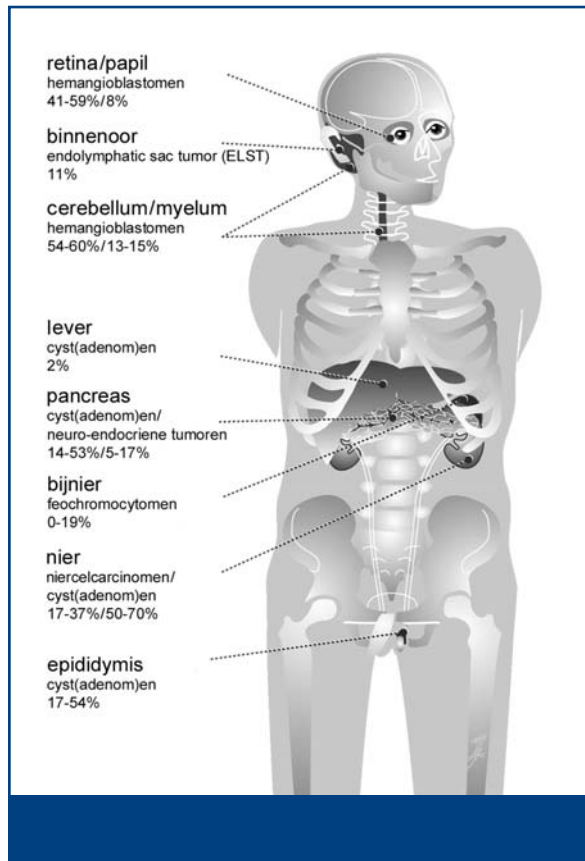
Inleiding

De ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL) is een autosomaal dominant overervende aandoening met een hoge penetrantie en wordt gekenmerkt door vaatrijke tumoren in verschillende organen. De meest voorkomende tumoren zijn hemangioblastomen in retina, cerebellum en myelum, niercelcarcinomen, feochromocytomen, cyst(adenom)en in nieren, pancreas, epididymis (bij mannen) en adnexen (bij vrouwen), endocriene pancreastumoren en de zogenaamde 'endolymphatic sac tumor' (ELST) van het binnenoor (*Figuur 1* op pagina 84)).¹⁻³ De aandoening komt ongeveer bij 2-3:100.000 personen voor.⁴ De meeste VHL-patiënten overlijden aan de gevolgen van een hemangioblastoom van het cerebellum of de enige maligne tumor van het VHL-spectrum, het niercelcarcinoom.⁵ Met DNA-diagnostiek kunnen thans bijna alle klas-

sieke gevallen van VHL worden geïdentificeerd. Hierdoor is vroege en presymptomatische diagnose van VHL-patiënten mogelijk. De verwachting is dat met vroegtijdige opsporing en behandeling van VHL-complicaties, vooral van hemangioblastomen en niercelcarcinomen, zowel de morbiditeit als mortaliteit van VHL-patiënten kan afnemen.

Diagnostische criteria

Het stellen van de diagnose VHL bij een patiënt berust op zowel de klinische verschijnselen als de familieanamnese. Typische met VHL geassocieerde tumoren zijn hemangioblastomen (in retina, cerebellum of myelum), feochromocytomen, niercelcarcinomen, ELST's en multipale pancreascysten. Multipale pancreascysten zijn VHL-specifiek, omdat zij zeldzaam zijn in de normale populatie. Cysten in



Figuur 1. Overzicht van de meest voorkomende tumoren bij patiënten met de ziekte van Von Hippel-Lindau.

de nier of epididymis daarentegen, komen relatief vaak voor en zijn minder specifiek voor VHL. De klinische diagnose VHL wordt gesteld bij een patiënt met een typische VHL-tumor in combinatie met een positieve familieanamnese. Bij een patiënt met een negatieve familieanamnese zijn twee of meer hemangioblastomen, of een hemangioblastoom in combinatie met een andere typische VHL-tumor vereist voor het stellen van de klinische diagnose VHL.³

Moleculaire genetica

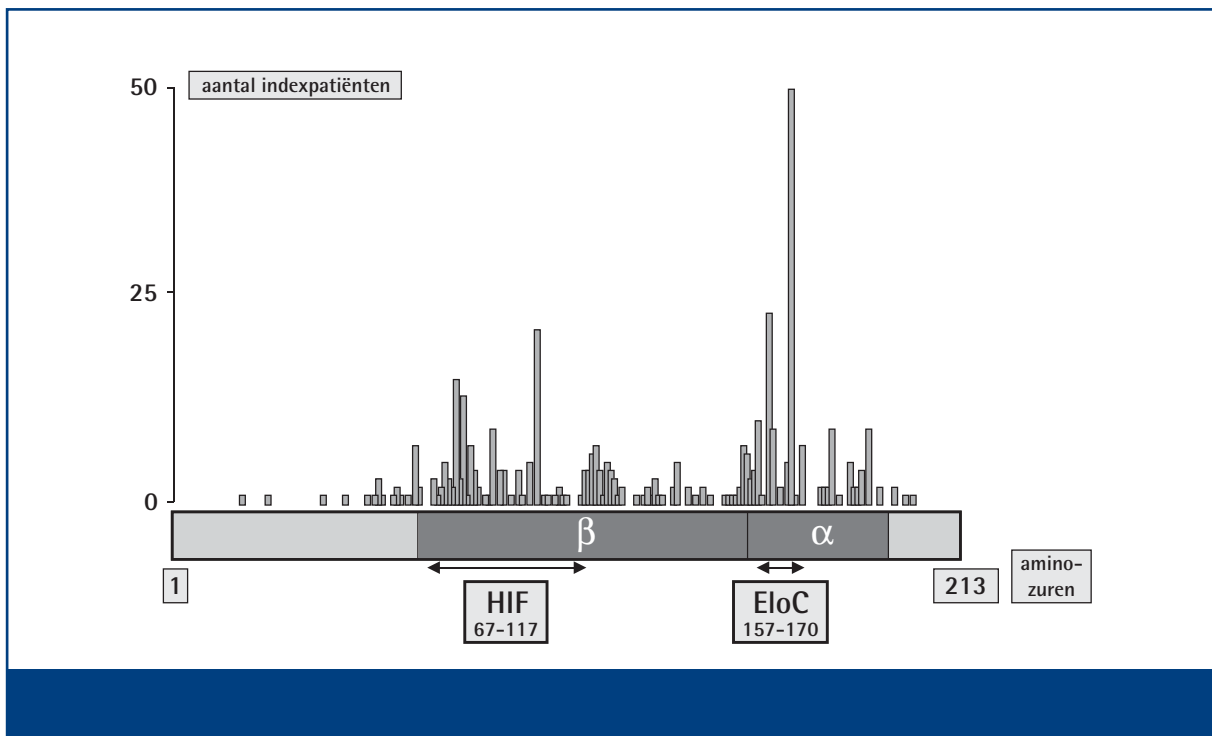
Het gen dat in gemuteerde vorm voor de ziekte verantwoordelijk is, ligt op chromosoom 3 (3p25-26).⁶ Het betreft een relatief klein gen van ongeveer 14.500 basenparen dat codeert voor een messenger RNA (mRNA) van 4.700 nucleotiden. Dit mRNA komt in de meeste weefsels/celtypen tot expressie en codeert voor een eiwit van 213 aminozuren. De eiwitcoderende sequenties zijn verdeeld over de drie exonen van het gen. Er zijn twee duidelijke concentraties van mutaties die samenvallen met belangrijke functionele domeinen van het VHL-eiwit (Figuur 2). Het VHL-gen is een tumorsuppressorgen zoals

beschreven door Knudson in zijn two-hittheorie.⁷ Inactivering (mutatie) van beide allelen van het gen leidt tot transformatie van een normale cel tot een tumorcel. Bij VHL-patiënten is door een kiembaan (dat wil zeggen geërfd) mutatie één allel gemuteerd in alle cellen van het lichaam (de eerste 'hit'). De tweede 'hit' is een in de loop van het leven optredende (somatische) mutatie in het andere allel. Hierdoor kunnen dragers van een kiembaanmutatie in het VHL-gen multiple tumoren in verschillende organen ontwikkelen. Bovendien ontstaan de tumoren bij die personen op een jongere leeftijd dan bij personen met een VHL-geassocieerde tumor zónder een VHL-kiembaanmutatie, bij wie beide allelen van het gen door twee onafhankelijke 'hits' in één cel worden gemuteerd. Inactivering van beide kopieën van het VHL-gen is een voorwaarde voor het ontstaan van niercelcarcinomen. Hierdoor wordt het VHL-gen ook wel het 'gate-keeper'-gen van de nieren genoemd.

VHL-eiwit

Het VHL-gen codeert voor een eiwit bestaande uit 213 aminozuren. Het eiwit vertoont geen homologie met andere humane eiwitten. Het VHL-eiwit bevindt zich voornamelijk in het cytoplasma en komt tot expressie in vrijwel alle organen.⁸ Sterk verhoogde expressie wordt gezien in de doelorganen van de ziekte, zoals in neuronen van het centraal zenuwstelsel, Purkinje-cellen van het cerebellum, proximale en distale tubuli van de nier en exocriene pancreas. Ook in organen waarin geen VHL-geassocieerde ziekteverschijnselen worden waargenomen komt het VHL-eiwit tot expressie, waaronder de hypofyse, colon en de schildklier. Het eiwit speelt een belangrijke rol in de embryonale ontwikkeling. Het blijkt dat een muizenembryo dat beide kopieën van het VHL-gen mist, niet levensvatbaar is. In het humane embryo wordt in alle drie de kiembladen een hoge expressie gevonden van het VHL-eiwit.⁹

Kenmerkend voor VHL-geassocieerde tumoren is de uitgebreide vascularisatie. Zo komen in VHL-gerelateerde hemangioblastomen en niercelcarcinomen diverse eiwitten, die betrokken zijn bij de angiogenese, verhoogd tot expressie. Voorbeelden zijn: vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF), 'plasminogen activator inhibitor 1' (PAI-1) en erythropoëtin.¹⁰⁻¹² De genen die voor deze eiwitten coderen, hebben gemeen dat ze door hypoxemie gereguleerd worden. Tijdens hypoxemie bindt een transcriptiefactor, 'hypoxia-inducible factor' (HIF)-1 α , aan de promotor van deze genen en stimuleert daarmee de transcriptie.¹⁰ Tijdens normale zuurstofconcentraties



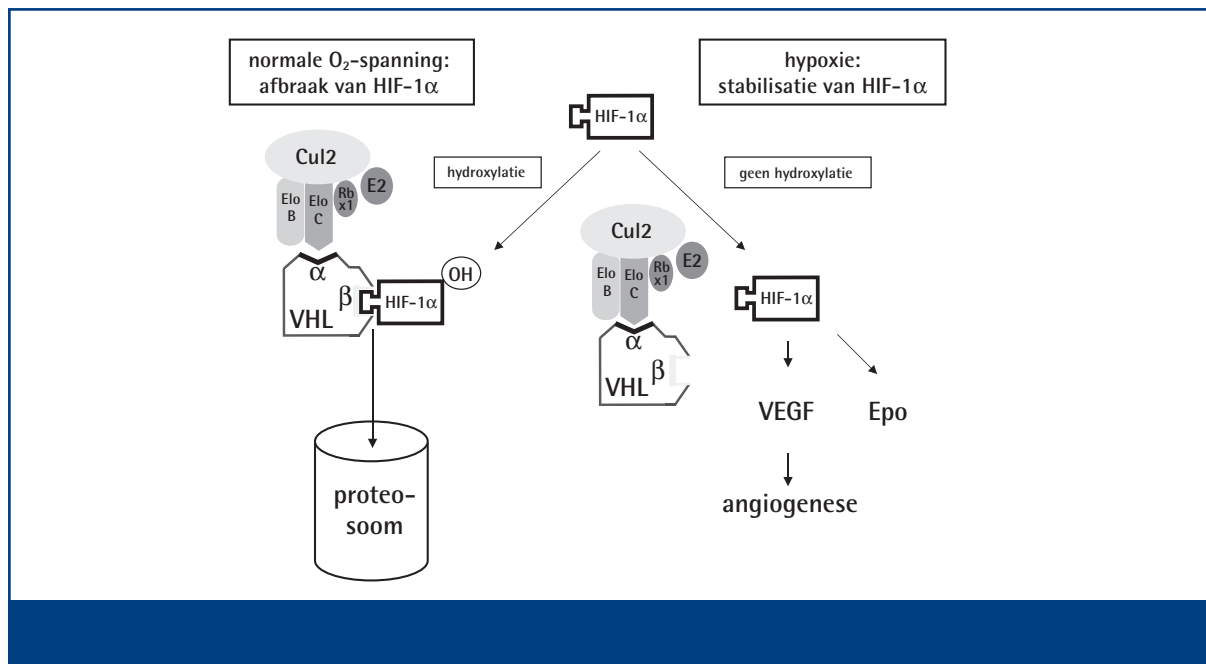
Figuur 2. Functionele domeinen van het Von Hippel-Lindau-eiwit en verdeling van de mutaties. Concentraties van mutaties zijn zichtbaar in het gebied van aminozuren 67-117, 'hypoxia-inducible factor' (HIF)- α -bindingsdomein (in het beta-domein) en 157-170, elongine C (EloC)- bindingsdomein (in het alfa-domein). Dit figuur is met toestemming van *The Endocrine Society* overgenomen uit referentie 16.

bindt HIF-1 α aan het VHL-eiwit (*Figuur 3* op pagina 86). Vervolgens wordt HIF-1 α in het proteosoom (een enzymcomplex dat eiwitten afbreekt) afgebroken. Indien het VHL-gen door mutaties is geïnactiveerd, wordt HIF-1 α niet afgebroken. De cel gedraagt zich dan alsof het zich in een hypoxische toestand bevindt en brengt talrijke door hypoxemie gereguleerde genen verhoogd tot expressie. Deze genen zijn niet alleen betrokken bij angiogenese maar ook bij celdeling en glucosemetabolisme. Daarnaast kan inactivering van het VHL-eiwit ook leiden tot een verandering van de productie van eiwitten betrokken bij de vorming van de extracellulaire matrix, zoals fibronectine en urokinase.^{11,13}

Natuurlijk beloop

VHL wordt gekenmerkt door zowel inter- als intra-familiaire variabiliteit in expressie van het ziektebeeld. Dat betekent dat zowel tussen verschillende families als ook binnen één familie de manifestaties en de leeftijd waarop verschijnselen ontstaan sterk kunnen verschillen. De penetrantie van de ziekte wordt geschat op ten minste 90% bij de leeftijd van 60 jaar. De gemiddelde prevalentie van de verschillende tumoren worden in *Figuur 1* vermeld. De

familiaire tumoren manifesteren zich bij VHL-patiënten in vergelijking met de sporadische varianten in het algemeen op relatief jonge leeftijd. Deze leeftijd is echter afhankelijk van de intensiteit waarmee naar asymptomatische tumoren wordt gezocht. De gemiddelde leeftijd (met spreiding) bij de diagnose bedraagt voor de afzonderlijke tumoren: retinale hemangioblastomen 25 jaar (1-68), feochromocytomen 28 jaar (10-56), cerebellaire hemangioblastomen 30 jaar (11-78) en 36 jaar (15-69) voor niercelcarcinomen.⁵ Bij VHL worden twee fenotypen onderscheiden (*Tabel 1* op pagina 87): families zonder of mét feochromocytomen (respectievelijk VHL-type-1 en VHL-type-2). Mutaties die leiden tot volledig functieverlies van het VHL-eiwit, zoals deleties van het gehele gen en 'nonsense' mutaties (die leiden tot een onvolledig eiwit), worden vooral geassocieerd met een fenotype zonder feochromocytomen. Daarentegen hebben families mét feochromocytomen specifieke 'missense' mutaties, dat wil zeggen substituties van slechts één enkel aminozuur.¹⁴ Bij dit VHL-type-2 worden er dan nog drie subtypen onderscheiden (A, B en C), afhankelijk van het voorkomen van niercelcarcinomen en hemangioblastomen. Gezien de variabiliteit in de uiting van het ziektebeeld wordt vermoed dat bij VHL, naast de familiespecifieke mutatie in het



Figuur 3. Het VHL-eiwit en de zuurstofafhankelijke afbraak van de 'hypoxia-inducible factor' (HIF)-1 α . Het VHL-eiwit bevat twee functionele domeinen: alfa (α) en beta (β). Het alfa-domein bindt aan een eiwitcomplex bestaande uit elongine (Elo) B en C, Cul2, Rbx1 en het tot nu toe onbekende E2-ubiquitineconjugerend enzym (E2). Het beta-domein van het VHL-eiwit bindt direct aan het substraat, HIF-1 α . Het VHL-eiwit regisseert, afhankelijk van de beschikbare hoeveelheid zuurstof, de afbraak van HIF-1 α in het proteosoom (een enzymcomplex dat eiwitten afbreekt). Onder normale omstandigheden (normale zuurstofspanning) wordt het HIF-1 α na koppeling aan het intacte VHL-eiwit afgebroken na ubiquitineren in het proteosoom (links). Onder lage zuurstofspanning (hypoxie) wordt HIF-1 α niet gehydroxyleerd. De niet-gehydroxyleerde vorm van HIF-1 α wordt door het VHL-eiwit niet herkend en hoopt zich op (rechts). Beschadiging of verlies van het VHL-eiwit in een cel leidt ook tot een verminderde of afwezige afbraak van HIF-1 α . Hierdoor komen door HIF-1 α gereguleerde genen zoals vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) en erythropoëetine (Epo) tot verhoogde expressie. Dit kan leiden tot (neo)angiogenese en tumorgroei. *Dit figuur is met toestemming van The Endocrine Society overgenomen uit referentie 16.*

VHL-gen, tevens externe factoren (zoals omgevingsinvloeden of leefgewoonten) en andere genen een rol spelen.¹⁵

Pathofysiologie

Evenals andere erfelijke kankersyndromen die worden veroorzaakt door kiembaanmutaties in een tumorsuppressorgen, is er bij de meeste VHL-tumoren sprake van somatisch verlies van functie van het allel zonder de kiembaanmutatie (two-hittheorie). Dit kan plaatsvinden door tumorspecifiek verlies van een stuk chromosomaal DNA met het VHL-gen ('loss of heterozygosity', LOH), door inactiverende puntmutaties of door hypermethylering van de promotor van het VHL-gen, waardoor dit gen niet tot expressie komt. Ook in niet-familiaire (sporadische) VHL-gerelateerde tumoren is mutatie en/of verlies van beide VHL-allelen aangetoond, met name in niertumoren en hemangioblastomen, maar nauwelijks in feochromocytomen.

Zowel de hemangioblastomen als de niertumoren bij VHL zijn zeer vaatrijk. Dit duidt op een pathofysiologisch mechanisme waarbij verlies van VHL-eiwitfunctie door verminderde afbraak van HIF leidt tot verhoogde VEGF-expressie en angiogenese.¹⁰ De VHL-feochromocytomen zijn echter minder vaatrijk. Dit kan worden verklaard door een veranderde werking (nieuwe functie) van het VHL-eiwit in deze tumoren, bijvoorbeeld door een effect op fibronectine bij extracellulaire matrixvorming.¹³ Feochromocytomen vinden we dan ook uitsluitend bij type-2-VHL, dat veroorzaakt wordt door bepaalde 'missense' mutaties (zie *Tabel 1*). In overeenstemming met deze gedachte wordt er bij VHL-feochromocytomen veel minder vaak LOH gevonden dan bij de niertumoren en de hemangioblastomen. Deze gegevens duiden er dus op dat er een ander tumorigeen mechanisme zou kunnen bestaan voor VHL-type-1 'missense' mutaties (verlies van functie) dan voor type 2C (nieuwe functie). De vraag is dan echter hoe deze schijnbaar tegenstrijdige mechanismen, veroorzaakt door één en

Tabel 1. Genotype–fenotypecorrelatie en mogelijk verantwoordelijke pathofysiologische mechanismen.

type VHL	type VHL-gen-kiembaanmutatie	retina HAB	CZS HAB	NCC	FEO	mechanismen voor VHL-gemedieerde tumorigenese
1	'missense' microdeleties inserties 'splice site' 'nonsense' grote deleties	+	+	+	-	verlies van functie (HIF-afbraak)
2A	'missense'	+	+	-	+	nieuwe functie (FEO)
2B	'missense'	+	+	+	+	verlies van functie (HAB+NCC)
2C	'missense'	-	-	-	+	nieuwe functie fibronectine

VHL=Von Hippel-Lindau; HAB=hemangioblastoom; CZS=centraal zenuwstelsel, NCC=niercelcarcinoom; FEO=feochromocytoom, HIF='hypoxia-inducible factor'; +=tumor aanwezig; -=tumor afwezig.

dezelfde 'missense' mutatie, tegelijkertijd kunnen leiden tot de verschillende soorten tumoren in VHL-types-2A en -2B. Mogelijk zijn hierbij processen betrokken zoals weefsel-specifieke effecten van (partieel) verlies van VHL-eiwitfunctie en weefsel-specifieke betrokkenheid van andere eiwitten die HIF-afbraak kunnen veroorzaken.¹⁶

DNA-diagnostiek

Door moleculair genetisch onderzoek van DNA (verkregen uit lymfocyten uit perifere bloed) wordt tegenwoordig in vrijwel alle VHL-families een geërfde mutatie aangetoond.¹⁷ Voorts worden VHL-kiembaanmutaties aangetoond bij 4% van de patiënten

met schijnbaar sporadische hemangioblastomen, bij 1,6% met niercelcarcinomen en bij 3% tot 9% met feochromocytomen.¹⁸⁻²¹ VHL-mutaties worden dus niet alleen gevonden bij patiënten die aan de klinisch diagnostische criteria voldoen, maar ook bij patiënten met één of meer typische VHL-tumoren zonder een belaste familiegeschiedenis. Dit kan optreden wanneer 1) de familiegeschiedenis niet voldoende is, of kan worden uitgevraagd; 2) één van de ouders drager is van een VHL-kiembaanmutatie, maar geen uiting heeft van de ziekte ('non-penetrantie'); 3) het een de novo VHL-mutatie betreft. De novo mutaties komen bij ongeveer 20% van de tot nu toe geïdentificeerde mutatiedragers voor.⁴

Er wordt een groot aantal verschillende mutaties in

Tabel 2. Personen die voor Von Hippel-Lindau (VHL)-kiembaanmutatieanalyse in aanmerking komen:

1. patiënten met een klassiek VHL-syndroom (voldoen aan klinische diagnostische criteria) en/of hun eerstegraadsfamilieleden;
2. een persoon uit een familie waarin een VHL-kiembaanmutatie is aangetoond (presymptomatische test);
3. een patiënt die van VHL wordt verdacht, dat wil zeggen: <ol style="list-style-type: none"> multipele VHL-tumoren in een orgaan; bilaterale VHL-tumoren; twee of meer VHL-orgaansystemen aangedaan; een VHL-tumor op jonge leeftijd (dat wil zeggen <50 jaar voor hemangioblastoom en <30 jaar voor niercelcarcinoom);
4. een patiënt uit een hemangioblastoom-, niercelcarcinoom- of feochromocytoomfamilie.

Tabel 3. VHL-richtlijnen voor periodiek klinisch onderzoek.

onderzoek	leeftijd, frequentie
anamnese	vanaf 10 jaar, jaarlijks
lichamelijk onderzoek, bloeddruk	vanaf 10 jaar, jaarlijks
bloed: onder andere creatinine	vanaf 10 jaar, jaarlijks
24-uursurine: catecholamines en metanefrines*	vanaf 10 jaar, jaarlijks
oogheelkundig onderzoek	vanaf 5 jaar, jaarlijks
echografie bovenbuik: (bij)nieren, pancreas, lever	vanaf 10 jaar, jaarlijks
MRI (met gadolinium) cerebellum en myelum	vanaf 15 jaar, iedere 2 jaar**
MRI bovenbuik	op indicatie***
MRI binnendoor	op indicatie****
audiogram	op indicatie****
neurologisch onderzoek	op indicatie

*=separaat meten, onderzoek vooral geïndiceerd bij VHL-type-2; **=Nieuwe radiochirurgische technieken voor de pre-symptomatische behandeling van solide hemangioblastomen in het cerebellum kunnen periodiek onderzoek naar deze tumoren rechtvaardigen²⁴; ***=Indien iedere twee jaar een MRI van het myelum wordt gemaakt, is het aan te bevelen om tegelijkertijd ook de bovenbuikorganen in beeld te brengen. Op deze manier wordt ieder jaar afwisselend met echografie en MRI de bovenbuik afgebeeld. ****=Bij verdenking op een 'Endolymphatic Sac tumor' (ELST); bij gehoorverlies/doorheid, tinnitus of vertigo.²

het VHL-gen gevonden (zie *Figuur 2* op pagina 85). Deze mutaties betreffen in circa 60-70% van de VHL-families puntmutaties, microdeleties en -inserties in het coderende gedeelte van het VHL-gen.¹⁷ In de overige families is het VHL-gen geheel of gedeeltelijk verdwenen (deletie). Puntmutatieonderzoek wordt verricht met behulp van directe DNA-sequentieanalyse. Deletieonderzoek bestaat uit 'Southern blotting' en 'Fluorescence In Situ Hybridization' (FISH) en wordt thans meestal met 'Multiple Ligation-dependent Probe Amplification' (MLPA) verricht.

Voor alle patiënten die verdacht zijn van VHL is DNA-onderzoek geïndiceerd (*Tabel 2* op pagina 87). Het aantonen van een VHL-kiembaanmutatie is nodig voor het bevestigen van de klinische diagnose en/of voor presymptomatische diagnostiek bij familieleden. Uitsluitend bij personen uit families waarin de VHL-mutatie bekend is, kan (presymptomatisch) DNA-onderzoek voor de diagnose volstaan.

DNA-onderzoek voor VHL wordt verricht door de Divisie Biomedische Genetica van het Universitair Medisch Centrum Utrecht en de afdeling Klinische Genetica van het Erasmus MC in Rotterdam. DNA-onderzoek bij een (symptomatische) patiënt ter bevestiging van de klinische diagnose kan zowel

door de klinisch geneticus als de behandelend specialist worden aangevraagd. Overleg met een klinisch geneticus is al bij aanvraag van DNA-onderzoek zinvol, omdat de genetische diagnose gevolgen heeft voor zowel de aanvrager zelf als voor zijn familieleden. Bovendien vraagt een correcte interpretatie van het resultaat van DNA-onderzoek om overleg tussen de behandelend specialist en de klinisch geneticus. Presymptomatisch DNA-onderzoek kan, vanwege het belang van een adequate erfelijkheidsadviesing en voorlichting over de psychologische en maatschappelijke gevolgen, uitsluitend door een klinisch geneticus worden aangevraagd.

Praktische aanwijzingen voor de kliniek

Voor periodiek klinisch onderzoek (*Tabel 3*) komen vier categorieën patiënten in aanmerking: 1) dragers van een VHL-kiembaanmutatie; 2) eerste- en tweedegraadsfamilieleden in een VHL-familie waarin de kiembaanmutatie (nog) niet is aangetoond; 3) eerste- en tweedegraadsfamilieleden in een VHL-familie die geen DNA-diagnostiek willen; 4) patiënten (en eerste-graadsfamilieleden) met typische VHL-tumor(en) zonder VHL-kiembaanmutatie en waarbij een sterke

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij Von Hippel-Lindau (VHL) worden er twee fenotypen onderscheiden: families zonder of mét feochromocytomen (respectievelijk VHL-type-1 en 2). Deze genotype-fenotypecorrelaties hebben beperkte consequenties voor periodiek klinisch onderzoek.
2. De ziekte van VHL wordt veroorzaakt door verschillende mutaties in het VHL-gen op chromosoom 3. In bijna alle gevallen die aan de klinische criteria voldoen, kan een kiembaanmutatie worden aangetoond.
3. Bij VHL maakt DNA-diagnostiek presymptomatische en/of orgaansparende behandeling mogelijk. Dit verbetert de levensverwachting en kwaliteit van leven aanzienlijk.
4. Vooral bij VHL geldt dat diagnostiek en behandeling door een multidisciplinair team van specialisten dient te geschieden. Zij dienen interesse, kennis en ervaring op hun specifieke gebied van VHL te hebben.

of blijvende verdenking op erfelijke tumoren bestaat.²² Door de betrokkenheid van vele organen bij de ziekte van Von Hippel-Lindau is het van belang dat het periodieke klinische onderzoek in een goed gecoördineerd, multidisciplinair samenwerkingsverband geschiedt. Alhoewel er aanwijzingen voor genotype-fenotypecorrelaties zijn (zie *Tabel 1* op pagina 87), hebben deze nog beperkte consequenties voor het periodieke klinische onderzoek. Bij VHL-type-1 zou de intensiviteit en eindleeftijd van screening op feochromocytomen verlaagd kunnen worden. Bij type 2C zou men zich juist meer op het opsporen van feochromocytomen kunnen richten.

Voor de behandeling van de meeste VHL-tumoren zijn nog geen definitieve richtlijnen opgesteld. Meestal wordt er een keuze gemaakt tussen een expectatief beleid (het controleren van tumoren door middel van periodiek klinisch onderzoek) en chirurgie. Een goed voorbeeld van deze keuze is het niercelcarcinoom. Bij VHL-patiënten komen vaak veelvoudige tumoren in beide nieren voor. Er moet dan een afweging gemaakt worden tussen een expectatief beleid, niersparende chirurgie of verwijdering van één of beide nieren. Deze beslissing hangt af van de grootte, de groei en het gedrag van de tumor. Indien technisch mogelijk wordt er presymptomatische niersparende chirurgie verricht.²³ Niersparende chirurgie heeft als belangrijk voordeel dat de nierfunctie meestal behouden kan blijven. Bij VHL-patiënten met een sterk progressief ziektebeeld rest soms geen andere oplossing dan de verwijdering van beide nieren. De andere potentieel levensbedreigende tumor bij VHL is het hemangioblastoom in het cerebellum. Hemangioblastomen in het centraal zenuwstelsel kunnen lange tijd stabiel blijven en worden meestal

pas geopereerd als deze tumoren symptomatisch worden.²⁴ Stereotactische radiochirurgie lijkt een veelbelovende techniek voor het presymptomatisch verwijderen van kleine solide hemangioblastomen.²⁵ Aangezien vroegtijdige diagnose, periodiek onderzoek en behandeling van VHL-patiënten de prognose verbeteren, is het informeren van naaste familieleden van levensbelang. Over het algemeen is het de behandelend arts of klinisch geneticus niet toegestaan familieleden van VHL-patiënten rechtstreeks te benaderen. Met een voorlichtingsbrochure (verspreid via de patiënt of geïnformeerde familieleden) kunnen familieleden van informatie over VHL worden voorzien en worden gewezen op de mogelijkheid informatie over erfelijkheid te vragen. Via deze weg kunnen zij zelf kiezen of zij (of hun kinderen) voor onderzoek in aanmerking willen komen. VHL-patiënten kunnen zich voor voorlichting en advies wenden tot de Belangenvereniging Von Hippel-Lindau (zie: www.vhl.org).

Referenties

1. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003;361:2059-67.
2. Lonser RR, Kim HJ, Butman JA, Vortmeyer AO, Choo DI, Oldfield EH. Tumors of the endolymphatic sac in von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 2004;350:2481-6.
3. Maher ER, Kaelin WG Jr. Von Hippel-Lindau disease. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:381-91.
4. Hes, FJ. Von Hippel-Lindau disease: clinical and genetic investigations in the Netherlands [dissertation]. Universiteit Utrecht; 2000.
5. 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.
6. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993;260:1317-20.
 7. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:820-3.
 8. Los M, Jansen GH, Kaelin WG Jr, Lips CJM, Blijham GH, Voest EE. Expression pattern of the von Hippel-Lindau protein in human tissues. *Lab Invest* 1996;75:231-8.
 9. Richards FM, Schofield PN, Fleming S, Maher ER. Expression of the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene during human embryogenesis. *Hum Mol Genet* 1996;5:639-44.
 10. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999;399:271-5.
 11. Los M, Zeamari S, Foekens JA, Gebbink MF, Voest EE. Regulation of the urokinase-type plasminogen activator system by the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene. *Cancer Res* 1999;59:4440-5.
 12. Lee YS, Vortmeyer AO, Lubensky IA, Vogel TW, Ikejiri B, Ferlicot S, et al. Coexpression of erythropoietin and erythropoietin receptor in von Hippel-Lindau disease-associated renal cysts and renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005;11:1059-64.
 13. Hoffman MA, Ohh M, Yang H, Klco JM, Ivan M, Kaelin WG Jr. Von Hippel-Lindau protein mutants linked to type 2C VHL disease preserve the ability to downregulate HIF. *Hum Mol Genet* 2001;10:1019-27.
 14. Stebbins CE, Kaelin WG Jr, Pavletich NP. Structure of the VHL-ElonginC-ElonginB complex: implications for VHL tumor suppressor function. *Science* 1999;284:455-61.
 15. Webster AR, Richards FM, MacRonal FE, Moore AT, Maher ER. An analysis of phenotypic variation in the familial cancer syndrome von Hippel-Lindau disease: evidence for modifier effects. *Am J Hum Genet* 1998;63:1025-35.
 16. Hes FJ, Hoppener JW, Lips CJ. Clinical review 155: Pheochromocytoma in Von Hippel-Lindau disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:969-74.
 17. Stolle C, Glenn G, Zbar B, Humphrey JS, Choyke P, Walther M, et al. Improved detection of germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Hum Mutat* 1998;12:417-23.
 18. Brauch H, Hoepfner W, Jahnig H, Wohl T, Engelhardt D, Spelsberg F, et al. Sporadic pheochromocytomas are rarely associated with germline mutations in the vhl tumor suppressor gene or the ret protooncogene. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4101-4.
 19. Van der Harst E, De Krijger RR, Dinjens WN, Weeks LE, Bonjer HJ, Bruining HA, et al. Germline mutations in the vhl gene in patients presenting with pheochromocytomas. *Int J Cancer* 1998;77:337-40.
 20. Neumann HP, Bender BU, Berger DP, Laubenberger J, Schultze-Seemann W, Wetterauer U, 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.
 21. Hes FJ, McKee S, Taphoorn MJB, Rehal P, Van der Luijt RB, McMahon R, et al. Cryptic von Hippel-Lindau disease: germline mutations in patients with haemangioblastoma only. *Journal of Medical Genetics* 2000;37:939-43.
 22. Hes FJ, Van der Luijt RB. De ziekte van Von Hippel-Lindau: protocol voor diagnose en periodiek klinisch onderzoek. Landelijke Von Hippel-Lindau werkgroep. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:505-9.
 23. Hes FJ, Slootweg PJ, Van Vroonhoven TJ, Hene RJ, Feldberg MA, Zewald RA, et al. Management of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *Eur J Clin Invest* 1999;29:68-75.
 24. Wanebo JE, Lonser RR, Glenn GM, Oldfield EH. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 2003;98:82-94.
 25. Tago M, Terahara A, Shin M, Maruyama K, Kurita H, Nakagawa K, et al. Gamma knife surgery for hemangioblastomas. *J Neurosurg* 2005;102:171-4.

Ontvangen 10 maart 2005, geaccepteerd 4 april 2005.

Correspondentieadres

Dr. F.J. Hes, arts in opleiding tot klinisch geneticus
 Centrum voor Humane en Klinische Genetica
 Leids Universitair Medisch Centrum, K5-R
 Postbus 9600
 2300 RC Leiden
 Tel.: 071 526 80 33
 E-mail: f.j.hes@lumc.nl

Prof. dr. C.J.M. Lips, internist-endocrinoloog
 Universitair Medisch Centrum Utrecht
 Afdeling Endocrinologie
 Postbus 85500
 3508 GA Utrecht
 Tel.: 030 250 9111
 E-mail: c.j.m.lips@azu.nl

Dr. J.W.M. Höppener, moleculair bioloog
 Afdeling Metabole en Endocriene Ziekten

Dr. R.B. van der Luijt, klinisch moleculair geneticus
 Divisie Biomedische Genetica

Belangenconflicten: geen gemeld.
 Financiële ondersteuning: geen gemeld.