

24. Ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL)

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een mutatie in het *VHL*-gen
- Typische *VHL*-geassocieerde tumoren zijn hemangioblastomen van de retina, cerebellum en myelum, feochromocytomen, niercelcarcinomen, tumoren van de saccus endolymphaticus en multipele pancreascysten
- Op klinische gronden kan de diagnose VHL worden gesteld:
 - Bij een patiënt met een typische VHL-tumor in combinatie met een positieve familieanamnese (tenminste een eerstegraads verwant met een typische VHL-tumor)
 - Bij een patiënt met een negatieve familieanamnese met ≥ 2 hemangioblastomen, of een hemangioblastoom in combinatie met een andere typische VHL-tumor

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant, met hoge penetrantie (circa 100% bij 60 jaar)

Prevalentie:

- 2-3 op 100.000

Kliniek:

- Combinatie van: hemangioblastoom in retina (40-60%) en cerebellum en myelum (55-60%), niercelcarcinoom (20-40%), feochromocytoom (0-20%), cysten in nieren/pancreas en epididymis/ligamentum latum uteri (15-55%), neuroendocriene pancreastumoren (5-20%), endolymphatic sac tumor van het binnenoor (>10%)
- Tumoren manifesteren zich op jonge leeftijd, gemiddelde leeftijd: retinale hemangioblastomen: 24 jaar; feochromocytomen: 28 jaar; cerebellaire hemangioblastomen: 30 jaar; niercelcarcinoom: 36 jaar

Genetische basis:

- *VHL*-gen, variabele expressie, de novo 20%, cave mozaïcisme

Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Zie diagnostische criteria

DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie in >95% van de families
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek vanaf jonge leeftijd (5 jaar)
- Overweeg somatische mutatie-analyse in tumorweefsel indien geen *VHL*-mutatie in lymfocyten-DNA aangetoond wordt

Periodiek onderzoek:

- Bij patiënten, eerstegraads verwanten van patiënten en mutatiedragers
- Vanaf 5 jaar: 1x per jaar oogheelkundig onderzoek
- Vanaf 5 jaar tevens: 1x per jaar anamnese, lichamelijk onderzoek, bloeddruk, bepaling in bloed van creatinine en (nor)metanefrine (metanefrines in bloed is 1e keus, alternatief is meting van metanefrines in 24-uurs urine) gezien kans op feochromocytoom op jongere leeftijd, bij klachten of klinische suspectie eerder
- Vanaf 15 jaar tevens: 1x per 2 jaar MRI cerebellum/myelum en bovenbuik (cave gebruik gadolium bij nierfunctiestoornis), bij MRI-afwijkingen eventueel frequenter onderzoek, in bovenbuik kunnen MRI en echo jaarlijks worden afgewisseld bij verdenking neuro-endocriene tumor ook met endo-echografie (EUS)
- Baseline audiogram (bij kinderen op 15-jarige leeftijd), op indicatie MRI binnenoor, audiogram (gehoorverlies, tinnitus)
- Op indicatie neurologisch onderzoek
- Op indicatie echo scrotum bij mannen in fertile leeftijd
- Diagnostiek, follow-up en behandeling dienen in een gespecialiseerd centrum plaats te vinden

Website

- www.vonhippellingau.nl

Literatuur

1. Hes FJ, Los M, Luijt van der RB. Van gen naar ziekte; de ziekte van Von Hippel-Lindau. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 1364-7
2. Hes FJ, Luijt van der RB. De ziekte van Von Hippel-Lindau: richtlijnen voor diagnose en periodiek onderzoek. Namens de landelijke VHL-werkgroep. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 505-9
3. Lonser RR, Glenn GM, Walther M et al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003; 361: 2059-67
4. Ong KR, Woodward ER, Killick P et al. Genotype-phenotype correlations in Von Hippel-Lindau disease. *Human Mutation* 2007; 28: 143-9
5. Kruizinga RC, Sluiter WJ, de Vries EG et al. Calculating optimal surveillance for detection of von Hippel-Lindau-related manifestations. *Endocr Relat Cancer* 2013; 21: 63-71
6. Maher ER, Neumann HPH, Richard S. Von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2011; 19(6): 617-623
7. Frantzen C, Klasson TD, Links TP et al. Von Hippel-Lindau syndrome. *Gene Reviews* www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1463/