

Das Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) ist eine familiäre neoplastische Erkrankung, die bei etwa 1 von 36.000 Lebendgeborenen auftritt (PMID: **28785532**). Es wird durch Keimbahnmutationen des Tumorsuppressorgens *VHL* verursacht. Während die Mehrheit der Betroffenen eine positive Familienanamnese hat, entstehen bis zu 20 % der Fälle durch De-novo-Mutationen. Das VHL-Syndrom ist durch das Auftreten gutartiger und bösartiger Tumore gekennzeichnet, die das zentrale Nervensystem, die Nieren, die Nebennieren, die Bauchspeicheldrüse, Augen und selten andere Organe betreffen (Nebenhoden, Ohren).

1. VHL-Management:

Die klinischen Manifestationen der VHL-Erkrankung sind variable hinsichtlich Alter bei Erstmanifestation und Ausmaß der Organbeteiligung.

Regelmäßiges Screening hinsichtlich Tumormanifestationen ist empfohlen für:

- Patint*innen, bei denen die diagnostischen Kriterien der VHL-Erkrankung erfüllt sind
- Anlageträger*Innen einer pathogenen *VHL*-Variante
- Angehörige von Patint*innen, bei denen die klinischen diagnostischen Kriterien der VHL-Erkrankung erfüllt sind wenngleich keine pathogene *VHL*-Variante detektiert wurde.

1.1 Screening von Kinder mit VHL Anlageträgerschaft (< 18 Jahren):

Kinder werden in der Pädiatrie: Onkologie Ambulanz betreut und die Screening-Untersuchungen dort durchgeführt

Table 1: Freiburger Screening mit diagnostizierten VHL-Erkrankungen PMID: **32507909**.

Tumor	Recommended surveillance	Start age	Frequency
Retinal hemangioblastoma	Retinoscopy after dilatation	6 years	Biennial
Pheochromocytoma and paraganglioma	Blood pressure at all medical visits	6 years	Biennial
	Plasma fractionated metanephrides or 24 h urine fractionated metanephrides	6 years	Annual
Endolymphatic sac tumor (ELST)	Audiogram	6 years	Biennial
CNS hemangioblastoma	MRI brain and spine +/- contrast	14 years	Biennial
Renal cell carcinoma	MRI abdomen	12 years	Annual
Pancreatic neuroendocrine tumor	MRI abdomen	12 years	Annual

Ansprechpartner: Dr. Alexander Puzik (Tel 45440, alexander.puzik@uniklinik-freiburg.de)

Transition der VHL-betroffenen Kinder in die Innere Medizin ab 18 Jahren:

Anmeldung bei Herr G. Berisha

1.2 Screening von Anlageträger*Innen einer pathogenen VHL-Variante bzw. Patient*Innen mit manifester VHL-Erkrankung (> 18 J.)

Ansprechpartner: Dr. A. Ganner
Dr. F Kotsis
PD Dr. W. Bechtel-Walz

Terminorganisation/Befunde: Herr Gani Berisha, UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG IMITATE, VHL-Ambulanz, Breisacherstr. 113, D-79106 Freiburg, Telefon: +49 761 270-63031, Telefax: +49 761 270-33660
Email: med-vhl@uniklinik-freiburg.de,

Allgemeiner Ablauf:

- Jährliche Vorstellung in der VHL-Ambulanz: Anamnese, klinische Untersuchung (Größe, Gewicht, RR, etc), *Labor:* Metanephrine im Plasma nach 30 Min. Liegen.
- Aufklärung über VHL-Register und Biobanking (Siehe **SOP Biobanking**, Organisation Frau Nabulsi Tel 32710)
- Jährlich MRT Abdomen
- Jährlich MRT MR Kopf und MR Rückenmark
- Jährlich Augenhintergrunduntersuchung

In Abhängigkeit von der Wachstumsdynamik und Lokalisation können die Intervalle angepasst werden. Bei unauffälligem MRT-Befund ggf. nur alle 2-3 Jahre

2. Manifestation der VHL-Erkrankung:

Die Betreuung von VHL-Patienten ist komplex und erfordert interdisziplinäre Absprache.

3.1. Nieren

Ansprechpartner Urologie: Prof. C. Jilg, Sophie Astheimer und (Ruth Himmelsbach)
cordula.jilg@uniklinik-freiburg.de, sophie.astheimer@uniklinik-freiburg.de

UGTuBo: donnerstags 14:30 ITZ 1+2)

- a. **Zysten:** keine OP, werden beobachtet
- b. **Zystadenome:** keine OP, werden beobachtet
- c. **Nierenzellkarzinome (RCC):** Interventionsindikation in RS Urologie/UGTuBo klären

Klarzellige RCCs (ccRCC) sind wichtige Todesursache bei VHL. RCC-Risiko nach Subtyp: häufigsten Formen (Typ I und IIB) beträgt das Lebenszeitrisiko 70%.

Die meisten RCCs vergrößern sich langsam (durchschnittlich <2cm/Jahr). Bei RCC > 4cm Metastasen Risiko ca. etwa 25 %

Vorgehen abhängig von Tumorgröße:

Tumorgröße 2-3 cm

- Interventionelle Radiologie (MFA/RFA): Prof. Dr. Wibke Uller, wibke.uller@uniklinik-freiburg.de
- Bestrahlungsheilkunde: Dr. S. Kirste; simon.kirste@uniklinik-freiburg.de

Tumorgröße > 4 cm

- OP bzw. Belzutifan Indikation mit Urologie klären, Vorstellung UGTuBo

Organisation urologischen OPs (auch MWA) Frau Gutzweiler 270-28911, mit OP-Formular, andrea.gutzweiler@uniklinik-freiburg.de

Nierentransplantation nach bilateraler Nephrektomie mit einer minimalen Wartezeit von 2 Jahren erfolgreich durchgeführt (PMID: **9422410**).

3.2. Pankreas

Ansprechpartner: Chirurgie Dr. Sophia Chikhladze sophia.chikhladze@uniklinik-freiburg.de, PD Dr.

Dietrich Ruess dietrich.ruess@uniklinik-freiburg.de

Ambulanz mittwochs,

NET TuBo: donnerstags 07:30 Uhr ITZ 1+2)

- a. **Zysten, multiple Zysten:** keine OP, werden beobachtet
- b. **Seröses Zystadenom (SCA):** werden beobachtet, bei deutlicher Größenzunahme mit Klinik (erhöhte Pankreas- und Transaminasewerte, Schmerzen) Vorstellung in der Pankreaschirurgie um Operationsindikation individuell zu klären.
- c. **Tumore:** in 5-10 %, meistens nicht-sekretorische Inselzelltumore (Nachweis mit MRT mit früher arterieller Phase)

Vorgehen bei Pankreas-NET > 2-3 cm : OP bzw. Belzutifan Indikation Stellung über die Pankreasprechstunde

Anmeldung: Frau Hecht, Elisabeth; elisabeth.hecht@uniklinik-freiburg.de; Tel 90640

Metastasierter NET: Vorstellung NET-Tumorboard über TOS.

3.3. Zerebrale oder spinale Hämangioblastome

Ansprechpartner: Prof. J. Klingler, jan-helge.klinger@uniklinik-freiburg.de;

Dr. Nicolas Noel Neidert nicolas.neidert@uniklinik-freiburg.de: Belzutifan

Dr. Roberto Doria-Medina roberto.doria@uniklinik-freiburg.de

NCH-Ambulanz: 50270

Manifestation Hämangioblastome bei ca. 40%. V.a. Kleinhirn, spinal, Hirnstamm, supratentorielle selten.

- a. **Punktförmige HBL:** MRT Kontrolle in 12 Monaten.
- b. **HBL ca. > 0,5 cm** oder bei Symptomen, Zystenbildung, Ödem, komplizierter Lage
Neurochirurgisches Konsil wg. Operationsindikation.

3.4. Phäochromozytome, Paragangliome

Ansprechpartner: PD Dr. B. Jänigen,

Prof. Seufert,

Schilddüsen TuBo: mittwochs 07:30 Uhr (ITZ 1+2 bzw. Haus Frerichs)

Manifestation bereits früh im Kindesalter, mittleres Alter 30 Jahren. Bei familiärem Phäochromozytom erhöhtes Risiko für extraadrenale Manifestation. 0,5 % der VHL-Patienten PGL

Allgemeines Vorgehen:

- a. **PHEO und PGL < 1cm und hormoninaktiver Tumoren:**
beobachten, jährlich: MRT, Metanephrene, Chromogranin-A (Normetanephrene bei Z.n. Pheo)
- b. **PHEO 1-2cm:**
DOTATE-PET CT (martin.freitag@uniklinik-freiburg.de)
je nach Lokalisation wird ab 1,5cm (z.B. rechts, oben), sonst ab ca. 2 cm operiert.

Vor der OP alpha-Blockade mit Endokrinologie klären (jochen.seufert@uniklinik-freiburg.de, katharina.laubner@uniklinik-freiburg.de):

- i. bei erhöhter Metanephrene /Adrenalin / Noradrenalin und art HTN (LZ-RR!)
 - Metoprolol 47,5 mg retard 1-0-0
 - Dibenzylan 10 mg 1-0-1

ii. keine bei normaler Hormonwerte

3.5. Auge: Retinale Hämangioblastomen (RH) (retinal capillary hemangioblastomas, Angiomatosis retinae)

Ansprechpartner: Prof. Agostini, Dr. Yannik Laich yannik.laich@uniklinik-freiburg.de (Belzutifan), PD Dr. Felicitas Bucher <felicitas.bucher@uniklinik-freiburg.de>

häufigste Manifestation, ca 50% bilateral. Sehverlusts
Verlust des Sehvermögens geschätzt ca. 35 %
Manifestationsalter 5 % <10. LJ, meisten Patienten 10 bis 40 LJ

Vorgehen:

- a. **Kleine** Netzhauttumore: Photokoagulation (Laser)
- b. **Große** Hämangioblastome: Kryotherapie, Protonentherapie, Plaque-Strahlentherapie, Pars-plana-Vitrektomie, photodynamische Therapie, transpupilläre Thermotherapie, VEGF-Inhibitoren.
- c. Patienten mit einer trunkierenden Variante im Vergleich mit einer einzelnen Aminosäuresubstitution/Deletion haben höheres Risiko für Enukleation/Phthisis

3.6. Endolymphsacktumore (ELST)

Ansprechpartnerin HNO: Prof. Dr. Antje Aschendorff
bis zu 11 %. Oft asymptomatisch, häufigste Klinik: Hörverlust (ca. 22 LJ), selten: Tinnitus, Schwindel.

3.7. Epididymale Zystadenome

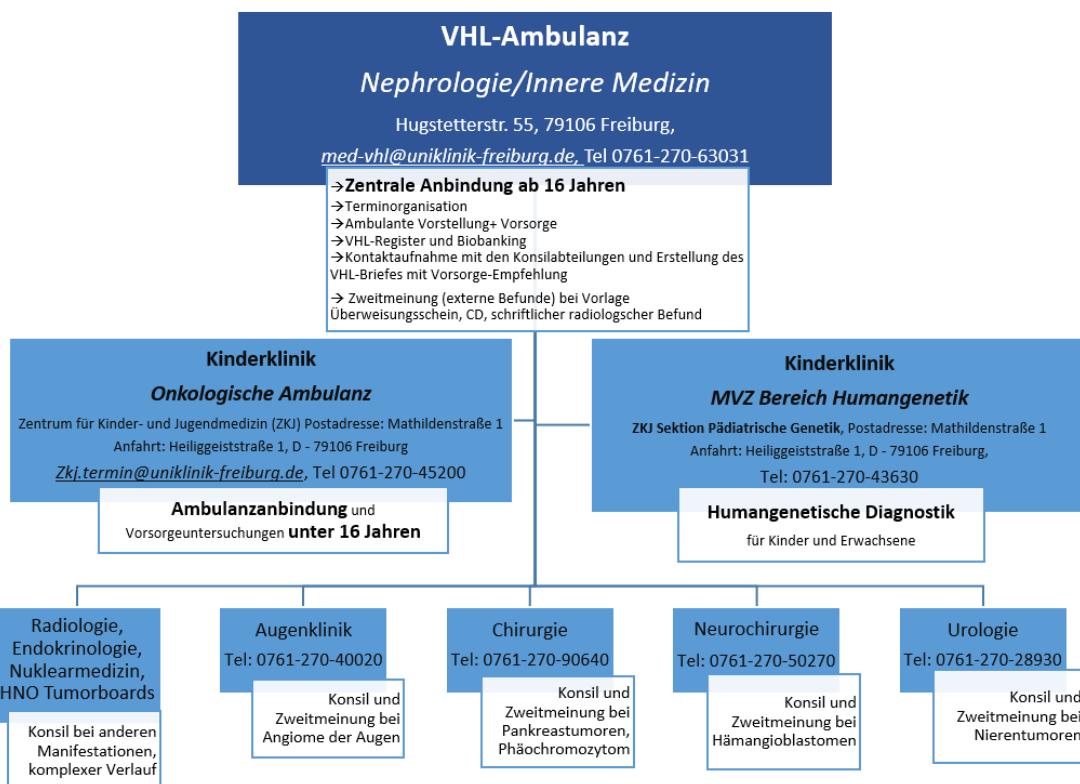
Ansprechpartnerin: Prof. C. Jilg
60 % der männlichen Patienten, oft bds, asymptomatisch, keine Behandlung.

Nützliche Telefonnummer/Kontakte:

- Befundung MRT 38370, Anmeldung 39090, direkt Untersuchung (Schnittbildzentrum) 38010
- Notaufnahme 33273
- Neuroradiologie Anmeldung (51710) und Zuteilung der Ärzte: 51710
- VHL-Sprechstunde Neurochirurgie 50270
- Kardiologie Rhythmusambulanz: 35480 (MR fähiges Schrittmacher)
- Anmeldung Tumorboards TOS: <https://cccf-kkr-p.uniklinik-freiburg.de/tos3/#!/login/>

Literatur:

- 1 <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-belzutifan-cancers-associated-von-hippel-lindau-disease>.
- 2 M Ivan, W G Kaelin Jr et al, HIFalpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O2 sensing. *Science* (2001)
- 3 V Couch et al, von Hippel-Lindau disease. *Mayo Clin Proc* (2000)
- 4 Volker H Haase et al, The VHL tumor suppressor: master regulator of HIF. *Curr Pharm Des* (2009)
- 5 Toni K Choueiri et al, Kaelin WG Jr. Targeting the HIF2-VEGF axis in renal cell carcinoma. *Nat Med* (2020)



1 Dokumentenlenkung

	Name und Datum
Bearbeitet:	Dr. F. Kotsis, Prof. Dr. E. Neumann-Haefelin
Geprüft:	Prof. Dr. E. Neumann-Haefelin
Freigegeben:	Prof. Dr. E. Neumann-Haefelin
Gültig ab:	15.12.2023
Status:	Version 1.1