

## 1. Von Hippel-Lindau (VHL)-Erkrankung

Das Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) ist eine familiäre neoplastische Erkrankung, die bei etwa 1 von 36.000 Lebendgeburten auftritt (PMID: **28785532**). Es wird durch Keimbahnmutationen des Tumorsuppressorgens VHL verursacht, das sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 3 befindet. 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 Organ betreffen (Nebenhoden, Ohren).

Zu den häufigen Erscheinungsformen gehören gutartige Zysten (Pankreas, Niere, Leber) und bösartige Tumore: Hämangioblastome (HBL) des Gehirns, des Rückenmarks und der Netzhaut (RH), Phäochromozytome (PHEO), Paragangliome (PGL), Nierenzellkarzinome (RCC), neuroendokrine Tumore (NET) sowie Endolymphsacktumore (ELST) (PMID: **25905347**). Die Diagnose von VHL wird durch klinischen Verdacht gestellt und durch molekulare Tests bestätigt. Bezüglich Manifestation intrafamiliäre Variationen können ausgeprägt sein und Genotyp-Phänotyp-Korrelationen sind etabliert für 5 Subgruppen (Siehe **Tabelle 1**) Typ I Vorwiegend ohne PHEO, Typ IIA vorwiegend mit PHEO, ohne RCC, Typ IIB vorwiegend mit PHEO und RCC, Typ II C vorwiegend ausschließlich PHEO. (PMID: **25905347**). Subtyp innerhalb einer Familie kann wechseln.

**Table 1.** Clinical phenotypes of vHL are classified into four types

|                          | Type I   | Type IB   | Type IIA  | Type IIB  | Type IIC   |
|--------------------------|--|---|---|---|--|
| Clinical manifestations  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retinal angioma</li> <li>• CNS HB</li> <li>• RCC</li> <li>• Pancreatic NETs</li> <li>• Low risk for PHEO</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retinal angioma</li> <li>• CNS HB</li> <li>• Pancreatic NETs</li> <li>• Low risk for PHEO</li> <li>• Low risk for RCC</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PHEO</li> <li>• Retinal angioma</li> <li>• CNS HB</li> <li>• Low risk for RCC</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PHEO</li> <li>• Retinal angioma</li> <li>• CNS HB</li> <li>• Pancreatic cysts</li> <li>• Pancreatic NETs</li> <li>• RCC</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PHEO</li> <li>• CNS HB</li> <li>• Pancreatic NETs (rare)</li> </ul> |
| Most common VHL variants | Truncating variants, exon deletions  | Gene deletions encompassing VHL   | Missense variants (e.g., p.Y98H, p.Y112H, p.V116F)  | Missense variants (e.g., p.R167Q, p.R167W)  | Missense variants (e.g., p.V84L, p.L188V)  |

NOTE: Based on ref. 6.

Abbreviation: CNS HB, central nervous system hemangioblastoma.

**Table 1:** Typen der VHL-Krankheit (PMID: **21386872**, PMID: **28620007**).

Trotz der jüngsten Fortschritte in der klinischen Diagnose und Behandlung ist die Lebenserwartung von VHL-Patienten mit 40-52 Jahren nach wie vor gering.

### Pathophysiologischer Hintergrund der VHL-Erkrankung:

Die VHL-Kodierungssequenz besteht aus drei Exons und kodiert zwei VHL-Proteine: ein 213-Aminosäuren-Protein in voller Länge (pVHL30) und ein kleineres Protein (pVHL19).

Keimbahn-VHL-Mutationen sind heterogen: ca 30-40 % Deletionen, die übrigen Mutationen Punktmutationen, Substitutionen und Mutationen (Nonsense, Indels, Spleißstellen). In nicht-Mosaik-Patienten ist die Mutationserkennung ca. 95%. Die c.292T>C (p.Tyr98His) Mut. ist in Süd-Deutschland lokal verbreitet (Schwarzwaldmutation).

Die Inaktivierung des VHL Tumorsuppressorgens ist zentraler Mechanismus bei der Entstehung erblicher und sporadisch vorkommender klarzelliger Nierenzellkarzinome (ccRCC). Das VHL-Protein fungiert als E3-Ubiquitin-Ligase und führt zu einer sauerstoffabhängigen Ubiquitinierung der Alpha-Untereinheit des Hypoxie-induzierbaren Faktors (HIF), was zu einer Proteolyse von HIF führt<sup>2</sup>. Pathogene VHL-Varianten führen zur Stabilisierung und konstitutiven Aktivierung der HIF-vermittelten Transkriptionswege<sup>2</sup>. Die Aktivierung von HIF ist für die Hypervaskularisierung, Zellproliferation, Gefäßneubildung bei Tumorwachstum verantwortlich, die beim VHL-assoziierten RCC auftritt<sup>2,3,4</sup>. Antagonisten gegen HIF-2α (wie Belzutifan) blockieren die Aktivierung des HIF-Signalwegs an zentraler Stelle und hemmen somit das Tumorwachstum<sup>5</sup>. Erhöhte HIF-Expression relativ zur Wild-Typ in absteigen Reihenfolge: Typ I, Typ IIB, Typ IIA, bei Typ IIC ist normal (PMID: **25533676**).

|   |                                 |            |       |
|---|---------------------------------|------------|-------|
| Bearbeiter/in<br>Dr. Fruzsina Kotsis<br>Prof. Dr. E. Neumann-Haefelin | Version/Datum (letzte Änderung) |            | Seite |
|   | 1.1                             | 20.12.2024 | 1/3   |

|   |                                       |
|---|---------------------------------------|
| Universitätsklinik Freiburg<br>Abteilung Innere Medizin IV<br>Schwerpunkt Nephrologie und<br>Allgemeinmedizin | <h2>Von Hippel-Lindau Erkrankung</h2> |
| Therapieempfehlungen ohne Gewähr, Verantwortung liegt bei behandelnder Ärztin / Arzt!                         |                                       |

## 2. Diagnostik bei Verdacht auf VHL-Erkrankung:

### I. Diagnosestellung:

Die Diagnose der VHL-Krankheit wird in der Regel durch den Nachweis einer pathogenen Keimbahnvariante im *VHL*-Gen gestellt. Dies ist am häufigsten bei Patienten der Fall, die sich einem Gentest unterziehen, nachdem bei ihnen eine einzelne Manifestation der VHL-Krankheit diagnostiziert wurden, oder bei Patienten, die getestet werden, weil bei einem nahen Verwandten die VHL-Krankheit diagnostiziert wurde.

Durchführung der genetischen Diagnostik:

- i) Heimatnah in humangenetischer Beratung
- ii) Pädiatrie Genetik-Ambulanz MVZ (sowohl für Kinder als auch Erwachsene: Kontakt Frau Volz\_Tel. Nr. 0761 270 43630). Blut vom Kinderarzt wird z.B. dorthin geschickt. Beachten: Datenschutz. Schweigepflichtentbindung (zur Befundmitteilung unterschreiben lassen).  
Email: [ekkehart.lausch@uniklinik-freiburg.de](mailto:ekkehart.lausch@uniklinik-freiburg.de); [violetta.volz@uniklinik-freiburg.de](mailto:violetta.volz@uniklinik-freiburg.de); [miriam.schmidts@uniklinik-freiburg.de](mailto:miriam.schmidts@uniklinik-freiburg.de)

### II. Klinische Diagnose:

In seltenen Fällen kann die Diagnose der VHL-Krankheit anhand klinischer Kriterien gestellt werden.

Bei Patienten mit direkter, naher Verwandtschaft zu VHL-Patienten: Nachweis **einer** VHL-typischen Manifestation.

Patienten ohne Familienhistorie für VHL: **zwei unterschiedliche** VHL-Manifestationen, wobei eine ein Hämangioblastom sein sollte.

#### Als VHL-typische Manifestationen werden dabei angesehen:

- Hämangioblastom des ZNS
- Hämangioblastom der Retina
- Nierenzellkarzinom
- Phäochromozytom
- Neuroendokriner Tumor des Pankreas
- Endolymphatic sac Tumor

Ansprechpartner für Familienangehörige von Anlageträger\*Innen für VHL-Erkrankung bzw VHL-Patient\*Innen

Ansprechpartner: Prof. Dr. E. Neumann-Haefelin,  
 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](mailto:med-vhl@uniklinik-freiburg.de)

| Bearbeiter/in | Version/Datum (letzte Änderung)                      |     | Seite |
|---------------|--|-----|-------|
|               | Dr. Fruzsina Kotsis<br>Prof. Dr. E. Neumann-Haefelin | 1.1 |       |

|   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| Universitätsklinik Freiburg<br>Abteilung Innere Medizin IV<br>Schwerpunkt Nephrologie und<br>Allgemeinmedizin | <b>Von Hippel-Lindau Erkrankung</b> |
| Therapieempfehlungen ohne Gewähr, Verantwortung liegt bei behandelnder Ärztin / Arzt!                         |                                     |

**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)

|   |                                 |            |       |
|---|---------------------------------|------------|-------|
| Bearbeiter/in<br>Dr. Fruzsina Kotsis<br>Prof. Dr. E. Neumann-Haefelin | Version/Datum (letzte Änderung) |            | Seite |
|   | 1.1                             | 20.12.2024 | 3/3   |