

Informatie voor de  
huisarts over

# de ziekte van Von Hippel-Lindau



VSOP



Nederlandse Federatie van  
Kankerpatiëntenorganisaties



nederlands huisartsen  
genootschap

# Algemene aandachtspunten bij de begeleiding van patiënten met zeldzame ziekten

---

Afhankelijk van het ziektebeeld kunnen bepaalde aandachtspunten in het overzicht *niet of minder* van toepassing zijn. Verschillende van de hieronder genoemde aandachtspunten zijn vanzelfsprekend, maar voor de volledigheid opgenomen. Het overzicht is voortgekomen uit meningsvormend onderzoek naar de taakopvatting van huisartsen op het gebied van neuromusculaire ziekten\* en geschikt gemaakt voor zeldzame ziekten in het algemeen.

## Na het stellen van de diagnose

- De patiënt op korte termijn actief benaderen zodra de specialistische diagnose bekend is.
- Zo nodig navragen hoe de aanpak van de huisarts in de fase voorafgaand aan de diagnosestelling door de patiënt en/of de ouders is ervaren; nagaan of iets in die aanpak of de opstelling van de huisarts de arts-patiëntrelatie negatief beïnvloed heeft.
- Toetsen in hoeverre de patiënt en naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben.
- Navragen welke afspraken met de patiënt en/of de ouders gemaakt zijn over een taakverdeling tussen de behandelaars en over de zorgcoördinatie.
- Bespreken met de patiënt en/of de ouders wat van de huisarts verwacht kan worden aan behandeling en begeleiding.

## Gedurende de ziekte

- Afspreken met betrokken behandelaars wie hoofdbehandelaar is en het beloop van de ziekte bewaakt.
- Beleid afspreken en blijven afstemmen met hoofdbehandelaar (en overige specialisten).
- Eerste aanspreekpunt zijn voor de patiënt, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Zelf behandelen/begeleiden/verwijzen bij medische klachten of problemen zonder specifieke ziektegebonden risico's, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Kennis hebben van de effecten van de ziekte op gewone aandoeningen zoals longontsteking, blaasontsteking, griep(vaccinatie).
- Bewust zijn van extra ziektegebonden risico's en de patiënt en de betrokkenen daarop attenderen.
- Doorverwijzen naar de juiste hulpverleners bij complicaties.
- Alert zijn op fysieke of emotionele uitputting van de naaste omgeving bij (zwaarder wordende) mantelzorgtaken.
- Signaleren van en anticiperen op niet-medische vragen en problemen ten gevolge van diagnose en ziekte.
- Ondersteunen bij praktische en psychosociale hulpvragen (aanpassingen, voorzieningen).
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte met zich meebrengt.
- Anticiperen op vragen rondom het levenseinde.

## Rondom het levenseinde

- Bewust zijn van en de patiënt en de betrokkenen attenderen op extra ziektegebonden risico's in deze fase.
- Wensen rond levenseinde tijdig bespreken en alert zijn op mogelijke (latere) veranderingen hierin.
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte in deze fase met zich meebrengt.
- Beleid afspreken voor crisissituaties.
- Zo nodig inschakelen van thuiszorg.
- Anticiperen op een eventuele opname in een ziekenhuis, verpleeghuis of hospice, mochten de omstandigheden in de overlijdensfase dit noodzakelijk maken.
- Verlenen van palliatieve zorg/stervensbegeleiding.
- Verlenen van nazorg aan nabestaanden.

\* Rapport 'Spierziekten als zeldzame ziekten in de huisartsenpraktijk' 2006 E.C. Eijssens.

# De ziekte van Von Hippel-Lindau

De ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL) is een zeldzame genetische aandoening, waarbij patiënten diverse tumoren kunnen ontwikkelen. Meestal betreft het benigne tumoren in de vorm van angiomen en cysten. Daarnaast kunnen er verschillende maligne tumoren optreden, waarbij het niercelcarcinoom het meest voorkomt.

De tumoren ontstaan op een aantal voorkeurslocaties in het lichaam. De belangrijkste zijn het cerebellum, het ruggenmerg, de ogen, de pancreas, de nieren en de bijnieren. De locaties waar de tumoren ontstaan variëren tussen patiënten. Een individuele patiënt kan op meerdere locaties tegelijk tumoren ontwikkelen. Het ontstaan van tumoren kan niet worden voorkomen, maar door regelmatige screening en monitoring kan in de meeste gevallen echter wel tijdig behandeld worden.

De overerving van VHL is autosomaal dominant. Bij 20% van de patiënten is er sprake van een spontane kiemlijnmutatie. Deze kan vervolgens wel weer (autosomaal dominant) doorgegeven worden aan volgende generaties. De meeste erfelijke familiale kankersyndromen hebben betrekking op één of twee specifieke tumortypes. Patiënten met VHL hebben echter een verhoogd risico op diverse soorten benigne en maligne tumoren.

## ENKELE FEITEN

### Vóórkomen

- **Prevalentie** VHL is zeer zeldzaam, de prevalentie is 2 tot 3/100.000 mensen. Naar schatting zijn er ongeveer 400 patiënten in Nederland.
- **Geslachtsverdeling** VHL komt in gelijke mate bij mannen en vrouwen voor.
- **Geografische verspreiding** VHL komt in gelijke mate voor bij verschillende rassen en nationaliteiten.

### Erfelijkheid en etiologie

- **Overerving** De overerving is autosomaal dominant. Als één van de ouders is aangedaan, bestaat er voor elk kind een kans van 50% het syndroom ook te krijgen.
- **Etiologie** VHL ontstaat door een genmutatie in het VHL-tumorsuppressorgen op chromosoom drie (3p25-26). Er wordt een groot aantal verschillende mutaties in het VHL-gen gevonden. Het VHL-gen komt tot expressie in vrijwel alle organen. Sterke expressie wordt gezien in de doelorganen van de ziekte (nieren, bijnieren, pancreas, cerebellum, centraal zenuwstelsel en retina). Het VHL-gen is, via de Hypoxie Induceerbare Factor, betrokken bij de zuurstofmeting van de cel. Bij een onvoldoende werkend VHL-complex signaleert de cel, ten onrechte, een gebrek aan zuurstof. Dit leidt, onder meer, tot een toegenomen angiogenese.
- **De novo mutaties** In 20% van de gevallen is er sprake van een spontane mutatie en is er derhalve geen eerder aangedaan familielid. De overerving naar volgende generaties zal vervolgens op autosomaal dominante wijze plaatsvinden.

- **Expressie** Er is sprake van variabele expressie: de wijze waarop VHL zich uit, verschilt van individu tot individu, ook binnen één familie. De penetrantie van VHL is vrijwel volledig bij de leeftijd van 60 jaar. Dit wil zeggen dat bijna iedereen op 60-jarige leeftijd tenminste één tumor heeft gehad.

### Varianten

- **Typen** Er worden twee hoofdcategorieën van VHL onderscheiden, namelijk families zonder (type I) en met feochromocytomen (type II). Type II, welke voorkomt in 7 tot 20% van de gevallen, wordt verder onderverdeeld in drie subtypen. Afhankelijk van de exacte mutatie (genotype) kunnen er voorspellingen worden gedaan over de symptomen die de betreffende patiënt mogelijk zal krijgen (fenotype):
  - type I: hemangioblastomen van de retina en het centraal zenuwstelsel, niercelcarcinomen, tumoren en cysten van de pancreas;
  - type IIA: hemangioblastomen van de retina en het centraal zenuwstelsel, feochromocytomen;
  - type IIB: hemangioblastomen van de retina en het centraal zenuwstelsel, niercelcarcinomen, tumoren en cysten van de pancreas, feochromocytomen;
  - type IIC: feochromocytomen.
- **Polycythemia** Er zijn in Nederland 80 tot 100 mensen die homozygoot zijn voor een zeer milde mutatie in het VHL-gen. Bij hen komt congenitale polycythemie voor. Dit heeft geen invloed op het ontwikkelen van VHL-tumoren.

### **Diagnose**

- **Klinische diagnose** Een uitgebreide familieanamnese met aandacht voor alle soorten tumoren (en in het bijzonder voor typische VHL-tumoren in onder andere nieren, pancreas, centraal zenuwstelsel en retina) is van groot belang voor de diagnostiek. De klinische diagnose VHL wordt gesteld bij:
  - een patiënt met een typische VHL-tumor in combinatie met een positieve familieanamnese;
  - een patiënt met een negatieve familieanamnese met twee of meer hemangioblastomen;
  - een patiënt met een hemangioblastoom in combinatie met een andere typische VHL-tumor.
- **Genetische diagnose** De diagnose kan worden bevestigd met behulp van DNA-onderzoek. In 95% van de gevallen kan de mutatie worden aangetoond middels DNA-diagnostiek. Alleen als de specifieke mutatie bekend is, kan ook bij familieleden voorspellend DNA-onderzoek worden gedaan.

### **Beloop**

- **Leeftijd** VHL openbaart zich meestal tussen het 20<sup>e</sup> en 40<sup>e</sup> levensjaar. De ziekte kan zich echter ook op jeugdige leeftijd openbaren.
- **Variatie** Het beloop van de ziekte verschilt sterk tussen individuen, ook binnen families.
- **Morbiditeit en mortaliteit** De levensverwachting van een behandelde VHL-patiënt is, dankzij preventieve controles, niet ernstig verkort. Zonder screening en behandeling zou de levensverwachting echter aanmerkelijk verlaagd zijn. De belangrijkste doodsoorzaken ten gevolge van VHL zijn het hemangioblastoom van het cerebellum en het niercelcarcinoom.

## SYMPTOMEN

---

### **Veel voorkomende tumoren**

- **Tumoren** Het merendeel van de VHL-tumoren is benigne, maar kan grote gevolgen hebben door compressie van omliggend weefsel. Daarnaast komen carcinomen van nieren en pancreas voor en kunnen ook feochromocytomen maligne ontaarden. Typische VHL-tumoren en hun locatie zijn:
  - ogen: hemangioblastomen van de retina;
  - cerebellum: hemangioblastomen;
  - myelum: hemangioblastomen;
  - bijniere: feochromocytomen;
  - nieren: multipole cysten, niercelcarcinomen;
  - pancreas: multipole cysten, cystadenomen, (maligne) neuro-endocriene tumoren;
  - oren: tumoren van saccus endolymphaticus (ELST);
  - epididymis: cysten;
  - ligamentum uteri: cysten.Zeldzame manifestaties zijn cerebrale hemangioblastomen en hemangioblastomen in lever, milt en longen.
- **Nieren** De niertumoren zijn in de meeste gevallen maligne van aard. Normaal gesproken zijn niercysten zelden klinisch relevant, echter bij VHL transformeert een substantieel aantal uiteindelijk tot een maligniteit. Het niercelcarcinoom is de meest voorkomende tumor bij VHL (75% bij autopsie-studies) en heeft het grootste aandeel in de morbiditeit en mortaliteit van VHL.
- **Bijnieren** Het ontstaan van feochromocytomen blijkt sterk afhankelijk van de specifieke mutatie (alleen bij VHL type II).
- **Centraal zenuwstelsel** Ongeveer 70% van de VHL-patiënten ontwikkelt hemangioblastomen van het centraal zenuwstelsel, vrijwel altijd subtentoriaal (voornamelijk in het cerebellum en in mindere mate in het myelum). Hoewel hemangioblastomen meestal benigne zijn, kan groei van deze tumoren neurologische uitval geven en leiden tot de dood.
- **Ogen** Hemangioblastomen van de retina kunnen leiden tot aanmerkelijke morbiditeit als gevolg van netvliesloslatingen, glaucoom en papiloedeem. Bij tumorgroei kan blindheid ontstaan.
- **Oren** ELST (Endolymphatic Sac Tumors) worden bij circa 10% van de patiënten gediagnosticeerd en komen vaak

bilateraal voor. Doofheid kan optreden als er niet chirurgisch wordt ingegrepen. ELST worden vaak gemist bij een standaard MRI-opname. Bij een vermoeden van ELST moet specifiek een MRI van de gehoorgang en het os petrosum worden aangevraagd.

- **Pancreas** De meeste tumoren van de pancreas zijn asymptomatische cysten. Neuro-endocriene tumoren komen in mindere mate voor. Deze kunnen zich maligne ontwikkelen en metastaseren naar de lever. Diabetes kan het gevolg zijn van operaties, waarbij grote delen van de pancreas zijn verwijderd.
- **Epididymis** Cystadenomen van de bijbal komen ook in de algemene populatie voor. Het bilateraal optreden van cystadenomen is echter pathognomisch voor VHL. Meestal zijn ze asymptomatisch en behoeven ze geen behandeling.
- **Ligamentum uteri** Cystadenomen van het ligamentum uteri moeten symptomatisch behandeld worden bij pijn, dyspareunie en menorrhagie.
- **Bloed** Bij VHL-patiënten kan een milde vorm van polycythemie aanwezig zijn.

### **Specifieke symptomen**

- De meest specifieke symptomen die kunnen duiden op een tumor passend bij VHL zijn:
  - aanhoudende hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, aanhoudende hik en/of sufheid (mogelijk hemangioblastoom van de kleine hersenen);
  - verminderde kracht in de benen en geregeld struikelen (mogelijk hemangioblastoom van het ruggenmerg);
  - vermindering van het gezichtsvermogen en/of gezichtsveld (mogelijk hemangioblastoom van de ogen);
  - tinnitus, duizeligheid, aangezichtszwakke en gehoorverlies (mogelijk ELST van het binnenoer);
  - pijn in de rug ter hoogte van de nieren en/of bloed in de urine (mogelijk niercelcarcinoom);
  - hypertensie, overmatig transpireren, hartkloppingen en/of angstgevoelens (mogelijk feochromocytoom van de bijnier);
  - icterus (pancreastumor).

### Algemeen

- **Symptomatische behandeling** VHL is niet te genezen. Echter, tijdige diagnostiek kan bijdragen aan een goede symptomatische behandeling van de specifieke tumoren die een patiënt op een bepaald moment heeft.
- **Zorgcoördinatie** De besluitvorming over het beleid en de follow-up bij de individuele patiënt vindt bij voorkeur plaats in multidisciplinair verband in een klinisch genetisch centrum of een Polikliniek Familiaire Tumoren (zie Consultatie en verwijzing). Er wordt idealiter een hoofdbehandelaar aangesteld, meestal is dit een oncologisch internist of endocrinoloog. Betrokken zorgverleners zijn, afhankelijk van de specifieke symptomen van de patiënt, onder andere: internist-oncoloog, oogarts, neuroloog, (neuro-)chirurg, nefroloog, uroloog en internist-endocrinoloog.
- **Voorlichting aan patiënten** VHL-patiënten worden geïnstrueerd laagdrempelig een arts te consulteren bij ziekte of nieuwe lichamelijke afwijkingen. Zij moeten goed worden voorgelicht over de vroege verschijnselen van de verschillende soorten kanker.

### Tumorscreening

- **Doelgroep** Jaarlijkse preventieve controle is van levenslang voor VHL-patiënten. VHL wordt gescreend en behandeld op basis van de landelijke richtlijn “Ziekte van von Hippel-Lindau” van de Vereniging Integrale Kankercentra. Draggers van het VHL-gen moeten levenslang gescreend worden op potentiële tumoren. Personen die op basis van de familie-anamnese mogelijk VHL hebben, maar waarbij niet getest kan worden op een bekende mutatie of die (voorlopig) afzien van genetische diagnostiek, moeten op dezelfde wijze worden gescreend als personen bij wie de mutatie is aangetoond. Dit geldt dus ook voor (jonge) kinderen van een mutatiedrager. Screening wordt geadviseerd en sterk aangeraden aan:
  - dragers van een VHL-kiembaanmutatie;
  - eerstegraads verwanten in een VHL-familie waarin de kiembaanmutatie (nog) niet is aangetoond;
  - eerstegraads verwanten die geen DNA-diagnostiek willen;
  - patiënten (en eerstegraads verwanten van patiënten) met een typische VHL-tumor bij wie men een erfelijke tumor sterk vermoedt.
- **Screeningsprogramma** Het periodiek onderzoek voor patiënten met géén of minimale afwijkingen omvat:
  - vanaf de leeftijd van 5 jaar: jaarlijks oogheelkundig onderzoek;
  - vanaf de leeftijd van 10 jaar: jaarlijks uitgebreide controle bestaande uit: anamnese, lichamelijk onderzoek, tensiecontrole, serumbepaling creatinine

en normetanefrine, 24 uren urinebepaling catecholamines en metanefrines en echo bovenbuik (nieren, bijnieren, pancreas en lever);

- vanaf de leeftijd van 15 jaar: tweejaarlijks MRI-onderzoek van cerebellum en myelum en bovenbuik;
- op indicatie vanaf de leeftijd van 15 jaar: tweejaarlijks MRI-onderzoek van binnenoor, audiogram, neurologisch onderzoek en echo testes.

Voor patiënten waarbij afwijkingen zijn gevonden, wordt het screeningsprogramma individueel aangepast.

De frequentie van onderzoeken wordt verhoogd om zo tijdig het moment van behandeling te kunnen bepalen. Bij patiënten met otologisch klachten (o.a. tinnitus, duizeligheid, gehoorverlies) moet actief worden gezocht naar ELST met behulp van een MRI van de interne gehoorgang en het os petrosum.

- **Rol huisarts** Bij veel patiënten is de zorgcoördinatie via de hoofdbehandelaar onvoldoende geregeld. Dit houdt ook in dat zij niet standaard worden opgeroepen voor alle noodzakelijke screenings. De huisarts kan de patiënt begeleiden bij het op tijd maken van screeningsafspraken (zie “Aandachtspunten voor de huisarts”).

### Behandeling

- **Algemeen** Er zijn geen universele aanbevelingen voor het behandelen van de gevolgen van VHL. De behandeling wordt geheel bepaald door de specifieke symptomen bij de individuele patiënt. Chirurgie van tumoren neemt een belangrijke plaats in bij de behandeling. Hierbij wordt gestreefd naar orgaansparende therapie. Er is op dit moment geen bewijs dat patiënten met VHL anders behandeld moeten worden, dan reguliere patiënten met dezelfde tumoren. Wel is regelmatig interdisciplinair overleg noodzakelijk. Voorbeelden hiervan zijn de implicaties van een aanwezig feochromocytoom voor de anesthesist en het benodigd overleg tussen de internist en de chirurg bij pancreasoperaties, die mogelijk tot diabetes leiden.
- **Nieren** Asymptomatische niercysten hoeven niet te worden behandeld, maar worden nauwkeurig gemonitord in verband met het risico op maligne transformatie. Bij de behandeling van niercelcarcinomen wordt gestreefd naar een nefronsparende operatie om de nierfunctie te behouden. Radiofrequentie-ablatie of cryotherapie kan overwogen worden. Vanwege de hoge incidentie van tumoren is bij veel patiënten uiteindelijk een bilaterale nefrectomie noodzakelijk. Dialyse of niertransplantatie is dan onvermijdelijk.
- **Bijnieren** Laparoscopische gedeeltelijke adrenalectomie heeft de voorkeur in het geval van een feochromocytoom. Zeker gezien het hoge risico om in de toekomst ook

contralateraal een feochromocytoom te krijgen, wordt het verwijderen van de gehele bijnier zo veel mogelijk vermeden. Bij patiënten waarbij wel beide bijnieren zijn verwijderd, moet altijd rekening gehouden worden met het risico op het ontstaan van een Addisonse crisis (voor meer informatie hierover zie de brochure Bijnierziekten uit deze reeks, te downloaden via [www.nhg.org](http://www.nhg.org) of [www.vsop.nl](http://www.vsop.nl)).

- **Centraal zenuwstelsel** Hemangioblastomen van het centraal zenuwstelsel zijn benigne van aard. Als de omvang stabiel is en ze geen symptomen veroorzaken, kan worden volstaan met een afwachtend beleid en nauwkeurige monitoring. Chirurgische excisie is geïndiceerd als er neurologische symptomen optreden. Steeds frequenter wordt gebruik gemaakt van minimaal invasieve operatietechnieken, zoals stereotactische radiochirurgie en laserchirurgie.
- **Pancreas** Voorafgaand aan een eventuele operatie is zorgvuldige analyse vereist om een onderscheid te maken tussen cystadenomen en neuro-endocriene pancreastumoren. Bij laatstgenoemden moet verwijdering worden overwogen bij een grootte van meer dan 2 cm bij lokalisatie in de pancreaskop of van 3 cm bij lokalisatie elders. Cysten en cystadenomen kunnen onbehandeld blijven, tenzij ze symptomatisch worden.
- **Ogen** Retinale hemangioblastomen worden behandeld met lasertherapie of cryotherapie. Als de tumor echter dicht bij de oogzenuw is gelokaliseerd, zijn er weinig behandelopties.
- **Oren** Bij ELST is een operatie geïndiceerd om verslechtering van het gehoor te voorkomen. Ook als de patiënt reeds doof is, kan een operatie geïndiceerd zijn, bijvoorbeeld bij aanwezigheid van evenwichtsproblemen.
- **Nieuwe ontwikkelingen** Momenteel vindt onderzoek plaats naar angiogenese-remmers om de tumorgenese (onder andere retinale hemangioblastomen) bij VHL te voorkomen/verminderen. Deze medicatie wordt alleen voorgeschreven binnen onderzoeksprotocollen.

### Preventie

- **Algemeen** Er zijn voor VHL geen bewezen nuttige preventieve maatregelen. Voor VHL-patiënten gelden dezelfde preventieve adviezen als voor de normale bevolking (niet roken, gezond eten, matig met alcohol, etc.).
- **Inspanning** Extreme fysieke inspanning moet worden voorkomen in verband met de verhoogde druk die kan komen te staan op de hemangioblastomen. Normale sportbeoefening hoeft echter geen bezwaar te zijn.

### Ethiek

- **Zelfbeschikkingsrecht** Elke patiënt heeft zelfbeschikkingsrecht. Daarom moet worden geaccepteerd dat iemand niet wil laten onderzoeken of hij/zij mutatie-drager is. Dit kan echter wel gevolgen hebben voor familieleden, die hierdoor wellicht ook niet te weten komen dat zij het risico lopen mutatie-drager te zijn.
- **Informerende familieleden** Gezien de Nederlandse Privacy Wetgeving is het klinisch genetici/consulenten niet toegestaan rechtstreeks familieleden te informeren over de gevonden mutatie. Echter, de patiënt kan onder begeleiding van, en met behulp van door de klinisch geneticus opgestelde familiebriefjes, zijn/haar familieleden informeren. De patiënt moet worden gewezen op het belang voor de familieleden en de morele verantwoordelijkheid hen te informeren.

### Diagnostiek bij familieleden

- **Klinisch geneticus** Na het stellen van de klinische diagnose wordt aangeraden een klinisch geneticus te consulteren. Deze kan de patiënt en familieleden voorlichten en adviseren bij de afweging om DNA-onderzoek te verrichten. Allereerst wordt bij een aangedaan familielid bepaald of hij/zij drager is, en zo ja, welke mutatie het betreft. Vervolgens kunnen ook andere familieleden worden getest op deze specifieke mutatie.
- **Counseling** De wetenschap drager te zijn van een VHL-mutatie kan belastend zijn. Goede genetische counseling en screening op mogelijke psychosociale problematiek is daarom van groot belang, voorafgaand aan een eventueel DNA-onderzoek.
- **Niet-dragers** Familieleden die niet zijn aangedaan moeten beseffen, dat zij weliswaar geen verhoogd risico hebben op VHL-tumoren, maar wel nog steeds het normale bevolkingrisico hebben. Een negatieve test op VHL sluit het krijgen van kanker niet uit.
- **Registratie** De patiënt wordt, als hij/zij daarvoor toestemming verleent, door de behandelend arts (bij voorkeur de zorgcoördinator) aangemeld bij de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (STOET). Hier vindt de registratie van families met erfelijke kankersyndromen plaats.

### Kinderwens/prenatale diagnostiek

- **Keuze** Keuzes rondom het krijgen van kinderen worden niet alleen ingegeven door het risico dat het kind is aangedaan, maar ook in de wetenschap dat één van de ouders een grote kans op het ontwikkelen van tumoren/kanker heeft.

- **Klinisch geneticus** Bij een kinderwens wordt de patiënt verwezen naar een klinisch geneticus. Prenatale diagnostiek door middel van een vruchtwaterpunctie of een vlokcentest is mogelijk, als de mutatie bij de aanstaande ouder bekend is.
- **Reproductieve opties** Patiënten met een kinderwens staan voor de keuze hoe hiermee om te gaan. Zij hebben diverse mogelijkheden en kunnen de beslissing nemen al dan niet in overleg met een klinisch geneticus en/of genetisch consulent. De opties zijn:
  - natuurlijke zwangerschap met 50% risico dat het kind is aangedaan;
  - prenatale diagnostiek met zwangerschapsafbreking bij een aangedaan kind;
  - preïmplantatie genetische diagnostiek;
  - ei-/zaadceldonatie;
  - adoptie;
  - kinderloos blijven.
- **Preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD)** Wanneer wordt overwogen om via PGD zwanger te worden, kan worden verwezen naar de klinisch geneticus voor een voorlichtings-/adviesgesprek (zie Consultatie en verwijzing). Met een IVF-procedure worden embryo's verkregen. Voor terugplaatsing van de embryo's worden enkele cellen van een embryo afgenomen en onderzocht op de bekende mutatie. Eén of twee niet aangedane embryo's worden in de baarmoeder teruggeplaatst. Het besluit om al dan niet PGD uit te voeren, is mede afhankelijk van de gezondheid van de aanstaande moeder. Aan de IVF-procedure zijn gezondheidsrisico's verbonden die per individuele patiënte moeten worden afgewogen tegen de voordelen van PGD.
- **Rol van de huisarts** Er kan een rol voor de huisarts zijn weggelegd in de voorlichting over prenatale diagnostiek en PGD. Er is een aantal mensen dat afziet van kinderen, vanwege de angst om de mutatie door te geven. Wellicht ligt hieraan ten grondslag, dat ze onvoldoende op de hoogte zijn van de mogelijkheden om een kind te krijgen dat de mutatie niet heeft.
- **Vruchtbaarheid** Cysten van de epididymis verstoren de seksuele functie en de vruchtbaarheid over het algemeen niet. In zeldzame gevallen kunnen cystadenomen de spermatoevoer blokkeren en daarmee onvruchtbaarheid veroorzaken.

### **Zwangerschap**

- **Algemeen** Voorafgaand aan een zwangerschap, of anders direct nadat de zwangerschap is ontdekt, is het van belang om eventueel aanwezige tumoren op te sporen. Het risico bestaat dat de (eerste) symptomen van tumoren worden toegeschreven aan de zwangerschap, zowel door patiënte als zorgverlener. Het is daarom van belang alert te blijven en bij klachten steeds weer de

mogelijkheid van een tumor (cq. maligniteit) te overwegen.

- **Misselijkheid** Misselijkheid en overgeven zijn normale symptomen in de zwangerschap, maar kunnen ook een uiting van een tumor in het centraal zenuwstelsel zijn. Zo nodig moet overleg plaatsvinden met een neuroloog uit het behandelcentrum, waar de patiënte bekend is.
- **Hemangioblastomen** Door het toegenomen bloedvolume tijdens de zwangerschap kunnen hemangioblastomen gedurende de periode van de zwangerschap toenemen in omvang. De gevolgen hiervan kunnen ernstig zijn. Aangeraden wordt om in de vierde maand van de zwangerschap een MRI van het brein zonder contrast te doen.
- **Overige tumoren** Er zijn voorsnog geen aanwijzingen dat andere VHL-tumoren dan hemangioblastomen, door de zwangerschap versneld in grootte toenemen.
- **Tumoren myelum** Door het toegenomen gewicht van de buik kan er extra spanning op het ruggenmerg komen te staan. Reeds aanwezige tumoren kunnen hierdoor extra klachten veroorzaken.
- **Nieren** Tijdens de zwangerschap is de belasting van de nieren toegenomen door het vergrote bloedvolume. Bij een reeds verminderde nierfunctie (ten gevolge van niercysten) kan dit gevaar opleveren voor moeder en kind.
- **Feochromocytoom** De stress van zwangerschap en bevalling kan bij patiënten met een feochromocytoom leiden tot gevaarlijke hypertensie. Tijdens (zo mogelijk al vóór) de zwangerschap moeten vrouwen met VHL worden gecontroleerd op de aanwezigheid van een feochromocytoom, als dit niet recent is gedaan.

## **AANDACHTSPUNTEN VOOR DE HUISARTS**

### **Algemeen**

- **Rollen patiënt** Een persoon gediagnosticeerd met VHL kan verschillende rollen (tegelijk) vervullen:
  - gezond persoon met de continue dreiging ziek te worden;
  - ouder van een (mogelijk) aangedaan kind;
  - naaste van (meerdere) zieke familieleden ten gevolge van VHL;
  - naaste van (meerdere) familieleden die op (relatief) jonge leeftijd zijn overleden ten gevolge van VHL;
  - (kanker-)patiënt.
- **Signalerende rol** De huisarts heeft vaak frequent en over een lange periode contact met zijn/haar patiënten. Dit is een groot voordeel bij het opmerken van lichamelijke of psychische veranderingen die kunnen duiden op een tumor. Dit geldt in het bijzonder voor kinderen, omdat zij



relatief vaak op het spreekuur verschijnen. Bij kinderen uit VHL-families waar (nog) geen mutatie-analyse is gedaan, wordt van de huisarts extra aandacht gevraagd, omdat ook deze kinderen gepredisponerd kunnen zijn op jonge leeftijd tumoren te ontwikkelen. In tegenstelling tot menig chronisch zieke, kunnen mutatiedragers asymptomatisch/gezond zijn. Dit brengt voor de arts het risico met zich mee de ernst van het ziektebeeld te onderschatten. De huisarts moet, bij een vermoeden van VHL, tijdig verwijzen naar een academisch centrum.

- **Collegiaal contact** De hoofdbehandelaar is het aanspreekpunt voor de huisarts bij een vermoeden van een tumor. Met de hoofdbehandelaar kunnen afspraken worden gemaakt over de jaarlijks lichamelijke controles en eventuele andere screenende onderzoeken.
- **Screening** De huisarts kan een zeer belangrijke en actieve rol op zich nemen door de patiënt te attenderen op de noodzaak van regelmatige screening. Daar waar het hoofdbehandelaarschap onvoldoende vorm heeft gekregen, kan de huisarts de patiënt jaarlijks herinneren aan het maken van screeningsafspraken bij de diverse betrokken specialisten.
- **Patiëntdeskundigheid** VHL-patiënten zijn vaak goed geïnformeerd over hun ziekte. Patiënten stellen het op prijs als hun kennis wordt erkend en de huisarts aangeeft niet alles over het ziektebeeld te weten. De patiënt kan zelf (samen met de huisarts) ook zorg dragen voor het alert blijven op de jaarlijkse screening.

### **Medische aspecten**

- **Risico** Er is een reëel en continu risico een benigne of maligne tumor te ontwikkelen. Veranderingen in de medische situatie van de patiënt moeten daarom altijd met de grootst mogelijke zorgvuldigheid worden behandeld. Aanvullend onderzoek of verwijzing dient laagdrempelig te gebeuren. Bij focale neurologische symptomen moet direct verwezen worden voor nader onderzoek naar tumoren in het centraal zenuwstelsel.
- **Stralingsbelasting** Röntgenonderzoek of andere stralingsbelasting moet, in verband met de carcinogeniteit, zo veel mogelijk worden voorkomen. In overleg met de betreffende specialist of radioloog kan de noodzakelijkheid van aanvullende diagnostiek worden besproken en worden gezocht naar een alternatief (meestal in de vorm van MRI of echoscopie).
- **Foehromocytoom** Voorafgaand aan een eventuele operatie moet in kaart worden gebracht of er sprake is van een foehromocytoom. De huisarts dient hier alert op te zijn bij een verwijzing.

### **Psychosociale aspecten**

- **Psychosociale gevolgen** In families met VHL kunnen familieleden veelal op jonge leeftijd geconfronteerd worden met bedreigende benigne of maligne tumoren bij

zichzelf en/of naaste familieleden. Daarnaast kan het zijn dat men één of meerdere familieleden heeft verloren ten gevolge van VHL, en is er de reële zorg het syndroom doorgegeven te hebben/door te geven aan (toekomstige) kinderen.

VHL kan daarmee leiden tot substantiële negatieve psychosociale gevolgen voor mutatiedragers/patiënten en hun partners en naasten. Uit recent onderzoek is gebleken dat ongeveer 40% van de leden van VHL-families in meer of mindere mate psychosociale klachten heeft, in het bijzonder geldt dit voor adolescenten die een eerstegraadsfamiliedid hebben verloren ten gevolge van VHL. Problemen die vooral worden genoemd zijn: angst voor het ontwikkelen van (nieuwe) tumoren (zelf en/of bij een familielid), het leren omgaan met de resultaten van DNA-onderzoek, het leren omgaan met het verlies van een familielid als gevolg van VHL en zorgen over verzekeringen en hypotheeken.

- **Rol van de huisarts** De huisarts dient alert te zijn op psychosociale problematiek en kan, indien nodig, doorverwijzen naar gespecialiseerde professionele hulpverleners. Het routinematig aanbieden van psychosociale ondersteuning gebeurt op dit moment nog niet, maar zou volgens een meerderheid van zowel patiënten als partners wel moeten gebeuren. Dit zou kunnen plaatsvinden in de huisartsenpraktijk. De huisarts dient vooral alert te zijn op symptomen van distress bij VHL-patiënten, die weinig sociale steun ervaren. Daarnaast blijken ook vrouwen vaker distress te ervaren ten gevolge van het ziektebeeld.
- **Lastmeter** Om (regelmatig) het niveau van distress te meten kan de huisarts gebruikmaken van de 'lastmeter' (zie Consultatie en verwijzing). Met behulp van dit online-vragenformulier kan de patiënt voorafgaand aan het consult al gegevens over zijn/haar psychosociale welbevinden invullen.
- **Afstemming** Goede afstemming met de zorgcoördinator over psychosociale hulp is van belang. In de praktijk wordt een patiënt nogal eens vanuit de diverse specialismen naar verschillende psychosociale hulpverleners verwezen. De voorkeur gaat uit naar één gespecialiseerde hulpverlener (bijvoorbeeld IPSO therapeutische centra, zie Consultatie en verwijzing).
- **Niet-dragers** Ook familieleden die geen drager blijken te zijn, kunnen behoefte hebben aan psychosociale ondersteuning. Vaak spelen er schuldgevoelens ten opzichte van wel aangedane familieleden. Daarnaast hebben zij, evenals niet verwante familieleden, te maken met naasten die wel de gevolgen van VHL ondervinden.
- **Partners** Ook bij partners van VHL-patiënten is gebrek aan sociale steun van invloed op het psychisch welbevinden. Ongeveer een kwart van hen heeft te maken met een verhoogd distress-niveau, waarvoor professionele psychosociale steun is geïndiceerd. Omdat

partners een belangrijke bron van steun voor de patiënt zijn, kan psychosociale hulp aan de partner invloed hebben op zowel het psychisch welbevinden van de partner als van de patiënt.

### **Lotgenotencontact**

- Via de Belangenvereniging Von Hippel-Lindau kunnen patiënten in contact komen met lotgenoten en informatie krijgen over het leven met VHL (zie Consultatie en verwijzing). Voor patiënten met weinig sociale steun kan dit het psychisch welbevinden

vergroten. De huisarts kan patiënten wijzen op het bestaan van deze patiëntenvereniging en het belang ervan benadrukken.

### **Verzekeringen**

- De wetenschap belast te zijn met een erfelijk kanker-syndroom heeft consequenties ten aanzien van verzekeringen. Het onderdeel VraagWelder van kenniscentrum Welder kan worden ingeschakeld voor advies hierover (zie Consultatie en verwijzing).

## **CONSULTATIE EN VERWIJZING**

### **• Diagnostiek, behandeling en begeleiding**

- Patiënten bij wie het vermoeden van VHL bestaat, worden via een internist-oncoloog of endocrinoloog verwezen naar een polikliniek Klinische Genetica/Familiaire Tumoren in één van de acht academische centra of één van de twee gespecialiseerde kankercentra. Het DNA-onderzoek voor een VHL-mutatie wordt verricht in het UMCU te Utrecht en het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam, bloedafname hiervoor kan echter in elk centrum plaatsvinden.

### **• Erfelijkheid**

- Voorlichting/advisering van familieleden vindt plaats in één van de klinische genetische centra in de academische ziekenhuizen.
- Intake en laboratoriumonderzoek voor PGD vinden plaats in het Universitair Medisch Centrum Maastricht (MUMC+). De IVF-behandeling kan worden verricht in Maastricht en daarnaast in Groningen en Utrecht.

### **• Belangenbehartiging**

- **Belangenvereniging** De Belangenvereniging Von Hippel-Lindau stelt zich tot doel de patiënten, hun familieleden en belangstellenden te voorzien van informatie. Daarnaast bevordert de belangenvereniging het lotgenotencontact en behartigt zij de belangen van VHL-patiënten en hun familieleden.
- **NFK** In de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) hebben kankerpatiëntenorganisaties hun krachten gebundeld. Doelstellingen zijn het verbeteren van de zorg en nazorg en het toerusten van patiënten om zelf de regie te voeren. Ook is er veel aandacht voor patiënten die kanker hebben gehad.
- **IPSO** Instellingen voor PsychoSociale Oncologie (IPSO) is een brancheorganisatie voor instellingen voor psychosociale oncologie. Via IPSO is informatie te verkrijgen over therapeutische centra en inloophuizen.
- **STOET** De Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren geeft voorlichting aan artsen en patiënten, bevordert periodiek

onderzoek (met name het waarborgen van de continuïteit van de follow-up) en evalueert de effectiviteit van screeningsprotocollen op lange termijn.

- **MEE MEE** geeft voorlichting, advies en praktische ondersteuning aan mensen met een verstandelijke, lichamelijke handicap en/of een chronische ziekte. De ondersteuning is voor ouders met kinderen, maar ook voor volwassenen.
- **Welder Welder** - voorheen Breed Platform Verzekerden en Werk - geeft als landelijk onafhankelijk kenniscentrum informatie over werk, uitkeringen en verzekeringen in relatie tot gezondheid en handicap.

### **• Relevante websites**

- Belangenvereniging VHL  
[www.vonhippellindau.nl](http://www.vonhippellindau.nl)
- The VHL Family Alliance  
[www.vhl.org](http://www.vhl.org)
- Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties  
[www.nfk.nl](http://www.nfk.nl)
- KWF-kankerbestrijding  
[www.kwfkankerbestrijding.nl](http://www.kwfkankerbestrijding.nl)
- Lastmeter, online in te vullen  
[www.lastmeter.nl](http://www.lastmeter.nl)
- IPSO  
[www.ipso.nl](http://www.ipso.nl)
- STOET  
[www.stoet.nl](http://www.stoet.nl)
- Richtlijnen oncologische zorg, vereniging van integrale kankercentra  
[www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl)
- Centrum Familiaire tumoren VUmc  
[www.vumc.nl/afdelingen/CFT/zorg-pt](http://www.vumc.nl/afdelingen/CFT/zorg-pt)
- Emedicine  
[www.emedicine.medscape.com/article/950063-overview](http://www.emedicine.medscape.com/article/950063-overview)
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)  
[www.ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)

- Informatie over klinische genetica  
[www.vkgn.org](http://www.vkgn.org)
- Informatie over preïmplantatie genetische diagnostiek  
[www.pgdnederland.nl](http://www.pgdnederland.nl)
- Objectieve informatie over erfelijkheid en erfelijke ziekten van het Erfocentrum  
[www.erfelijkheid.nl](http://www.erfelijkheid.nl) en [www.erfelijkheidinbeeld.nl](http://www.erfelijkheidinbeeld.nl)
- Algemene informatie over erfelijkheid en erfelijke ziektebeelden voor jongeren  
[www.ikhebdat.nl](http://www.ikhebdat.nl)
- MEE  
[www.mee.nl](http://www.mee.nl)
- Welder  
[www.weldergroep.nl](http://www.weldergroep.nl)

# Literatuurlijst

---

1. Defendi GL. Von Hippel-Lindau Disease. E-medicine, updated april 2009.
2. Hes FJ, van der Luijt RB. De ziekte van Von Hippel-Lindau: protocol voor diagnostiek en periodiek klinisch onderzoek. Ned Tijdschr Geneesk. 2000 Mrt 11;144:505-9.
3. Hes FJ, Los M, van der Luijt RB. Van gen naar ziekte; de ziekte van Von Hippel-Lindau. Ned Tijdschr Geneesk. 2002 Jul 20;146(29):1364-7.
4. Lammens CRM. Living with Li-Fraumeni Syndrome & Von Hippel-Lindau disease. Proefschrift. Amsterdam, 2010.
5. Nordstrom-O'Brien M et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. Hum Mutat. 2010 May;31(5):521-37.
6. Shehata BM et al. Von Hippel-Lindau (VHL) disease: an update on the clinico-pathologic and genetic aspects. Adv Anat Pathol. 2008 May;15(3):165-71.
7. Lonser RR, et al. Von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2003 Jun 14;361(9374):2059-67.
8. Los M, Links TP, Lenders JWM, Voest EE. De ziekte van Von Hippel-Lindau. Ned Tijdschr Geneesk. 2000 Mrt 11;144:497-501.
9. VHL Familie Alliantie. Het VHL Handboek, wat u moet weten over VHL. Derde editie, herzien 2005. ISBN 1-929539-10-X.





# Verantwoording

Deze brochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen de Belangenvereniging Von Hippel-Lindau, de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties, de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntorganisaties en het Nederlands Huisartsen Genootschap. Deze brochure maakt deel uit van een reeks. De beschikbare informatiebrochures voor de huisarts over zeldzame aandoeningen zijn te downloaden via [www.nhg.org](http://www.nhg.org) en [www.vsop.nl](http://www.vsop.nl). Mocht u een brochure willen bestellen, dan kunt u hierover contact opnemen met de betreffende patiëntenvereniging.

## Belangenvereniging Von Hippel-Lindau

De belangenvereniging Von Hippel-Lindau (VHL) heeft tot doel patiënten, familieleden en belangstellenden te informeren over de ziekte VHL. De informatie wordt verstrekt via het VHL-blad en de website [www.vonhippellindau.nl](http://www.vonhippellindau.nl). De vereniging hoopt een bijdrage te kunnen leveren aan de kennis over het onderzoek naar de ziekte VHL. De vereniging organiseert jaarlijks enkele bijeenkomsten met medische informatie en lotgenotencontact. Ook voor de jeugd zijn er aantrekkelijke activiteiten.

Belangenvereniging Von Hippel-Lindau  
Middenmolenlaan 25  
2807 DL GOUDA  
Telefoon: 0182 515058  
E-mail: [info@vonhippellindau.nl](mailto:info@vonhippellindau.nl)  
[www.vonhippellindau.nl](http://www.vonhippellindau.nl)

## Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)

De NFK en haar 25 lidorganisaties behartigen de belangen van mensen die te maken hebben (gehad) met kanker. De NFK zet zich in voor goede zorg in de volle breedte, voor effectieve behandelingen en werk en inkomen. Daarnaast geeft de NFK informatie en ondersteuning aan mensen geraakt door kanker.

NFK  
Postbus 8152  
3503 RD UTRECHT  
Churchillaan 11 (15<sup>e</sup> etage)  
3527 GV UTRECHT  
Telefoon: 030 291 60 90  
E-mail: [secretariaat@nfk.nl](mailto:secretariaat@nfk.nl)  
[www.nfk.nl](http://www.nfk.nl)

## Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)

Binnen de VSOP werken ongeveer 60 patiëntenorganisaties -voor aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter- samen aan betere zorg en preventie voor deze aandoeningen door o.a. stimulering van genetisch en biomedisch onderzoek en bezinning op erfelijkheidsvraagstukken. Deze huisartsenbrochure maakt deel uit van een serie brochures over zeldzame aandoeningen die mede onder verantwoordelijkheid van de VSOP zijn gerealiseerd.

VSOP  
Koninginnelaan 23  
3762 DA SOEST  
Telefoon: 035 603 40 40  
Fax: 035 602 74 40  
E-mail: [vsop@vsop.nl](mailto:vsop@vsop.nl)  
[www.vsop.nl](http://www.vsop.nl)

## Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Het Nederlands Huisartsen Genootschap bestaat sinds 1956 en is de wetenschappelijke vereniging van huisartsen. Belangrijkste doelstelling van het NHG is de bevordering en ondersteuning van een wetenschappelijk verantwoorde beroepsuitoefening door de huisarts. Met het kwaliteitsbeleid, waarvan de standaardontwikkeling, de deskundigheidsbevordering en de bevordering van een goede praktijkvoering de hoofdbestanddelen zijn, levert het NHG een belangrijke bijdrage aan de professionalisering van de beroepsgroep.

Nederlands Huisartsen Genootschap  
Postbus 3231  
3502 GE UTRECHT  
Telefoon: 030 282 35 00  
Fax: 030 282 35 01  
E-mail: [info@nhg.org](mailto:info@nhg.org)  
[www.nhg.org](http://www.nhg.org)

## Redactie

Mevrouw C.W. van Breukelen, coördinator zeldzame aandoeningen VSOP  
Mevrouw drs. ir. S.S. Goren, arts/auteur Patiënt en Zorg advies en begeleiding, namens de VSOP  
Mevrouw drs. S. Oude Vrielink, huisarts/wetenschappelijk medewerker Afdeling Implementatie, Sectie Preventie & Patiëntenvoorlichting NHG  
Dhr. E. Ruis, vice-voorzitter Belangenvereniging Von Hippel-Lindau  
Mevrouw dr. H. Woutersen-Koch, arts/wetenschappelijk medewerker Afdeling Richtlijnontwikkeling & Wetenschap, Sectie Standaarden NHG

Deze uitgave is tot stand gekomen met bijdragen en adviezen van:

Mevrouw dr. R.H. Giles, Associate Professor Nefrologie, voorzitter Belangenvereniging Von Hippel-Lindau  
Dr. C.R.M. Lammens, psycholoog NKI-AVL, Amsterdam  
Dr. B.A. Zonnenberg, internist-oncoloog UMCU, Utrecht

Deze brochure is tot stand gekomen mede dankzij de financiële bijdrage van het Innovatiefonds Zorgverzekeraars.

Soest, 2011

