

Follow-up en beleid bij het hemangioblastoom in het kader van de ziekte van von Hippel-Lindau

Neurologie: J.P.M.A. Rood en E. Brusse

Neuro-oncologie: W. Taal

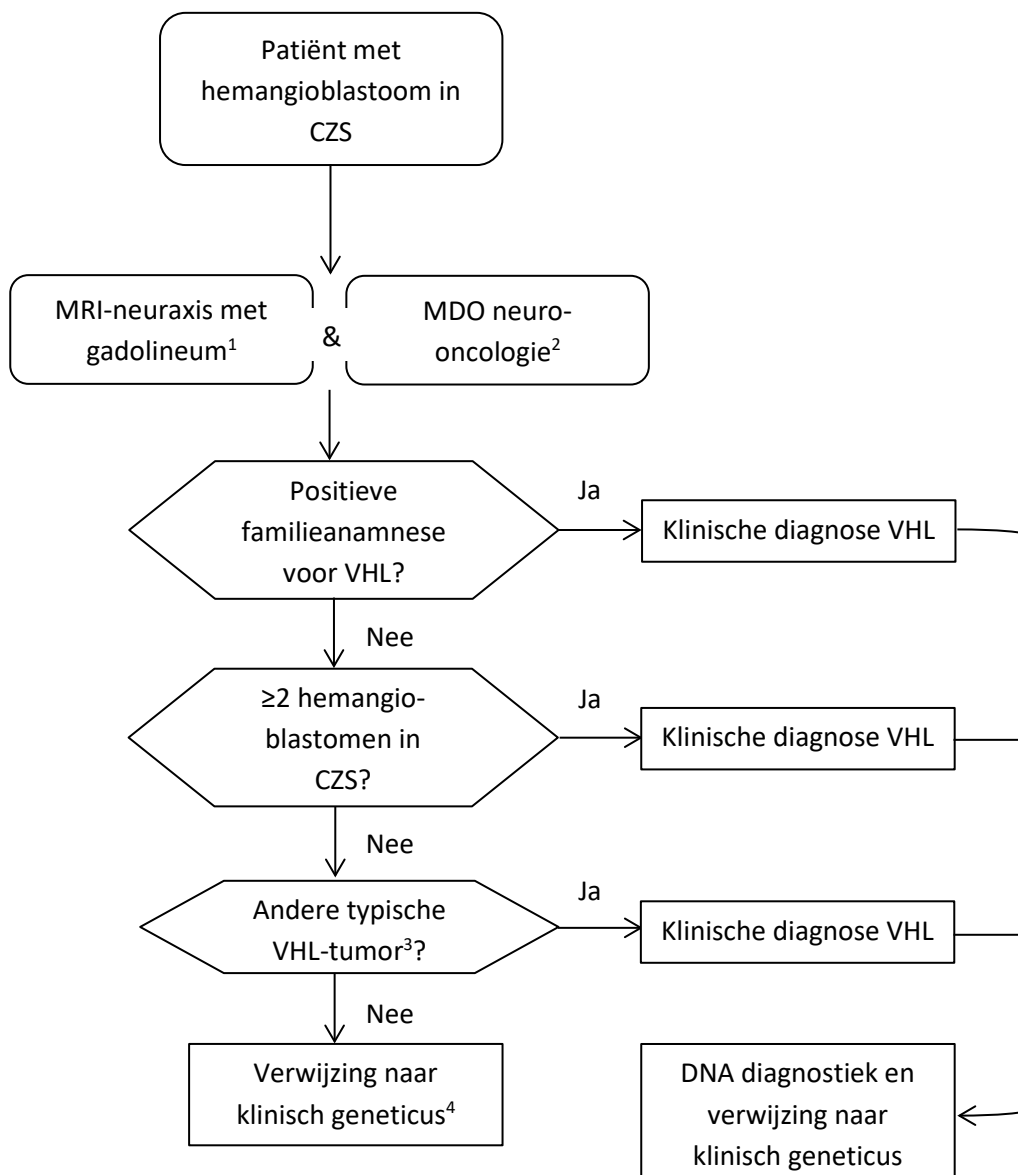
Neurochirurgie: R. Dammers

Klinische genetica: R.A. Oldenburg

Datum: januari 2019

Revisiedatum: januari 2024

Flowchart diagnostiek - Patiënt met een hemangioblastoom die nog niet bekend is met VHL

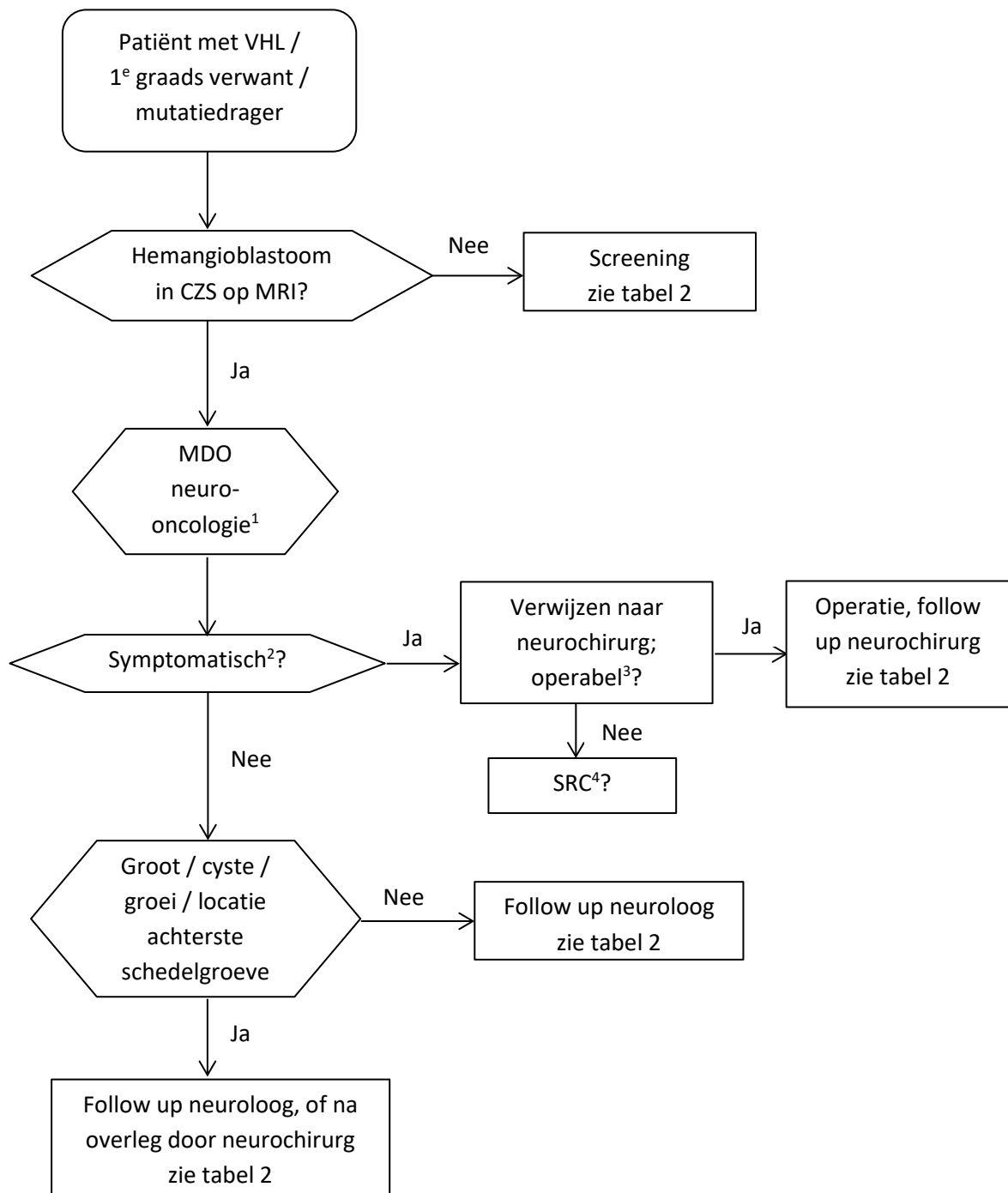


Disclaimer

1 januari 2015

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attentering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen.

Flowchart follow-up/behandeling - Patient met VHL / 1^e graads verwant / mutatie drager



Toelichting flowcharts

Flowchart diagnostiek

1. Indien nog niet volledige neuraxis is afgebeeld
2. Alle nieuwe patiënten dienen ten minste eenmaal besproken worden in een multidisciplinaire setting met neuro-oncologen, neurochirurgen, internist-oncologen, neuro-radiologen en radiotherapeuten.

3. Andere typische VHL-tumoren: hemangioblastomen in retina, niercelcarcinomen, feochromocytomen, cyst(adenoma)en in nieren, pancreas, epididymis, adnexen, endocriene pancreastumoren en specifieke neurectodermale tumoren van de saccus endolymphaticus van het binnenoor.
4. Patiënten met 1 hemangioblastoom zonder andere typische VHL-tumoren of waarbij dit nog onbekend is, kunnen worden verwezen naar de klinisch geneticus om eventueel DNA-diagnostiek in te zetten. Dit gebeurt allen na uitgebreide voorlichting van patiënt. Bij patiënten met de klinische diagnose VHL kan de neuroloog al DNA-diagnostiek (VHL-gen op chromosoom 3p25-26) inzetten (dit kan in het EMC, formulier ook te vinden via www.dnadiagnostiek.nl) en tegelijkertijd de patiënt verwijzen naar de klinisch geneticus.

Flowchart behandeling

1. Alle nieuwe patiënten dienen ten minste eenmaal besproken te worden in een multidisciplinaire setting met neuro-oncologen, neurochirurgen, internist-oncologen, neuro-radiologen en radiotherapeuten.
2. Symptomen zijn afhankelijk van lokalisatie.
3. I.p. worden alle symptomatische hemangioblastomen geopereerd d.m.v. microchirurgie.
4. Er is geen plaats voor profylactische stereotactische radiochirurgie (SRC). Therapeutisch wordt SRC alleen bij chirurgisch onbenaderbare hemangioblastomen toegepast.

Algemene informatie ziekte van von Hippel-Lindau

Korte beschrijving ziekte

De ziekte van von Hippel-Lindau (VHL) is een autosomaal dominant overervend neoplasie syndroom. De prevalentie is ongeveer 2-3 per 100.000, met een hoge penetrantie van >90% op de leeftijd van 65 jaar. De ziekte wordt gekenmerkt door tumoren enerzijds in het centraal zenuwstelsel: hemangioblastomen in cerebellum, hersenstam, myelum en retina en ELST (endolymphatic sac tumor, een specifieke neurectodermale tumor van het binnenoor), en anderzijds door viscerale tumoren; niercelcarcinomen, feochromocytomen, cyst(adenom)en in nieren, pancreas, epididymis, adnexen en endocriene pancreastumoren.

Diagnose

De klinische diagnose wordt gesteld wanneer aan 1 van de volgende criteria wordt voldaan:

- Positieve familieanamnese (minimaal eerstegraads verwant) met 1 van de typische VHL-tumoren
- Negatieve familieanamnese met ≥ 2 hemangioblastomen
- Negatieve familieanamnese met 1 hemangioblastomen en 1 andere typische VHL-tumor

De diagnose kan ook gesteld worden d.m.v. DNA-diagnostiek. Presymptomatische DNA diagnostiek bij familieleden, dient altijd te worden verricht door de klinisch geneticus.

Genetica

De ziekte wordt veroorzaakt door een kiemcelmutatie van het VHL tumor suppressor gen op chromosoom 3p25-26. Een mutatie is te vinden in ongeveer 95% van de patiënten. De novo mutaties bestaan bij ongeveer 20% van de patiënten. Mozaïcisme kan leiden tot een fout-negatieve uitslag. Overweeg derhalve somatische mutatie-analyse in tumorweefsel indien geen VHL-mutatie in lymfocyten-DNA aangetoond wordt.¹

Andersom heeft slechts 4% van patiënten met 1 CNS hemangioblastoom, zonder systemische manifestatie en een negatieve familieanamnese een detecteerbare VHL mutatie. Indien mutatie in familie bekend is, is presymptomatisch onderzoek (PST) vanaf jonge leeftijd (5 jaar) mogelijk.

Het VHL-gen codeert voor het VHL-eiwit (pVHL), dat een angiogene en mitogene functie heeft, zoals het remmen van vascular endothelial growth factor (VEGF). Bij een gebrek aan of dysfunctie van pVHL treedt ongecontroleerde tumorgroei op.

Hemangioblastoom in het centrale zenuwstelsel

Lokalisatie en beloop

In het kader van deze neurologische richtlijn zullen de CZS tumoren van retina en binnendoor buiten beschouwing worden gelaten.

De tumoren in het centrale zenuwstelsel zijn verantwoordelijk voor de meeste morbiditeit en mortaliteit. Hemangioblastomen zijn zeer gevasculariseerde tumoren, bestaande uit bloedvaten en stromacellen. Meer dan 80% van de patiënten met VHL ontwikkelen craniospinale hemangioblastomen met een gemiddelde debuutleeftijd van 33 jaar (10 SD). Van patiënten met een hemangioblastoom ontwikkelt gemiddeld 90% meerdere CNS hemangioblastomen; 49% is gelokaliseerd in het cerebellum, 16% in de hersenstam en 27% in het myelum (zie tabel 1).

De symptomen zijn afhankelijk van lokalisatie en grootte. Grotere laesies hebben vaak een cyste, welke groter is dan het hemangioblastoom zelf. Zo heeft 90% van de symptomatische hemangioblastomen een peritumorale cyste. Een verhoogde vasculaire permeabiliteit in het hemangioblastoom leidt tot extravasatie van plasma in de interstitiële ruimte van de tumor. Door de hoge interstitiële druk in de tumor wordt dit vocht naar omliggende weefsels gedreven wat leidt tot de ontwikkeling van peritumoraal oedeem. Als de maximale resorberende capaciteit van het omliggende weefsel is bereikt ontstaat een cyste.

Lokalisatie hemangioblastoom	Frequentie (range) van voorkomen in patiënten met VHL	Gemiddelde leeftijd (range) waarop laesie wordt vastgesteld
Centraal zenuwstelsel	80%	33 (8-60)
- Cerebellum	49% (35-79)	29-30 (13-61)
- Hersenstam	16% (4-22)	25-38 (16-60)
- Myelum	27% (7-53)	33-34 (8-60)
- Supratentorieel	4%(1-7)	29
Perifeer zenuwstelsel		
- Lumbosacrale wortels	0,3-3%	onbekend

Tabel 1: Overzicht lokalisatie, frequentie en gemiddelde leeftijd bij ontdekken van hemangioblastomen^{4, 12, 13}

De helft (49%) van de hemangioblastomen vertoont bij follow-up radiologische groei. De meerderheid (72%) van de progressieve tumoren groeien sprongsgewijs; dit wil zeggen dat er perioden van groei zijn, gevolgd door perioden van stabiliteit. Een klein deel van de progressieve tumoren groeit exponentieel (22%) of volgens een lineair (6%) patroon. Uit een grote prospectieve lange termijn studie met meer dan 2500 CNS hemangioblastomen, blijkt dat slechts 6% van alle hemangioblastomen symptomatisch worden en derhalve resectie behoeven².

Onder de leeftijd van 20 jaar is de kans om tumoren te ontwikkelen het grootst. Hoe ouder de patiënt is, hoe kleiner de kans om nieuwe tumoren te ontwikkelen. Op latere leeftijd kan zelfs stabiliteit ontstaan.

Het bloedingsrisico bij een hemangioblastoom is laag, hemangioblastomen <1.5 cm hebben i.p. geen risico op een spontane bloeding³.

De mediane levensverwachting bij patiënten met VHL is 67 jaar voor mannen en 60 jaar voor vrouwen⁴, een toename t.o.v. literatuur uit 2010, toen de mediane levensverwachting 41-49 jaar was. De meest voorkomende doodsoorzaak is CZS hemangioblastoom, gevolgd door renaalcelcarcinoom.

Screening

Bij patiënten met VHL, 1^e graads verwanten en mutatie dragers wordt screening geadviseerd vanuit de landelijke richtlijn, bestaande uit o.a. 2-jaarlijks een MRI neuraxis en internistische screening (zie tabel 2)^{9,10}. Dit advies is opgesteld door een werkgroep met internisten en klinisch genetici. De preventieve waarde van periodieke radiologische diagnostiek blijft echter, ook volgens recente inzichten een onderwerp van discussie¹¹. Dit met name omdat vaststellen van asymptomatische laesies over het algemeen geen therapeutische consequenties heeft. Derhalve hebben wij een lokaal advies opgesteld (zie tabel 2). Hierbij dient nogmaals opgemerkt te worden dat een asymptomatische laesie in de achterste schedelgroeve per casus beoordeeld dient te worden door de neurochirurg om een operatie-indicatie te stellen (zie tabel 3).

Onderzoek	Leeftijd	Frequentie
Oogheelkundig onderzoek	Vanaf 5 ^e jaar	Jaarlijks
Anamnese, lichamelijk onderzoek, bloeddruk	Vanaf 5 ^e jaar	Jaarlijks
Bloedonderzoek (creatinine en (nor)metanefrine of 24-uurs urine (metanefrines))	Vanaf 5 ^e jaar	Jaarlijks
Neurologisch onderzoek	Vanaf 10 ^e jaar	2-jaarlijks*
MRI neuraxis	Vanaf 15 ^e jaar	2-jaarlijks*
MRI bovenbuik	Vanaf 15 ^e jaar	2-jaarlijks
Baseline audiogram	15-jarige leeftijd	
MRI binnenoor	Op indicatie	
Echo testes in fertiele leeftijd	Op indicatie	

Tabel 2: Overzicht voor periodiek klinisch onderzoek van patiënten met VHL, 1^e graads verwanten en mutatie dragers^{9, 10}

* lokaal advies Erasmus MC: bij patiënten, verwanten en mutatie dragers ouder dan 50 jaar, die al 10 jaar radiologisch en neurologisch stabiel zijn, kan gekozen worden om geen MRI-neuraxis te maken maar te volstaan met neurologisch onderzoek eens per 2 jaar.

Hemangioblastoom	Beleid
Symptomatisch	Verwijzen naar neurochirurg*; opereren
Asymptomatisch, klein, zonder cyste, zonder groei op MRI en lokalisatie buiten achterste schedelgroeve	I.p. expectatief beleid*. Follow up door neuroloog middels 2-jaarlijkse MRI neuraxis en/of neurologisch onderzoek
Asymptomatisch, groot, met grote cyste, met groei op MRI en/of lokalisatie in achterste schedelgroeve	Bespreken op MDO neuro-oncologie* en follow up door neurochirurg middels 2-jaarlijkse MRI neuraxis en/of neurologisch onderzoek

Tabel 3: Overzicht van beleid per laesie

* Alle nieuwe patiënten dienen ten minste eenmaal besproken te worden in het MDO neuro-oncologie (zie ook flowchart follow-up/behandeling).

Diagnostiek

Een MRI scan met contrast van de neuraxis is het meest sensitief en specifiek in het opsporen en

monitoren van CNS hemangioblastomen. Door de zeer vasculaire aard van de tumoren vertonen ze duidelijke contrast aankleuring op T1 gewogen MRI, waardoor tumoren met een grootte van 2 mm al betrouwbaar kunnen worden opgespoord. FLAIR en T2 gewogen opnamen zijn geschikt om veranderingen van oedeem en cysten in het peritumorale weefsel te monitoren. Bij angiografie van hemangioblastomen is een hoge flow te zien met een tumor blush, arterio-veneuze shunting en vroeg drainerende venen.

De radiologische differentiaaldiagnose van een hemangioblastoom op MRI is hersenmetastase, medulloblastoom, ependymoom en pilocytair astrocytoma.

Behandeling

Vanwege de onvoorspelbare progressie van de tumoren is chirurgisch ingrijpen alleen geïndiceerd voor symptomatische laesies. Een uitzondering hierop is een laesie in de achterste schedelgroeve; hierbij dient de neurochirurg per casus te bepalen of er wel of geen operatie-indicatie is.

Radiologische progressie is geen indicatie voor chirurgie.

Symptomen ontstaan hoofdzakelijk door de massawerking van de peritumorale cyste, niet door de tumor zelf.

Na een volledige resectie is tumorrecidief zeldzaam (<1%). Er is geen indicatie voor pre-operatieve embolisatie, aangezien dit geen gunstig effect heeft op de resectie, het totaal bloedverlies of op operatieve complicaties. Bovendien heeft de embolisatie zelf ook een complicatierisico⁵.

Na profylactische stereotactische radiochirurgie (SRC) blijkt na follow up van 7 jaar dezelfde tumorprogressie als bij het natuurlijk beloop⁶. Daarnaast kan radiotherapie door een directe toename van vasculaire permeabiliteit, peritumoraal oedeem, cysteprogressie of cystevorming veroorzaken⁷. Derhalve is er geen plaats voor profylactische SRC. Therapeutisch wordt SRC alleen bij chirurgisch onbenaderbare hemangioblastomen toegepast (zie tabel 4).

Indicatie	Behandeling	Opmerking
Asymptomatische tumor	Afwachtend beleid	2-jaarlijkse controle met beeldvorming en/of neurologisch onderzoek
Symptomatische tumor	Chirurgische resectie	Curatief; laag recidiefrisico
Chirurgisch onbereikbare, symptomatische tumor	Stereotactische radiochirurgie	Tumorcontrole vermindert met de tijd

Tabel 4: Behandelopties en –indicaties bij hemangioblastoom in het CZS bij VHL.

De (rest)functie van het eiwit pVHL wordt in klinische trials voor retinale hemangioblastomen reeds gebruikt door anti-VEGF middelen toe te dienen, wat in een afname van oedeem resulteert, zonder de grootte van de tumor te veranderen⁸. Dit heeft nog geen toepassing bij hemangioblastomen in het CZS. Tevens is er nog geen rol voor chemotherapie.

Referenties

1. Erfelijke en familiale tumoren, Richtlijnen voor diagnostiek en preventie 2017, VKGN
 2. Lonser e.a. *Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease*. J Neurosurg, 2014. **120**(5): p 1055-1062
 3. Glasker e.a. *Risk of hemorrhage in hemangioblastomas of the central nervous system*. Neurosurgery, 2005. **57**(1): p 71-6
 4. Binderup e.a. *Survival and causes of death in patients with von Hippel-Lindau disease*. J Med Genet, 2017. **54**(1): p 11-18
 5. Ampie e.a. *Safety and outcomes of preoperative embolization of intracranial hemangioblastomas: a systematic review*. Clin Neurol Neurosurg, 2016. **150**: p 143-151
 6. Asthagi e.a. *Prospective evaluation of radiosurgery for hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease*. Neuro Oncol, 2010. **12**(1): p 80-86
 7. Kano e.a. *Stereotactic radiosurgery for intracranial hemangioblastomas: a retrospective international outcome study*. J Neurosurg, 2015. **122**(6): p 1469-1478
 8. Girmens e.a. *Treatment of von Hippel-Lindau retinal hemangioblastoma by the vascular endothelial growth factor receptor inhibitor SU5416 is more effective for associated macular edema than for hemangioblastomas*. Am J Ophthalmol, 2003. **136**(1): p 194-196
 9. *Ziekte van von Hippel-Lindau (VHL)*. Landelijke richtlijn. Versie 2.0. 2010
 10. *Kwaliteitscriteria VHL*. Belangenvereniging von Hippel-Lindau, 2011.
 11. Dornbos e.a. *Review of the Neurological Implications of von Hippel-Lindau Disease*. JAMA Neurol, 2018. **75**(5): p 620-627
 12. Russell e.a. *Prospective natural history study of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease*. J Neurosurg, 2014. **120**(5): p 1055-1062
 13. Lonser e.a. *von Hippel-Lindau disease*. Lancet, 2003. **361**: p 2059-67
- Revisie van de richtlijn van Fonville e.a. *Ziekte van von Hippel-Lindau* juni 2017