

- <sup>14</sup> Berg SGM van den, Heijden GJM van der, Windt DAWM van der, Bouter LM. Ultrageluid bij aandoeningen van het bewegingsapparaat: de mening over de effectiviteit en de toepassing in de eerste lijn. *Nederlands Tijdschrift voor Fysiotherapie* 1999;109:9-13.
- <sup>15</sup> Roebroek ME, Dekker J, Oostendorp RAB. The use of therapeutic ultrasound by physical therapists in Dutch primary health care. *Phys Ther* 1998;78:470-8.

- <sup>16</sup> Roebroek ME, Dekker J, Oostendorp RAB. Toepassing van ultrageluidbehandeling door fysiotherapeuten in de eerste lijn: is er sprake van gepast gebruik? *Nederlands Tijdschrift voor Fysiotherapie* 1999;109:24-7.

Aanvaard op 26 januari 2000

---

## Capita selecta

# De ziekte van Von Hippel-Lindau: protocol voor diagnostiek en periodiek klinisch onderzoek

F.J.HES EN R.B.VAN DER LUIJT\*

De ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL) is een autosomaal dominant overervende aandoening met een hoge penetrantie en wordt gekenmerkt door tumoren in verschillende organen. De meest voorkomende gezwellen zijn hemangioblastomen in de retina en het centraal zenuwstelsel, niercelcarcinomen, feochromocytomen, cyst(adenom)en in de nieren, het pancreas en de epididymis, endocriene pancreastumoren en een specifieke neurectodermale tumor van de saccus endolymphaticus van het binnenoor.<sup>1 2</sup> De minimale frequentie bij de geboorte wordt geschat op 1:36.000.<sup>3</sup>

De Landelijke VHL-werkgroep heeft, om het beleid van vroege opsporing en behandeling van VHL-patiënten in Nederland te ondersteunen, adviezen opgesteld voor DNA-diagnostiek en periodiek klinisch onderzoek, op basis van internationale richtlijnen.<sup>4 5</sup> De verwachting is dat vroegtijdige opsporing en behandeling van VHL-complicaties, vooral van hemangioblastomen en niercelcarcinomen, zowel morbiditeit als vroege sterfte van VHL-patiënten zullen doen afnemen.

### DIAGNOSTISCHE CRITERIA

*Kliniek.* Voor het stellen van de diagnose 'VHL' bij een patiënt zijn zowel klinische verschijnselen als de familieanamnese belangrijk. Typische met VHL samengaande tumoren zijn hemangioblastomen (van de retina of het centraal zenuwstelsel), feochromocytomen, niercelcarcinomen, tumoren van de saccus endolymphaticus en multipele pancreascysten.<sup>1</sup> Multipele pancreascysten zijn specifiek voor VHL omdat ze zeldzaam zijn in de normale populatie. Cysten in de nier of de epididymis daarentegen komen relatief vaak voor in de populatie en zijn minder specifiek voor VHL.<sup>6</sup>

---

\*Namens het bestuur van de Landelijke Von Hippel-Lindau(VHL)-werkgroep, waarvan de samenstelling aan het eind van dit artikel wordt vermeld.

Universitair Medisch Centrum, divisie Medische Genetica, Postbus 85.090, 3508 AB Utrecht.  
Dr.F.J.Hes, arts-onderzoeker (tevens: divisie Inwendige Geneeskunde); dr.R.B.van der Luijt, moleculair-geneticus.  
Correspondentieadres: dr.R.B.van der Luijt (r.b.vanderluijt@med.uu.nl).

---

Zie ook het artikel op bl. 497.

---

### SAMENVATTING

- De ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL) is een autosomaal dominant overervende aandoening met een hoge penetrantie en wordt gekenmerkt door tumoren in verschillende organen.
- De Landelijke VHL-werkgroep heeft, om het beleid van vroege opsporing en behandeling van VHL-patiënten in Nederland te ondersteunen, richtlijnen opgesteld voor DNA-diagnostiek en periodiek onderzoek.
- Bij een positieve familieanamnese kan de diagnose 'VHL' gesteld worden bij een patiënt met een typische VHL-tumor. Ook patiënten met een dergelijke tumor en met een negatieve familieanamnese kunnen de ziekte hebben.
- Door moleculair-genetisch onderzoek van het *VHL*-gen kan bij vrijwel alle VHL-families de diagnose worden bevestigd. Bij een patiënt bij wie VHL wordt vermoed is er een indicatie voor erfelijkheidsadviesing.
- Voor periodiek klinisch onderzoek komen in aanmerking: dragers van een *VHL*-kiembaanmutatie; familieleden uit VHL-families waarin geen kiembaanmutatie werd gevonden; familieleden uit VHL-families waarin de kiembaanmutatie bekend is, maar die geen DNA-diagnostiek wensen; patiënten bij wie de diagnose 'VHL' wordt overwogen, maar bij wie geen mutatie werd gevonden.

---

De diagnose 'VHL' wordt gesteld bij een patiënt met een typische VHL-tumor in combinatie met een positieve familieanamnese.<sup>1 7</sup> Bij een patiënt met een negatieve familieanamnese moet men twee of meer hemangioblastomen, of een hemangioblastoom in combinatie met een andere typische VHL-tumor vinden om de diagnose te kunnen stellen.<sup>1</sup>

*Moleculaire genetica.* Het gen dat in gemuteerde vorm voor de ziekte verantwoordelijk is, ligt op de korte arm van chromosoom 3 (3p25-26) en is onderverdeeld in 3 exonen.<sup>8</sup> Het *VHL*-gen is een typisch tumorsuppressor-gen zoals beschreven door Knudson in zijn 'two hit'-theorie.<sup>9</sup> Inactivatie (mutatie) van beide allelen van het gen leidt tot transformatie van een normale cel tot een tumorcel. Bij VHL-patiënten is door een kiembaanmutatie (dat wil zeggen een geërfde mutatie) één allel

gemuteerd in alle cellen (de eerste 'hit'). De tweede hit is een in de loop van het leven optredende mutatie in het andere allel (een zogenaamde somatische mutatie).

Door moleculair-genetisch onderzoek van DNA (verkregen uit lymfocyten uit perifere bloed) wordt tegenwoordig in vrijwel alle VHL-families een geërfde mutatie aangetoond.<sup>10</sup> Er wordt een groot aantal verschillende mutaties in het *VHL*-gen gevonden. Deze mutaties zijn in circa 60-70% van de VHL-families puntmutaties, microdeleties en -inserties in het coderende gedeelte van het *VHL*-gen. In de overige families is het *VHL*-gen geheel of gedeeltelijk gedeleteerd. Mutatieonderzoek wordt verricht met behulp van directe DNA-sequentieanalyse, 'Southern blotting' en fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH).<sup>10</sup>

*VHL*-kiembaanmutaties worden ook bij patiënten gevonden die niet voldoen aan de klinisch-diagnostische criteria van VHL. Zo worden *VHL*-kiembaanmutaties gevonden bij 10% van de patiënten met schijnbaar sporadische hemangioblastomen,<sup>11</sup> bij 1,6% van de patiënten met niercelcarcinomen,<sup>12</sup> en bij 3 tot 9% van degenen met feochromocytomen.<sup>13-14</sup>

#### NATUURLIJK BELOOP

VHL wordt gekenmerkt door zowel inter- als intrafamiliaire variabiliteit in expressie van het ziektebeeld. Dat betekent dat zowel tussen verschillende families als binnen één familie de manifestaties en de leeftijd waarop verschijnselen ontstaan sterk kunnen verschillen. Bij VHL worden er twee fenotypen onderscheiden (tabel 1): families zonder feochromocytomen (VHL-type I) en families met feochromocytomen (VHL-type II). Mutaties die leiden tot volledig functieverlies van het VHL-eiwit worden vooral gezien bij een fenotype zonder feochromocytomen. Daarentegen hebben families met feochromocytomen specifieke zogenaamde 'missense'-mutaties.<sup>15</sup> Missensemutaties leiden tot een VHL-eiwit met slechts één veranderd aminozuur. Gezien de variabiliteit in de uiting van het ziektebeeld wordt vermoed dat bij de uitingen van VHL, naast de familiespecifieke mutatie in het *VHL*-gen, tevens externe factoren (zoals omgevingsinvloeden of leefgewoonten) en ook andere genen een rol spelen.<sup>16</sup>

De penetrantie van de ziekte (het tot uiting komen van het ziektebeeld bij dragers van de mutatie) wordt geschat op tenminste 90% bij de leeftijd van 60 jaar.<sup>4</sup> De gemiddelde prevalenties van de verschillende tumoren worden in tabel 2 vermeld.<sup>1-4, 17-21</sup> Tumoren manifesteren zich bij VHL-patiënten in het algemeen op relatief jonge leeftijd. Deze leeftijd is echter afhankelijk van de intensiteit waarmee naar asymptomatische tumoren wordt gezocht. De gemiddelde leeftijd (met uiterste waarden) bij de diagnose bedraagt voor de afzonderlijke tumoren: retinale hemangioblastomen: 25 jaar (1-68); feochromocytomen: 28 jaar (10-56); cerebellaire hemangioblastomen: 30 jaar (11-78); niercelcarcinomen: 36 jaar (15-69).<sup>4, 5, 18, 22</sup>

Symptomen en complicaties van de afzonderlijke VHL-tumoren zijn reeds eerder in dit tijdschrift beschreven,<sup>23</sup> en worden ook besproken door Los et al.

TABEL 1. Classificatie van de ziekte van Von Hippel-Lindau<sup>1</sup>

type	feochromocytomen	hemangioblastomen		niercelcarcinomen
		retinale	in centraal zenuwstelsel	
I	-	+	+	+
IIA	+	+	+	-
IIB	+	+	+	+
IIC	+	-	-	-

+ = tumor aanwezig; - = tumor afwezig.

elders in dit nummer.<sup>24</sup> De meeste VHL-patiënten overlijden aan de gevolgen van een hemangioblastoom van het cerebellum (41-61,5%) of van een niercelcarcinoom (27,3-47%).<sup>4, 18</sup>

#### NEDERLANDSE RICHTLIJNEN

**DNA-diagnostiek.** Voor alle patiënten bij wie de ziekte van VHL wordt vermoed is zowel klinisch onderzoek (volgens tabel 3) als DNA-onderzoek geïndiceerd (figuur). DNA-onderzoek bij minderjarigen is uitsluitend mogelijk na overleg met een klinisch geneticus. Het aantonen van een *VHL*-kiembaanmutatie is van belang voor het bevestigen van de klinische diagnose en voor presymptomatische diagnostiek bij familieleden. Uitsluitend voor personen uit families waarin de *VHL*-mutatie bekend is, kan (presymptomatisch) DNA-onderzoek voor de diagnose volstaan.

DNA-onderzoek voor een *VHL*-mutatie wordt verricht door de divisie Medische Genetica van het Universitair Medisch Centrum Utrecht en de afdeling Klinische Genetica van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam. Een aanvraag voor DNA-diagnostiek naar een *VHL*-mutatie moet aan de volgende 3 eisen voldoen: (a) aan de aanvraag moet een 'informed consent'-procedure vooraf zijn gegaan; (b) er moet een volledig ingevuld aanvraagformulier worden ingediend (inclusief klinische gegevens en een stamboom); (c) er moeten

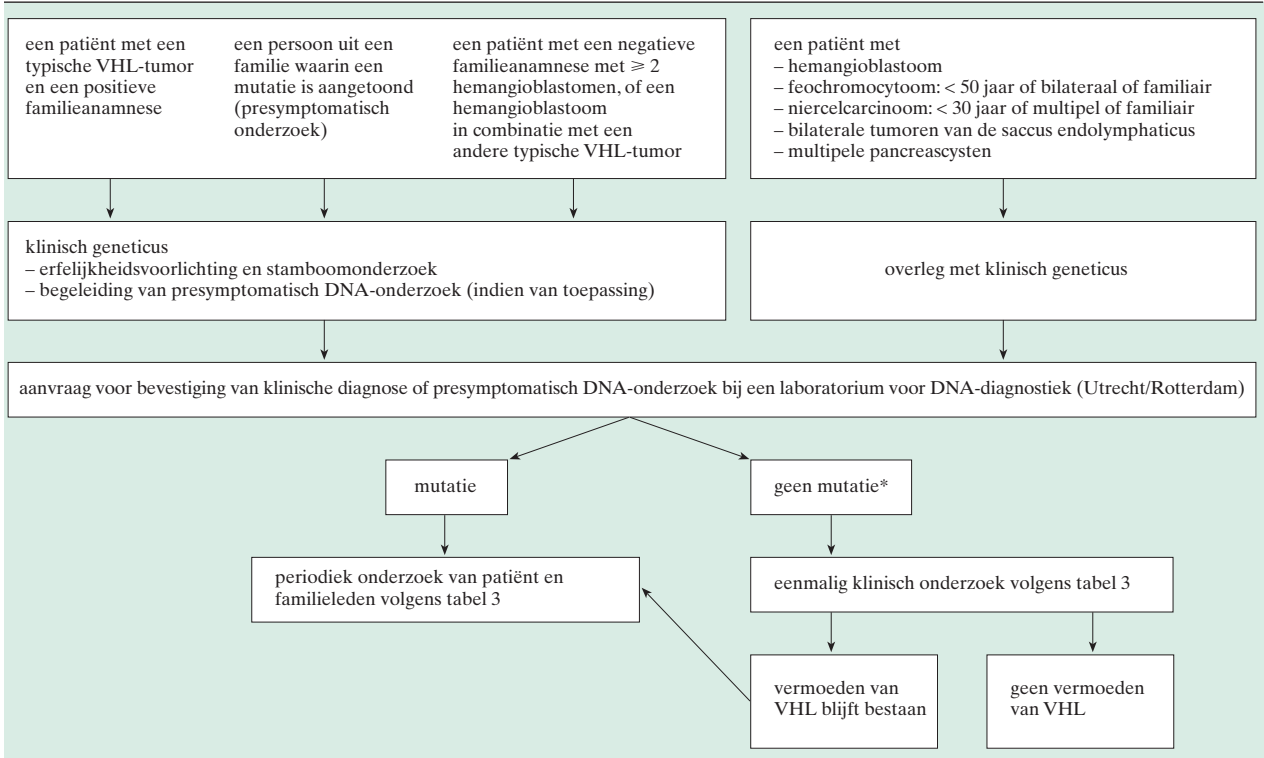
TABEL 2. Gemiddelde prevalentie van de meest voorkomende tumoren bij patiënten met de ziekte van Von Hippel-Lindau; de genoemde percentages geven de afzonderlijke frequenties weer bij grote aantallen (43-554) patiënten<sup>1-4, 17-21</sup>

lokalisatie	prevalentie (in %)
retina/papil (hemangioblastomen)	41-59/8
binnenoor (tumor van de saccus endolymphaticus)	11
cerebellum/myelum (hemangioblastomen)	54-60/13-15
lever (cyst(adenom)en)	2
pancreas (cyst(adenom)en)/neuro-endocriene tumoren)	14-53/5-17
bijnier (feochromocytomen)	0-19
nier (niercelcarcinomen/cyst(adenom)en)	17-37/50-70
epididymis (cyst(adenom)en)	17-54

TABEL 3. Protocol voor periodiek klinisch onderzoek van patiënten met de ziekte van Von Hippel-Lindau

onderzoek	leeftijd, frequentie
anamnese	vanaf 10 jaar, jaarlijks
lichamelijk onderzoek, bloeddruk	vanaf 10 jaar, jaarlijks
bloedonderzoek, <sup>2 5</sup> onder meer op creatinine	vanaf 10 jaar, jaarlijks
24-uursurineonderzoek <sup>2 5</sup> op catecholaminen en metanefrinen*	vanaf 10 jaar, jaarlijks
oogheelkundig onderzoek	vanaf 5 jaar, jaarlijks
echografie van de bovenbuik, met name van (bij)nieren, pancreas, lever	vanaf 10 jaar, jaarlijks
MRI (met gadoliniumcontrast) van cerebellum en myelum	vanaf 15 jaar, iedere 2 jaar†
MRI van de bovenbuik	op indicatie‡
MRI van het binnenoor	op indicatie§
audiografie	op indicatie§
neurologisch onderzoek	op indicatie

\*Separaat te meten.  
 †Er zijn radiochirurgische technieken in ontwikkeling voor de presymptomatische behandeling van solide hemangioblastomen in het cerebellum, hetgeen (frequenter) periodiek onderzoek naar deze tumoren zou rechtvaardigen.  
 ‡Indien iedere 2 jaar MRI van het myelum wordt verricht, is het aan te bevelen om tegelijkertijd ook de bovenbuikorganen in beeld te brengen. Op deze manier wordt ieder jaar afwisselend met echografie en MRI de bovenbuik afgebeeld.  
 §Bij vermoeden van een tumor van de saccus endolymphaticus, dat wil zeggen bij gehoorverlies/doorloofheid, tinnitus of vertigo.



Richtlijnen voor DNA-diagnostiek en periodiek klinisch onderzoek bij patiënten met aanwijzingen voor de ziekte van Von Hippel-Lindau (VHL). Wat de mutatie betreft (\*): thans wordt in vrijwel alle VHL-families die aan de klinische criteria voldoen een mutatie gevonden; indien er geen mutatie wordt gevonden bij een positieve familieanamnese is het aan te bevelen de patiënt en eerstegraads- (ouders, broers en zussen, kinderen) en tweedegraadsfamilieleden (grootouders, ooms, tantes, oom-/tantezeggers) volgens het periodieke onderzoeksprotocol van tabel 3 te vervolgen; bij een negatieve familieanamnese wordt eenmalig onderzoek van de patiënt volgens dit protocol aanbevolen. Indien geen andere typische VHL-tumoren worden gevonden, wordt de diagnose 'VHL' minder waarschijnlijk. Bij patiënten die aan de klinisch-diagnostische criteria voldoen en bij patiënten bij wie VHL blijft vermoeden, is het aan te bevelen de patiënt en de eerstegraadsfamilieleden met regelmaat te onderzoeken.

3 heparinebuizen met ieder 10 ml bloed worden ingeleverd (2 buizen voor DNA-diagnostiek en één voor FISH-onderzoek).

Presymptomatisch DNA-onderzoek kan uitsluitend worden aangevraagd door een klinisch geneticus. Diagnosebevestigend (symptomatisch) onderzoek kan

door zowel de klinisch geneticus als de behandelend specialist worden aangevraagd. Overleg met een klinisch geneticus is al bij aanvraag van DNA-onderzoek van belang, ten eerste omdat de genetische diagnose consequenties heeft zowel voor de aanvrager zelf als voor zijn of haar familieleden, en ten tweede omdat voor een correcte interpretatie van het resultaat van DNA-onderzoek contact nodig is tussen de behandelend specialist en de klinisch geneticus. Bij (nog) niet alle VHL-families kan namelijk een mutatie worden vastgesteld. Dit heeft vooral consequenties indien er geen mutatie wordt gevonden bij een patiënt bij wie de diagnose 'VHL' wordt overwogen.

*Wie komen in aanmerking voor periodiek klinisch onderzoek volgens tabel 3?* Vier typen patiënten komen in aanmerking voor periodiek klinisch onderzoek: (a) dragers van een VHL-kiembaanmutatie; (b) eerstegraadsfamilieleden (ouders, broers en zussen, kinderen) en tweedegraadsfamilieleden (grootouders, ooms, tantes, oom- en tantezeggens) in een VHL-familie waarin de kiembaanmutatie (nog) niet is aangetoond; (c) eerste- en tweedegraadsfamilieleden in een VHL-familie die geen DNA-diagnostiek willen; (d) patiënten (en eerstegraadsfamilieleden) met een typische VHL-tumor bij wie men een erfelijke tumor sterk vermoedt of blijft vermoeden.

#### CONCLUSIE

Wanneer men uitgaat van een verbeterde prognose door vroege diagnose, periodiek onderzoek en behandeling van VHL-patiënten is het inlichten van familieleden bij deze ziekte bij uitstek van belang. Het is wettelijk niet toegestaan familieleden van VHL-patiënten rechtstreeks te benaderen. Met een voorlichtingsbrochure (verspreid via de patiënt of via geïnformeerde familieleden) kunnen familieleden van informatie over VHL worden voorzien en gewezen worden op de mogelijkheid zelf erfelijkheidsadvies te vragen. Op deze manier kunnen zij zelf kiezen of zij (hun nageslacht) voor onderzoek in aanmerking willen (laten) komen. VHL-patiënten kunnen zich voor voorlichting en advies wenden tot de belangenvereniging Von Hippel-Lindau (<http://www.vhl.org>).

Dr.F.J.Hes ontving subsidie van ZorgOnderzoek Nederland en de Janivo Stichting.

Het bestuur van de Landelijke VHL-werkgroep bestaat uit: dr.R.B.van der Lijjt, moleculair-geneticus (Universitair Medisch Centrum, divisie Medische Genetica, Utrecht), dr.F.J.Hes, arts-onderzoeker (Universitair Medisch Centrum, divisies Inwendige Geneeskunde en Medische Genetica, Utrecht), dr.J.W.M.Lenders, internist (Academisch Ziekenhuis, afd. Inwendige Geneeskunde, Nijmegen), mw.dr.T.P.Links, internist-endocrinoloog (Academisch Ziekenhuis, afd. Inwendige Geneeskunde, Groningen), dr.G.P.M.Luyten, oogarts (Academisch Ziekenhuis, afd. Oogheelkunde, Rotterdam), mw.D.F.Majoor-Krakauer, klinisch geneticus (Academisch Ziekenhuis, afd. Klinische Genetica, Rotterdam) en dr.R.H.Sijmons, klinisch geneticus (Rijksuniversiteit, afd. Medische Genetica, Groningen). Prof.dr.C.J.M.Lips, internist-endocrinoloog (Universitair Medisch Centrum, divisie Inwendige Geneeskunde, Utrecht) is medisch adviseur van de werkgroep.

---

#### ABSTRACT

##### *Von Hippel-Lindau disease: protocol for diagnostic and periodical clinical monitoring*

– Von Hippel-Lindau disease (VHL) is an autosomal dominantly inherited syndrome with high penetrance, characterised by tumours in various organs.

– The Dutch VHL working group presents guidelines for DNA testing and clinical monitoring, to enhance early detection and treatment of VHL patients in the Netherlands.

– Diagnosis of VHL is justified in patients presenting with a typical VHL tumour with a positive family history, but patients with a VHL tumour and a negative family history may also have VHL.

– Diagnosis of VHL can be confirmed by molecular genetic analysis of the VHL gene which is informative in virtually all VHL families. In a patient with (suspicion for) VHL there is an indication for genetic counselling.

– A protocol for clinical monitoring of VHL is presented and is recommended for: carriers of a VHL germline mutation; members of VHL families with an unknown familial mutation; members of VHL families who decline testing of the familial mutation; patients suspected for VHL, but without a detectable VHL gene mutation.

---

#### LITERATUUR

- 1 Maher ER, Kaelin jr WG. Von Hippel-Lindau disease. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:381-91.
- 2 Neumann HP, Lips CJM, Hsia YE, Zbar B. Von Hippel-Lindau syndrome. *Brain Pathol* 1995;5:181-93.
- 3 Maher ER, Iselius L, Yates JR, Littler M, Benjamin C, Harris R, et al. Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet* 1991; 28:443-7.
- 4 Maher ER, Yates JR, Harries R, Benjamin C, Harris R, Moore AT, et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med* 1990;77:1151-63.
- 5 Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Patronas NJ, Linehan WM, Zbar B. Von Hippel-Lindau disease: genetic, clinical, and imaging features. *Radiology* 1995;194:629-42.
- 6 Seizinger BR, Smith DI, Filling-Katz MR, Neumann H, Green JS, Choyke PL, et al. Genetic flanking markers refine diagnostic criteria and provide insights into the genetics of Von Hippel Lindau disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2864-8.
- 7 Melmon KL, Rosen SW. Lindau's disease. Review of the literature and study of a large kindred. *Am J Med* 1964;36:595-617.
- 8 Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993;260:1317-20.
- 9 Knudson jr AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:820-3.
- 10 Stolle C, Glenn G, Zbar B, Humphrey JS, Choyke P, Walther M, et al. Improved detection of germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Hum Mutat* 1998;12:417-23.
- 11 Olschwang S, Richard S, Boisson C, Giraud S, Laurent-Puig P, Resche F, et al. Germline mutation profile of the VHL gene in von Hippel-Lindau disease and in sporadic hemangioblastoma. *Hum Mutat* 1998;12:424-30.
- 12 Neumann HP, Bender BU, Berger DP, Laubenberger J, Schultze-Seemann W, Wetterauer U, et al. Prevalence, morphology and biology of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease compared to sporadic renal cell carcinoma. *J Urol* 1998;160:1248-54.
- 13 Brauch H, Hoepfner W, Jahnig H, Wohl T, Engelhardt D, Spelsberg F, et al. Sporadic pheochromocytomas are rarely associated with germline mutations in the vhl tumor suppressor gene or the ret protooncogene. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4101-4.
- 14 Harst E van der, Krijger RR de, Dinjens WN, Weeks LE, Bonjer HJ, Bruining HA, et al. Germline mutations in the vhl gene in patients presenting with pheochromocytomas. *Int J Cancer* 1998;77:337-40.

- <sup>15</sup> Stebbins CE, Kaelin jr WG, Pavletich NP. Structure of the VHL-ElonginC-ElonginB complex: implications for VHL tumor suppressor function. *Science* 1999;284:455-61.
- <sup>16</sup> Webster AR, Richards FM, MacRonal FE, Moore AT, Maher ER. An analysis of phenotypic variation in the familial cancer syndrome von Hippel-Lindau disease: evidence for modifier effects. *Am J Hum Genet* 1998;63:1025-35.
- <sup>17</sup> Manski TJ, Heffner DK, Glenn GM, Patronas NJ, Pikus AT, Katz D, et al. Endolymphatic sac tumors. A source of morbid hearing loss in von Hippel-Lindau disease. *JAMA* 1997;277:1461-6.
- <sup>18</sup> Richard S, Campello C, Taillandier L, Parker F, Resche F. Haemangioblastoma of the central nervous system in von Hippel-Lindau disease. French VHL Study Group. *J Intern Med* 1998;243:547-53.
- <sup>19</sup> Binkovitz LA, Johnson CD, Stephens DH. Islet cell tumors in von Hippel-Lindau disease: increased prevalence and relationship to the multiple endocrine neoplasias. *Am J Roentgenol* 1990;155:501-5.
- <sup>20</sup> Choyke PL, Glenn GM, Wagner JP, Lubensky IA, Thakore K, Zbar B, et al. Epididymal cystadenomas in von Hippel-Lindau disease. *Urology* 1997;49:926-31.
- <sup>21</sup> Webster AR, Maher ER, Moore AT. Clinical characteristics of ocular angiomas in von Hippel-Lindau disease and correlation with germline mutation. *Arch Ophthalmol* 1999;117:371-8.
- <sup>22</sup> Neumann HP. Basic criteria for clinical diagnosis and genetic counselling in von Hippel-Lindau syndrome. *Vasa* 1987;16:220-6.
- <sup>23</sup> Veltman GAM, Arntzenius AB, Oosterwijk JC, Lycklama à Nijeholt AAB, Roelfsema F. Tumoren buiten het centrale zenuwstelsel bij de ziekte van Von Hippel-Lindau. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:823-6.
- <sup>24</sup> Los M, Links TP, Lenders JWM, Voest EE. De ziekte van Von Hippel-Lindau. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:497-501.

Aanvaard op 18 november 1999

## Hitteberoerte: pathofysiologie en pathogenese

M. EMONTS EN A. E. MEINDERS

Hitteberoerte ('heat stroke') is de ernstigste uiting van met hitte samenhangende ziektebeelden,<sup>1</sup> die ontstaan doordat een teveel aan warmte niet voldoende door het lichaam kan worden afgevoerd. Hitteberoerte wordt onderverdeeld in verschillende vormen. De klassieke vorm (hitte-intolerantie) komt voor bij ouderen en chronisch zieken, die minder goed in staat zijn warmte te verdragen.<sup>1-5</sup> De tweede vorm is de inspanningsgebonden hitteberoerte ('exertional heat stroke'). Deze vorm komt vooral voor bij jonge gezonde individuen, onder wie marathonlopers en militairen, die gedurende kortere of langere tijd zware arbeid verrichten in een warme omgeving met een hoge relatieve luchtvochtigheid.<sup>1 2 6-8</sup> Bij moslimpelgrims in Mekka wordt de derde vorm gezien, een mengvorm van klassieke en inspanningsgebonden hitteberoerte.

Dit artikel gaat vooral over de inspanningsgebonden hitteberoerte. Deze aandoening wordt gekenmerkt door hyperthermie (rectaal gemeten temperaturen van 39,5 tot 43,2°C worden vermeld),<sup>6 9-11</sup> profuus transpireren en neurologische verschijnselen als verwardheid, delirium en coma.<sup>11</sup> Verschillende complicaties kunnen optreden: shock, diffuse intravasale stolling, rabdomyolyse, acuut nierfalen, leverfunctiestoornissen en coma.<sup>1 3 11</sup> De sterftecijfers lopen in de literatuur sterk uiteen, van 10-75%, met een gemiddelde van 25%.<sup>3 12 13</sup>

Koeling is de voornaamste therapie, waar nodig aangevuld met ondersteunende maatregelen voor de vitale functies. Over de incidentie van hitteberoerte bestaan onduidelijkheden, mede doordat een groot deel van de mensen die met warmte samenhangende ziekten hebben

### SAMENVATTING

- De pathofysiologie van hitteberoerte is nog onvoldoende opgehelderd.
- Endotoxinen en cytokinen lijken zowel in het hersenweefsel als in perifere weefsels een grote rol te spelen in de pathogenese.
- Remming door blokkade van specifieke receptoren in de hersenen kan in dierexperimenten cerebrale schade door hyperthermie beperken.
- Het zogenaamde energiedepletiemodel van hitteberoerte van Hubbard waarin de onvoldoende functie van de ATP-afhankelijke Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-pomp centraal staat, geeft mogelijk een verklaring voor de rabdomyolyse die bij hitteberoerte waargenomen wordt.

niet in het ziekenhuis opgenomen wordt.<sup>14</sup> Hoge omgevingstemperatuur en relatieve luchtvochtigheid en een lage windsnelheid vergroten de kans op hitteberoerte.<sup>7 13 15</sup>

De pathofysiologie van hitteberoerte wordt niet volledig begrepen. Vroeger werd de pathogenese voornamelijk toegeschreven aan directe thermische celschade en schade door vasculaire insufficiëntie. In dit artikel zetten wij de recente ideeën over de pathofysiologie uiteen.

### PATHOFYSIOLOGIE VAN HITTEBEROERTE

*De rol van endotoxinen, cytokinen en monoaminen.* Vanwege de gelijkenis tussen de klinische verschijnselen bij shock door endotoxinen (lipopolysacchariden; LPS) en hitteberoerte is verondersteld dat endotoxinen en cytokinen een rol zouden kunnen spelen in de pathogenese van hitteberoerte. Verhoogde plasmaconcentraties van LPS, interleukine-1 (IL-1) en tumornecrosisfactor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) zijn aangetoond bij patiënten met hitteberoerte.<sup>16 17</sup> LPS zijn endotoxinen afkomstig uit onder an-

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Algemene Interne Geneeskunde, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

Mw.M.Emonts, co-assistent/student biomedische wetenschappen; prof.dr.A.E.Meinders, internist.

Correspondentieadres: prof.dr.A.E.Meinders.