




# Hypakusis: Wenn das Hauptsymptom zur Nebensache wird

Mirjam Kolev<sup>a</sup>, Julia Heuscher<sup>a</sup>, Christoph Zubler<sup>b</sup>, Christian Fung<sup>c</sup>, Martin Fey<sup>d</sup>

## Fallbeschreibung

Ein 44-jähriger Patient wurde uns vom Hausarzt zugewiesen zur Abklärung einer grossen Raumforderung in der Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels, ausgehend vom 4. Ventrikel mit konsekutiver Erweiterung der inneren Liquorräume. Beim Hausarzt hatte sich der Patient wegen einer progredienten Hypakusis links (audiologisch eine Innenohrschwerhörigkeit), Gleichgewichtsstörungen sowie einer Hyposensibilität der linken Hand vorgestellt. Die Familienanamnese ergab, dass der Bruder des Patienten im Alter von 35 Jahren an einer Hirnblutung (Ursache nicht weiter abgeklärt) und der Vater im Alter von 59 Jahren, an einer Kardiopathie und Augenproblemen leidend, verstorben war.


In der klinischen Untersuchung bestand eine funktionelle Ertaubung links, eine Hyposensibilität und Kraftminderung M4+ am distalen Unterarm links, Pronation im Armvorhalteversuch, eine deutliche Dysmetrie im Finger-Nase-Versuch, eine Bradydiadochokinese, generelle Reflexsteigerung mit Akzentuierung links und eine Gangataxie mit Fallneigung nach links bei geschlossenen Augen. Zusätzlich war beim asthenischen Patienten eine epigastrische Raumforderung palpierbar.

Die erneute Beurteilung der MRT zeigte noch zwei weitere kleine Raumforderungen, so dass aufgrund der Charakteristika der MRT sowie der Anzahl und Verteilung der Läsionen der Verdacht auf das Vorliegen von Hämangioblastomen bestand (Abb. 1 ). Dieser Verdacht wurde einerseits durch eine Angiographie, die stark vaskularisierte Tumoren zeigte (Abb. 2 ), und andererseits durch die Darstellung multipler, hyperintenser Raumforderungen entlang der spinalen Achse erhärtet. Da Hämangioblastome, vor allem in dieser Lokalisation und Ausprägung, Merkmale eines von-Hippel-Lindau-Syndroms sein können, erfolgte die weiterführende Diagnostik mittels CT-Abdomen. Hier zeigten sich ausgeprägte mikro- und makrozystische Veränderungen des Pankreas mit partiell verkalkten Septen und venösen Umgehungskreisläufen (Abb. 3 ) sowie multiple kortikale Nierenzysten Bosniak II (maximaler Durchmesser 22 × 18 mm). In der ophthalmologischen Untersuchung mit Fluoreszenzangiographie konnten keine retinalen Hämangiome objektiviert werden, es bestanden aber prominente Papillen als Hinweis für den erhöhten Hirndruck. Die klinische Untersuchung der Epididymis war unauffällig, so dass auf einen sonographischen Ausschluss eines papillären Zystadenoms der Epididymis verzichtet wurde.

Klinisch und laborchemisch gab es keine Hinweise auf ein Phäochromozytom oder einen neuroendokrinen

Tumor (Normetanephrin, Metanephrin, Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin, 5-OH-Indolessigsäure negativ). Die genetische Abklärung ergab eine heterozygote Mutation im VHL-Gen (c.533\_534delTG [p.Leu178ArgfsX77]). Wegen des hydrozephalen Staus und der Kompression des Hirnstamms erfolgte zunächst die Einlage eines ventrikuloperitonealen Shunts und im Verlauf die Exstirpation des grossen Tumors im Bereich des 4. Ventrikels. Der postoperative Verlauf war gut mit vollständiger Regredienz der Hypakusis und der neurologischen Ausfälle bis auf eine leichte Hyposensibilität am Arm links. Bezüglich der weiteren Symptome wurde eine Surveillance empfohlen bei fehlenden Hinweisen auf einen malignen Tumor.

## Kommentar

Das von-Hippel-Lindau-Syndrom (vHLS) ist eine autosomal-dominant vererbte Multisystemerkrankung mit Mutation des Tumorsuppressor-Gens VHL auf dem Chromosom 3p25–p26 und einer Inzidenz von 1:36 000 (Geburtsrate in der Schweiz 70 000–80 000/Jahr). Klinisch manifestiert sich die Erkrankung durch die Entwicklung von benignen und malignen Tumoren (Tab. 1 ). Am häufigsten sind Hämangiome des Kleinhirns, des Rückenmarks (selten Hirnstamm und Grosshirn) und der Retina, die nicht maligne entarten, jedoch wegen der Blutungskomplikationen und der möglichen neurologischen Einschränkung behandelt werden müssen. Weitere häufige zum vHLS gehörende Tumoren sind klarzellige Nierenzellkarzinome, Phäochromozytome, seröse Zystadenome und neuroendokrine Neoplasien des Pankreas, endolymphatische Tumoren des Mittelohrs und papilläre Zystadenome des Hodens.

Die Diagnose kann bei positiver Familienanamnese für eine Manifestation plus ein Symptom beim Indexpatienten klinisch gestellt werden. Bei blander Familienanamnese müssen zwei Hämangioblastome des Zentralnervensystems (ZNS) beim Indexpatienten oder ein Hämangioblastom des ZNS und ein viszeraler Tumor vorliegen.

Je nach Mutation ist das Risiko für bestimmte Neoplasien unterschiedlich, so dass das vHLS weiter unterteilt

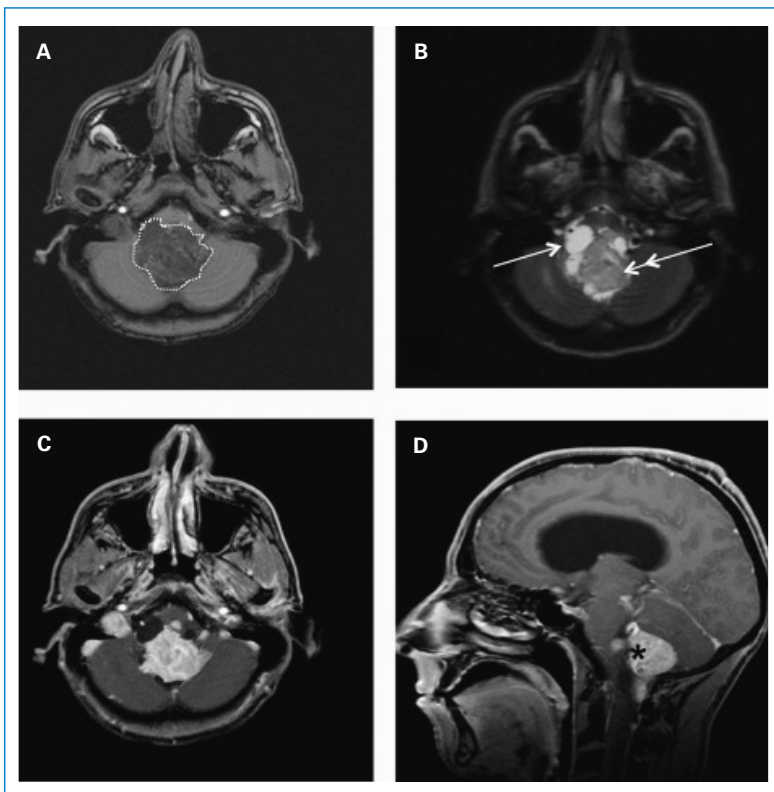
Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

<sup>a</sup> Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Universitätsspital Bern, Insel

<sup>b</sup> Klinik für Neuroradiologie, Universitätsspital Bern, Insel

<sup>c</sup> Klinik für Neurochirurgie, Universitätsspital Bern, Insel

<sup>d</sup> Klinik für Onkologie, Universitätsspital Bern, Insel



**Abbildung 1**  
MRI ToF-MRA: **(A)** T2w-Bildgebung; **(B)** T1w-Bildgebung; **(C/D)** Bildgebung nach i.v. Kontrastmittel. Pfeil: Zystischer Anteil der Läsion; Doppelpfeil: nodulär-solider Anteil des Hämangioblastoms mit starkem Enhancement; Stern: Kennzeichnung der Läsion.

wird. Besteht ein geringes Risiko für die Entwicklung eines Phäochromozytoms, spricht man vom Typ 1, bei hohem Risiko für ein Phäochromozytom vom Typ 2, der je nach Risiko für assoziierte Neoplasien weiter unterteilt wird (z.B. Typ 2C nur Phäochromozytom).

Die Tumorentwicklung ist je nach Lokalisation und Zeitpunkt der Mutation individuell. Bei der sogenannten Two-hit-Hypothese (eine vererbte Mutation und eine erworbene Mutation) geht man von folgenden Prinzipien aus:

- Eine Zelle kann nur maligne entarten bei Mutation von zwei Allelen.
- Eine Person mit hereditärer Mutation muss zusätzlich eine somatische (erworbene) Mutation des anderen Allels erfahren, damit eine Karzinogenese möglich ist.
- Eine Person mit hereditärer Mutation erkrankt oft an Tumoren unterschiedlicher Lokalisation.

Patienten mit vHLS müssen regelmässig kontrolliert werden. Hierzu werden folgende Untersuchungen empfohlen:

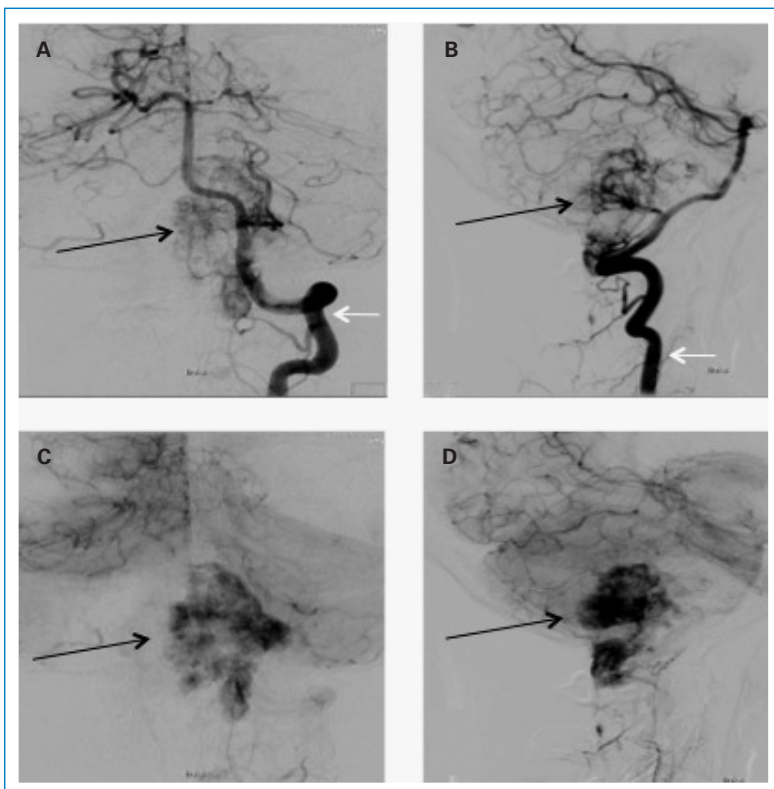
- Jährliche Fundoskopie
- Jährliche MRT oder CT des Abdomens (Sonographie vor dem 15. Altersjahr bei Beschwerden)
- MRT des Schädels alle ein bis zwei Jahre
- Jährliches Screening bezüglich Phäochromozytom
- Audiologische Untersuchungen und Nebenhodenuntersuchungen bei Symptomen.

### Pathophysiologie

Das VHL-Protein hat multiple Funktionen, wovon viele nicht im Detail bekannt sind. Die am besten dokumentierte und in direktem Zusammenhang zur Entwicklung der Tumoren stehende ist die Rolle als Marker von zellulären Proteinen für den Abbau in den Proteasomen (Ubiquitinierung). Etwas bildlicher dargestellt ist das VHL-Protein mitverantwortlich, Proteine, die das Zellwachstum fördern, zu markieren, damit diese zerstört werden. Dies führt zu einem kontrollierten Zellwachstum. Ist das VHL-Gen mutiert, führt dies zur Fehlfunktion des Proteins und dadurch zu einem Wachstumsvorteil für die Zelle.

Ein Beispiel ist die Regulierung der Aktivität der Hypoxie-induzierten Faktoren (HIF), die wiederum bei vielen zellulären Prozessen wie beispielsweise der Angiogenese und Apoptose eine zentrale Bedeutung haben [1]. Bei Fehlfunktion des VHL-Proteins kommt es zu einem verminderten Abbau der HIF, was zu einer vermehrten Transkription von zur Proliferation führenden Proteinen wie unter anderem Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) führt [1, 2]. Dies erklärt die meisten klinischen Befunde von vermehrtem Zellwachstum und Entwicklung von Tumoren.

Für den Phänotyp, d.h. den Zeitpunkt der klinischen Manifestation, Lokalisation und Ausprägung der Erkrankung, ist die Art der Mutation entscheidend. Genetische Veränderungen (vererbt und teilweise zusätzlich erworben) auf beiden Allelen sind assoziiert mit Hämangioblastomen und klarzelligen Nierenzellkarzinomen. Beim Phäochromozytom scheint eine nicht komplette



**Abbildung 2**  
Digitale zerebrale Subtraktionsangiographie. **(A/B)** ap / laterale Sicht der arteriellen Phase mit raschem Enhancement (schwarzer Pfeil), linke A. vertebralis (weisser Pfeil); **(C/D)** ap / laterale Sicht der parenchymalen Phase mit starkem Enhancement des Hämangioblastoms.



**Abbildung 3**

CT-Abdomen mit i.v. Kontrastmittel; zystische Pankreasläsion (gekennzeichnetes Areal).

Inaktivität des VHL-Proteins die Tumorentwicklung zu begünstigen. Zu erklären ist dies durch die Komplexität der zellulären Interaktions- und Regulationsmechanismen mit anderen Proteinen [1], wobei vieles Gegenstand der Forschung ist.

Es ist unklar, wieso die VHL-Mutation nur in gewissen Geweben zu einer Tumorformation führt. Eine pathophysiologische Erklärung gibt es ansatzweise. Als Beispiel konnte gezeigt werden, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Produktion von Katecholaminen im Nebennierenmark, die Tyrosin-Hydroxylase, beim Vorhandensein von HIF nicht inhibiert wird, was zu einer vermehrten Produktion der Katecholamine führt [3]. Forschungen an Zebrafischen haben zudem gezeigt, dass die vermehrte Expression von VEGF für die Entwicklung von Hämangioblastomen entscheidend ist [4].

## Therapieoptionen

Die Prognose von VHL-Patienten hat sich durch die Surveillance und oft frühzeitige Intervention deutlich verbessert. Insbesondere beim Nierenzellkarzinom, das oft die Prognose limitiert, konnten durch Nephron-erhaltende Chirurgie und Radiofrequenzablationen gute Ergebnisse erzielt werden [1].

Die pathophysiologischen Erkenntnisse machen neue Therapieoptionen denkbar, die an verschiedenen Stellen der Proliferationskaskade ansetzen. Erste Daten weisen auf eine Stabilisierung der retinalen Hämangiome

**Tabelle 1**

Häufigkeit von Manifestationen beim von-Hippel-Lindau-Syndrom.

Manifestation	Häufigkeit %
Hämangioblastome cerebellär	44–72
Hämangioblastome Hirnstamm	10–25
Hämangioblastome Rückenmark	13–50
Hämangioblastome Augen	25–60
Tumoren des endolymphatischen Sacks	11–16
Zysten/Zystadenome/neuroendokrine Tumoren des Pankreas	35–70
Klarzelliges Nierenzellkarzinom	25–60
Phäochromozytome oder Paragangliome	7–20
Papilläre Zystadenome Nebenhoden/Ligamentum latum	25–60

Müller H, et al. Schweiz Med Forum. 2006;6:70–6.

und zentralen Hämangioblastome durch die Inhibition von VEGF oder dessen Rezeptor hin. Auch für die Therapie des Nierenzellkarzinoms gibt es erste Daten, dass VEGF-Antikörper oder VEGF-Rezeptor-Inhibitoren zu einer Verminderung des Tumorumfanges oder zu einer Krankheitsstabilisierung beitragen [5]. Ob diese Therapien klinisch wirksam sind, wird in der nächsten Zeit in klinischen Studien weiter geprüft.

## Korrespondenz:

Mirjam Kolev  
 Inselspital Bern  
 Murtenstrasse 10  
 CH-3010 Bern  
[mirjam.kolev\[at\]insel.ch](mailto:mirjam.kolev[at]insel.ch)

## Literatur

- 1 Kaelin, WG. Von Hippel-Lindau Disease; Annual Review of Pathology: Mechanism of Disease. 2007;2:145–73.
- 2 Shehata BM, Stockwell CA, Castellano-Sanchez A, Setzer S, Schmotzer CL, Robinson H: von Hippel-Lindau (VHL) Disease, An Update on the Clinico-pathologic and Genetic Aspects. Adv Anat Pathol. 2008; 15:165–71.
- 3 Schnell PO, Ignacak ML, Bauer AL, Striet JB, Paulding WR, Czyzyk-Kreska MF. Regulation of tyrosine hydroxylase promoter activity by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and hypoxia-inducible transcription factor. J Neurochem. 2003;85:483–91.
- 4 van Rooijen E, Voest E, Logister I, Bussmann J, et al. von Hippel-Lindau tumor suppressor mutants faithfully model pathological hypoxia-driven angiogenesis and vascular retinopathies in zebrafish. Disease models mechanisms. 2010;3:343–53.
- 5 Jonasch E, McCutcheon IE, Waguespack SG, Wen S, Davis DW, et al. Pilot trial of sunitinib therapy in patients with von Hippel-Lindau disease. Annals of Oncology. 2011;22:2661–6.