Семейный случай болезни Гиппеля–Линдау, ассоциированной с гемангиобластомой спинного мозга и сирингомиелией: хирургическое лечение и динамическое наблюдение

Левин Р.С., Заклязьминская Е.В., Аслануков М.Н., Ощепков С.К., Васильев С.А.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», 119991, г. Москва, Российская Федерация

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Левин Руслан Салаудиевич – кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (Москва, Российская Федерация)
E-mail: dr.levin.neuro@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2799-8769>

Гемангиобластомы – это активно кровоснабжаемые, доброкачественные, медленно растущие опухоли, которые в 20–30% случаев обусловлены проявлением болезни Гиппеля–Линдау (цереброретинального ангиоматоза). Их локализация в спинном мозге достаточно редка: описано менее 1000 таких случаев. В настоящей работе представлены клиническое наблюдение и результаты хирургического лечения молодого пациента с гемангиобластомой спинного мозга, ассоциированной с сирингомиелией. В процессе обследования и лечения был диагностирован и подтвержден синдром Гиппеля–Линдау, обусловленный мутацией с.340+1G>A в гене *VHL*. В статье обсуждаются особенности динамического наблюдения пациентов с этим заболеванием, обусловленные высоким риском развития множественных неоплазий.

Ключевые слова: гемангиобластома, сирингомиелия, болезнь Гиппеля–Линдау, цереброретинальный ангиоматоз, *VHL*, гены – супрессоры опухолей, фактоматозы

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Левин Р.С., Заклязьминская Е.В., Аслануков М.Н., Ощепков С.К., Васильев С.А. Семейный случай болезни Гиппеля–Линдау, ассоциированной с гемангиобластомой спинного мозга и сирингомиелией: хирургическое лечение и динамическое наблюдение // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2021. Т. 9, № 1. С. 119–125. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-1-119-125>

Статья поступила в редакцию 04.01.2021. **Принята в печать** 14.02.2021.

A familial case of von Hippel–Lindau disease associated with spinal cord hemangioblastoma and syringomyelia: surgical treatment and dynamic monitoring

Levin R.S., Zaklyazminskaya E.V., Aslanukov M.N., Oshepkov S.K., Vasiliev S.A.

Petrovsky National Research Center of Surgery, 119991, Moscow, Russian Federation

Hemangioblastomas are benign, slow-growing tumors with increased blood supply, in 20–30% of cases they are related with the manifestation of von Hippel–Lindau (VHL) disease (cerebroretinal angiomas). Their spinal localization is rather rare; less than 1000 such cases have been described. The article presents a clinical case and surgical treatment outcome of a young patient with spinal

CORRESPONDENCE

Ruslan S. Levin – MD, Neurosurgeon, Neurosurgical Department, Petrovsky National Research Center of Surgery (Moscow, Russian Federation)
E-mail: dr.levin.neuro@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2799-8769>

Keywords:

hemangioblastoma, syringomyelia, von Hippel–Lindau disease, cerebroretinal angiomas, *VHL*, tumor suppressor genes, phacomatosis

cord hemangioblastoma associated with syringomyelia. During the patient's examination and treatment, VHL syndrome caused by the c.340 + 1G>A mutation in the VHL gene was diagnosed and confirmed. The article discusses the features of dynamic monitoring of patients with this disease conditioned by a high risk of developing multiple neoplasias.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Levin R.S., Zaklyazminskaya E.V., Aslanukov M.N., Oshepkov S.K., Vasiliev S.A. A familial case of von Hippel–Lindau disease associated with spinal cord hemangioblastoma and syringomyelia: surgical treatment and dynamic monitoring. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2021; 9 (1): 119–25. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-1-119-125> (in Russian)

Received 04.01.2021. **Accepted** 14.02.2021.

Гемангиобластомы – это активно кровоснабжаемые доброкачественные медленно растущие опухоли, которые встречаются в 3% случаев всех опухолей центральной нервной системы, в 20–30% случаев они сопряжены с болезнью Гиппеля–Линдау (цереброретинальный ангиоматоз) [1–3]. Их локализация в спинном мозге достаточно редка: в представленных в литературе сериях варьирует от 2 до 15% всех интрамедуллярных опухолей [4]. Всего описано менее 1000 случаев [5].

В большинстве наблюдений (55–94%) спинальные гемангиобластомы ассоциированы с сирингомиелией [6–9]. Несмотря на доброкачественную гистологическую структуру, спинальные гемангиобластомы могут вызывать выраженный неврологический дефицит, часто вторично обусловленный отеком спинного мозга, кистами и сирингомиелией, выражающийся в виде пареза, нарушений чувствительности и болевого синдрома. Радикальное микрохирургическое удаление опухоли единым блоком – оптимальный метод лечения данной патологии [4, 10]. Хирургическое лечение изолированных гемангиобластом имеет хорошие результаты более чем в 88% случаев, однако синдром Гиппеля–Линдау считается фактором высокого риска рецидивирования и значительно ухудшает долгосрочный прогноз [11].

Клиническое наблюдение

Мужчина, 27 лет, обратился в нейрохирургическое отделение РНЦХ с жалобами на прогрессирующее снижение чувствительности левой половины туловища и левой руки по типу «полукуртки», ощущение неловкости левой руки, затрудненное мочеиспускание и периодические запоры.

Семейный анамнез отягощен в двух поколениях. Бабушка по материнской линии умерла в 84 года. Известно, что в молодости она ослепла

на один глаз. У матери с 18–20 лет стало снижаться зрение до полной потери на левый глаз, в течение многих лет отмечалось медленно прогрессирующее снижение силы мышц конечностей, достигшее грубого тетрапареза. Страдала тяжелой артериальной гипертензией, не поддававшейся медикаментозному лечению (феохромоцитомой?), умерла в 47 лет во время гипертонического криза, без диагноза первичного заболевания. У пробанда есть брат (22 года), здоров, и 2 детей, 2 и 4 года, здоровы, не обследованы.

Анамнез заболевания. Считает себя больным с детства, когда были выявлены ангиомы сетчатки обоих глаз и отмечалось прогрессирующее снижение зрения. Несмотря на ряд офтальмологических операций, выполненных по месту жительства, пациент ослеп на оба глаза. В возрасте 20 лет пациенту проведено хирургическое удаление гемангиобластомы мозжечка, в 25 лет выполнена повторная операция по поводу рецидива гемангиобластомы, затем, через год, облучение ложа удаленной опухоли. В 24 года выявлены интрамедуллярное объемное образование на уровне Th₇ позвонка и сирингомиелия, но в нейрохирургическом вмешательстве по месту жительства было отказано в связи с умеренной степенью неврологического дефицита и риском послеоперационных осложнений. Пациент продолжал работать, однако интенсивность жалоб постепенно нарастала, что стало затруднять профессиональную деятельность (массажист).

При осмотре. Отсутствие зрения на оба глаза. Минимальное снижение силы мышц левой руки. Симптом Бабинского непостоянный, слабopоложительный. Снижение тактильной и температурной чувствительности левой половины туловища в дерматомах C₃–Th₆. Нарушение функции тазовых органов в виде затрудненного мочеиспускания, периодического ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря и запоров.

Рис. 1. Результаты магнитно-резонансной томографии шейного и грудного отделов позвоночника и спинного мозга в режиме T1 с контрастом в сагиттальной (А) и аксиальной плоскости на уровне тела Th₇ позвонка (Б), в режиме T2 (В) в сагиттальной плоскости. Визуализируется интрамедуллярная гемангиобластома (обозначена красной стрелкой) на уровне Th₇ позвонка, округлой формы, с четкими контурами, интенсивно накапливающая контрастный препарат, размерами 12×9×8 мм. Также отмечается сириномиелия шейного и грудного отделов спинного мозга (указана синими стрелками)

Fig. 1. Sagittal T1-weighted contrast-enhanced MRI of the cervical and thoracic spine and the spinal cord (A) and axial T1-weighted contrast-enhanced MRI at the level of the Th₇ vertebral body (B), sagittal T2-weighted MRI (C). Intramedullary hemangioblastoma (indicated by a red arrow) is visualized at the level of the Th₇ vertebra, round in shape, with clear contours, intensively accumulating the contrast agent, measuring 12×9×8 mm. Syringomyelia of the cervical and thoracic spinal cord is also detected (indicated by blue arrows)

Результаты обследования. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) шейного и грудного отделов позвоночника и спинного мозга выявлено интрамедуллярное объемное образование на уровне Th₇ позвонка, интенсивно равномерно накапливающее контраст, размерами 12×9×8 мм, сириномиелия на уровнях C₃–Th₇ позвонков, с максимальным диаметром кисты до 8 мм на уровне Th₄ позвонка, миелопатия на уровнях Th₆–Th₁₀ позвонков. Умеренные послеоперационные изменения мозжечка без признаков нарушения ликворотока на уровне задней черепной ямки и краниовертебрального перехода (рис. 1).

Учитывая множественный характер новообразований и отягощенный семейный анамнез, была предположена болезнь Гиппеля–Линдау. Пациенту выполнено генетическое исследование: прямое секвенирование последовательности гена *VHL*. Выявлена известная мутация сплайсинга c.340+1G>A в гетерозиготном состоянии, диагноз синдрома Гиппеля–Линдау подтвержден молекулярно-генетическими методами (рис. 2). Также проведена диагностика носительства мутации c.340+1G>A у клинически здорового брата (22 года), мутации не обнаружено. В рамках каскадного семей-

ного скрининга рекомендовано провести ДНК-диагностику носительства выявленной замены у детей для определения прогноза и при необходимости формирования программы проспективного наблюдения.

Хирургическое лечение. Выполнен интра-ламинарный доступ на уровне Th₆ и Th₇ позвонков, проведены флавэктомия и аркотомия Th₆ и Th₇ поз-

Рис. 2. Фрагмент хроматограммы прямого секвенирования по Сенгеру экзона 1 гена *VHL*. Мутация сплайсинга c.340+1G>A в гетерозиготном состоянии указана стрелкой

Fig. 2. Fragment of Sanger direct sequencing chromatogram of VHL exon 1. c.340 + 1G> A splice site mutation in a heterozygous state is indicated by an arrow

Рис. 3. Интраоперационное ультразвуковое исследование в сагиттальной плоскости в режиме «серой шкалы» (А), в «цветовом» режиме сканирования в сагиттальной (Б) и аксиальной (В) плоскостях: 1 – анэхогенная сирингомиелическая киста; 2 – гиперэхогенная гемангиобластома, четко отграничена от ткани спинного мозга. В «цветовом» режиме сканирования (Б, В) в строме опухоли визуализируются кровеносные сосуды различного диаметра, с ветвистым ходом, создающие картину хаотичного сосудистого рисунка; 3 – твердая мозговая оболочка; 4 – дорсальная поверхность тела Th₇ позвонка

Fig. 3. Intraoperative gray-scale ultrasound in the sagittal plane (A), color Doppler images on the sagittal (B) and axial (C) planes. 1 – anechoic syringomyelia; 2 – hyperechoic hemangioblastoma clearly separated from the adjacent spinal cord tissue. Color Doppler ultrasonography images (B, C) show blood vessels of various diameters with tortuous course creating a picture of a chaotic vascular pattern in the tumor stroma; 3 – dura mater; 4 – dorsal surface of the Th₇ vertebral body

вонков. По данным *интраоперационного ультразвукового исследования* выявлено интрамедуллярное гиперэхогенное объемное образование, граничащее с анэхогенной сирингомиелической кистой. При цветовой картировании в образовании визуализировались хаотично расположенные крупные сосуды (рис. 3).

Вскрыты твердая мозговая оболочка, ее края подшиты к мышцам по периферии, арахноидальная оболочка фиксирована клипсами к краю твердой мозговой оболочки. Визуализирован спинной мозг. В области входа заднего левого нервного корешка визуализирована оранжевая опухоль, окруженная крупными извитыми венами. С помощью микрохирургической техники опухоль выделена по периферии. Опухоль обильно кровоснабжаемая. Коагулированы питающие опухоль артериальные

сосуды. После деваскуляризации опухоль удалена, коагулированы вены, осуществлявшие ее венозное дренирование. При удалении опухоли вскрыта полость сирингомиелической кисты, из которой стал поступать бесцветный прозрачный ликвор. Ушита арахноидальная оболочка, герметично ушита твердая мозговая оболочка, далее выполнено послойное ушивание раны (рис. 4).

На следующий день после операции пациент был активизирован, нарастания неврологического дефицита не было. На 3-и сутки после операции пациент отметил исчезновение затруднения при мочеиспускании. При МРТ грудного отдела позвоночника на следующие сутки после операции остаточной ткани опухоли, патологических участков накопления контраста не выявлено. В спинном мозге на уровне тела Th₇ позвонка визуализируется

А (А)

ложе удаленной опухоли с минимальным перифокальным отеком. Отмечено уменьшение диаметра сирингомиелической кисты на всем протяжении до 3,3 мм (рис. 5).

Через 1 год пациент приглашен на повторную консультацию. При контроле МРТ у пациента отмечается полный регресс сирингомиелии, рецидива опухоли тоже нет. Имевшийся неврологический дефицит регрессировал в течение нескольких месяцев после операции (рис. 6). Рекомендовано динамическое наблюдение с повторной явкой не реже 1 раза в год и генетическое исследование детей на носительство мутации, выявленной у отца и ответственной за развитие синдрома Гиппеля–Линдау.

Обсуждение

Болезнь Гиппеля–Линдау – наследственный синдром с предрасположенностью к развитию множественных неоплазий (наиболее часто встречаются гемангиобластомы, почечно-клеточные карциномы, феохромоцитомы, опухоли эндолимфатической сумки внутреннего уха, а также кистозные изменения в поджелудочной железе), наследующийся по аутосомно-доминантному типу с пенетрантностью ~80–95% к возрасту 65 лет [12, 13]. Заболевание представлено во всех этнических группах, его распространенность оценивается в 1:45 000–1:36 000 в Европе [13].

Причина болезни Гиппеля–Линдау – герминативные мутации в гене *VHL* [14], которые наследуются аутосомно-доминантно, однако сам ген представляет собой рецессивный ген-репрессор опухолевого роста [13]. Было показано, что в опухолевом материале (на примере почечно-клеточной карциномы) происходит потеря гетерозиготности по нормальному аллелю (в результате второй мутации, соматического гиперметилирования CpG-трактов или соматической рекомбинации), и в опухолевой клетке представлен только мутантный ал-

Б (Б)

лель [13]. Другими словами, для развития опухоли в соматической ткани требуется дополнительное мутационное событие.

Спектр герминативных мутаций при семейной форме болезни Гиппеля–Линдау и в спорадических опухолях значимо не различается [14]. Поскольку

Рис. 4. Интраоперационные фотографии до (А) и после удаления (Б) гемангиобластомы: 1 – гемангиобластома патогномоничного оранжевого цвета; 2 – задняя поверхность спинного мозга; 3 – гипертрофированные вены; 4 – ложе удаленной опухоли

Fig. 4. Intraoperative photographs (A) before and after removal (B) of hemangioblastoma: 1 – pathognomonic orange hemangioblastoma; 2 – the posterior surface of the spinal cord; 3 – enlarged veins; 4 – the bed of the removed tumor

А (А)

Б (Б)

Рис. 5. Результаты магнитно-резонансной томографии шейного и грудного отделов позвоночника и спинного мозга через 1 сут после операции в сагиттальной плоскости в режимах T2 (А) и T1 с контрастом (Б). Остаточной ткани опухоли, патологических участков накопления контраста нет, отмечается значительное уменьшение диаметра сирингомиелической полости (указана синими стрелками)

Fig. 5. Sagittal T2-weighted contrast-enhanced MRI of the cervical and thoracic spine and the spinal cord (A) and sagittal T1-weighted contrast-enhanced MRI (B) 1 day after surgery. There is no residual tumor tissue or pathological areas of contrast accumulation; there is a significant decrease in the diameter of the syringomyelic cavity (indicated by blue arrows).

Рис. 6. Результаты магнитно-резонансной томографии грудного отдела позвоночника и спинного мозга через 12 мес после операции. Исследование выполнено в режиме T1 с контрастом в сагитальной (А) и аксиальной плоскости на уровне Th₇ (Б), в сагитальной плоскости в режиме T2 (В). Рецидива опухоли нет, отмечается полный регресс сирингомиелии

Fig. 6. MRI of the thoracic spine and the spinal cord 12 months after surgery. Sagittal T1-weighted contrast-enhanced MRI (A) and axial T1-weighted contrast-enhanced MRI at the level of the Th₇ vertebral body (B), sagittal T2-weighted MRI (C). No tumor recurrence, complete regression of syringomyelia.

существуют неполные варианты манифестации этого синдрома, основным предметом дифференциальной диагностики являются случаи спорадических опухолей соответствующих типов (гемангиобластомы, почечно-клеточные карциномы, феохромоцитомы) [12–15]. В семейных случаях наличие/отсутствие феохромоцитомы позволяет отнести фенотип болезни Гиппеля–Линдау к 1-му (без феохромоцитомы) или ко 2-му (с феохромоцитомой) типу [14, 16, 17]. Болезнь Гиппеля–Линдау 2-го типа встречается у 7–20% семей с этим синдромом, и в подавляющем большинстве этих семей в гене *VHL* выявлены миссенс-мутации, ведущие к точечной замене одной аминокислоты без потери размера/уровня экспрессии [17].

Выявленная мутация c.340+1G>A относительно частая: впервые она была выявлена у пациентов с болезнью Гиппеля–Линдау в 1996 г., после чего была многократно описана практически во всех этнических группах [15–16]. Эта мутация затрагивает консервативную последовательность сайта сплайсинга, что ведет к инактивации одной копии гена и является классическим механизмом развития предрасположенности к множественным опухолям. У носителей этой мутации описаны гемангиобластомы различной локализации, почечно-клеточные карциномы, множественные кисты почек и поджелудочной железы [16]. Как и при подавляющем большинстве мутаций сплайсинга, у носителей этой мутации описан 1-й тип синдрома (без феохромоцитомы) [15–17]. В нашем клиническом наблюдении не было прямых указаний на наличие фе-

охромоцитомы в семье, хотя неконтролируемая артериальная гипертензия у матери не позволяет полностью исключить этот вариант клинической презентации [16, 18].

В представленном клиническом случае наличие больных со сходной клинической картиной заболевания в трех последовательных поколениях помогло быстро поставить диагноз и провести не только успешное хирургическое лечение, но и корректное медико-генетическое консультирование членов семьи. Важность дифференциальной диагностики между изолированными опухолями и семейными онкосиндромами определяется высоким риском рецидивирования и развития множественных независимых опухолей в течение всей жизни, что требует продуманной программы профилактического мониторинга, в том числе бессимптомным детям пробанда. В систематическом исследовании более 80 семей с подтвержденным синдромом Гиппеля–Линдау, проведенном в Голландии, были рассчитаны средние сроки манифестации и периодичность наблюдения для разных типов опухолей. Так, наличие опухолей в надпочечниках может выявляться сразу после рождения ребенка, ретиальные опухоли в среднем манифестируют в возрасте около 6 лет, неоплазии в спинном мозге – около 15 лет ежегодно, а почечно-клеточные – около 18 лет, с периодичностью дважды в год [16, 17].

Заключение

Гемангиобластомы спинного мозга – редкая патология, постепенно приводящая к выраженным

вторичным изменениям спинного мозга, сириномиелии с развитием прогрессирующего неврологического дефицита. Выполнение радикальной операции на ранних сроках, до формирования грубых неврологических расстройств, позволяет добиться

выздоровления пациента, а своевременное генетическое консультирование и ДНК-диагностика – предоставить семье исчерпывающую информацию о наличии или отсутствии онкологического риска у всех членов семьи, включая асимптомных.

Литература/References

1. Glasker S., Bender B., Apel T., Natt E., van Velthoven V., Scheremet R., et al. The impact of molecular genetic analysis of the VHL gene in patients with haemangioblastomas of the central nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 67 (6): 758–62. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp.67.6.758>
2. Neumann H., Eggert H., Scheremet R., Schumacher M., Mohadjer M., Wakhloo A., et al. Central nervous system lesions in von Hippel-Lindau syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55 (10): 898–901. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.10.898>
3. Conway J., Chou D., Clatterbuck R., Brem H., Long D., Rigamonti D. Hemangioblastomas of the central nervous system in von Hippel-Lindau syndrome and sporadic disease. *Neurosurgery*. 2001; 48 (1): 55–63. DOI: <https://doi.org/10.1097/00006123-200101000-00009>
4. Mandigo C., Ogden A., Angevine P., McCormick P. Operative management of spinal hemangioblastoma. *Neurosurgery*. 2009; 65 (6): 1166–77. DOI: <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000359306.74674.C4>
5. Westwick H., Giguère J., Shamji M. Incidence and prognosis of spinal hemangioblastoma: a surveillance epidemiology and end results study. *Neuroepidemiology*. 2015; 46 (1): 14–23. DOI: <https://doi.org/10.1159/000441147>
6. Xu D., Feng M., Suresh V., Wang G., Wang F., Song L., et al. Clinical analysis of syringomyelia resulting from spinal hemangioblastoma in a single series of 38 consecutive patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019; 181: 58–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.03.025>
7. Wang H., Zhang L., Wang H., Nan Y., Ma Q. Spinal hemangioblastoma: surgical procedures, outcomes and review of the literature. *Acta Neurol Belg*. 2020; Jul. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01420-4>
8. Boström A., Hans F., Reinacher P., Krings T., Bürgel U., Gilsbach J., et al. Intramedullary hemangioblastomas: timing of surgery, microsurgical technique and follow-up in 23 patients. *Eur Spine J*. 2008; 17 (6): 882–6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00586-008-0658-1>
9. Deng X., Wang K., Wu L., Yang C., Yang T., Zhao L., et al. Intraspinal hemangioblastomas: analysis of 92 cases in a single institution. *J Neurosurg Spine*. 2014; 21 (2): 260–9. DOI: <https://doi.org/10.3171/2014.1.SPINE13866>
10. Lonser R., Oldfield E. Microsurgical resection of spinal cord hemangioblastomas. *Neurosurgery*. 2005; 57 (suppl 4): 372–6. DOI: <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000176849.76663.e4>
11. Siller S., Szélnyi A., Herlitz L., Tonn J.C., Zausinger S. Spinal cord hemangioblastomas: significance of intraoperative neurophysiological monitoring for resection and long-term outcome. *J Neurosurg Spine*. 2017; 26 (4): 483–93. DOI: <https://doi.org/10.3171/2016.8.SPINE16595>
12. Vikkath N., Valiyaveedan S., Nampoothiri S., Radhakrishnan N., Pillai G.S., Nair V., et al. Genotype-phenotype analysis of von Hippel-Lindau syndrome in fifteen Indian families. *Fam Cancer*. 2015; 14 (4): 585–94. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10689-015-9806-z>
13. Management of Genetic Syndromes. 2nd ed. In: S.B. Cassidy, J.E. Allanson. Hoboken: Wiley, 2005: 633–45. ISBN 0-471-30870-6.
14. On-Line Mendelian Inheritance on Men. URL: <https://omim.org/entry/193300>
15. 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 (6): 424–30.
16. Kruizinga R.C., Sluiter W.J., de Vries E.G., Zonnenberg B.A., Lips C.J., van der Horst-Schrivers A.N., et al. Calculating optimal surveillance for detection of von Hippel-Lindau-related manifestations. *Endocr Relat Cancer*. 2013; 21 (1): 63–71. DOI: <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0308>
17. Decker J., Neuhaus C., Macdonald F., et al. Clinical utility gene card for: von Hippel-Lindau (VHL). *Eur J Hum Genet*. 2014; 22: 572. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.180> PMID: 25952756
18. Lammens C.R., Aaronson N.K., Hes F.J., Links T.P., Zonnenberg B.A., Lenders J.W., et al. Compliance with periodic surveillance for Von-Hippel-Lindau disease. *Genet Med*. 2011; 13 (6): 519–27. DOI: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182091a1d> PMID: 21415761