

La malattia di von Hippel-Lindau è una sindrome neoplastica multisistemica a trasmissione autosomica dominante, penetranza completa ed espressività variabile causata da un difetto del gene VHL. La mancanza o l'insufficienza del prodotto proteico del gene VHL, attraverso la mancata distruzione di HIF e la conseguente iperespressione di

due neoplasie di ghiandole endocrine, la midollare del surrene e l'insula pancreatica. Inoltre, anche paragangliomi della testa e del collo sono stati descritti in pazienti con malattia di VHL. Le varie lesioni tipiche del von Hippel-Lindau mostrano una costante progressione nel tempo per cui, in questi pazienti, risulta fondamentale un follow-up clinico volto alla prevenzione delle complicanze. L'unica terapia attualmente disponibile è quella chirurgica ma sono in corso di valutazione trattamenti farmacologici con inibitori delle chinasi.

La malattia di von Hippel-Lindau

Giuseppe Opocher^{1*}, Alberto Feletti^{**}, Giacomo Pavesi^{***},
Francesca Schiavi^{*}, Francesca Boaretto^{*}, Maddalena Martella^{****},
Alessandra Murgia^{****}

*Unità Operativa di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Azienda Ospedaliera di Padova, **Divisione di Neurochirurgia, Azienda Ospedaliera Ca' Foncello, Treviso, ***Unità Operativa di Neurochirurgia, ****Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera di Padova

geni coinvolti nell'angiogenesi, conduce allo sviluppo di svariati tumori, benigni o maligni, e cisti in molti sistemi ed apparati. Gli individui affetti ereditano la predisposizione allo sviluppo di lesioni al SNC quali emangioblastomi cerebellari, spinali, del tronco cerebrale, delle radici nervose e sopratentoriali, ed inoltre emangioblastomi retinici e tumori del sacco endolinfatico. Le lesioni viscerali includono carcinomi renali a cellule chiare, feocromocitomi, cisti renali e pancreatiche, tumori endocrini del pancreas, cistoadenomi papillari dell'epididimo e del legamento largo, emangiomi del fegato e del polmone. Quindi nella malattia di von Hippel-Lindau vi sono almeno

INTRODUZIONE

La malattia di von Hippel-Lindau (VHL) è una delle sindromi neoplastiche eredo-familiari che, accanto a neoplasie endocrine multiple (MEN) di tipo 1 e tipo 2, il carcinoma midollare della tiroide familiare e la sindrome paraganglioma predispongono all'insorgenza di neoplasie di più ghiandole endocrine (1). In particolare nella malattia di von Hippel-Lindau possono essere riscontrate neoplasie della midollare del surrene, accanto a neoplasie endocrine del pancreas. Dal 1993 è stato scoperto che il responsabile della malattia è il gene VHL, localizzato sul braccio corto del cromosoma 3 (2). Mutazioni del gene VHL (3) predispongono allo sviluppo di tumori in più organi, tra cui: l'emangioblastoma (HAB) retinico e del SNC (SNC), il carcinoma renale a cellule chiare (RCC), il feocromocitoma, la neoplasia neuroendocrina del pancreas, il tumore del sacco endolinfatico (ELST), come pure le

Corrispondenza:

Prof. Giuseppe Opocher
U.O. di Endocrinologia
Via Ospedale 105
35128 Padova

E-mail: giuseppe.opocher@unipd.it

©2007, Editrice Kurtis

¹Rete VHL dell'Ospedale Università di Padova; Giuseppe Opocher: coordinatore, patologia endocrina; Alessandra Murgia, Maddalena Martella: genetica molecolare; Stefano Piermarocchi: patologia oculare; Renato Scienza, Giacomo Pavesi, Silvia Berlucchi: patologia neurochirurgica; Walter Artibani, Vincenzo Ficarra: patologia nefro-urologica; Eva Orzan: patologia otocirurgica; Maria Rosa Pelizzo, Antonio Toniato: patologia chirurgica; Associazione Italiana Famiglie VHL - ONLUS (www.vhl.it).

Tabella 1 – Classificazione dei diversi tipi di malattia di VHL.

TABELLA 1
• VHL di tipo 1: il più comune, caratterizzato da emangioblastomi retinici e cerebellari, cisti e cancro del rene, malattia cistica del pancreas, ma non feocromocitoma;
• VHL di tipo 2a: dal decorso clinico più lieve, con emangioblastomi retinici e cerebellari, feocromocitoma, tumori insulari del pancreas, non malattia cistica del pancreas, non cisti renali, non carcinoma renale;
• VHL di tipo 2b: il meno frequente, con emangioblastomi retinici e cerebellari, feocromocitoma, malattia cistica di rene e pancreas, carcinoma renale.
• VHL di tipo 2c: solo feocromocitoma.

cisti e i cistoadenomi del rene, del pancreas, dell'epididimo e del legamento largo. Molte di queste formazioni sono benigne, sebbene possano comparire in organi critici, mentre alcune, come il carcinoma renale e le neoplasie del pancreas sono maligne.

La malattia si trasmette con modalità autosomica dominante; pertanto, i figli di un paziente affetto da VHL hanno il 50% di possibilità di ereditare la malattia. La prevalenza stimata della malattia varia fra 1:31000 e 1:53000 persone nella popolazione generale. La penetranza della malattia VHL è alta e pressoché completa entro i 60 anni; il quadro clinico variabile.

Il gene VHL è un gene oncosoppressore che si comporta secondo il modello dei "Two Hits" di Knudson che prevede la mutazione di entrambi gli alleli perché si sviluppi il tumore. I pazienti ereditano una copia mutata del gene VHL dal genitore affetto; la rimanente (normale) copia del gene VHL può essere colpita da un evento casuale inattivante, in genere una delezione: in questo caso, venendo ad essere alterate entrambe le copie, non viene più prodotta una sufficiente quantità di proteina VHL normofunzionante ed inizia la trasformazione tumorale. In altre parole, quando, per un evento casuale, anche la seconda copia del gene VHL viene inattivata, la cellula acquisisce un vantaggio di crescita e

si trasforma in cellula tumorale. Nel 25% dei casi la mutazione è *de novo*, cioè non viene ereditata ma compare al momento del concepimento. Sono state descritti casi di mosaicismo somatico; in particolare, il primo caso è stato da noi descritto alcuni anni fa (4).

L'espressività clinica è estremamente variabile; questo significa che nei diversi pazienti, ma anche all'interno della stessa famiglia, le dimensioni, il tipo e il numero delle lesioni, come pure i tessuti e gli organi di volta in volta colpiti possono essere diversi. Nei pazienti VHL i tumori sono solitamente multicentrici o bilaterali e si manifestano ad un'età più giovane rispetto a pazienti senza una mutazione germinale VHL. I sintomi più comuni includono: perdita della visione, ipertensione endocranica, deficit neurologici, ipertensione arteriosa e dolore locale.

Sono stati riconosciuti e classificati quattro tipi di malattia VHL, descritti nella *Tabella 1*.

Tabella 2 – Criteri diagnostici VHL.

TABELLA 2
• Neoplasia tipica e storia familiare positiva
• Due neoplasie tipiche
• Carrier di mutazione del gene VHL

C'è evidenza di una qualche relazione genotipo-fenotipo determinata dal fatto che in pazienti con mutazioni di tipo non senso o delezioni geniche il feocromocitoma è altamente improbabile; tuttavia, pazienti con mutazioni VHL identiche possono mostrare diversi fenotipi, indicando che probabilmente altri fattori genetici (geni modificatori) e/o ambientali (stile di vita, dieta, fumo) giocano un ruolo nella manifestazione clinica della malattia (5).

Il criterio diagnostico convenzionale per la malattia VHL richiede la presenza di un tumore VHL tipico con una storia familiare positiva. Casi isolati, senza una storia familiare possono essere identificati clinicamente solo quando si sono sviluppati due tumori (per esempio due HAB o un HAB e un tumore viscerale) (*Tabella 2*). Di conseguenza la diagnosi di malattia VHL è spesso tardiva in molti casi *de novo*. Nella nostra casistica di più di 100 soggetti con diagnosi di VHL il ritardo medio della diagnosi, rispetto alla comparsa delle prime lesioni è di circa 10 anni (*Figura 1*). Questo ritardo diagnostico è, naturalmente, un problema molto rilevante perché la conoscenza di una malattia di VHL modifica l'atteggiamento terapeutico di fronte alla comparsa della singola neoplasia. Per esempio, in caso di carcinoma renale sporadico viene frequentemente eseguita una nefrectomia radicale mentre in caso di VHL viene asportato solo il tumore rispettando al massimo il tessuto renale sano residuo. L'analisi genetica fornisce un metodo grazie al quale si può effettuare una diagnosi precoce; l'identificazione di portatori di mutazioni VHL nella famiglia consente di seguirne lo sviluppo tumorale e quindi di ottimizzare l'epoca del trattamento. Oltre alle mutazioni puntiformi, facilmente dimostrabili con l'analisi

si automatica della sequenza, è necessario poter disporre di metodi in grado di evidenziare delezioni complete o parziali e riarrangiamenti del gene, come il Northern blot quantitativo, l'analisi quantitativa con real time PCR o l'analisi MLPA (Multiple Ligation dependent Probe Amplification).

Recentemente, sono stati chiariti aspetti chiave della funzione della proteina codificata dal gene VHL (pVHL) che è risultata implicata nella regolazione dell'angiogenesi tumorale (6, 7).

Sono state fino ad ora riconosciute alcune tra le possibili molteplici azioni proteina VHL. Quelle meglio conosciute riguardano il meccanismo di distruzione, ossigeno-dipendente di HIF (o meglio di alcune subunità, HIF 1 alfa e HIF 2 alfa, che sembrano avere un ruolo tessuto specifico). HIF è il principale regolatore della risposta cellulare all'ipossia. La perdita di funzione della proteina VHL porta ad un'attivazione costitutiva di HIF con conseguente iperespressione di alcuni geni con potenziali od accerati effetti sulla oncogenesi, come VEGF, il principale fattore di crescita dell'angiogenesi, GLUT-1, CAIX, MT1-MMP il principale mediatore dell'invasività neoplastica o la soppressione di altri come la Caderina 2.

Quindi una proteina VHL non funzionante condiziona, stimolandola, l'angiogenesi. Non a caso i tumori di pazienti VHL sono tumori vascolari o comunque tumori ipervascolarizzati e particolarmente ricchi del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF).

Le più comuni cause di decesso nella malattia VHL sono le metastasi da carcinoma cellulare renale e le complicazioni neurologiche causate dall'emangioblastoma cerebellare, ma la speranza di vita per i pazienti VHL è fortemente aumentata negli ultimi anni grazie ad un intenso monitoraggio clinico

e radiologico nonché a tecniche operatorie avanzate che hanno contribuito alla riduzione sia della

morbilità che della mortalità, migliorando la prognosi della malattia.

Figura 1 – Ritardo nella diagnosi di VHL rispetto al tempo di comparsa delle singole manifestazioni.

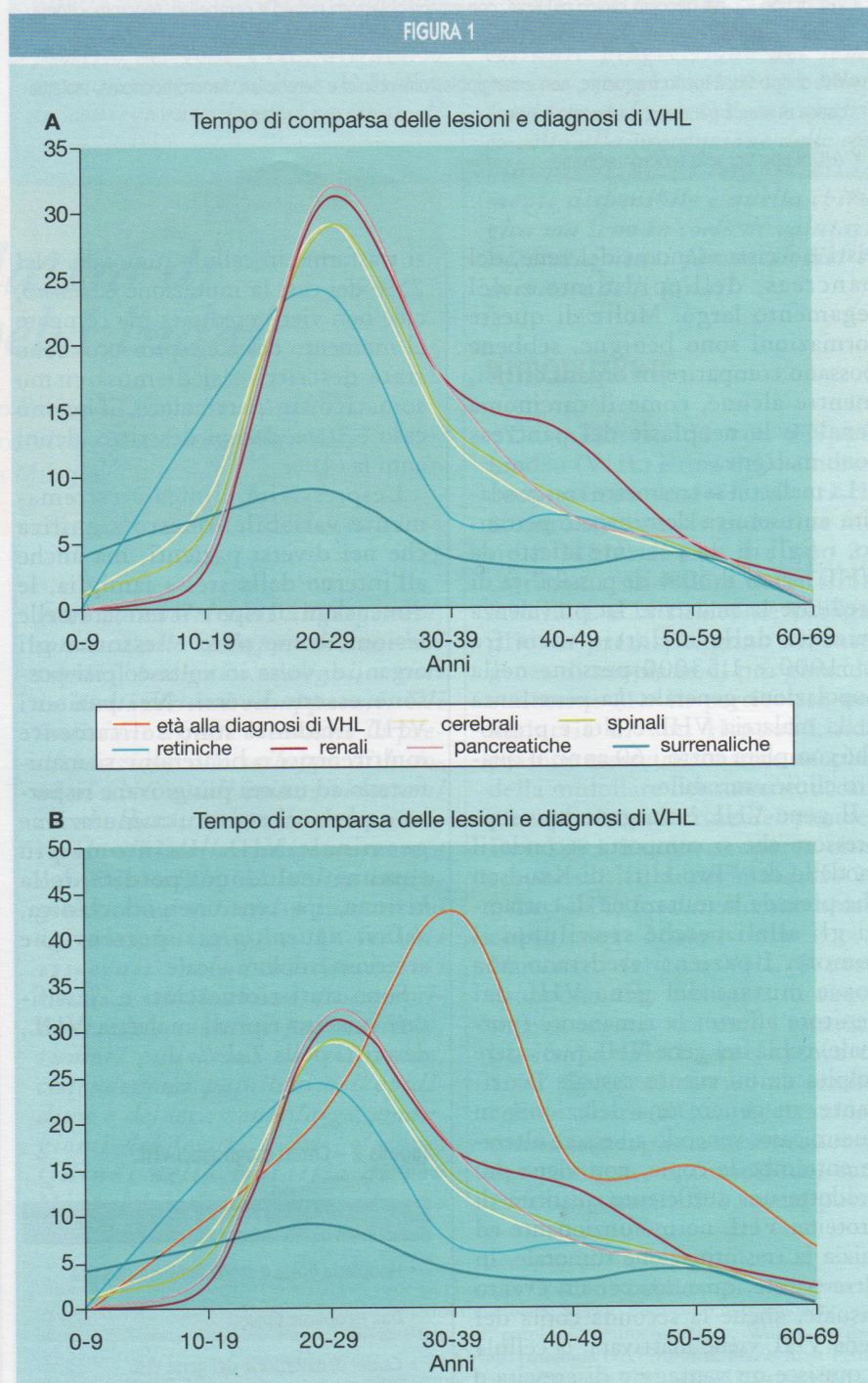
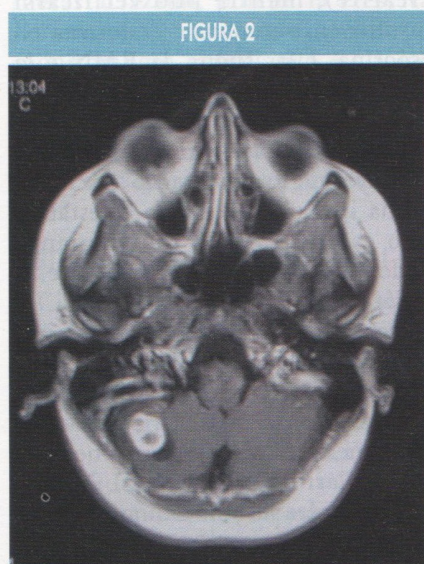


Figura 2 - Emangioblastoma cerebellare con cisti.



QUADRO CLINICO

EMANGIOBLASTOMA RETINICO

Gli emangioblastomi della retina (8) rappresentano la prima manifestazione della malattia nel 43% dei pazienti VHL. Nell'occhio la lesione tipica è l'emangioblastoma retinico, un tumore vascolare benigno. Gli emangioblastomi retinici periferici generalmente diventano sintomatici durante la terza decade di vita ma sono descritti casi di comparsa nei primi anni di vita. Possono causare diminuzione della vista o indurre un difetto del campo visivo a causa di essudazione retinica, emorragie in vicinanza del tumore, distacco della retina o raggrinzimento della macula. Si può anche verificare regressione spontanea. La diagnosi viene effettuata attraverso l'esame oftalmologico della retina. Diversi tipi di terapia sono stati impiegati per trattare gli emangioblastomi retinici periferici: diatermocoagulazione, Xenon, laser e crioterapia. Tutti sono efficaci a seconda della posizione, misura e numero dei tumori. Le decisioni sul

trattamento sono spesso difficili e qualche volta può essere giustificato solo un attento *follow-up*.

EMANGIOBLASTOMA DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Gli emangioblastomi del sistema nervoso centrale (SNC) nella malattia VHL (Figura 2) (9, 10) si formano di preferenza nel cervelletto (75%), nel midollo allungato (10%) e nel midollo spinale (15%). I sintomi clinici dipendono dalla sede e dalla dimensione degli emangioblastomi. Il mal di testa è il sintomo iniziale più frequente negli emangioblastomi cerebellari, ed è spesso accompagnato da nausea, vomito, atassia e vertigine. Il dolore è il sintomo più comune negli emangioblastomi spinali e i sintomi sono connessi ad effetti di compressione. Gli emangioblastomi sono tumori vascolari benigni a crescita lenta. Complicazioni possono insorgere a causa della tendenza del tumore a formare cisti che si espandono anche rapidamente.

Il metodo di scelta per la diagnosi precoce e il *follow-up* dell'emangioblastoma SNC è la risonanza magnetica (RMN).

Il trattamento *standard* è l'intervento di rimozione dell'emangioblastoma e della cisti associata. La mortalità postoperatoria è del 7-10% ed è più alta per le localizzazioni intracerebrali. Nei casi di emangioblastoma spinale, il rischio principale della neurochirurgia è la paraplegia, specialmente quando la diagnosi è tardiva: La radiocirurgia stereotassica, offre la possibilità di affrontare lesioni cerebellari multiple in un singolo trattamento (ma non le cisti), e può essere un'alternativa per il trattamento delle lesioni cerebrali.

CARCINOMA RENALE E CISTI

Nei pazienti VHL, le lesioni renali (5, 11) possono essere suddivise in tre diverse forme: cisti, lesioni combinate cistiche-solidi e lesioni soli-

de. È stato dimostrato che le cisti sono precursori delle lesioni solide che sono carcinomi renali a cellule chiare, un tumore epiteliale maligno (RCC). Queste lesioni renali possono essere multiple, bilaterali e si manifestano ad un'età relativamente precoce (età media di presentazione 36 anni). Le cisti renali sono di solito asintomatiche, mentre i carcinomi cellulari renali si possono presentare con ematuria o dolore in regione lombare. La maggior parte dei RCC connessi con la malattia VHL cresce lentamente. Fortunatamente al giorno d'oggi la maggior parte dei tumori renali viene scoperta con periodico monitoraggio dei pazienti VHL.

Sebbene la TAC sia considerata il metodo più sensibile per seguire le lesioni renali, il monitoraggio regolare è solitamente condotto con la risonanza magnetica o con gli ultrasuoni per evitare l'esposizione a radiazioni. È necessaria una chirurgia conservativa al fine di preservare la funzione renale il più a lungo possibile. C'è consenso nel sostenere che usare una soglia di 3 cm come limite inferiore per eseguire la chirurgia conservativa può aiutare a prevenire le metastasi ed evitare inutili danni renali dovuti a frequenti interventi chirurgici. La gestione di lesioni metastatiche è un problema difficile poiché la loro risposta alla chemioterapia e radioterapia è limitata.

FEOCROMOCITOMA/PARAGANGLIOMA

Questo tumore che secreta catecolamine ha origine da cellule cromaffini della cresta neurale (paraganglio). Il tessuto paraganglionico è disperso dalla base del cranio al diaframma pelvico.

Il feocromocitoma può causare ipertensione stabile o crisi ipertensive e sintomi come mal di testa (67%), palpitazioni (44%), dolori precordiali (39%), vampate di calore e rossore al volto, sudorazione fredda, pelle d'oca, vertigini posturali e pallore. Nei

pazienti VHL (12,13), il feocromocitoma spesso rimane quiescente o produce pochi sintomi, e si possono avere test biochimici normali. Il feocromocitoma associato al VHL insorge in una età più precoce ed è solo raramente maligno. L'età media alla diagnosi del feocromocitoma è di 28 anni con il più giovane paziente trattato di appena 5 anni. La diagnosi si basa su test biochimici e radiologici. I test di laboratorio comprendono valutazione nel siero e dell'urina di: metanefrine o catecolamine. Va tenuto presente che il feocromocitoma del paziente VHL produce, preferibilmente, noradrenalina. Il test radiologico può includere ultrasuoni, TAC, RMN e la scintigrafia con metaiodobenzilguanidina (MIBG). La surrenectomia laparoscopica è il trattamento standard per il feocromocitoma. La chirurgia conservativa del surrene con la sola tumorectomia e preservazione della funzione surrenalica residua è un'opzione interessante e raccomandata per i pazienti VHL.

È stato talvolta descritto ed è presente anche nella nostra casistica, il paraganglioma timpanico o giugulo timpanico, neoplasia non secernente derivata dal sistema paragangliare parasimpatico

CISTI E LESIONI SOLIDE PANCREATICHE

Le manifestazioni pancreatiche della malattia VHL (14, 15) includono cisti semplici, cisti multiple, cistoadenoma e neoplasie endocrine pancreatiche. Le cisti pancreatiche multiple (Figura 3) sono specifiche per la malattia VHL e sono rare nella popolazione generale.

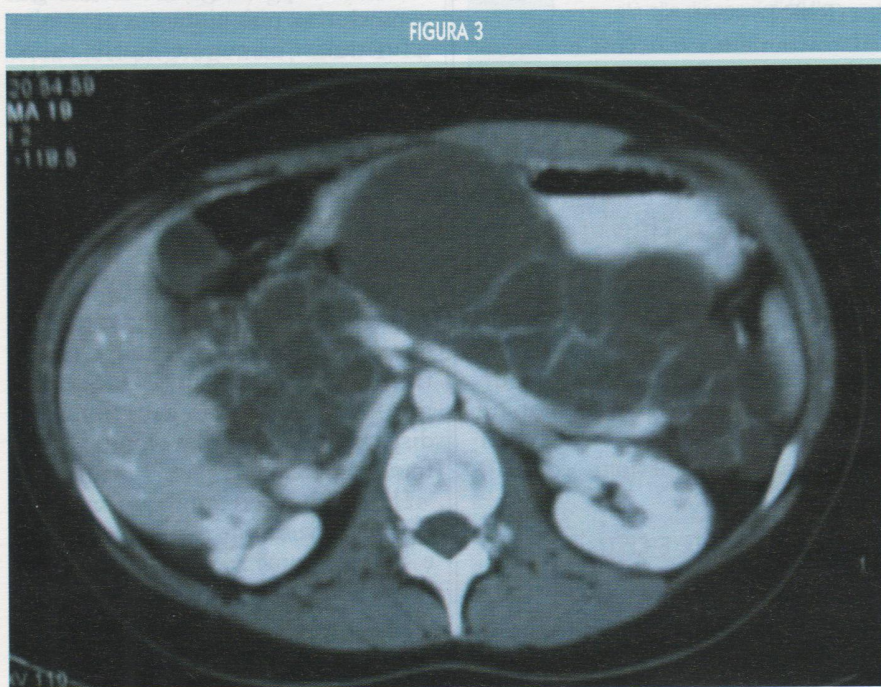
L'età più precoce riportata circa la scoperta sono 15 anni. I cistoadenomi, come le cisti, contengono fluido sieroso e sono benigni nella malattia VHL.

Le cisti sono spesso multiple e allargano il pancreas, o possono eventualmente sostituire l'intera ghiandola. Complicazioni possono sorgere da effetti causati da cisti che

occupano spazio (dolore locale, ostruzione del condotto biliare, pancreatite), mentre può verificarsi insufficienza ormonale endocrina ed esocrina. Ultrasuoni, la RMN e la TAC hanno paragonabile valore diagnostico. Pazienti con cisti che occupano spazio sono stati trattati con drenaggio percutaneo e sclerosi salina ipertonica. L'ittero colestatico può essere trattato con impianto endoscopico di uno stent biliare, o un *bypass* biliare.

Neoplasie insulari solide possono manifestarsi nel 5-17% dei pazienti e possono anche essere disgiunte dalla malattia cistica pancreatica. L'età media alla diagnosi di neoplasie insulari in pazienti VHL è di 36 anni e molte lesioni hanno una crescita lenta, sono asintomatiche e generalmente non comportano aumenti dei livelli ormonali pancreatici. Neoplasie insulari pancreatiche si verificano più di frequente in pazienti con feocromocitoma e possono essere considerate come una forma addizionale di sindromi neoplastiche endocrine multiple. Nei pazienti VHL, per tali neoplasie, si consiglia una strategia conservativa allo stesso modo dei tumori renali: solo lesioni maggiori di 3 cm, sintomatiche o funzionanti e lesioni che aumentano di dimensione devono essere asportate chirurgicamente.

Figura 3 - Pancreas multicistico.



TUMORI DEL SACCO ENDOLINFATICO

I tumori del sacco endolinfatico (ELST) sono rari tumori neuroectodermici che hanno origine dalle strutture dell'orecchio interno. Solo recentemente si è scoperto che l'ELST è anche una manifestazione della malattia VHL (16). Sintomi clinici in pazienti con ELST includono perdita dell'udito, acufeni e vertigini. La perdita dell'udito può infatti rappresentare una delle prime scoperte cliniche del VHL. Sono stati riportati sintomi da coinvolgimento del nervo facciale, quali la

paresi facciale, atassia o disequilibrio. Siccome non si sa se gli ELST metastatizzano, poiché la crescita del tumore è lenta, viene indicato il monitoraggio radiologico e clinico (test audiologici). La scoperta precoce è cruciale perché una terapia chirurgica precoce può evitare che i deficit dell'udito progrediscano.

CISTI E CISTOADENOMI EPIDIDIMALI

Cisti e cistoadenomi semplici si possono riscontrare nell'epididimo, sebbene i cistoadenomi papillari si pensa rappresentino la componente specifica del VHL. Le lesioni possono essere scoperte attraverso l'esame manuale o gli ultrasuoni. Tumori bilaterali possono portare a oligozoospermia, basso volume dell'eiaculato, e possono anche ridurre la fertilità indebolendo i dotti seminiferi. Non si sa se la chirurgia migliori la fertilità dei pazienti colpiti. Un monitoraggio clinico serrato è perciò indicato al fine di consentire un trattamento presintomatico.

TUMORE PAPILLARE DEGLI ANNESSI DI PROBABILE ORIGINE MESONEFRICA

Il tumore scoperto più di recente connesso al VHL è il tumore papillare degli annessi di probabile origine mesonefrica (APMO). L'APMO è considerato come la controparte femminile del cistoadenoma dell'epididimo. Gli APMO hanno origine all'interno del legamento largo o lungo le pareti dell'utero o in corrispondenza della vagina posteriore. Pazienti con l'APMO possono presentare dolore nelle parti basse dell'addome.

FOLLOW-UP

Un approccio clinico efficiente per i pazienti affetti da malattie multisistemiche, così come il VHL, richiede multidisciplinarietà per diagnosi, *follow-up* e trattamento ed il lavoro di un *team* coordinato.

Una volta posta la diagnosi e identificata la mutazione del gene VHL

viene applicato il seguente protocollo di diagnosi e *follow-up*:

- alla nascita: valutazione pediatrica
- 2-10 anni, annuali: esame obiettivo, studio della retina (annuale dai 5-6 anni), metanefrine urinarie/24h, RMN addominale e scintigrafia surrenalica con MIBG (se vi sono alterazioni biochimiche)
- 11-19 anni, ogni sei mesi studio della retina e annuali: esame obiettivo, ecografia addominale, metanefrine urinarie/24h, RMN addome e MIBG (se anomalie biochimiche o ecografiche)
- dai 20 anni, annuali: esame obiettivo, visita oculistica, ecografia addominale, metanefrine urinarie 24/h, RMN addome e MIBG (se anomalie biochimiche o ecografiche) RMN cerebro-spinale, audiometria, RMN del canale acustico interno (se vertigini, acufeni...), ecografia scrotale o pelvica.

I dati che abbiamo fino ad ora raccolto in una casistica di più di 100 soggetti con malattia di VHL, seguiti per un periodo di 8 anni indicano che le diverse manifestazioni tendono ad aumentare di dimensioni e di numero in modo costante, particolarmente quelle renali e a carico del sistema nervoso e che il picco di maggior frequenza di lesioni è vicino ai 30 anni

TRATTAMENTO DEL MALATO CON VON HIPPEL-LINDAU

La terapia del paziente con von Hippel-Lindau è per ora limitata al trattamento chirurgico di prevenzione delle complicanze. Questo vuol dire trattare il tumore non quando si appalesa ma prima che dia origine a complicanze scegliendo, tra eventuali più lesioni presenti, quella che ha la più alta probabilità di complicarsi. Si applica quindi una chirurgia in generale conservativa, cercando di risparmiare al massimo la funzione dell'organo coinvolto. Con questi criteri, nella casistica da noi seguita

abbiamo registrato nell'arco di 8 anni 7 decessi, non tutti direttamente imputabili alle lesioni VHL.

Sono in fase di sperimentazione alcuni farmaci ad azione antiangiogenetica studiati per il controllo di alcune neoplasie, come il carcinoma del colon o il carcinoma renale. I nuovi inibitori delle chinasi come il sorafenib ed il sunitinib, la cui azione, tra l'altro, interferisce con la *pathway* del VEGF sono particolarmente interessanti per la malattia di VHL. Infatti, farmaci di questo tipo, che contrastano la crescita di vasi neoformati, interferiscono con uno dei meccanismi attraverso il quale l'alterata proteina VHL produce i suoi danni e potrebbero trovare indicazione anche nel trattamento delle lesioni del VHL. Un *trial* di fase II è attualmente in corso negli Stati Uniti in un gruppo di pazienti con VHL.

CONCLUSIONI

La sindrome di von Hippel-Lindau è una delle sindromi neoplastiche familiari che coinvolgono le ghiandole endocrine. Pur essendo poco meno frequente della MEN-1 o della MEN-2 è spesso poco nota anche all'endocrinologo ed in generale è riconosciuta con ritardo. Tuttavia essa rappresenta un modello di oncogenesi particolarmente interessante ed attuale visto il ruolo dei meccanismi a valle di VHL, come HIF e VEGF nell'angiogenesi tumorale, bersaglio di nuovi farmaci antineoplastici. Rappresenta anche una malattia che richiede molta attenzione ed esperienza sul piano clinico. Insomma, una vera sfida per il biologo molecolare, l'internista, l'endocrinologo.

BIBLIOGRAFIA

1. Woodward ER, Maher ER. Von Hippel-Lindau disease and endocrine tumour susceptibility. *Endocr Relat Cancer* 13: 415, 2006.

2. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, Stackhouse T, Kuzmin I, Modi W, Geil L, Schmidt L, Zhou F, Li H, Wei MH, Chen F, Glenn G, Choyke P, Walther MM, Weng Y, Duan DSR, Dean M, Glavac D, Richards FM, Crossey PA, Ferguson-Smith MA, Le Paslier D, Chumakov I, Cohen D, Chinault AC, Maher ER, Linehan WM, Zbar B, Lerman MI. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260: 1317, 1993.
3. Chen F, Kishida T, Yao M, Hustad T, Glavac D, Dean M, Gnarr JR, Orcutt ML, Duh FM, Glenn G, Green J, Hsia YE, Lamiell J, Li H, Wei MH, Schmidt L, Tory K, Kuzman I, Stackhouse T, Latif F, Linehan WM, Lerman M, Zbar B. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype. *Hum Mutat* 5: 66, 1995.
4. Murgia A, Martella M, Vinanzi C, Polli R, Perilongo G, Opocher G. Somatic mosaicism in von Hippel-Lindau Disease. *Hum Mutat* 15: 114, 2000.
5. Ong KR, Woodward ER, Killick P, Lim C, Macdonald F, Maher ER. Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat* 28: 143, 2006.
6. Clifford SC, Cockman ME, Smallwood AC, Mole DR, Woodward ER, Maxwell PH, Ratcliffe PJ, Maher ER. Contrasting effects on HIF-1-alpha regulation by disease-causing pVHL mutations correlate with patterns of tumorigenesis in von Hippel-Lindau disease. *Hum Molec Genet* 10: 1029, 2001.
7. Ivan M, Kondo K, Yang H, Kim W, Valiando J, Ohh M, Salic A, Asara JM, Lane WS, Kaelin WG Jr. HIF-alpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O(2) sensing. *Science* 292: 464, 2001.
8. Allen RC, Webster AR, Sui R, Brown J, Taylor CM, Stone EM. Molecular characterization and ophthalmic investigation of a large family with type 2A von Hippel-Lindau disease. *Arch Ophthalmol* 119: 1659, 2001.
9. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH. von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 361: 2059, 2003.
10. Wanebo JE, Lonser RR, Glenn GM, Oldfield EH. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 98: 82, 2003.
11. Gallou C, Chauveau D, Richard S, Joly D, Giraud S, Olschwang S, Martin N, Saquet C, Chretien Y, Mejean A, Correas JM, Benoit G, Colombeau P, Grunfeld JP, Junien C, Beroud C. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau families with renal lesions. *Hum Mutat* 24: 215, 2004.
12. Bender BU, Gutsche M, Glasker S, Muller B, Kirste G, Eng C, Neumann HPH. Differential genetic alterations in von Hippel-Lindau syndrome-associated and sporadic pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 4568, 2000.
13. Crossey PA, Eng C, Ginalska-Malinowska M, Lennard TW J, Wheeler DC, Ponder BA J, Maher ER. Molecular genetic diagnosis of von Hippel-Lindau disease in familial pheochromocytoma. *J Med Genet* 32: 885, 1995.
14. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, Penforis A, Sauvanet A, Correas JM, Chauveau D, Balian A, Beigelman C, O'Toole D, Bernades P, Ruszniewski P, Richard S. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau. *Gastroenterology* 119: 1087, 2000.
15. Marcos HB, Libutti SK, Alexander HR, Lubensky IA, Bartlett DL, Walther MM, Linehan WM, Glenn GM, Choyke PL. Neuroendocrine tumors of the pancreas in von Hippel-Lindau disease: spectrum of appearances at CT and MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 225: 751, 2002.
16. Kim HJ, Butman JA, Brewer C, Zalewski C, Vortmeyer AO, Glenn G, Oldfield EH, Lonser RR. Tumors of the endolymphatic sac in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for their natural history, diagnosis, and treatment. *J Neurosurg* 102: 503, 2005.