

# Choroba von Hippel-Lindau

Choroba von Hippel-Lindau (VHL) jest zespołem zwiększonej genetycznej predyspozycji do nowotworów wykazującym rodowodowe cechy dziedziczenia autosomalnego dominującego. Schorzenie jest wywołane mutacjami germinalnymi genu VHL. Częstość występowania choroby ocenia się na 1/36000 osób. Szacuje się, że w Polsce żyje około 1000 pacjentów z chorobą VHL. Nosiciele mutacji genu VHL obarczeni są ryzykiem występowania różnych nowotworów. Do istotnych z klinicznego punktu widzenia oraz charakterystycznych dla schorzenia zmian narządowych zaliczamy: naczyniaki zarodkowe (*hemangioblastoma*) mózdzku i rdzenia kręgowego (OUN-HB), naczyniaki zarodkowe siatkówki (R-HB), raka jasnokomórkowego nerki (CC-RCC), guzy chromochłonne nadnerczy (*pheochromocytoma*), guzy neuroendokrynne (PNET) oraz guzy worka endolimfatycznego (ELST). Zmiany takie jak torbiele i torbielakogruczolaki (*cystadenoma*) nerek, trzustki, najądrza i więzadła szerokiego macicy, również często występują w przebiegu VHL, lecz zwykle są bezobjawowe i nie stanowią znaczącego problemu klinicznego (1). Nowotwory u pacjentów z chorobą VHL, w odróżnieniu od nowotworów nie-dziedzicznych, rozwijają się wieloogniskowo, obustronnie oraz w zdecydowanie młodszym wieku.

Rozpoznanie choroby VHL stawia się w oparciu o kryteria rodowodowo-kliniczne i/lub analizę nosicielstwa mutacji genu VHL. Opieka nad rodzinami z VHL polega na zastosowaniu programu badań profilaktyczno-diagnostycznych u osób z grupy ryzyka, który ma na celu wczesne wykrywanie i leczenie zmian nowotworowych. Ma to kluczowe znaczenie kliniczne, dlatego też wszystkie przypadki ze zmianami narządowymi charakterystycznymi dla VHL, również te pozornie nie-dziedziczne, które nie spełniają klinicznych kryteriów rozpoznania VHL, powinny być poddane konsultacji genetycznej. Od 1997 roku istnieje Polski Rejestr VHL przy Ośrodku Nowotworów Dziedzicznych w Szczecinie. W ramach Rejestru prowadzona jest analiza molekularna mutacji genu VHL, badania profilaktyczno-diagnostyczne oraz leczenie pacjentów z VHL.

## Mutacje germinalne genu VHL

Za rozwój VHL odpowiedzialne są mutacje konstytucyjne genu supresorowego VHL zlokalizowanego na krótkim ramieniu chromosomu 3p25-26 (2). Sekwencja kodująca genu zawarta w 3 eksonach koduje białko o długości 213 aminokwasów. U większości osób z VHL mutacja konstytucyjna genu VHL jest dziedziczona od dotkniętego chorobą rodzica. U ok. 20% przypadków choroba rozwija się w następstwie nowej mutacji (mutacje *de novo*), a wywiad rodzinny odnośnie występowania choroby VHL w tych przypadkach jest ujemny. Rzadko (<1%) mutacja *de novo* rozwija się na etapie rozwoju zarodka i wówczas występuje jedynie w niektórych komórkach organizmu, a jej nosiciela nazywa się mozaiką (3).

Około 2/3 mutacji genu VHL stanowią małe zmiany występujące wewnątrz eksonów: substytucje pojedynczych zasad, małe delecje i małe insercje. Duże delecje wykrywa się u blisko 1/3 pacjentów z VHL. Za pomocą sekwencjonowania regionu kodującego połączonego z analizą dużych delecji ilościową techniką Southerna, mutacje germinalne VHL stwierdza się u blisko 100% rodzin z chorobą VHL (4). W naszym Ośrodku wykonujemy analizy (sekwencjonowanie, „long-range PCR” oraz „multiplex PCR”) umożliwiające identyfikację wszystkich typów mutacji genu VHL. Dotychczas wykryliśmy mutacje germinalne genu VHL w 34 polskich rodzinach dotkniętych chorobą: w tym duże delecje części lub całego genu VHL u 13/34 rodzin, a małe mutacje wewnątrzgenowe u 21/34 niespokrewnio-

nych polskich rodzin z VHL (5, 6, 7). Analiza genu VHL jest rutynowo przeprowadzana u pacjentów z chorobą VHL rozpoznaną definitywnie oraz u osób z podejrzeniem choroby VHL. Szczególne znaczenie należy przypisać badaniu DNA w przypadkach podejrzanych o VHL, lecz nie spełniających klinicznych kryteriów VHL. W takich trudnych diagnostycznie przypadkach wynik badania molekularnego często przesądza o rozpoznaniu.

## Podział kliniczny VHL

Zaobserwowano, że rodziny z chorobą VHL różnią się pod względem manifestacji narządowych choroby, co zależy od charakteru uszkodzenia genu VHL. W pewnych rodzinach (około 90% ogółu rodzin z VHL) występują naczyniaki zarodkowe ośrodkowego układu nerwowego i siatkówki, rak nerki, lecz nie stwierdza się występowania *pheochromocytoma*. Rodziny, w których nie występuje *pheochromocytoma* określa się jako VHL typu 1. W około 10% rodzin stwierdza się zmiany w obrębie siatkówki, układu nerwowego, nerek oraz dodatkowo występowanie guza nadnerczy. Rodziny, w których występuje *pheochromocytoma* określa się jako VHL typu 2 i dzieli się na 3 podtypy w zależności od częstości występowania raka nerki: typ 2A – niewielkie ryzyko raka nerki, typ 2B – częste występowanie raka nerki. Rzadko stwierdza się przypadki, w których obserwuje się rodzinne występowanie *pheochromocytoma*, bez innych manifestacji narządowych VHL. Takie przypadki określane są jako VHL typu 2C.

Analiza genu VHL ujawniła, że prawie wszystkie przypadki choroby VHL typu 2 wywołane są poprzez niewielkie uszkodzenie genu VHL (uszkodzenie pojedynczych nukleotydów w DNA powodujące zaburzenie jednego aminokwasu w białku VHL, które są określane mianem mutacji typu „missense”), a większość pacjentów z VHL typu 1 posiada rozległe uszkodzenie genu VHL (o charakterze delecji lub insercji) (8).

Podział kliniczny choroby VHL jest niezwykle istotny z praktycznego punktu widzenia, gdyż członkowie rodzin typu 2 obciążeni są znacznym ryzykiem guza nadnerczy i powinni być bardzo starannie badani w kierunku występowania *pheochromocytoma*, bowiem guz nadnerczy jest często pierwszym objawem choroby u tych pacjentów (8).

## Kliniczne kryteria rozpoznania VHL

Rozpoznanie choroby VHL stawiane jest na podstawie spełnienia następujących kryteriów rodowodowo-klinicznych:

- 1) u członka rodziny obciążonej chorobą VHL, u którego występuje co najmniej jedna ze zmian typu R-HB, OUN-HB, *pheochromocytoma*, mnogie torbiele nerek lub trzustki, brodawczak najądrza, CC-RCC;
- 2) u osoby z negatywnym wywiadem rodzinnym w przypadku stwierdzenia 2 lub więcej zmian charakterystycznych dla VHL (co najmniej dwa guzy typu OUN-HB lub R-HB, lub pojedynczy *haemangioblastoma* w połączeniu ze zmianą trzewną charakterystyczną dla VHL (9, 10).

## Charakterystyka zmian narządowych

Nowotwory związane z VHL w odróżnieniu od nie-dziedzicznych często rozwijają się obustronnie, wieloogniskowo oraz w młodszy wieku. Około 67% pacjentów z VHL rozwija co najmniej jedną charakterystyczną zmianę narządową przed 30 rokiem życia, a aż 99% pacjentów w wieku 65 lat. Choroba może ujawniać się występowaniem zmian w jednym lub kilku narządach (tabela 1). Pierwszą rozpoznawaną zmianą jest: *haemangioblastoma* ośrodkowego układu nerwowego lub siatkówki u około

85% pacjentów, rak nerki u około 10% chorych oraz guz chromochłonny nadnerczy u około 5% pacjentów (10).

Tab. 1. Występowanie poszczególnych rodzajów zmian narządowych u pacjentów z VHL oraz prawdopodobieństwo występowania choroby VHL wśród ogółu osób, u których stwierdzono jedną ze zmian charakterystycznych dla tej choroby (wartości przybliżone) (1)

Rodzaj zmiany	Ryzyko pojawienia się zmiany u osób z VHL w wieku 30 lat	Ryzyko pojawienia się zmiany u osób z VHL w wieku 60 lat	Średni wiek rozpoznania	Najwcześniejszy wiek rozpoznania	Prawdopodobieństwo choroby VHL wśród ogółu pacjentów z daną zmianą
OUN-HB	44%	84%	30 lat	11 lat	Guz mózdzku 20% Guz rdzenia 80%
R-HB	38%	70%	25 lat	<1 roku życia	85%
CC-RCC	5%	69%	37-44 lat	15 lat	<1%
<i>Pheochromocytoma</i>	VHL typu 2 40%	VHL typu 2 65%	20-27 lat	8 lat	7%  (23% Niemcy)
	VHL typu 1 0%	VHL typu 1 0%			
Torbiele lub guzy lite trzustki	?	?	41 lat	15 lat	?
ELST	?	?	?	?	blisko 100%
<b>Brodawczaki najądrza</b>	?	?	?	17 lat	blisko 100%

?- brak danych w literaturze.

Nowotworami najwcześniej stwierdzanymi w przebiegu choroby są naczyniaki zarodkowe siatkówki. Nielezione guzy siatkówki prowadzą najczęściej do postępującego upośledzenia wzroku. Zaleca się leczenie bezobjawowych naczyniaków za pomocą laseroterapii lub kriokoagulacji (11).

Naczyniaki zarodkowe OUN w przebiegu VHL mogą występować w każdej części OUN, choć najczęściej, w ok. 75 % przypadków, lokalizują się w mózdzku. W początkowej fazie rozwoju guzy te są bezobjawowe. Objawy zależą od lokalizacji guza, jego wielkości, a także ewentualnych zmian ciśnienia śródczaszkowego. W przypadku lokalizacji mózdkowej najczęściej pojawiają się bóle i/lub zawroty głowy, nudności i wymioty, zaburzenia chodu, splątana mowa, oczopląs i inne objawy mózdkowe oraz dysmetria i porażenie n. IX. Objawy mogą pojawiać się nagle po stosunkowo niewielkim urazie głowy lub kręgosłupa. W wyniku produkcji erytropoetyny przez guz może występować czerwienica. Jest to ważny wskaźnik, ponieważ ponowne pojawienie się poliglobulii po leczeniu operacyjnym może wskazywać na wznowę.

W *haemangioblastoma* rdzenia przedłużonego główne objawy to bóle głowy, nudności i wymioty, ataksja, ubytki w zakresie czucia i motoryki, zaburzenia połykania i oddychania, nadmierne ślinienie.

Objawy mogące sugerować występowanie *haemangioblastoma* rdzenia kręgowego są bardzo niespecyficzne. Mogą to być bóle, niedowłady, zaniki mięśniowe, zaburzenia czucia powierzchniowego i/lub głębokiego. Zarówno w obrębie rdzenia kręgowego jak i przedłużonego może występować jamistość rdzenia (*syringomyelia*). Guzy OUN bezobjawowe wymagają monitorowania, natomiast zmiany powodujące objawy neurologiczne usuwa się za pomocą zabiegów neurochirurgicznych (1).

Torbiele nerek, częste w przebiegu VHL, nie powodują dolegliwości. CC-RCC zwykle rozwija się w obrębie torbieli. Objawy, przebieg kliniczny i powikłania CC-RCC są w zasadzie podobne jak w sporadycznych przypadkach raka nerki. Rak nerki w przebiegu VHL występuje jednak około 20 lat wcześniej, występuje obustronnie i wieloogniskowo. Ponieważ przerzuty CC-RCC w przebiegu choroby VHL pojawiają się stosunkowo późno, zmiany torbielowato-lite należy obserwować i usuwać dopiero gdy osiągną wielkość powyżej 3 cm. Zaleca się zabieg oszczędzający nerkę – „nephron sparing surgery” (12, 13).

Większość zmian w trzustce ma charakter bezobjawowych pojedynczych lub częściej mnogich torbieli. Guzy lite w obrębie tego narządu występują rzadziej, a wśród nich dominują guzy neuroendokrynne (PNET) tzw. wyspiaki trzustki (14).

Worek i przewód endolimfatyczny są ektodermalnymi wypustkami części błoniastej labiryntu ucha wewnętrznego. Guzy worka endolimfatycznego (ELST; „endolymphatic sac tumor”) wzrastając niszczą struktury ucha wewnętrznego i w następstwie powodują różnego stopnia upośledzenie słuchu. Nowotwory ELST wykrywane są u około 10% pacjentów z VHL. Leczeniem z wyboru jest operacyjne usunięcie guza (15).

Częste u mężczyzn z VHL są brodawczaki najądrza (1). Zmiany te nie wymagają leczenia.

Guz chromochłonny zwykle rozwija się w jednym lub obu nadnerczach, lecz może lokalizować się wzdłuż całego pnia współczulnego w obrębie jamy brzusznej, klatki piersiowej, szyi i głowy. W VHL *pheochromocytoma* złośliwiej wyjątkowo rzadko. *Pheochromocytoma* może powodować okresowe lub utrwalone nadciśnienie. Do innych objawów należą napady potów, bólów głowy, niepokoj, kołatania serca, nudności, bóle brzucha, hipotonia ortostatyczna, hiperglikemia. W rzadkich przypadkach komórki guza chromochłonnego wydzielają dopaminę mogącą być powodem hipotonii oraz ACTH dając obraz zespołu Cushinga. Objawy, często bardzo gwałtowne, mogą być wywołane przez badanie palpacyjne jamy brzusznej, zmianę pozycji pacjenta, środki znieczulające, beta-blokery. Często *pheochromocytoma* nie wywołuje żadnych dolegliwości. Leczenie objawowych i/lub czynnych hormonalnie guzów jest operacyjne. Optymalnym zabiegiem jest „tumorektomia” (adrenal sparing surgery). W niektórych ośrodkach wykonuje się leczenie laparoskopowe. Małe, hormonalnie nieczynne guzy można obserwować. Właściwe postępowanie obejmuje alfa-adrenergiczną blokadę przed operacją, nawet jeśli u pacjenta nie stwierdzono nadciśnienia. Diagnostyka kliniczna *pheochromocytoma* obejmuje pomiar wydalania amin katecholowych z moczem, badanie obrazowe KT lub MRI nadnerczy, opcjonalnie scyntyografię nadnerczy z MIBG. W przypadku braku zmian patologicznych w nadnerczach należy pamiętać o możliwym umiejscowieniu pozanadnerczowym guza chromochłonnego. Około 5% pacjentów z VHL umiera z powodu przełomu nadnerczowego. Dlatego przed każdym zabiegiem operacyjnym osoby z VHL należy wykluczyć obecność guza nadnerczy lub przyzwojaków (16-19).

#### *Schemat badań diagnostycznych pacjentów z VHL*

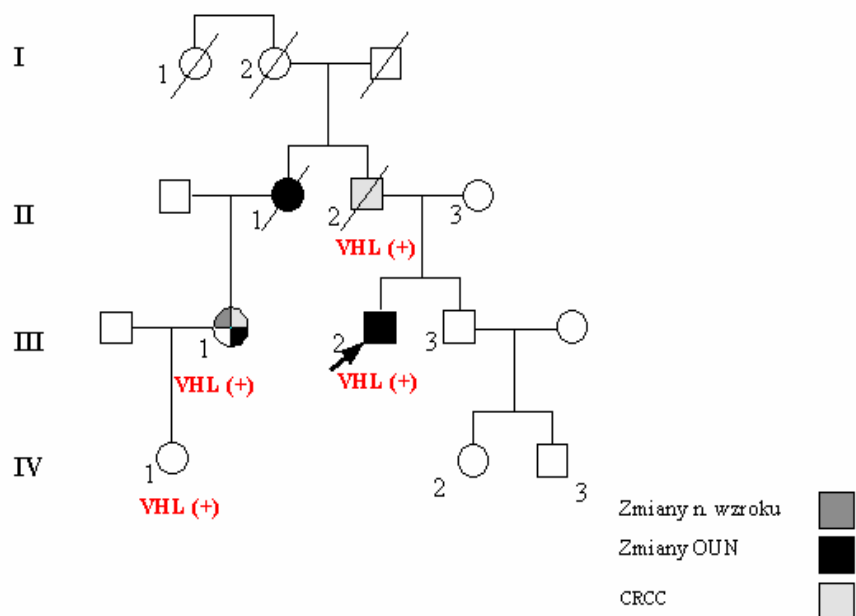
Opieka nad rodzinami z VHL powinna opierać się na zastosowaniu programu badań profilaktyczno-diagnostycznych u osób z grupy ryzyka, również u dzieci, mającego na celu wczesne wykrywanie i leczenie nowotworów związanych z VHL. Program badań diagnostyczno-profilaktycznych (tabela 2) powinien być koordynowany przez zespół lekarzy mających doświadczenie w opiece nad rodzinami z VHL.

Tabela 2. Program badań profilaktyczno-diagnostycznych w rodzinach z VHL

Badanie	Wiek rozpoczęcia i częstość
Katecholaminy w moczu	noradrenalina (ew. kw.wanilinomigdałowy) - co 1-3 lata w zależności od typu VHL i objawów
Oftalmoskopia	od wieku niemowlęcego - co rok (w lustrze Goldmanna od 6 r. ż.) po leczeniu - co 6 mc
Angioskopia lub angiografia fluore- sceinowa	przy rozpoznaniu choroby i następnie co 2-3 lata
MRI mózgowia i rdzenia kręgowego (gadolinium-DTPA)	od 11 r.ż. co 2 lata po 60 r.ż. co 3-5 lat
KT, MRI i USG jamy brzusznej	od 11 r.ż. - USG co rok od 20 r.ż. KT lub MRI co 2 lata dokładna ocena zmian w czasie ciąży

W zaleceniach należy też pamiętać o konieczności: 1) konsultacji laryngologicznej w każdym przypadku pojawienia się objawów ze strony narządu słuchu i równowagi; 2) konsultacji neurologicznej zawsze w przypadku pojawienia się objawów neurologicznych; 3) ścisłej kontroli w czasie ciąży; 4) obowiązku wykluczenia obecności guza chromochłonnego przed każdym znieczuleniem ogólnym i zabiegiem operacyjnym. Wczesne wykrycie nowotworów umożliwia zastosowanie skutecznego leczenia, łagodzi przebieg choroby i wydłuża okres przeżycia pacjentów z VHL (21). Poniżej przedstawiono przypadek ilustrujący znaczenie zastosowania programu badań okresowych we wczesnym rozpoznaniu zmian narządowych u członków rodziny z VHL.

#### Opis przypadku



U pacjenta lat 14 (III-2) z objawami zawrotów i bólów głowy po stwierdzeniu w badaniu KT guza mózdzku wykonano zabieg neurochirurgiczny - w badaniu histopatologicznym rozpoznano *haemangioblastoma*. Wykonane badanie molekularno-genetyczne z krwi obwodowej pacjenta

wykazało obecność mutacji konstytucyjnej genu VHL co skłoniło do wnikliwej analizy rodowodowo-klinicznej rodziny. Ojciec probanta (II-2) zmarł w wieku lat 56 w 3 dobie po operacji z powodu perforującego wrzodu żołądka. Według informacji uzyskanych od jego żony (III-3) miesiąc przed operacją “oddawał skrzepy w moczu”. W badaniu RTG klatki piersiowej wykonanym przed operacją stwierdzono guza płuc. Sekcja zwłok nie była wykonywana. Z informacji uzyskanych od rodziny dowiedziano się również, iż siostra ojca probanta (II-1) zmarła w 3 tygodniu po porodzie – autopsja wykazała guza mózdzku.

Telefonicznie udało się skontaktować z kuzynką probanta (III-1). Osoba ta skarżyła się na silne zawroty głowy; w wywiadzie przed 29 laty zaniewidziała na jedno oko, przed 23 laty przebyła operację guza mózdzku - rozpoznano wówczas *astrocytoma*. U pacjentki wykonano KT, które wykazało bardzo duży guz mózdzku, oraz guz w obrębie kąta mostowo-możdżkowego, środkowej części piramidy kości skroniowej i otworu prawej żyły szyjnej. W badaniu USG jamy brzusznej stwierdzono obustronne guzy lito-torbielowate nerek. Początkowo wysunięto podejrzenie: 1) wznowy *astrocytoma* mózdzku – kwalifikując chorą do zabiegu operacyjnego i radioterapii; 2) *chemodectoma* opuszki żyły szyjnej – kwalifikując do obserwacji guza; 3) naczyniaków nerek. Po konsultacji chorej w ramach PRVHL przy cechach rodowodowo klinicznych silnie wskazujących na VHL u pacjentki za najbardziej prawdopodobne uznano odpowiednio: 1) rozwój nowego ogniska *haemangioblastoma* mózdzku – kwalifikując chorą do zabiegu neurochirurgicznego bez radioterapii, 2) obeność guza typu ELST – zalecając obserwację guza; 3) podejrzenie obustronnego raka nerek – kwalifikując chorą do zabiegu. Wykonane zabiegi neurochirurgiczny i urologiczny i badania histopatologiczne potwierdziły te podejrzenia. Operację nerek przeprowadzono stosując technikę “nephron sparing surgery” – po zabiegu nerki chorej pozostały wydolne. Badania molekularno-genetyczne potwierdziły rozpoznanie VHL. Z wywiadu uzyskanego od pacjentki uzyskano informację, iż babcia jej i probanta oraz siostra babci (I-1 i I-2) zmarły podobnie jak jej matka kilka tygodni po porodzie. Jest prawdopodobne, iż zgony te również spowodowane były przez powikłania narządowe VHL. Z danych rodowodowo-klinicznych wynika również, iż ojciec probanta (II-2) był nosicielem obligatoryjnym mutacji genu VHL, a obraz kliniczny przemawiał za obecnością u niego CC-RCC z prawdopodobnym przerzutem do płuc.

Wykonane badania molekularno-genetyczne umożliwiły w tej rodzinie wykrycie 1 osoby (IV-1) będącej bezobjawowym nosicielem mutacji VHL, bez zmian narządowych i zalecenie u niej programu badań okresowych oraz wykluczenie VHL u 4 innych członków rodziny (II-3, III-3, IV-2, IV-3).

## **Których pacjentów należy diagnozować w kierunku VHL**

Każdy przypadek guza mózdzku typu *hemangioblastoma*, naczyniaków siatkówki, *pheochromocytoma*, CC-RCC przed 50 rokiem życia nawet jeżeli u pacjenta i w rodzinie jest to pojedyncza zmiana powinien być skierowany na konsultację genetyczną w kierunku choroby VHL. Uważamy, że najbardziej właściwe jest diagnozowanie i prowadzenie rodzin z VHL w stałej współpracy z Polskim Rejestrem VHL działającym przy naszym Ośrodku.

### **Piśmiennictwo**

1. Krzystolik K., Cybulski C., Lubiński J.: „Choroba Hippel-Lindau”. *Neur. i Neurochir. Pol.* 1998, 32 (XLVIII), 5.
2. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh F-M, Orcutt ML, Stackhouse T, Kuzmin I, Modi W, Geil L, Schmidt L, Zhou F, Li H, Wei MW, Chen F, Glenn G, Choyke P, Walther MM, Weng Y, Duan D-SR, 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 tumor suppressor gene. *Science* 1993, 260, 1317-1320.
3. Sgambati MT, Stolle C, Choyke PL, Walther MM, Zbar B, Linehan WM, Glenn GM. Mosaicism in von Hippel-Lindau disease: lessons from kindreds with germline mutations identified in offspring with mosaic parents. *Am J Hum Genet* 2000, 66 (1): 84-91.
4. Stolle C, Glenn G, Zbar B, Humphrey JS, Choyke P, Walther M, Pack S, Hurley K, Andrey C, Klausner R, Linehan WM. Improved detection of germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Hum Mutat* 1998, 12: 417-423.

5. Cybulski C, Krzystolik K, Maher ER, Richard S, Kurzawski G, Gronwald J, Lubinski J. Long polymerase chain reaction in detection of germline deletions in the von Hippel-Lindau tumour suppressor gene. *Hum Genet* 1999, 105 (4): 333-6
6. Cybulski C, Krzystolik K, Murgia A, Górski B, Dębniak T, Jakubowska A, Martella M, Kurzawski G i wsp. Germline mutations in von Hippel-Lindau (VHL) gene in patients from Poland, *J Med Genet* 2002; 39: e38.
7. Cybulski C., Krzystolik K., Lubiński J. Gene symbol VHL, Disease: von Hippel-Lindau syndrome. *Hum Genet* 1999, 104, 194 .
8. Chen F, Kishida T, Yao M, Hustad T, Glavac D, Dean M, Gnarr JR, Orcutt ML, Duh FM, Glenn G i wsp. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype. *Hum Mutat* 1995, 5: 66-75.
9. Maher ER, Iselius L, Yates JR, Littler M, Benjamin C, Harris R, Sampson J, Williams A, Ferguson-Smith MA, Morton N. Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet* 1991, 28: 443-447.
10. Maher ER, Yates JR, Harries R, Benjamin C, Harris R, Moore AT, Ferguson-Smith MA. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med* 1990, 77:1151-63
11. Krzystolik K, Cybulski C, Pawlacz O, Lubiński J. Choroba von Hippel-Lindau, *Okulistyka* 2000, 1: 60-65.
12. Krzystolik K., Cybulski C., Lubiński J. i wsp. Wczesna diagnostyka bezobjawowych raków nerek w rodzinach z zespołem von Hippel-Lindau w Polsce. *Urologia Polska* 1998; 51, 2: 171-181
13. Słojewski M., Gliniewicz B., Sikorski A., Grabowski M., Krzystolik K., Cybulski C., Lubiński J.: Zastosowanie techniki *nephron-sparing surgery* (NSS) w leczeniu nowotworów nerek w przebiegu zespołu von Hippel-Lindau. *Urologia Polska* 1998, 51, 2: 182-190.
14. Bickler S, Wile AG, Melicharek M, Recher L. Pancreatic involvement in Hippel-Lindau disease. *West J Med* 1984, 140: 280-282.
15. Manski TJ, Heffner DK, Glenn GM, Patronas NJ, Pikus AT, Katz D, Lebovics R, Sledjeski K, Choyke PL, Zbar B, Linehan WM, Oldfield EH. Endolymphatic sac tumors. A source of morbid hearing loss in von Hippel-Lindau disease. *JAMA*, 1997, 277: 1461-1466.
16. Manger T, Piatek S, Kloze S, Kopf D, Kunz D, Lehnert H. Bilateral laparoscopic transperitoneal adrenalectomy in pheochromocytoma. *Langenbecks Arch Chir* 1997, 382: 37-42.
17. Walther MM, Keiser HR, Choyke PL, Rayford W, Lyne JC, Linehan WM. Management of hereditary pheochromocytoma in von Hippel-Lindau kindreds with partial adrenalectomy. *Urol* 1999, 161 (2): 395-8.
18. Walther MM, Linehan WM. Von Hippel-Lindau disease and pheochromocytoma. *JAMA* 1996, 275: 839-840.
19. Walther MM, Reiter R, Keiser HR, Choyke PL, Venzon D, Hurley K. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *J Urol* 1999, 162: 659-64.
20. Józwiak S., Domańska-Pakieła D., Lubiński J., Grzyb M., Cybulski C., Krzystolik K., Kasprzyk-Obara J.: Diagnostyka Choroby von Hippel-Lindau u 13 letniej dziewczynki – problemy kliniczne i genetyczne. *Pediatrics Polska* 1999, LXXIV, 4.
21. Maddock IR, Moran A, Maher ER, Teare MD, Norman A, Payne SJ, Whitehouse R, Dodd C, Lavin M, Hartley N. A genetic register for von Hippel-Lindau disease. *J Med Genet* 1996, 33: 120-127.