



La maladie de von Hippel-Lindau (VHL): diagnostic et traitement

Hansjakob Müller^a, Nicole Bürki^b, Silke Gillissen^c, Nicolas Gürtler^d, Hans Georg Imhof^e, Ulrich O. Keller^f, Elmar Messmer^g, Martin Schumacher^h, Erika Trutmannⁱ

^a Division de Génétique médicale UKBB/DKBW, Université de Bâle, ^b Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital cantonal, Liestal

^c Service d'Oncologie, Hôpital cantonal, St-Gallen, ^d Service d'Oto-Rhino-Laryngologie, Hôpital cantonal, Aarau

^e Service de Neurochirurgie, Hôpital universitaire, Zurich, ^f Division d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition clinique, Hôpital universitaire, Bâle

^g Service d'Ophthalmologie, Stadtspital Triemli, Zurich, ^h Service universitaire d'Urologie, Hôpital de l'Isle, Berne, ⁱ VHL Suisse, Brunnen

Quintessence

- La maladie de von Hippel-Lindau (VHL) est une maladie multisystémique autosomale dominante, caractérisée par une multiplication anormale de vaisseaux sanguins, avec hémangioblastomes et kystes, de même que par d'autres néoformations dans plusieurs organes.
- A l'exception du carcinome rénal à cellules claires, pratiquement toutes ces tumeurs sont bénignes mais, du fait de leur croissance, elles peuvent comprimer les tissus environnants et provoquer de ce fait toutes sortes de symptômes et de lésions.
- La VHL est due à une mutation du gène *VHL*, qui fait partie des gènes suppresseurs de tumeurs. Chez les porteurs de cette prédisposition, le second gène doit subir une mutation (2^e hit) pour que les tumeurs apparaissent.
- Comme ce 2^e hit peut se produire dans n'importe quelle cellule de l'organisme, le spectre des lésions VHL est extrêmement large même au sein d'une même famille.
- Les porteurs de cette prédisposition doivent donc subir des contrôles médicaux complets et réguliers, de manière à ce que leurs nouvelles tumeurs puissent être diagnostiquées et traitées à temps.
- La VHL pose des conditions à vie à ces patients et à leurs proches. La peur d'être malade ou de devoir être opéré lui est inévitablement associée. Une prise en charge médicale globale et empathique doit donc leur être proposée.

Summary

Von Hippel-Lindau disease: diagnosis and care

- *Von Hippel-Lindau disease (VHL) is an autosomal dominantly inherited multi-system disorder characterised by abnormal growth of blood vessels resulting in hemangioblastomas and cysts, as well as development of other tumours in multiple organs.*
- *With the exception of renal clear cell carcinoma, practically all tumours are benign but, due to their expansive growth, may have a deleterious effect on tissues in their vicinity resulting in a range of symptoms and secondary damage.*
- *Predisposition to VHL is attributable to a mutation of the VHL gene, which belongs to the class of tumour suppressor genes. To enable tumour formation to occur in susceptible carriers the second gene in a body cell must undergo a mutation (second hit).*
- *The fact that the second hit may occur in a cell anywhere in the body means that the spectrum of VHL lesions is enormously wide, even within close relatives.*
- *VHL carriers must therefore undergo regular medical supervision so that newly formed tumours can be promptly diagnosed and treated.*
- *VHL constitutes a lifelong challenge and burden for affected individuals and their relatives. Fear of disease and of surgical operations is the inevitable concomitant of this fateful situation. Medical care must therefore be comprehensive and sympathetic.*


Introduction

La maladie de von Hippel-Lindau (VHL) est une maladie multisystémique autosomale dominante (OMIM # 193300) résultant de mutations du gène *VHL*. Des tumeurs et kystes se forment dans plusieurs organes et tissus. Leur diagnostic et leur exérèse précoce permettent de prévenir, ou tout au moins de limiter les conséquences telles que perte de la vue ou de l'ouïe, complications neurologiques et endocrinologiques, de même que la métastatisation des carcinomes rénaux. La VHL touche environ 1 personne sur 36 000.

Le nom de la VHL se compose de ceux de l'ophtalmologue allemand Eugen von Hippel (1867–1939), qui a décrit les angiomes rétinien, et du pathologiste suédois Arvid Vilhelm Lindau (1892–1958), qui a décrit quant à lui les hémangioblastomes et kystes cérébelleux.

Le gène *VHL* est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le bras court du chromosome 3 (3p26-p25). Les deux gènes, le paternel et le maternel, doivent muter ou avoir disparu dans une seule cellule pour qu'une tumeur puisse se former. Dans la forme familiale (héréditaire), un gène *VHL* muté est transmis aux descendants. Donc chaque cellule d'un porteur de cette prédisposition n'a plus qu'un gène fonctionnel, ou qu'une «sécurité». Si ce gène subit une mutation, certaines fonctions biologiques des cellules sont perdues (voir plus loin). Et comme un tel «accident» peut se produire n'importe où dans l'organisme, plus ou moins au hasard, il y a de grandes différences individuelles dans le moment de la manifestation des symptômes et dans leur spectre. Le tableau clinique est donc très variable même au sein d'une famille, malgré le fait que la mutation soit la même chez tous les membres atteints.

Diagnostic généalogico-clinique de la VHL

Le diagnostic clinique de la VHL peut se poser si une personne remplit les conditions suivantes (voir fig. 1 et 2 

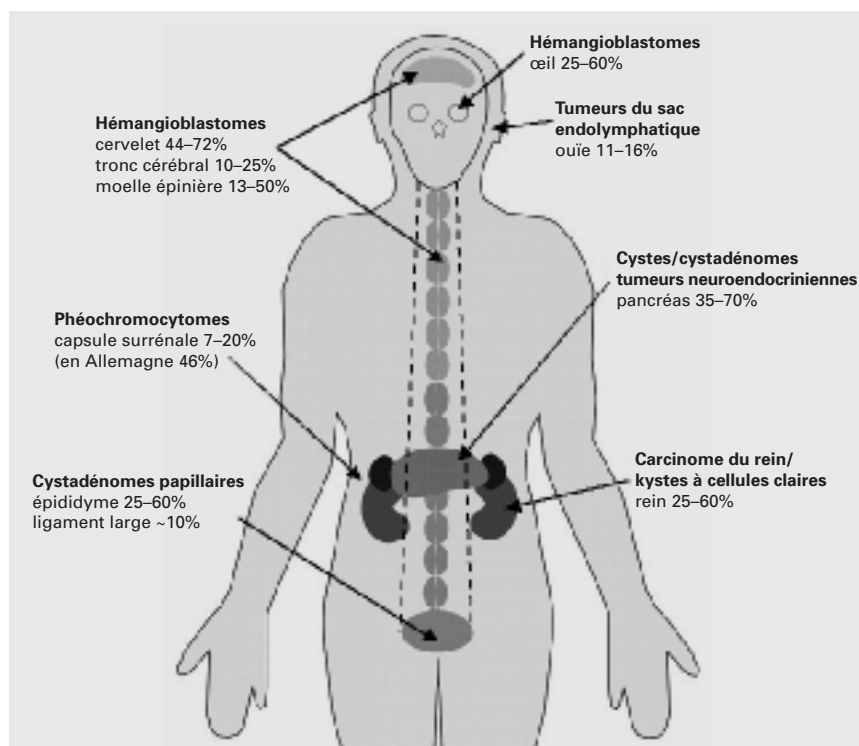


Figure 1

Lésions VHL les plus fréquentes. Les incidences varient dans la littérature médicale, et ceci pour plusieurs raisons. Il y a un manifestement des différences nationales et régionales. En France, les lésions SNC sont plus fréquentes, et en Allemagne, les phéochromocytomes sont diagnostiqués plus souvent qu'ailleurs (voir l'ouvrage de la VHL Family Alliance [2005] et le guide de l'association pour les familles touchées par la maladie de von Hippel-Lindau [VHL] [2002]).

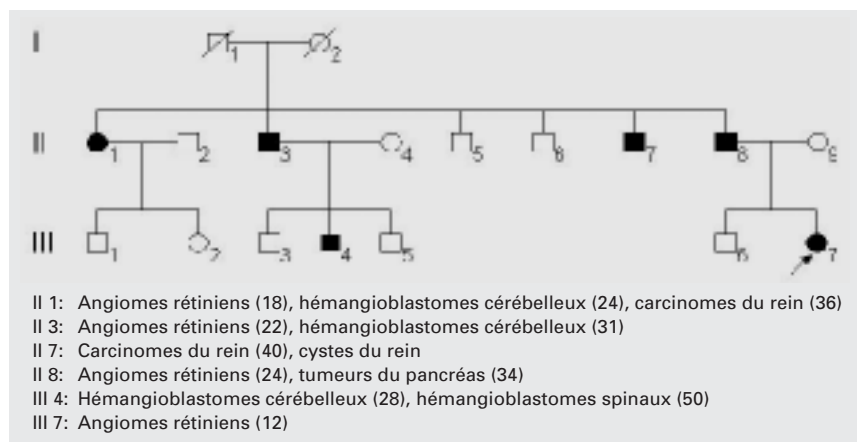


Figure 2

Arbre généalogique d'une famille touchée par la VHL; chiffres entre parenthèses: âge lors de la pose du diagnostic.

- Anamnèse familiale positive (consanguins VHL) et au moins un des symptômes du spectre de la VHL (voir fig. 1): angiomes rétiens, hémangioblastomes spinaux ou cérébelleux, phéochromocytomes, kystes multiples du pancréas, cystadénomes papillaires de l'épididyme ou du ligament large, tumeurs du sac endolymphatique, kystes rénaux multiples ou carcinome du rein à cellules claires avant l'âge de 60 ans (selon Maher et al. [1]);

- Anamnèse familiale négative mais deux des symptômes ci-dessus.

Symptomatologie de la VHL

Les hémangioblastomes du SNC se voient surtout dans le cervelet, le tronc cérébral et la moelle épinière (fig. 2), ils sont souvent multifocaux [2]. Ils croissent en général lentement mais peuvent former des kystes qui eux augmentent rapidement de volume. Les conséquences cliniques dépendent de leur localisation. Les hémangioblastomes sous-tentoriels provoquent céphalées, vomissements et troubles moteurs, les spinaux des troubles sensitivomoteurs des membres supérieurs et inférieurs, de même que des douleurs prolongées (plus de 1 à 2 jours). Mais ils peuvent rester longtemps asymptomatiques.

Les hémangiomes rétiens ont la même histologie que les hémangioblastomes SNC. Ils sont présents chez jusqu'à 70% des porteurs de la prédisposition [3]. Ils se voient plus volontiers au niveau de la rétine périphérique et rarement au niveau de la papille optique. Ces hémangiomes sont alimentés et drainés par des vaisseaux dilatés. Ils diminuent la vision par décollement de rétine, exsudation ou hémorragies. Leur nombre augmente lentement avec l'âge.

Les hémangiomes du long des nerfs périphériques sont rares [4].

Parmi les lésions rénales figurent le carcinome à cellules claires et les kystes [5].

Les phéochromocytomes peuvent provoquer une hypertension artérielle continue ou paroxysmique, mais aussi rester asymptomatiques. Il se trouvent dans une surrénale ou les deux, et plus rarement comme paragangliomes dans l'abdomen ou le thorax, ou comme chémodectomes au niveau de la tête et du cou [6]. 10% des phéochromocytomes sont bilatéraux et environ 10% sont malins.

Parmi les lésions pancréatiques figurent les kystes multiples, qui n'ont que rarement des conséquences fonctionnelles, et des cystadénomes. Ces derniers peuvent bloquer les canaux pancréatiques et du même fait la sécrétion d'insuline. Problèmes digestifs et diabète en sont les conséquences. Des tumeurs neuroendocriniennes se développent également dans le pancréas («Pancreatic Neurocrine Tumors», PNET) [7]. Elles ont tendance à faire des métastases.

Les tumeurs de l'oreille interne («Endolymphatic Sac Tumors», ELST) [8], avec une incidence d'env. 15%, provoquent une hypoacousie progressive, souvent aussi des vertiges, plus rarement des acouphènes, une sensation de pression et une paralysie faciale. Une surdité uni- ou bilatérale peut être la première manifestation d'une VHL.

Les cystadénomes de l'épididyme sont la plupart du temps asymptomatiques, mais peuvent être la

cause d'une infertilité s'ils sont bilatéraux. Chez les femmes, les cystadénomes papillaires du lig. large (latéoflexion de l'utérus) sont rares. Ils sont pratiquement asymptomatiques [9].

Les manifestations rares peuvent être des kystes et angiomes dans le foie, la rate, les poumons ou les os, qui ne sont généralement diagnostiqués que fortuitement.

Diagnostic différentiel

Le gène *VHL* est le seul dont les mutations entraînent une maladie de VHL. Les tableaux cliniques suivants doivent entrer dans le diagnostic différentiel:

- Hémangioblastomes sporadiques du SNC et de la rétine, ou carcinomes rénaux à cellules claires sporadiques: l'hypothèse est qu'il ne devrait pratiquement pas y avoir de mutation germinale du gène *VHL* chez les patients âgés présentant une telle lésion isolée. Il reste encore à préciser quelle proportion de ces tumeurs isolées ne résulte que de mutations somatiques du *VHL*. Les carcinomes rénaux ne sont que rarement familiaux. Ils ne sont pratiquement pas provoqués par des mutations du gène *VHL* [10].
- Les phéochromocytomes sont rares dans la VHL de type 1 [11], fréquents dans celle de type 2 et obligatoires dans celle de type 2C (voir plus bas). Ils se voient également dans d'autres prédispositions à des pathologies tumorales, dont les néoplasies endocrines multiples de type 2 (MEN 2), la neurofibromatose de type 1 ou les gangliomes familiaux au niveau de la tête et du cou, imputables à des mutations du gène codant pour la succinate-déshydrogénase.

Génétique moléculaire et classification de la VHL

Le gène *VHL* est localisé sur le bras court du chromosome 3 (3p26-p25). Il s'agit d'un gène plutôt petit, composé de 3 exons, codant pour deux protéines alternatives, ou isoformes. Elles se composent respectivement de 213 et 159 acides aminés. Des mutations ont été trouvées dans tous les exons. Dans plus des deux tiers des cas, il s'agit de permutations ou de pertes/gains de paires de bases isolées. Pour le reste, il s'agit de plus grandes délétions ou de la disparition de tout le gène. Le codon 167 est un «hot spot» dans lequel les mutations sont fréquentes. Il existe une base de données pour les mutations du gène *VHL* [13]. Les tableaux cliniques varient en fonction du type de mutation:

- La VHL de type 1 se voit dans les mutations provoquant une protéine VHL plus courte, ou empêchant sa configuration correcte. Cliniquement, cette forme se caractérise par un

risque minime de phéochromocytome.

- La VHL de type 2 fait courir un grand risque de phéochromocytome. Les mutations ne provoquant qu'un échange d'un seul acide aminé à une position bien précise de la protéine VHL, semblent être associées à des formes de maladies bien circonscrites. Le type 2 se subdivise en plusieurs sous-types [14]. Dans le type 2A, le risque de carcinome rénal et de tumeurs pancréatiques est minime, contrairement au type 2B. Dans la VHL de type 2C, les hémangioblastomes rétiens et SNC peuvent être absents; ces patients ne courent un risque pratiquement que pour le phéochromocytome [15].
- La perte du gène *VHL* entier s'accompagne peut-être d'un moindre risque de carcinome rénal [16, 17].

Remarques sur le test génétique

Le test génétique permet de confirmer le diagnostic clinique de VHL ou de dépister les membres d'une famille ayant peut-être hérité la mutation du gène *VHL*, mais n'en ayant encore aucun symptôme. Un traitement efficace pré suppose le diagnostic précoce des tumeurs. A l'âge scolaire, les angiomes de la rétine peuvent être dépistés en toute sécurité par un examen ophtalmologique, avant d'être traités au laser. Un test génétique est donc indiqué à partir de 5 à 6 ans. Mais après que de telles tumeurs aient été observées plus tôt, la «VHL Family Alliance» recommande de faire le test génétique pratiquement après la naissance. La probabilité d'avoir une VHL et d'être porteur de cette prédisposition diminue pour les membres d'une famille ayant passé la cinquantaine sans présenter aucun symptôme. Un suivi médical rapproché est inutile chez les membres de la famille qui n'ont pas hérité du gène muté, ce qui permet de faire des économies. Les personnes qui ont fait le test génétique doivent en donner le résultat à leurs proches. Ne pas leur transmettre des informations importantes pour leur santé serait parfaitement irresponsable.

Conseil génétique

Environ 80% des patients VHL ont une partie de leurs parents atteints (fig. 2), et donc hérité d'une mutation génétique. Si une personne est la première à présenter des symptômes de VHL dans une famille, elle a eu une mutation spontanée au moment de la formation de la cellule germinale dont elle est issue. Il pourrait également y avoir occasionnellement un mosaïcisme chez une partie des parents (cellules avec et sans mutation du gène *VHL* chez le même individu). Les patients

présentant un tel mosaïcisme ne sont que légèrement atteints cliniquement. Le test génétique est donc recommandé pour préciser la situation des parents d'une personne ayant une mutation apparemment nouvelle (*de novo*). Un examen ophtalmologique ou la recherche de symptômes dans d'autres organes peut aider à éclaircir un mosaïcisme.

La fratrie d'un patient VHL a un risque de 50% d'avoir une maladie de VHL si l'un de ses parents en est atteint. Sinon ce risque n'est que légèrement accru par rapport à celui de la population en général, car il ne faut pas négliger la possibilité d'un mosaïcisme des cellules germinales chez l'un des parents.

Les descendants d'un patient VHL ont un risque de 50% d'être eux aussi porteurs de la prédisposition. Mais il est pratiquement impossible d'en prévoir le moment d'apparition et la gravité des pathologies (voir plus haut).

Le planning familial doit être envisagé avant toute grossesse. Un diagnostic prénatal est possible si la mutation du gène VHL est connue. Les cellules obtenues par biopsie des villosités chorionales entre la 9^e et la 12^e semaine de grossesse, ou par amniocentèse autour de la 15^e à la 16^e semaine de grossesse conviennent parfaitement.

Une grossesse ne semble pas avoir d'influence sur la croissance des tumeurs, mais peut déclencher quelques symptômes de la VHL, ou les accentuer. Comme le volume sanguin augmente pendant la grossesse, les hémangioblastomes peuvent augmenter de volume. Ce sont surtout les phéochromocytomes qui sont «stressés» par la grossesse et l'accouchement. Les patientes VHL doivent donc passer un «check-up» médical approfondi avant la conception et deux à trois mois après.

Examens médicaux après confirmation du diagnostic

Chez les patients ayant un diagnostic récemment confirmé de VHL, les examens suivants sont indiqués (voir tab. 1 [↔](#)):

1. Anamnèse familiale détaillée;
2. Recherche d'hémangioblastomes dans le SNC (cerveau, moelle/racines nerveuses) et le long des nerfs périphériques. Une IRM du cerveau et de la moelle avec gadolinium est recommandée.
3. Examen ophtalmologique à la recherche d'hémangioblastomes;
4. Examen otoneurologique et audiolgique à la recherche d'une hypoacousie secondaire à des tumeurs du sac endolymphatique;
5. Mesure de la tension artérielle et dosage des métabolites des catécholamines dans l'urine surtout si l'anamnèse familiale de phéochromocytome est positive;
6. Echographie de l'abdomen. Les lésions des reins, des surrénales ou du pancréas doivent être recherchées par TC ou IRM en cas de suspicion.

Suivi médical des porteurs de la prédisposition

La stratégie de suivi est présentée au tableau 1. Il est important qu'elle soit bien précisée par les spécialistes responsables.

Traitements

Les hémangioblastomes du système nerveux peuvent rendre une intervention chirurgicale indispensable. Les avis sont partagés quant à l'exé-

Tableau 1. Diagnostic clinique VHL: suivi médical des porteurs de la prédisposition.

Lésion	Examens	Fréquence	Début
Hémangioblastomes du SNC	IRM	1–2 fois/an	dès 11 ans
Hémangiomes réiniens	Fond d'œil	1 fois/an	dès 5 ans
Carcinome rénal	IRM, CT ou échographie de l'abdomen ¹	1 fois/an	dès 15 ans
Phéochromocytome	catécholamines /catécholamines libres dans l'urine de 24 heures ou le plasma	1 fois/an	dès 6 ans ²
	IRM, CT		
	évt scintigraphie à l'iode radiomarqué MIBG ou PET à la 6-[18F]-DOPA du corps entier ³		dès 10 ans
	Mesure de la tension artérielle sur 24 heures		
ELST	Examens audiolgiques/neuro-otologiques		si troubles auditifs/vertige
Cystadénomes de l'épididyme	Examen clinique et échographie ⁴	si nécessaire	si nécessaire (diagnostic d'une infertilité)

¹ Echographie avant 15 ans en cas de dérangement

² Valeurs de référence en fonction de l'âge des catécholamines plasmatiques [23, 24]

³ Une scintigraphie à l'iode radiomarqué MIBG (méta-iodobenzylguanidine) ou une PET à la 6-[18F]-DOPA (6-[18F] fluorodopamine) du corps entier ne doivent être demandées que si les tests biochimiques sont positifs et si le radiodiagnostic conventionnel ne permet pas de localiser la tumeur (tumeurs extra-surréaliennes).

⁴ Critère échographique: tumeur solide d'au moins 10–14 mm de diamètre

rèse des tumeurs asymptomatiques. Une radiothérapie convergente à dose unique stéréotactique, souvent appelée «gamma knife surgery», est à envisager dans les petites tumeurs inopérables, ce qui permet de réduire la croissance des tumeurs, et donc leur volume, mais pas le risque de formation de kystes.

Les hémangioblastomes rétiniens se traitent par diathermie, xénon, laser ou cryocoagulation selon leur localisation, leur volume et leur nombre. De toutes nouvelles techniques pharmacologiques et chirurgicales sont utilisées pour le traitement des angiomes volumineux.

Les carcinomes rénaux de la VHL apparaissent plus précocement que les formes sporadiques. Les tumeurs sont pratiquement toujours multiples et bilatérales. Leur risque de récurrence est en outre élevé. Leur croissance est relativement lente. C'est n'est qu'à partir d'un diamètre d'env. 3 cm qu'une métastatisation a été décrite [18]. Neumann et al. [19] n'ont découvert aucune métastase même avec un diamètre tumoral de 6 cm, ce qui pourrait être le fait de différences régionales. A partir d'un diamètre de 3 cm l'exérèse de la tumeur peut se faire sans toucher le néphron. Selon la localisation, l'abord se fera par rétro-péritonéoscopie, laparoscopie ou à ciel ouvert. Une cryoablation ne doit être entreprise que chez des patients à haut risque opératoire [20]. Mais il ne faut pas sous-estimer le risque de léser le tissu rénal sain inhérent à cette intervention. Avec l'augmentation de ces carcinomes rénaux et des kystes, et suite aux interventions chirurgicales, la fonction rénale diminue progressivement. En plus de l'hémodialyse et de la dialyse péritonéale (CAPD), il est possible d'envisager la transplantation rénale [21].

Les tumeurs du pancréas croissent lentement, mais doivent être opérées à partir d'un diamètre de 3 cm.

Les phéochromocytomes doivent être retirés chirurgicalement. La surrénalectomie par rétro-péritonéoscopie ou laparoscopie, et la surrénalectomie partielle en cas de tumeurs bilatérales, sont le traitement de choix entre des mains expertes. La chirurgie à ciel ouvert reste toujours le «gold standard». Le contrôle préopératoire de la tension artérielle a une importance capitale, car les manipulations périopératoires des surrénales peuvent libérer des doses potentiellement fatales de catécholamines. Il se fait par phénoxybenzamine, un alphabloquant non sélectif, à des doses initiales de 10 mg par jour pendant 7-10 jours. Mais avec l'inhibition alpha-2 présymptomatique de la phénoxybenzamine, il est possible qu'il y ait une sécrétion plus importante de noradrénaline, cause de tachycardies rendant indispensable l'administration de bêtabloquants. Il est impératif d'assurer un volume circulant suffisant en préopératoire, pour prévenir les fluctuations tensionnelles périopératoires.

Avec les techniques microchirurgicales actuelles, une tumeur du sac endolymphatique (ELST) peut être enlevée intégralement tout en conservant l'audition et en améliorant la symptomatologie vertigineuse. Une résection précoce est importante pour prévenir les déficits neurologiques. Les cystadénomes épидидymaires et du ligament rond n'imposent pratiquement jamais de traitement chirurgical.

Recherche

Le gène VHL a été conservé dans l'évolution [22]. Son produit devrait avoir toute une série d'importantes fonctions. Son rôle dans l'influence des gènes dépendant de l'hypoxie, contribuant à la destruction du HIF-1 α («hypoxia inducible factor 1 α ») est particulièrement intéressant. Si le HIF-1 α reste actif après un manque d'oxygène, car il n'est plus détruit par la protéine VHL, les capillaires «bourgeonnent» et donnent naissance aux hémangioblastomes. Les différents domaines de la protéine VHL peuvent former des complexes fonctionnels avec d'autres protéines. Ces interactions sont plus ou moins empêchées selon la localisation de la mutation génique ce qui explique les différents types de maladie de VHL. En connaissant toujours mieux les mécanismes à l'origine de la VHL, il ne fait aucun doute que de nouvelles options thérapeutiques seront données. Mais il n'est pas question pour l'heure de donner de faux espoirs à ces patients.

Stress psychique

La VHL pose des conditions à vie parfois difficiles à ces patients et à leurs proches. La peur d'être malade ou de devoir être opéré lui est inévitablement associée. Une prise en charge médicale globale et empathique doit donc leur être proposée.

Du fait de la rareté de la maladie de VHL et de la très grande variété de ses symptômes, il peut s'avérer difficile de trouver un médecin pouvant répondre à toutes leurs questions et satisfaire tous leurs besoins. L'appréciation des mesures de prévention et de traitement impose une vision globale interdisciplinaire. Une collaboration bien synchronisée de tous les spécialistes est donc absolument nécessaire. Il faut en outre à ces patients un véritable coordinateur pour les piloter entre toutes les consultations des différentes spécialités.

Le groupe d'entraide VHL s'est entre autre fixé pour but d'aider les patients à maîtriser leurs problèmes psychiques et sociaux, provenant des fréquents contrôles, des espoirs déçus, des soucis financiers, des difficultés professionnelles ou des assurances.

VHL en Suisse

C'est en septembre 2004 qu'a été fondée l'Association de la maladie de von Hippel-Lindau (VHL) pour les familles touchées. Elle entretient un contact étroit avec son partenaire en Allemagne et la VHL Family Alliance aux Etats-Unis. Elle vise à améliorer la situation des patients VHL. En plus de l'échange d'expériences régulier et approfondi, l'amélioration du diagnostic et de la prise en charge médicale des personnes atteintes d'une maladie de VHL est l'un des buts majeurs de l'Association. Un autre objectif prioritaire est de les aider à maîtriser leurs problèmes psychiques, sociaux et autres. L'Association encourage la recherche des mécanismes à la base de cette maladie et le développement de nouvelles options diagnostiques et thérapeutiques. La collaboration avec des institutions de la santé

publique et le travail auprès du public sont d'autres tâches importantes.

L'Association compte actuellement 40 membres; dont 24 malades VHL et de jeunes parents ayant 14 enfants. Ces derniers font l'objet d'une assistance particulière.

Contacts:

Association VHL Suisse
Erika Trutmann
Alte Kantonsstrasse 6
6440 Brunnen
info-ch@vhl-europa.org
www.switzerland.vhl-europa.org

VHL Family Alliance
171 Clinton Avenue
Brookline; MA 02455
Tél. +1-800-767-4VHL; +1-617-277-5667
info@vhl.org
www.vhl.org

Références

- 1 Maher ER, Iselius L, Yates JR, Littler M, Benjamin C, et al. Von Hippel-Lindau-disease: a genetic study. *J Med Genet* 1991;28:443-7.
- 2 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
- 3 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.
- 4 Giannini C, Scheithauer BW, Hellbusch LC, Rasmussen AG, Fox MW, et al. Peripheral nerve hemangioblastoma. *Mod Pathol* 1998;11:999-1004.
- 5 Joerger M, Koeberle D, Neumann HP, Gillessen S. Von Hippel-Lindau disease - a rare disease important to recognize. *Onkologie* 2005;28:159-63.
- 6 Schimke RN, Collins DL, Rothberg PG. Functioning carotid paraganglioma in the von Hippel-Lindau syndrome. *Am J Med Genet* 1998;80:533-34.
- 7 Marcos HB, Libutti SK, Alexander HR, Lubensky IA, Bartlett DL, et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas in von Hippel-Lindau disease: spectrum of appearances at CT and MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 2002;225:751-8.
- 8 Choo D, Shotland L, Mastroianni M, Glenn G, van Waes C, et al. Endolymphatic sacs tumors in von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 2004;100:480-7.
- 9 Korn WT, Schatzki SC, DiSciullo AJ, Scully RE. Papillary cystadenoma of the broad ligament in von Hippel-Lindau disease. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:596-8.
- 10 Richards FM, Webster AR, McMahon R, Woodward ER, Rose S, et al. Molecular genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *J Intern Med* 1998;243:527-33.
- 11 Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, et al. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002;346:1459-66.
- 12 Maher ER, Eng C. The pressure rises: update on the genetics of pheochromocytoma. *Hum Mol Genet* 2002;11:2347-54.
- 13 Beroud C, Joly D, Gallou C, Staroz F, Orfanelli MT, Junien C. Software and database for the analysis of mutations in the VHL gene. *Nucleic Acids Res* 1998;26:256-8.
- 14 Brauch H, Glavc D, Neumann HPH. Germline mutations in the VHL tumor suppressor gene in patients with von Hippel-Lindau disease: Correlation with phenotypes and presymptomatic diagnosis. In: Müller HJ, Scott RJ, Weber W, eds. *Hereditary Cancer*. Basel: Karger; 1996, p. 122-5.
- 15 Ritter MM, Frilling A, Crossey PA, Hoppner W, Maher ER, et al. Isolated familial pheochromocytoma as a variant of von Hippel-Lindau disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1035-7.
- 16 Cybulski C, Krzystolik K, Murgia A, Gorski B, Debnik T, et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau (VHL) gene in patients from Poland: disease presentation in patients with deletions of the entire VHL gene. *J Med Genet* 2002;39:E38.
- 17 Maranchie JK, Afonso A, Albert PS, Kalyandrug S, Phillips JL, et al. Solid renal tumor severity in von Hippel-Lindau disease is related to germline deletion length and location. *Hum Mutat* 2004;23:40-6.
- 18 Duffy BG, Choyke PL, Glenn G, Grubb RL, Venzon D et al. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with Hippel-Lindau disease. *J Urol* 2004;172:63-5.
- 19 Neumann, HPH, Bender BU, Berger DP, Laubenberger J, Schultze Seemann W, 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.
- 20 Gill IS, Remer EM, Hasan WA, Strzempkowski B, Spaliviero M, et al. Renal cryoablation: outcome at 3 years. *J Urol* 2005;173:1903-7.
- 21 Goldfarb DA, Neumann HP, Penn I, Novick AC. Results of renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. *Transplantation* 1997;64:1726-9.
- 22 Kaelin WG Jr. Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer* 2002;2:673-82.
- 23 Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, Walther MM, Goldstein DS, Keiser HR. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med* 1999;340:1872-9.
- 24 Weise M, Merke DP, Pacak K, Walther MM, Eisenhofer G. Utility of plasma free metanephrines for detecting childhood pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1955-60.
- 25 Neumann HP. Die von Hippel-Lindau Erkrankung. Leitfaden für Patienten und Ärzte. Verein für von der von Hippel-Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien E.V. 2002.

Correspondance:

Prof. Hansjakob Müller
Division de Génétique médicale
UKBB/DKBW
Römergasse 8
CH-4005 Bâle
hansjakob.mueller@unibas.ch