

Intrakranyal Hemanjiyoblastomlar: 32 Hastanın Klinik Değerlendirilmesi

Intracranial Hemangioblastomas: Clinical Analyses of 32 Patients

Öz:

AMAÇ: Bu çalışmada, 1983-2005 yılları arasında kliniğimizde mikrocerrahi yöntemle total olarak çıkarılan intrakraniyal HB'lu ve VHL sendromlu hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

YÖNTEM: Hastaların yaşları ortalama 40 (19-67) yılı ve 23'ü (%71) erkek. 32 hastada toplam 46 HB bulunurken, 9 hastada da (%28) VHL sendromu saptandı. 7 multiple hemanjiyoblastomlu hastanın beşinde (%71) VHL sendromu mevcutken, iki tanesi (%29) edinseldi. 32 hastaya toplam 41 cerrahi girişimde bulunuldu (bir hastaya dört, iki hastaya üç, iki hastaya da iki kez). 3 hastaya, beyin sapı yapışıklığı ve yoğun vaskülarizasyon nedeniyle subtotal rezeksiyon ve biyopsi yapılarak hidrosefaliye yönelik ventriküloperitoneal şant uygulandı. Birden fazla cerrahi girişim uygulanan hastaların tümünde VHL sendromu mevcuttu. 4 hastada (%9) minör cerrahi komplikasyon gelişti (iki hastada kapalı beyin omurilik sıvısı fistülü, iki hastada menenjit). Ortalama 60 ay izlenen hastaların, nörolojik semptomlarının cerrahi sonrası gerilediği veya progresyonunun engellendiği gözlemlendi. Bir hasta postoperatif dönemde VHL sendromunun sistemik komplikasyonları nedeniyle kaybedildi.

SONUÇ: İntrakranyal HB'ları mikrocerrahi girişimle total olarak çıkarılan bölgede nüks görülmez. Günümüzün gelişmiş nöroradyolojik ve genetik inceleme yöntemleri, asemptomatik VHL sendromlu hastaların takibini ve oluşabilecek yeni lezyonların bulunmasını ya da mevcut lezyonlardaki değişikliklerin hızla saptanmasını oldukça kolaylaştırmaktadır. Erken dönemde teşhis edilen ve mikrocerrahi yolla total çıkarılan hastalarda sonuçlar mükemmele yakındır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Hemanjiyoblastom, Cerrahi girişim, Von Hippel Lindau.

ABSTRACT:

OBJECTIVE: In this study microsurgically treated patients with intracranial hemangioblastoma and VHL syndrome during the period 1983-2005 were analysed retrospectively

METHODS: Patients' mean age was 40 years (19-67), 23 (%71) of them were male. 46 HBs were diagnosed in 32 patients and 9 (%28) patients had VHL syndrome. Five (%71) of the 7 multiple hemangioblastoma patients had VHL syndrome and 2 of them were incidental. 41 surgical interventions were performed to 32 patients (four to one patient, three to two patients, two to two patients). Subtotal resection, biopsy and ventriculoperitoneal shunting due to hydrocephalus were performed to 3 patients due to adhesion to the brain stem of the lesions.

RESULTS: 4 patients (%9) had minor surgical complications (closed CSF-leak and meningitis). After mean 60 months follow-up we observed regression or prevention of the progression of neurological symptoms. One patient died due to systemic complication of VHL syndrome.

CONCLUSION: After microsurgical total resection no recurrence was diagnosed in surgical area. Nowadays developed neuroradiological and genetic investigation tools facilitate follow up of asymptomatic VHL patients or immediate diagnosis of changes in presented or new developing lesions. The results are almost perfect by early diagnosed and microsurgically total resected patients.

KEY WORDS: Hemangioblastoma, Surgical intervention, Von Hippel Lindau.

Tufan CANSEVER

Aykut KARASU

Kemal HEPGÜL

Halil CAN

Altay SENCER

Istanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroşirürji AD. İstanbul

Geliş Tarihi: 14.01.2007

Kabul Tarihi: 23.02.2007

Sunulduğu Kongre: XVIII. Türk Nöroşirürji
Derneği Kongresi, Mayıs 2004

Yazışma adresi:

Tufan CANSEVER

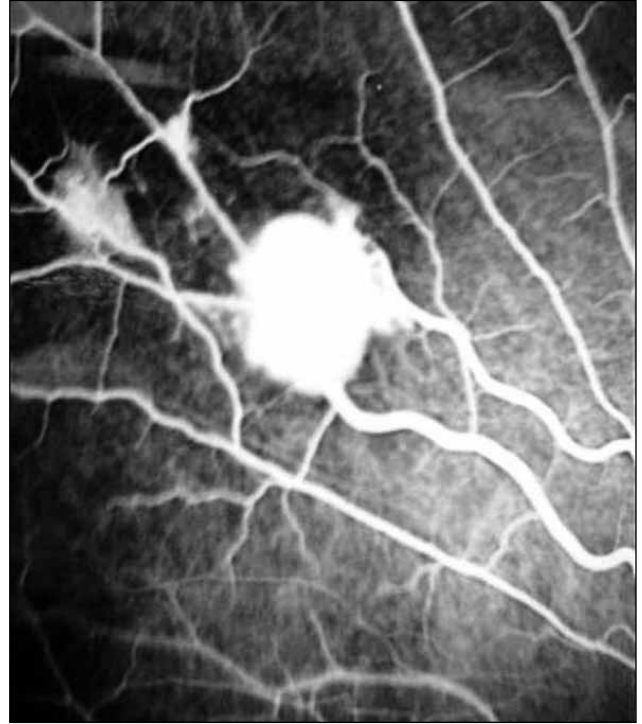
E-posta: drtufan@gmail.com

GİRİŞ

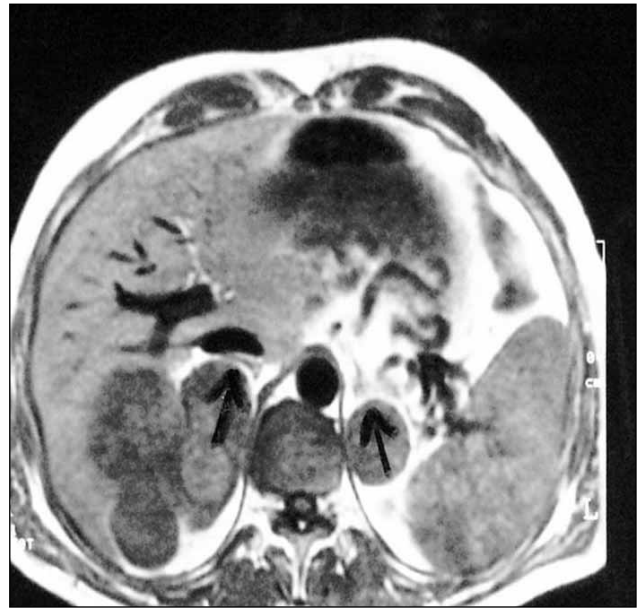
HB terimi ilk olarak 1928 yılında Cushing tarafından ifade edilmiş olup, MSS'nin (merkezi sinir sistemi) selim karakterli vasküler tümörleri olarak belirtilmişlerdir. Ancak Lach ve ark. yaptığı histopatolojik ve elektron mikroskopik çalışmada, dünya sağlık örgütü tarafından stromal hücrelerden kaynaklandığı düşünülerek histogenezi belirsiz tümörler sınıfında sayılan bu lezyonların, MSS'nin vasküler tümörleri arasında alınması gerektiği bildirilmiştir (13). HB (hemanjiyoblastom) tüm intrakraniyal tümörlerin %2'sini, arka çukur tümörlerinin %10'unu oluşturur ve bu lezyonların yaklaşık %25'i VHL (von Hippel Lindau) sendromu ile birlikte görülür (1, 4). Tümörler çoğunlukla serebellumda yerleşir. Yetişkinlerde en sık rastlanan intraaksiyel arka çukur tümördür, ikincil olarak omurilikte, nadiren konus medullaris, filum terminale, sinir kökleri ve periferik sinirlerde yerleşebilirler; intrameduller omurilik tümörlerinin yaklaşık %2-3'ünü oluşturur (6, 27). Serebellar HB'lar 1926 yılında İsveçli patolog Arvid Wilhelm Lindau tarafından ilk kez tanımlandığı için kendi adıyla ifade edilen "Lindau tümörleri" olarak da adlandırılır. Bu çalışmada, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroşirürji Kliniği'nde son 22 yıl içinde cerrahi olarak tedavi edilen 32 serebellar HB olgusu retrospektif olarak klinik belirti, bulgular, nöroradyolojik özellikler ve tedavi sonuçları açısından değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

1983-2005 yılları arasında tetkik ve tedavi edilmiş, histopatolojik olarak tanıları doğrulanmış 46 HB hastasının verilerine ulaşılabilen 32 tanesi retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşları 19 ile 67 arasında (ortalama 40) değişmekteydi. 23'ü erkek, 9'u kadındı. 32 hastada toplam 46 HB bulunurken, 9 hastada da (%28) VHL sendromu saptandı. VHL sendromunun taranmasında retinal (retinal anjiyografi) ve abdominal radyolojik görüntüleme yöntemleri (ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi) kullanıldı. 7 multiple hemanjiyoblastomlu hastanın beşinde (%71) VHL sendromu mevcutken, iki tanesi (%29) edinseldi. VHL sendromlu hastaların beşinde retinal anjiyomatosis (Şekil 1), dördünde böbrek lezyonu saptandı (Şekil 2). Beş olgumuzda (%55) kan sayımı sonucunda; hemoglobün, eritrosit ve trombosit değerleri polisitemiyi düşündürecek yükseklikte bulundu. HB'ların hepsi infratentorial



Şekil 1: VHL sendromlu bir hastanın retinal anjiyografisinde saptanan retinal anjiom.



Şekil 2: Serebellar HB nedeniyle opere edilen hastanın batın BT'sinde iki yanlı böbrek kistleri saptanması üzerine VHL sendromu tanısı koyuldu.

yerleşimliydi. Hastaların başvuru sırasındaki en sık şikâyetleri, baş dönmesi ve dengesizlik (%84), baş ağrısı (%80), bulantı-kusma (%59) idi (Tablo I). Hastaların yapılan nörolojik muayenelerinde papilla değişiklikleri (%56), ataksi (%56), koordinasyon

bozukluğu (%53) gibi serebellar ve kranyal sinir bulguları saptandı (Tablo II). Hastaların semptom süreleri 1 ile 48 ay arasında (ortalama 16) değişmekteydi. 1990 öncesi 14 hastanın tanı ve takipleri BT (bilgisayarlı tomografi) ile yapılırken,

Tablo I. Kliniğimize başvuran hastaların şikayetleri

Belirti	Hasta sayısı	%
Başdönmesi, dengesizlik	27	84
Baş ağrısı	26	80
Bulantı, kusma	19	59
Görme bozukluğu	7	22
Kulak çınlaması	2	6
Konuşma bozukluğu	1	3
Güçsüzlük, uyuşma	1	3

Tablo II. Kliniğimize başvuran hastaların nörolojik bulguları

Bulgular	Hasta sayısı	%
Papilla değişiklikleri	18	56
Ataksi	18	56
Koordinasyon bozukluğu	17	53
Nistagmus	10	31
Dizartri	5	16
Kranial sinir bulguları	4	13
Hemiparezi	1	3

bu hastaların dokuzuna tanı amaçlı serebral anjiyografi yapıldı. 1990 sonrası, tüm spinal ve kranyal MRG (manyetik rezonans görüntüleme) yapılan 18 hastada ise farklı lokalizasyona sahip HB odağına rastlanmadı. Ancak bir hastanın takibi sırasında dorsal bölge yerleşimli 2 adet HB odağı saptandı. Lezyonların onaltısı (%50) sol, altısı (%19) sağ, altısı (%19) multiple ve dördü (%12) orta hat yerleşimliydi. Birden çok yerleşimli olguların dördünde hem sağ hem de sol serebellar hemisferde birer tümör varken, bir olguda her iki tümör de sağ, bir olguda da sol serebellar hemisfer yerleşimliydi. Lezyonların üçü beyinsapı yapışıklığı göstermekteydi. Nöroradyolojik incelemeler sonucunda lezyonların 26'sı (%56) kistik oluşumla birlikte yoğun kontrast tutan mural nodül, 13'i (%28) soliter kitle, ikisi (%4) internal kisti olan solit tümör, beşi (%12) yalnızca basit kist karakterindeydi.

Anjiyografi yapılan dokuz hastanın sekizinde (%89) yoğun vasküler boyanma gözlemlendi. Kistik bir olguda ise kist içi kanama saptandı. Nöroradyolojik incelemelerle takip edilen VHL sendromlu hastalardan dördünde (%44) serebellar, bir tanesinde de (%10) 2 adet dorsal bölge yerleşimli yeni HB odağı saptandı (Şekil 3).



Şekil 3: VHL sendromu nedeniyle serebellar HB'ü opere edilen hastanın rutin kontrollerinde saptanan spinal HB odakları.

32 hastaya toplam 41 cerrahi girişim uygulandı (bir hastaya dört, iki hastaya üç, iki hastaya iki). Tüm hastalara, oturur pozisyonda suboksipital kranyektomi yapıldı. Hastaların üçüne ayrıca C1 arkosektomi uygulandı. Tümör nodülü, mikro cerrahi teknikte, besleyici arteri bipolar koter ile ayrılıp gliotik sınırı boyunca disseke edilerek çıkartıldı. Kistik olgularda ise, kist, duvarının patlamamasına özen gösterilerek total olarak çıkartıldı. 3 hastaya, beyin sapı yapışıklığı ve yoğun vaskülarizasyon nedeniyle subtotal rezeksiyon ve biyopsi yapılarak hidrosefaliye yönelik ventriküloperitoneal şant uygulandı. Ameliyat öncesi, gerek görüntüleme yöntemleri, gerekse klinik bulgular ile hidrosefali saptanan 17 (%53) hastanın onbirinde, hidrosefali tablosunun hem radyolojik, hem de klinik olarak gerilediği gözlemlendi. Diğer 6 hastaya kalıcı ventriküloperitoneal şant sistemi takıldı. Bu hastalardan üçü subtotal rezeksiyon ve biyopsi yapılanlardı. Rutin kontroller sırasında saptanan, dorsal bölge yerleşimli 2 adet lezyon, buldukları seviyeye hemilaminektomi yapılarak, eksize edildi.

BULGULAR

Serimizde 4 (%9) hastada minör cerrahi komplikasyon görüldü (2 hastada BOS fistülü, 2

hastada menenjit). Cerrahi komplikasyona bağlı olarak kaybedilen hasta yoktu. Yalnızca bir hasta postoperatif dönemde VHL sendromunun sistemik komplikasyonları nedeniyle kaybedildi. Ortalama 48 ay izlenen hastaların, nörolojik semptomlarının cerrahi sonrası gerilediği veya progresyonunun engellendiği gözlemlendi.

TARTIŞMA

HB tüm intrakranial tümörlerin %2'sini ve arka çukur tümörlerinin %10'unu oluşturur ve bu lezyonların yaklaşık %25'i VHL sendromu ile birlikte görülür (1, 4). Bizim serimizde hastaların %28'inde VHL sendromu mevcuttu. VHL sendromu otozomal dominant kalıtımı olan ailevi bir sendromdur. Kliniğimizde üç kez ameliyat ettiğimiz bir hasta, 4 kez ameliyat etmiş olduğumuz hastamızın oğludur. Bu hastaların ilk HB'ları dışında tüm kitleleri MSS'lerinin yıllık MRG ile takipleri sonucunda saptanmış olup kitleleri mikrocerrahi yolla başarılı olarak çıkartılmıştır. Ancak hastamızın kızında saptanan ve foramen magnum bölgesinde yerleşim gösteren HB başka bir klinikte ameliyat edilmiş olup hasta erken postoperatif dönemde kaybedilmiştir. Bahsi geçen aile dışında kliniğimizde 3 kez ameliyat edilmiş olan bir hastamızın ailesi de MRG ile takip edilmektedir. Diğer VHL sendromlu hastalarımız uyarılmalarına rağmen ailelerini takip ettirmemektedir.

Bu sendromda beyin ve spinal kanala (serimizde bir hastada mevcuttu) lokalize HB dışında retinal anjiyomlar (serimizde hastaların %55'inde saptandı), sıklıkla berrak hücreli renal hücre karsinomu (serimizde hastaların %44'inde saptandı), feokromasitoma ve viseral kistler (serimizde hastaların %33'sinde saptandı) görülür (8, 11, 17, 20, 21, 22, 28). Sendromda Lindau'nun tümörleri olarak kabul edilen serebellar HB ve von Hippel'in tümörü olarak da retinal anjiyomlar görülür. Eşlik eden diğer tümörler Tablo III'te belirtilmiştir (20, 22).

VHL sendromu VHL genindeki mutasyona bağlı olarak gelişir (30). Gen 3p25-26 geninde lokalizedir (14, 28) ve oluşturduğu mRNA (mesajcı ribonükleik asit) protein ekspresyonu serebellumun dentat nükleusunun içinde yüksek oranda bulunan Purkinje ve tip II Golgi hücrelerinde, renal tubuler sistemde, eksokrin pankreasta, adrenal kortekste ve hepatik parenkimde gerçekleşir (5, 16, 19, 26). Bu bilgiler ışığında lezyonların niye daha çok bu organlara meydana geldiği açıklanabilir. Kliniğimizdeki VHL sendromlu hastaların tanıları,

Tablo III. VHL sendromuyla birlikte görülebilen lezyonlar (19,20)

Merkezi sinir sistemi hemanjiyoblastomu: serebellar*, meduller*, spinal*, supratentoryal Retinal anjiyomatozis*
Pankreatik tümörler: kist*, adenom, adacık hücreli karsinom, adenokarsinom
Karaciğer lezyonları: kist, anjiyom, adenom
Böbrek lezyonları: kist*, anjiyom, adenom, renal hücreli karsinom* (tek veya çift taraflı)
Dalak lezyonları: kist, anjiyom
Akciğer lezyonları: kist anjiyom
Adrenal lezyonlar: kortikal anjiyom, kortikal adenom, feokromasitoma* (genelde çift taraflı)
Epididimal lezyonlar: kist, adenom
Over lezyonları: kist, karsinom
Polisitemi*

*sık görülen lezyonlar

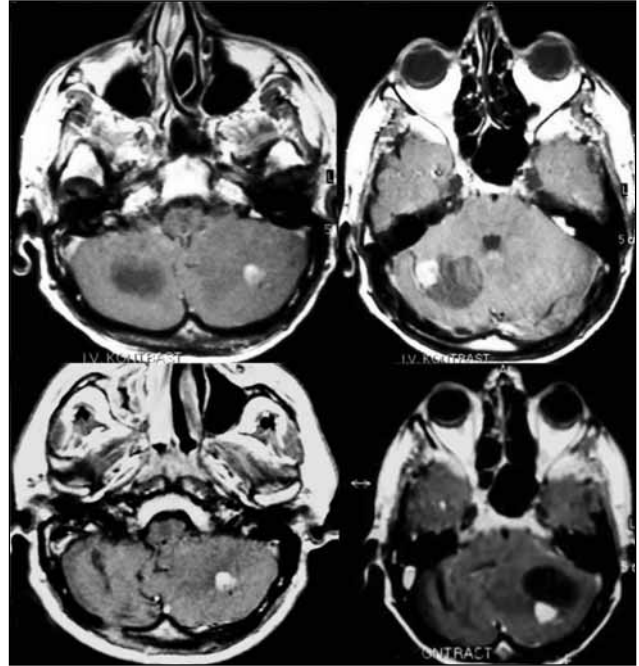
genetik araştırmalar yerine HB tanısı alan her hastaya uygulanan tarama testleriyle koyulmuştur.

Edinsel HB dördüncü veya beşinci dekatta belirti verirken VHL sendromlu hastalarda ikinci veya üçüncü dekatta belirti verir. Vakalarımızda sporadik HB saptanan hastaların yaş ortalaması 43±14 iken VHL sendromlu hastaların yaş ortalaması 35±14 idi. Kadın erkek oranına bakıldığında literatürde 1,3-2:1 iken bizim serimizde 1:2,5 olarak saptandı (1).

Tipik olarak HB'lar yavaş büyüyerek serebellumda kist oluşumuna sebep olan lezyonlardır (23, 24, 33). Serimizde lezyonların %68'i kistik yapıdaydı ve bu lezyonların %16'sı basit kistten oluşmaktaydı. Bu kistik genişleme sonucu gelişen dördüncü ventrikül basısı beyin omurilik sıvısının akımını engelleyerek KİBAS'a (kafa içi basınç artışı sendromu) sebep olmaktadır. Bu sendroma bağlı, özellikle sabahları daha belirginleşen ve oksipital bölgede yoğunlaşmış baş ağrısı, sıklıkla görülmektedir. Hastalarımızın 80%'inde başvuru şikâyeti olarak baş ağrısı mevcuttu. %84'ünde beyinsapı ve orta serebellar pedinkülde yerleşmiş vestibuler çekirdek basısına bağlı vertigo, serebellum ve pons basısına bağlı dengesizlik, %59'unda hem hidrosefali (hastaların %59'unda hidrosefali mevcuttu) hem de dördüncü ventrikül tabanında yerleşmiş olan vagal çekirdek basısı sonucu gelişen bulantı ve kusma mevcuttu. Ayrıca serebellar hemisferde yerleşmiş olan

lezyonlar ataksi, dismetri, ve intensiyonel tremora ve vermis yerleşimli lezyonlar da hastalarımızın %56'sında görüldüğü gibi trunkal ataksiye sebep olmaktadır. Nadiren de olsa bizim de hastalarımızın birinde saptadığımız (%2) tümör içi kanama ve sonucunda subaraknoidal kanamaya da sebep olabilirler (2, 3, 34). Düzensiz eritropoetin üretimine bağlı olarak veya HB kist duvarından da izole edilmiş tümöral eritropoetin üretimi sonucu hastalarda polisitemi görülebilmektedir (12, 18, 32, 35). Literatür verilerine göre bu oran %25 iken bizim serimizde 14% idi. Histolojik (25) ve radyolojik (15) olarak HB'lar; Tip I makroskopik nodül olmayan basit kist (arka çukur HB'larının %5'i), tip II mural nodülü olan basit kist (%60), tip III solit tümör (%26) ve tip IV küçük internal kisti olan solit tümör (9%) olarak dört tipe ayrılmaktadır. Genelde bizim serimizde de bu oranlara benzer alt tipler saptanırken, tip IV tümörler tip I tümörlere oranla daha fazlaydı. Bu lezyonların MRG'leri incelendiğinde, yoğun kontrast tutan mural nodül veya soliter kitle; düzgün, belirgin sınırlı ve kontrast tutmayan kist veya kistik parça saptanmaktadır. BT yöntemiyle de benzer görüntüler elde edilmektedir. Kontrastsız sekanslarda T1 ağırlıklı incelemede nodül hipointens veya izointens görülür. T2 ağırlıklı incelemede ise nodül tipik olarak hiperintensdir. Her iki sekansda da HB'u besleyen arter ve drenaj veni tespit edilebilmektedir. Semptomatik lezyonların MRG ile tanınması oldukça kolaydır ancak bu multisentrik hastalıkta MRG, asemptomatik lezyonların taranmasında da kullanılmalıdır (7, 9). Konvansiyonel anjiyografi her ne kadar tarama yöntemi olarak oldukça invazif bir yöntem olsa da, cerrahi planlama sırasında derin yerleşimli besleyici arterin saptanmasında oldukça önemli bilgiler verebilir ve bu besleyicinin embolizasyonu cerrahiye oldukça kolaylaştırabilir (10, 31). VHL sendromlu hastalarda genelde birden çok lezyon mevcuttur ve genel kanı bu lezyonların, edinsel HB gelişen hastalardakine oranla büyümelerinin daha hızlı olduğu yönündedir. Ancak Niemela ve ark. (23) yaptığı araştırma sonucunda büyüme hızları arasında belirgin fark olmadığını ve büyüme hızlarının yılda %0,3 (VHL sendromunda) ile %0,2 (edinsel) oranında olduğunu tespit etmişlerdir. Bu nedenle nöroradyolojik yöntemlerle saptanan asemptomatik küçük lezyonların, yakın takibi, belirti vermeleri veya cerrahi sınırlara ulaşmaları durumunda müdahale edilmeleri uygun olacaktır

(Şekil 4). Slater ve ark. (29) kistik lezyonların solit lezyonlara oranla daha hızlı büyüdüğünü saptamışlar ve takiplerde kistik değişim gösteren lezyonların belirti vermese de cerrahi yolla tedavi edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. 2 yıl önce kliniğimizde sağ serebellar bölgede yerleşmiş olan HB nedeniyle opere edilmiş olan hastanın o dönemde sol serebellar bölgede yaklaşık 0,5 cm büyüklüğünde tip IV HB saptanarak, takibe alınmış ve lezyonun tip II HB'a dönüşmesi üzerine hasta yeniden opere edilmiştir. (Şekil 4).



Şekil 4: Dengesizlik, bulantı, kusma şikâyetiyle yapılan tetkiklerinde solda Tip IV, sağda Tip II HB (sol üst ve sağ üst) saptanan hastanın sağ taraftaki lezyonu opere edildi (sol alt; ameliyat sonrası erken dönem) ve sol taraftaki lezyonu takibe alındı. Sol taraftaki lezyonun Tip IV'ten Tip II'ye dönüşmesi (sağ alt resim) nedeniyle, ikinci yılında sola trunkal ataksisi beliren hasta yeniden opere edildi.

SONUÇ

HB'lar öncelikle arka çukurda yerleşen stromal hücrelerden kaynaklandığı düşünülen histogenezi belirsiz selim tümörlerdir. Çoğu HB edinseldir ve yaklaşık %25'i otozomal dominant kalıtım gösteren VHL sendromuyla ilişkilidir. Mikrocerrahi yolla total olarak çıkarılan lezyonlarda rekürrens yoktur ve bu nedenle sonuçlar oldukça yüz güldürücüdür. Ancak VHL sendromlu hastalar, yeni lezyonların gelişmesi açısından risk altındadırlar ve ömürleri boyunca

izlenmelidir. Günümüzün gelişmiş nöroradyolojik inceleme yöntemleri, asemptomatik VHL sendromlu hastaların takibini ve oluşabilecek yeni lezyonların bulunmasını ya da mevcut lezyonlardaki değişikliklerin hızla saptanmasını oldukça kolaylaştırmıştır. HB'ların gelecekteki tedavisi genetik altyapılarının anlaşılmasıyla bağlantılı olacaktır. Genetik bozukluğun tespit edilmesi tedavide ve nükslerin engellenmesinde çok önemli rol alacaktır.

KAYNAKLAR

- Bohling T, Plate KH, Haltia M ve ark: Von Hippel-Lindau disease and capillary hemangioblastoma. In Kleihues P, Cavaneer WK (eds): World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System. Lyon: IARC Pres, 2000: 223-226
- Cerejo A, Vaz R, Feyo PB, Cruz C: Spinal cord hemangioblastoma with subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery Dec;27(6):991-993, 2000
- Cervoni L, Franco C, Celli P, Fortuna A: Spinal tumors and subarachnoid hemorrhage: pathogenetic and diagnostic aspects in 5 cases. Neurosurg Rev 18(3):159-162, 1995
- Chu BC, Terae S, Hida K, Furukawa M, Abe S, Miyasaka K: MR findings in spinal hemangioblastoma: correlation with symptoms and with angiographic and surgical findings. AJNR Am J Neuroradiol Jan;22(1):206-217. 19, 2001
- Corless CL, Kibel AS, Iliopoulos O, Kaelin WG Jr: Immunostaining of the von Hippel-Lindau gene product in normal and neoplastic human tissues. Hum Pathol Apr;28(4):459-464, 1997
- Fanburg-Smith JC, Gyure KA, Michal M, Katz D, Thompson LD: Retroperitoneal peripheral hemangioblastoma: a case report and review of the literature. Ann Diagn Pathol. Apr;4(2):81-87, 2000
- Friedrich CA: Von Hippel-Lindau syndrome. A pleomorphic condition. Cancer Dec 1;86(11 Suppl):2478-2482. Review 1999
- Glenn GM, Linehan WM, Hosoe S, Latif F, Yao M, Choyke P, Gorin MB, Chew E, Olfield E, Manolatos C, ve ark: Screening for von Hippel-Lindau disease by DNA polymorphism analysis JAMA. Mar 4;267(9):1226-1231, 1992
- Harries RW: A rational approach to radiological screening in von Hippel-Lindau disease. J Med Screen. Apr;1(2):88-95, 1994
- Hoff DJ, Tampieri D, Just N: Imaging of spinal cord hemangioblastomas. Can Assoc Radiol J. Oct;44(5):377-83, 1993
- Horton WA, Wong V, Eldridge R: Von Hippel-Lindau disease: clinical and pathological manifestations in nine families with 50 affected members. Arch Intern Med Jul;136(7):769-77, 1976
- Krieg M, Marti HH, Plate KH: Coexpression of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in nervous system tumors associated with von Hippel-Lindau tumor suppressor gene loss of function. Blood Nov 1;92(9):3388-3393, 1998
- Lach B, Gregor A, Rippstein P, Omulecka A: Angiogenic histogenesis of stromal cells in hemangioblastoma: ultrastructural and immunohistochemical study. Ultrastruct Pathol Sep-Oct;23(5):299-310, 1999
- Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, Stackhouse T, Kuzmin I, Modi W, Geil L, ve ark: Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Science May 28;260(5112):1317-1320, 1993
- Lee SR, Sanches J, Mark AS, Dillon WP, Norman D, Newton TH: Posterior fossa hemangioblastomas: MR imaging. Radiolog. May;171(2):463-468, 1989
- Los M, Jansen GH, Kaelin WG, Lips CJ, Blijham GH, Voest EE: Expression pattern of the von Hippel-Lindau protein in human tissues. Lab Invest Aug;75(2):231-238, 1996
- Maher ER, Yates JR, Ferguson-Smith MA: Statistical analysis of the two stage mutation model in von Hippel-Lindau disease, and in sporadic cerebellar haemangioblastoma and renal cell carcinoma. J Med Genet May;27(5):311-314, 1990
- Munt B, Erb S, Humphries K, Shepherd J, Scudamore C, Anderson F, Lam V, Shackleton C, Krystal G: Monitoring hemangioblastoma tumor burden using plasma erythropoietin levels. Int J Hematol Oct;56(2):185-187, 1992
- Nagashima Y, Miyagi Y, Udagawa K, Taki A, Misugi K, Sakai N, Kondo K, Kaneko S, Yao M, Shuin T: Von Hippel-Lindau tumour suppressor gene. Localization of expression by in situ hybridization. J Pathol Nov;180(3):271-274, 1996
- Neumann HP: von Hippel-Lindau syndrome: a rare syndrome as the clue for the molecular basis of common renal disorders. Nephrol Dial Transplant;10(9):1498-1499, 1995
- Neumann HP, Bender BU: Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease. J Intern Med Jun;243(6):541-545, 1998
- Neumann HP, Wiestler OD: Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. Lancet May 4;337(8749):1052-1054, 1991
- Niemela M, Lemeta S, Summanen P, Bohling T, Sainio M, Kere J, Poussa K, Sankila R, Haapasalo H, Kaariainen H, Pukkala E, Jaaskelainen J: Long-term prognosis of haemangioblastoma of the CNS: impact of von Hippel-Lindau disease. Acta Neurochir (Wien);141(11):1147-1156, 1999
- Obrador S, Martin-Rodriguez JG: Biological factors involved in the clinical features and surgical management of cerebellar hemangioblastomas. Surg Neurol Feb;7(2):79-85, 1977
- 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 Jun;243(6):547-553, 1998
- Sakashita N, Takeya M, Kishida T, Stackhouse TM, Zbar B, Takahashi K: Expression of von Hippel-Lindau protein in normal and pathological human tissues. Histochem J. Feb;31(2):133-144, 1999
- Sasaki A, Hayakawa I, Tsuchida T, Yanagibashi K, Fujiwara K, Hirata T, Ando S: Hemangioblastoma of the cauda equina--a case report (author's transl)] No Shinkei Geka Jul;6(7):695-700, 1978
- Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ, Lane AH, Farmer GE, Lamiell JM, Haines J, Yuen JW, Collins D, Majoor-Krakauer D, ve ark: Von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. Nature. Mar 17;332(6161):268-269, 1988
- Slater A, Moore NR, Huson SM: The natural history of cerebellar hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease AJNR Am J Neuroradiol. Sep;24(8):1570-574, 2003
- 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;12(6):417-423, 1998

31. Takeuchi S, Tanaka R, Fujii Y: Surgical treatment of hemangioblastomas with presurgical endovascular embolization. *Neurol Med Chir (Tokyo)* May;41(5):246-251; discussion 251-2, 2001
32. Trimble M, Caro J, Talalla A, Brain M: Secondary erythrocytosis due to a cerebellar hemangioblastoma: demonstration of erythropoietin mRNA in the tumor. *Blood* Aug 1;78(3):599-601, 1991
33. Yasargil MG, Antic J, Laciga R: The microsurgical removal of intramedullary spinal hemangioblastomas. Report of twelve cases and a review of the literature. *Surg Neurol* Sep;(3):141-148, 1976
34. Yu JS, Short MP, Schumacher J, Chapman PH, Harsh GR: 4th. Intramedullary hemorrhage in spinal cord hemangioblastoma. Report of two cases. *J Neurosurg* Dec;81(6):937-940, 1994
35. Zec N, Cera P, Towfighi J: Extramedullary hematopoiesis in cerebellar hemangioblastoma. *Neurosurgery* Jul;29(1):34-37, 1991