



Il versante endocrinologico della sindrome di von Hippel-Lindau (vHLs)

Chiara Lopez¹ · Filippo Egalini¹ · Marina Caputo² · Mirko Parasiliti-Caprino¹ · Barbara Lucatello¹ · Ezio Ghigo¹ · Mauro Maccario¹

Accettato: 25 gennaio 2020 / Pubblicato online: 27 ottobre 2020
© The Author(s) 2020

Sommario La sindrome di von Hippel-Lindau è una patologia ereditaria multisistemica che predispone allo sviluppo di neoplasie frequentemente di natura endocrina. I tumori neuroendocrini pancreatici, i feocromocitomi e i paragangliomi rappresentano le principali manifestazioni endocrine della sindrome. Tali neoplasie presentano caratteristiche peculiari, che seppur non patognomoniche, possono essere utili nell'orientamento diagnostico. L'endocrinologo rappresenta quindi una figura fondamentale del gruppo multidisciplinare preposto alla gestione di queste patologie.

Parole chiave Sindrome vHL · Endocrinopatie · Feocromocitoma/paraganglioma · Ipertensione secondaria · Tumori neuroendocrini

Introduzione

La sindrome di von Hippel-Lindau (vHLs) è una rara patologia ereditaria a trasmissione autosomica dominante, causata dalla mutazione del gene VHL (in circa il 20% dei casi la mutazione avviene *de novo*). Agli inizi del XX secolo, l'oculista tedesco von Hippel aveva evidenziato alcuni casi di

angiomatosi retinica familiare; tale condizione è stata successivamente connessa al riscontro di lesioni cerebellari dal patologo svedese Lindau. A seguito di studi specifici, queste manifestazioni sono state associate a un ampio spettro di lesioni viscerali e a carico del sistema nervoso centrale.

Secondo i dati attuali, l'incidenza della vHLs è di circa 1/36.000 nella popolazione generale, con una penetranza di quasi il 100% a 75 anni. La mutazione che causa questa patologia determina una perdita di funzione del gene oncosoppressore VHL, localizzato a livello del braccio corto del cromosoma 3 (3p25.3), che normalmente favorisce la degradazione del fattore inducibile da ipossia (HIF) da parte del proteasoma, in presenza di livelli di ossigeno nella norma.

La mancata degradazione ossigeno-dipendente di HIF porta alla traslocazione di questo fattore a livello nucleare e la successiva trascrizione di fattori angiogenetici, eritropoietici e di crescita (VEGF, Glut1, PDGF e TGF α), la cui attivazione determina genesi tumorale (Fig. 1). Tale esito può essere dovuto anche al danno a carico di altri processi in cui la proteina VHL è coinvolta, ovvero la stabilizzazione microtubulare, il controllo della senescenza cellulare e il mantenimento della struttura e funzione ciliare [1].

Proposto da Marco Gallo.

Materiale elettronico supplementare La versione elettronica di questo articolo (<https://doi.org/10.1007/s40619-020-00776-2>) contiene materiale supplementare, disponibile per gli utenti autorizzati.

✉ M. Parasiliti-Caprino
mirko.parasiliticaprino@unito.it

¹ S.C. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo U., Dipartimento di Scienze Mediche, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, Università di Torino, Torino, Italia

² Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia

Correlazione genotipo-fenotipo

I soggetti affetti da vHLs a causa dell'iperproduzione di fattori angiogenetici ed eritropoietici possono sviluppare lesioni vascolarizzate a carico del sistema nervoso centrale (SNC), tra cui emangioblastomi cerebellari, spinali, del tronco encefalico e della regione sopratentoriale. Inoltre, sono descritti angiomi retinici e tumori del sacco endolinfatico. A livello viscerale, le manifestazioni includono cisti pancreatiche e renali, carcinomi renali a cellule chiare (RCC),

Tabella 1 Correlazione genotipo/fenotipo [2]. *RCC*, carcinoma renale a cellule chiare; *SNC*, sistema nervoso centrale; *PPGL*, feocromocitoma e paraganglioma; *HIF*, fattore inducibile da ipossia

| Fenotipo | Rischio di RCC | Rischio di emangioblastoma del SNC | Rischio di PPGL | Tipo di mutazione | Attivazione di HIF |
|-----------|----------------|------------------------------------|-----------------|---------------------------------|-------------------------|
| 1 | alto | alto | basso | delezione o mutazione non sense | spiccata |
| 2A | basso | alto | alto | mutazione missense | spiccata |
| 2B | alto | alto | alto | mutazione missense | spiccata |
| 2C | basso | basso | alto | mutazione missense | meno spiccata o assente |

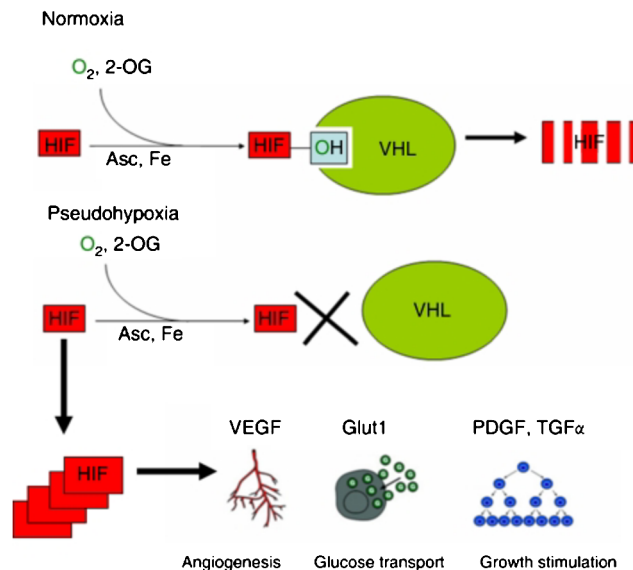


Fig. 1 Meccanismo d'azione della proteina derivante dall'espressione del gene VHL. In condizioni di normossia, la proteina VHL media la degradazione del fattore HIF nel proteasoma. In caso di mutazione con perdita di funzione del gene VHL, si crea una condizione analoga all'ipossia (pseudopossia) per cui HIF non viene degradato e trasloca nel nucleo, mediando la trascrizione di fattori di crescita e angiogenetici. *HIF*, fattore inducibile da ipossia; *O₂*, ossigeno; *2-OG*, 2-ossiglutarato; *Fe*, ferro; *Asc*, acido ascorbico; *VHL*, proteina derivante dall'espressione del gene von Hippel-Lindau; *VEGF*, fattore di crescita vascolare-endoteliale; *Glut1*, trasportatore del glucosio tipo 1; *PDGF*, fattore di crescita derivato piastrinico; *TGFα*, fattore di crescita tissutale α

tumori neuroendocrini pancreatici (pNET), cistoadenomi epididimali e del legamento largo dell'utero.

I fenotipi della sindrome vengono distinti in tipo I e II (a sua volta suddiviso in IIa, IIb e IIc; Tabella 1) sulla base delle manifestazioni cliniche. Il fenotipo I può presentare tutte le caratteristiche tipiche della sindrome, ma si associa a basso rischio di feocromocitoma e paraganglioma (PPGL). Nei fenotipi IIa e IIb si possono manifestare tutte le caratteristiche tipiche con un elevato (IIa) o ridotto (IIb) rischio di RCC. I pazienti con fenotipo IIc, infine, presentano PPGL solitamente come unica manifestazione di malattia [2].

Le mutazioni del gene VHL possono anche causare una sindrome non tumorale nota come policitemia di Chuvash, dovuta all'incremento di HIF e di eritropoietina.

L'eterogeneità della presentazione clinica di questi soggetti è verosimilmente dovuta alle differenze genotipiche descritte. Sono infatti note più di 300 mutazioni causanti la vHLs. Le mutazioni che conferiscono il fenotipo I possono essere ampie delezioni e mutazioni non senso mentre il fenotipo II è determinato esclusivamente da mutazioni missense [3, 4].

Infine, la differente tempistica di esordio delle manifestazioni cliniche è dovuta al fatto che la mutazione si verifica inizialmente a carico di un solo allele del gene VHL; solo successivamente la mutazione del secondo allele (perdita di eterozigosi) determina l'insorgenza della malattia (modello "Two Hits" di Knudson) [1].

Criteri diagnostici

La diagnosi di vHLs può essere sospettata clinicamente ma deve poi essere confermata mediante analisi genetica. L'identificazione di una variante patologica del gene VHL rappresenta attualmente il *gold standard* diagnostico.

La diagnosi clinica di vHLs può essere prospettata in caso di:

- storia familiare per vHLs e diagnosi di emangioblastoma retinico, emangioblastoma del SNC, PPGL o RCC;
- storia familiare negativa per vHLs, in presenza di ≥ 2 lesioni del SNC o retiniche (emangioblastomi) oppure ≥ 2 lesioni viscerali (RCC, PPGL, cisti pancreatiche o renali multiple, pNET, tumore del sacco endolinfatico dell'orecchio interno, cistoadenoma dell'epididimo o del legamento largo dell'utero) o la concomitante presenza di un emangioblastoma e una lesione viscerale [4].

Manifestazioni cliniche nel sistema endocrino

Le più comuni manifestazioni endocrine sono rappresentate dalle neoplasie neuroendocrine originanti dalla midollare del surrene (feocromocitomi) e dai paragangli extrasurrenali (paragangliomi), così come dai pNET (Figg. 2, 3) [5].

Fig. 2 **a1, a2** Feocromocitoma sinistro di 10 mm in uomo di 32 anni, già surrenectomizzato controlateralmente; **b1, b2** recidiva di feocromocitoma di 21 mm in loggia surrenalica sinistra in donna di 24 anni

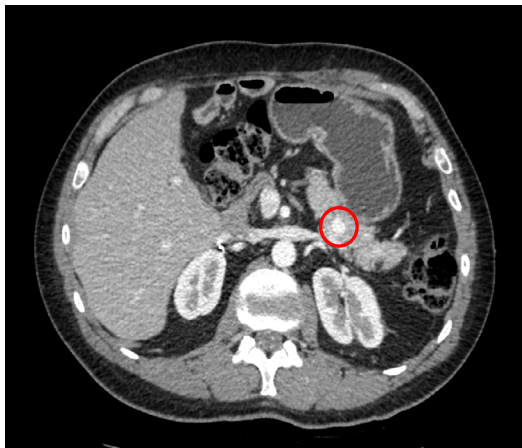
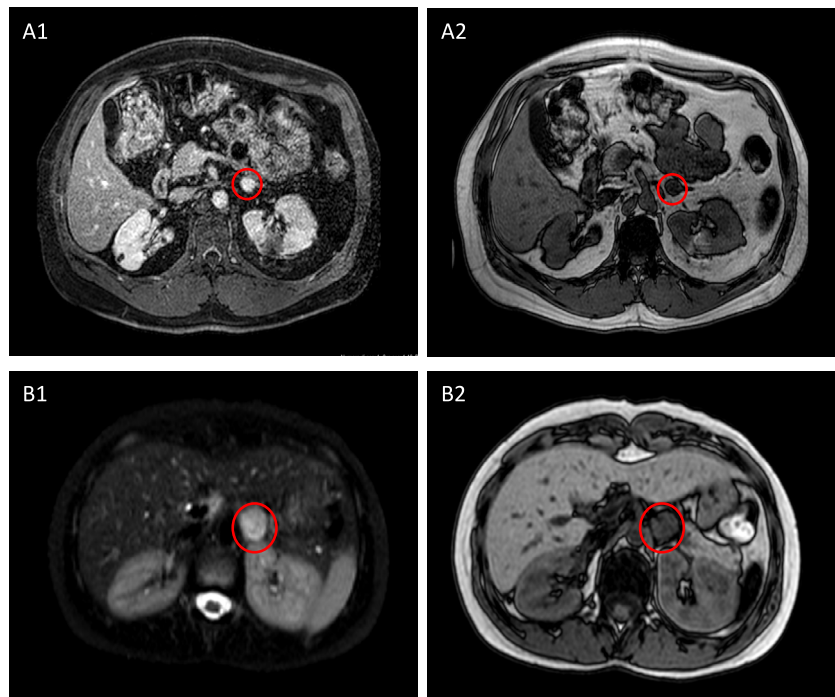


Fig. 3 NET della coda pancreatica di 10 mm in uomo di 45 anni, già sottoposto a duodenocefalopancreasectomia per progressivo NET

Feocromocitoma e paraganglioma (PPGL)

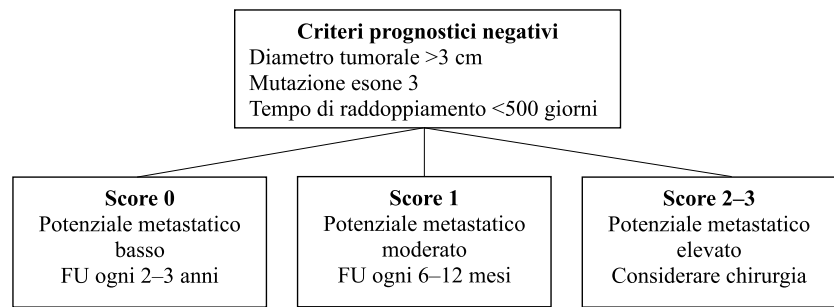
I PPGL sono neoplasie neuroendocrine che sintetizzano e secernono catecolamine, derivanti dalle cellule cromaffini della midollare del surrene o dei paragangli. Storicamente circa il 10% dei PPGL veniva ritenuto associato a una forma ereditaria ma recentemente, in virtù dell'identificazione di numerosi nuovi geni di suscettibilità, una mutazione germinale viene identificata in circa il 30–40% dei casi. Il rischio di PPGL nella vHLs varia secondo il fenotipo clinico e il sottostante tipo di mutazione [2]. Nonostante in questi pazienti sia più comune il feocromocitoma, si può riscontrare anche il paraganglioma e, in questo caso, si tratta prevalentemente

di lesioni non secernenti catecolamine, che originano anche a livello della catena del parasimpatico della testa e del collo. Nelle casistiche pediatriche, il rischio di feocromocitoma nei pazienti con vHLs va dal 10 al 25% con un'età media alla diagnosi da 2 a 27 anni [4]. I PPGL correlati alla vHLs presentano caratteristiche cliniche, biochimiche e istopatologiche peculiari, che forniscono un supporto nella diagnosi differenziale con i casi sporadici o associati ad altre forme ereditarie. L'insorgenza delle forme VHL-relate è più precoce, si verifica frequentemente prima dei 40 anni e spesso si manifesta con lesioni surrenaliche bilaterali/multifocali [2]. Nonostante il rischio di malignità del PPGL sia normalmente intorno al 10%, nei pazienti con vHLs risulta addirittura inferiore (circa 5%) [6].

Nei pazienti affetti, l'ipertensione arteriosa rappresenta il sintomo più comune, seguita da cefalea e sudorazione, mentre il 30% dei pazienti affetti da PPGL VHL-relato sono asintomatici e normotesi, in assenza di aumento della secrezione catecolaminica [2]. Questo sembra dovuto al fatto che i granuli secretori contenenti catecolamine, deputati all'esocitosi, vengono allineati in prossimità della membrana plasmatica, a differenza dei casi di PPGL MEN2-relati, in cui i granuli secretori sono distribuiti all'interno del citoplasma. Ne deriva un modello secretorio continuo nei tumori VHL-relati, mentre nelle neoplasie cromaffini associate a MEN2 la secrezione è più spesso episodica, determinando con maggior frequenza segni e sintomi parossistici [5].

Dal punto di vista biochimico, il caratteristico fenotipo secretorio è noradrenergico (la noradrenalina rappresenta il 98% della secrezione catecolaminica totale), perché l'enzi-

Fig. 4 Algoritmo per la gestione dei pNET nei pazienti con vHLs [10]. FU, follow-up



ma fenil-etanol-amina-N-metil-transferasi (PNMT), responsabile della conversione di noradrenalina in adrenalina, presente soltanto nella midollare del surrene, non è espresso nei pazienti con mutazione del gene VHL [2]. Dal punto di vista istologico, l'iperplasia midollare surrenalica, caratteristica tipica del feocromocitoma nei pazienti con MEN2, è assente nelle lesioni correlate a vHLs [5]. La diagnosi di PPGL si basa sulla determinazione dei metaboliti delle catecolamine (metanefrine) su plasma/urine delle 24 ore e, alla luce dell'elevata probabilità di malattia, il dosaggio di tali metaboliti dovrebbe essere sempre considerato ogni qual volta un paziente con vHLs debba essere sottoposto a intervento chirurgico [2]. Le linee guida dell'Endocrine Society del 2014 sui PPGL [7], riguardo all'esecuzione di procedure di diagnostica per immagini funzionale, propongono una *flow-chart* basata sulla localizzazione della neoplasia e sul tipo di mutazione. Nei pazienti con vHLs, in considerazione della localizzazione prevalentemente surrenalica, la scintigrafia con ^{123}I -MIBG o, in alternativa, la PET con ^{18}F -FDOPA rappresentano le indagini più appropriate.

Il trattamento è rappresentato dalla chirurgia e in relazione al fenotipo secretorio noradrenergico, in questi pazienti è fondamentale la preparazione farmacologica. La fenossibenzamina (antagonista non competitivo e non selettivo), la prazosina, la doxazosina e la terazosina (antagonisti selettivi dei recettori $\alpha 1$) possono essere utilizzati con beneficio clinico [7]. La tecnica chirurgica di scelta è la surrenectomia/tumorectomia con approccio mini-invasivo (laparoscopico/retroperitoneoscopico) per il minor rischio di complicazioni rispetto all'approccio laparotomico classico. In virtù del frequente coinvolgimento surrenalico bilaterale, si dovrebbe considerare, soprattutto nei pazienti pediatrici, la tecnica di *adrenal-sparing*, che preserva la corticale surrenalica, consentendo di evitare l'ipocorticosurrenalismo permanente [2]. Un importante problema diagnostico di questi soggetti è rappresentato dal fatto che l'analisi istologica non è in grado di definire l'aggressività della lesione e soltanto l'evidenza di metastasi a distanza identifica con certezza le lesioni con prognosi peggiore [3]. In conclusione, tali pazienti necessitano di un'osservazione periodica per tutta la vita, in virtù dell'elevato rischio di recidiva/ricorrenza di malattia anche a lungo termine [2].

Manifestazioni endocrine pancreatiche

Le manifestazioni endocrine pancreatiche della sindrome includono: lesioni precancerose (nesidioblastosi e iperplasia delle insule di Langerhans), adenomi endocrini e tumori neuroendocrini (pNET). Oltre il 77% dei pazienti con vHLs sviluppa una lesione pancreatica, nella maggior parte dei casi si tratta di cisti pancreatiche benigne, che nell'86% dei casi sono multiple. I cistoadenomi vengono identificati nel 10% circa dei pazienti, mentre un tumore neuroendocrino viene diagnosticato nell'11–17% dei soggetti affetti [5].

I pNET nei pazienti con vHLs sono spesso multipli, possono svilupparsi in qualsiasi porzione del pancreas e frequentemente sono non funzionanti e asintomatici, anche se talvolta possono determinare l'insorgenza di pancreatite o dolore addominale secondario all'effetto massa. L'età media alla diagnosi è di 29–38 anni. Raramente questi pazienti sviluppano dei sintomi correlati alla secrezione di peptidi, come diarrea o ipoglicemia, secondari alla produzione di polipeptide pancreatico, insulina, somatostatina o glucagone [2]. Si tratta di lesioni altamente vascolarizzate che, a differenza delle cisti e dei cistoadenomi, presentano un potenziale comportamento biologico maligno, potendo sviluppare metastasi a distanza, prevalentemente a livello epatico [8]. Libutti e colleghi, per la prima volta nel 1998, hanno stilato delle raccomandazioni per la gestione clinica dei pNET nei pazienti con vHLs, basate sull'osservazione che il diametro medio delle lesioni nei pazienti con malattia metastatica è di 5 cm, a differenza dei 2 cm nei pazienti non metastatici [9]. Blansfield e collaboratori sostengono che le lesioni di diametro superiore a 3 cm abbiano un comportamento maggiormente aggressivo ed evidenziano la presenza di una correlazione tra fenotipo pancreatico e genotipo, in quanto le mutazioni germinali a carico dell'esone 3 sembrano essere associate a un rischio più elevato di malattia metastatica. Infine, il tempo medio di raddoppiamento delle dimensioni tumorali sembra essere significativamente inferiore per le lesioni metastatiche. Sulla base di queste osservazioni, il gruppo ha proposto una *flow-chart* per la gestione di questi pazienti (Fig. 4) [10]. Una revisione sistematica della letteratura del 2012, su 11 studi pubblicati che prendevano in considerazione le lesioni pancreatiche associate alla

Tabella 2 Raccomandazioni per la sorveglianza clinica nei portatori di mutazione del gene VHL [11]. SNC, sistema nervoso centrale; RM, risonanza magnetica; MDC, mezzo di contrasto; PPGL, feocromocitoma e paraganglioma

| Manifestazione | Modalità della sorveglianza | Frequenza della sorveglianza |
|--|--|---|
| Lesioni dell'SNC | RM encefalo e colonna in toto con MDC | Ogni 2 anni dai 16 anni |
| Lesioni viscerali (reni, pancreas, ghiandole surrenaliche) | Ecografia addome | Annualmente dagli 8 anni |
| | RM addome con MDC | Ogni 2 anni dai 16 anni |
| Angiomi retinici | Visita oculistica e oftalmoscopia | Annualmente dal primo anno di vita |
| PPGL | Metanefrine plasmatiche e/o urinarie delle 24h | Annualmente dai 5 anni |
| Tumore del sacco endolinfatico | Audiometria | Ogni 2–3 anni (annualmente se sintomi) dai 5 anni |

vHLs, ha identificato 211 soggetti con pNET su 1442 pazienti (15%). Tra i soggetti con pNET, 27 (12,8%) avevano una malattia metastatica, con una prevalenza globale del 2%. Pertanto, considerando che l'incidenza di malattia metastatica nei tumori renali a cellule chiare nei pazienti con vHLs è intorno al 45%, i pNET rappresentano un rischio minimo di ulteriore malattia metastatica [8].

Raccomandazioni per la sorveglianza clinica nei portatori sani di mutazione del gene VHL

Le raccomandazioni degli esperti danesi per la sorveglianza della vHLs [11], non sono influenzate dal genotipo e invitano ad avviare lo screening per le manifestazioni retiniche all'età di 1 anno, all'età di 5 anni per le ghiandole surrenaliche e di 16 anni per reni, pancreas e SNC (Tabella 2). Uno studio olandese del 2014 [12] su un totale di 82 pazienti con mutazione VHL ha studiato l'età a cui avviare la ricerca di manifestazioni nei portatori e l'intervallo ottimale per la sorveglianza, evidenziando delle sostanziali differenze con le raccomandazioni correnti [11]. In particolar modo, secondo tali autori, la sorveglianza per le manifestazioni retiniche dovrebbe essere avviata all'età di 7 anni, in quanto, in accordo con la letteratura, raramente gli angiomi retinici correlati alla vHLs insorgono prima di quest'età. La ricerca dei PPGL, invece, dovrebbe essere avviata alla nascita. Vi sono segnalazioni di singoli casi che descrivono PPGL sintomatici prima dei 5 anni di età, supportando l'ipotesi corrente secondo cui feocromocitomi bilaterali possano potenzialmente già svilupparsi durante la vita uterina nei portatori della mutazione VHL.

Peraltro, lo screening basato sulla rilevazione pressoria e sulla determinazione delle metanefrine è altamente sensibile, ben tollerato dai pazienti, non invasivo e relativamente economico. Tali autori hanno inoltre calcolato l'intervallo ottimale per la sorveglianza che si associa a un rischio inferiore al 5% di sviluppare una nuova manifestazione di malattia nel periodo intervallo. Per quanto riguarda le ghiandole surrenaliche l'intervallo calcolato è risultato di 3,66 anni,

mentre, secondo le correnti raccomandazioni, la sorveglianza dovrebbe essere effettuata annualmente. Infine, nel documento danese, viene suggerito uno screening *quod vitam* per tutte le manifestazioni VHL-relate. Il sopracitato studio olandese [12] ha calcolato l'età oltre la quale la probabilità d'insorgenza di una prima manifestazione di malattia VHL-relata sia inferiore al 5%, identificando così l'età in cui si potrebbe potenzialmente interrompere la sorveglianza attiva. Per i fenotipi I, IIa e IIb l'età calcolata è di 34 anni; al contrario, i pazienti con fenotipo IIc necessitano di una sorveglianza a vita per i PPGL [12]. La temporizzazione dell'osservazione periodica deve essere successivamente personalizzata sulla base delle manifestazioni patologiche del singolo paziente.

Conclusioni

Le manifestazioni endocrinologiche della vHLs rivestono un ruolo rilevante all'interno di un quadro complesso, caratterizzato da manifestazioni neurologiche e renali, potenzialmente letali. La determinazione del genotipo è fondamentale nella gestione del paziente, perché si riflette in differenti manifestazioni fenotipiche. Alla luce della complessità della sindrome e del carico assistenziale che ne deriva, i centri che seguono pazienti con vHLs necessitano di un team multidisciplinare, appoggiato da un'adeguata organizzazione amministrativa. Nella nostra esperienza, la gestione di pazienti affetti da tale patologia risulta maggiormente efficace con un approccio sanitario non convenzionale, maggiormente vicino alle criticità espresse dai soggetti. L'avanzamento della tecnologia in medicina ha migliorato la prognosi di questi pazienti che, tuttavia, devono essere continuamente sottoposti a esami di sorveglianza clinica.

In letteratura sono disponibili ancora pochi dati sull'ottimale gestione della sindrome ma, nell'ambito della medicina di precisione, in futuro sarà possibile personalizzare il follow-up in relazione al genotipo, favorendo il miglioramento della qualità di vita dei pazienti affetti da vHLs.

Funding Note Open access funding provided by Università degli Studi di Torino within the CRUI-CARE Agreement.

Conflitto di interesse Gli autori Chiara Lopez, Filippo Egalini, Marina Caputo, Mirko Parasiliti-Caprino, Ezio Ghigo e Mauro Maccario dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

1. Crespigio J, Berbel LC, Dias MA et al (2018) Von Hippel-Lindau disease: a single gene, several hereditary tumors. *J Endocrinol Invest* 41:21–31
2. Barontini M, Dahia PL (2010) VHL disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24:401–413
3. Ben-Skowronek I, Kozaczk S (2015) Von Hippel-Lindau syndrome. *Horm Res Paediatr* 84:145–152
4. Rednam SP, Erez A, Druker H et al (2017) Von Hippel-Lindau and hereditary pheochromocytoma/paraganglioma syndromes: clinical features, genetics, and surveillance recommendations in childhood. *Clin Cancer Res* 23:e68–e75
5. Cassol C, Mete O (2015) Endocrine manifestations of von Hippel-Lindau disease. *Arch Pathol Lab Med* 139:263–268
6. Maher ER, Neumann HP, Richard S (2011) Von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 19:617–623
7. Lenders JW, Duh Q-Y, Eisenhofer G et al (2014) Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 99:1915–1942
8. Charlesworth M, Verbeke CS, Falk GA et al (2012) Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease? A systematic review and meta-synthesis of the literature. *J Gastrointest Surg* 16:1422–1428
9. Libutti SK, Choyke PL, Bartlett DL et al (1998) Pancreatic neuroendocrine tumors associated with von Hippel-Lindau disease: diagnostic and management recommendations. *Surgery* 124:1153–1159
10. Blansfield JA, Choyke L, Morita SY et al (2007) Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). *Surgery* 142:814–818
11. Poulsen ML, Budtz-Jørgensen E, Bisgaard ML (2010) Surveillance in von Hippel-Lindau disease (vHL). *Clin Genet* 77:49–59
12. Kruizinga RC, Sluiter WJ, De Vries EG et al (2014) Calculating optimal surveillance for detection of von Hippel-Lindau-related manifestations. *Endocr-Relat Cancer* 21:63–71