

ЛЕЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННЫХ ГЕАНГИОБЛАСТОМ СПИННОГО МОЗГА И ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ ГИППЕЛЯ — ЛИНДАУ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Г.Ю. Евзиков, Д.В. Бублиевский, А.В. Фарафонов

Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

В статье приведено описание клинического наблюдения пациента с болезнью Гиппеля—Линдау с множественными гемангиобластомами спинного и продолговатого мозга. Больному проведены 3 операции с удалением опухолей в сочетании с радиохирургией. Обсуждается тактика комплексного лечения данного заболевания, особенности проведения хирургических вмешательств.

Ключевые слова: болезнь Гиппеля — Линдау, гемангиобластома, хирургическое лечение.

THE TREATMENT OF MULTIPLE SPINAL AND MEDULLARY HAEMANGIOBLASTOMAS IN A PATIENT WITH VON HIPPEL—LINDAU DISEASE

G. Yu. Evzikov, D. V. Bublevskiy, A. V. Pharafontov

The article presents a case report of a patient with von Hippel-Lindau disease that is characterized by multiple haemangioblastomas in spinal cord and medulla. The patient had three operations of tumor resection with radiosurgery. The complex arranges to treatment and special aspects of surgical treatment are discussed.

Key words: von Hippel-Lindau disease, haemangioblastoma, surgical treatment.

Болезнь Гиппеля—Линдау (БГЛ) (синонимы: ретинальный ангиоматоз, ретиноцеребровисцеральный ангиоматоз, ангиобластоматоз, ангиофакоматоз сетчатки и мозжечка, множественный ангиоретикуломатоз, гемангиобластоматоз) представляет собой врожденное аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся аномалией развития кровеносных капилляров в виде мультисистемной сосудистой неоплазии, и в первую очередь, гемангиобластомами (ГАБ) центральной нервной системы (ЦНС) и сетчатки глаза [6, 16].

Диагноз БГЛ нередко ставится офтальмологами, так как глазные симптомы возникают раньше других ее проявлений, особенно у детей, и часто бывают единственными [37]. Впервые сообщил о семейных случаях ангиоматоза сетчатки и предположил наследственный характер заболевания немецкий офтальмолог Eugen von Hippel в 1904 г. Этот взгляд был подтвержден шведским неврологом A. V. Lindau, отметившим частое сочетание ангиоматоза сетчатки с аналогичными поражениями мозжечка [20].

Заболевание встречается в популяции в 1 случае на 36 тысяч новорожденных. Болезнь наследуется по аутосомно-доминантному типу, с неполной пенетрантностью, которая составляет 90—95%. При данной патологии обнаруживаются мутации в гене

VHL (этот ген, являющийся супрессором онкогенов, был выделен в 1993 г.), расположенном в коротком плече хромосомы 3 (в локусах p25-p26). Нарушение экспрессии гена *VHL* ведет к активации и увеличению экспрессии гена *VEGF* (фактор роста эндотелия сосудов) — онкогена, активность которого приводит к повышению риска образования гиперваскуляризованных опухолей. Повышается риск развития онкопатологии не только головного мозга, спинного мозга и сетчатки глаза, но и других органов. При БГЛ могут развиваться карцинома почек и феохромоцитомы надпочечников, панкреатические кисты и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, опухоли перепончатого лабиринта внутреннего уха, опухоли придатков яичка [12, 15, 25]. Фенотипически проявления БГЛ базируются на различных типах мутаций гена *VHL* и, как следствие, той или иной степени вероятности развития различных вариантов опухолевого поражения.

Средняя продолжительность жизни больных с БГЛ — 45 лет. Наиболее частые причины смерти — метастазы почечно-клеточной карциномы, неврологические осложнения ГАБ ЦНС и феохромоцитомы надпочечников. Основной причиной снижения качества жизни больных являются неврологические осложнения множественных гемангиобластом ЦНС [16].

Повторные хирургические вмешательства при множественных спинальных ГАБ у пациентов с БГЛ являются крайне редкими операциями. Ниже представлен случай трехкратного оперативного вмешательства и радиохирургического лечения с хорошим функциональным результатом у пациента с множественными ГАБ продолговатого и спинного мозга на фоне БГЛ.

Пациент Б. впервые поступил в нейрохирургическое отделение Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова 25.11.05 в возрасте 36 лет. При поступлении предъявлял жалобы на слабость в руках,

Сведения об авторах:

Евзиков Григорий Юльевич — д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.
e-mail: mmaevzikov@mail.ru

Бублиевский Даниил Валерьевич — врач-нейрохирург, сотрудник клиники нервных болезней УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

e-mail: elboff77@gmail.com

Фарафонов Александр Валентинович — врач-нейрохирург, сотрудник клиники нервных болезней УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

e-mail: alfaros.ns@gmail.com

Россия, 119021 Москва, ул. Россолимо, д.11, стр.1

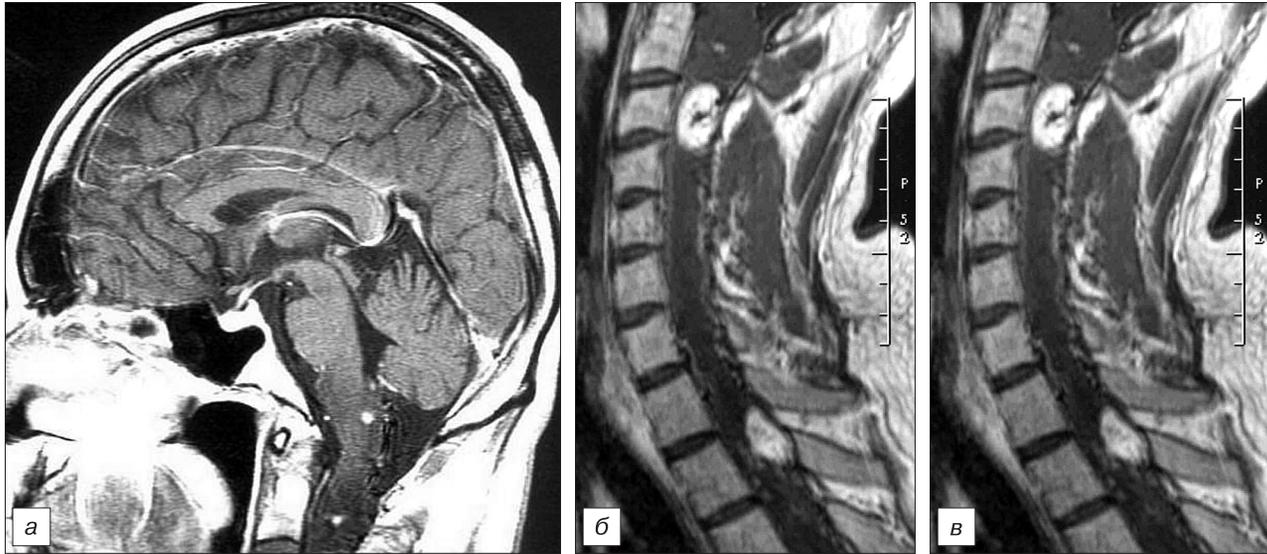


Рис. 1а. МР-томограмма головного мозга и верхнешейных сегментов спинного мозга в сагиттальной плоскости. Т1-взвешенное изображение после контрастирования. Отмечается утолщение продолговатого мозга и понижение интенсивности МР-сигнала от него. В продолговатом мозге и спинном мозге на уровне тела С2-позвонка определяются округлой формы очаги патологического накопления контраста диаметром около 3 мм.

Рис. 1б. МР-томограмма шейного и верхнегрудного отделов позвоночника (от позвонка С2 до D3) и спинного мозга в сагиттальной плоскости. Т1-взвешенное изображение после проведения контрастного усиления. Определяются 2 объемных образования с четкими контурами, которые интенсивно накапливают контраст. 1-е — интрамедуллярное, распространяющееся от нижнего края тела С2 до верхнего края тела С4 позвонков, размерами 24×15 мм, овальной формы; 2-е — интраэкстрамедуллярное, выходящее на дорсальную поверхность спинного мозга, с распространением от нижнего края тела D1 до нижней трети тела D2 позвонков, неправильной эллипсоидной формы, размерами 22×12 мм. На протяжении спинного мозга с уровня тела С2-позвонка и каудальнее определяется зона гипоинтенсивного сигнала — сирингомиелическая полость.

Рис. 1в. МР-томограмма грудного отдела позвоночника (от D2 до D10 позвонка) и спинного мозга в сагиттальной плоскости. Т1-взвешенное изображение, после проведения контрастного усиления. Определяются 2 объемных образования с четкими контурами, которые интенсивно накапливают контраст. 1-е — на уровне D1—2 позвонков, описанное выше (рис. 2а), 2-е — интраэкстрамедуллярное, выходящее на дорсальную поверхность спинного мозга, на уровне тела D9 позвонка, неправильной овальной формы с четким ровным контуром, диаметром 11 мм. Между этими новообразованиями также имеется интрамедуллярная зона гипоинтенсивного сигнала — сирингомиелическая полость.

больше справа, невозможность поднять правую руку выше горизонтальной линии; онемение рук и правой ноги, пошатывание при ходьбе, боли в левом подреберье преимущественно ночного характера.

Из анамнеза: с 14 лет стал отмечать повышенную утомляемость, сопровождающуюся потливостью и головной болью. В 1996 г. во время медосмотра зафиксировано АД 175/110 мм рт. ст., тахикардия до 120 уд/мин. Был направлен на обследование в клинику факультетской терапии, где выявлены опухоли обоих надпочечников. В октябре 1996 г. пациенту произведено удаление двусторонней феохромоцитомы. После операции находится на постоянной заместительной гормональной терапии (кортинеф, преднизолон). Вскоре после операции у больного появились пошатывание при ходьбе и онемение правой кисти, которое медленно нарастало, постепенно присоединилось онемение правой ноги. В 2004 г. присоединилось онемение левой кисти, боли в левом подреберье в ночное время. Последние 3 мес перед госпитализацией отмечал слабость в руках, преимущественно в правой. Вследствие верхнего парапареза испытывал затруднения в самообслуживании и профессиональной деятельности.

Наследственность: у пациента отягощена по материнской линии: у матери в возрасте 23 лет диагностирована двусторонняя феохромоцитома. Выполне-

но удаление опухоли с сохранением надпочечников. Пациент родился от второй беременности, во время которой у матери выявлен рецидивный рост опухоли с множественным метастазированием. Повторно оперирована сразу после родов. Прошла курс химиотерапии. Достигнута стойкая ремиссия в течении онкологического процесса. Через 13 лет после проведенного лечения возникли жалобы на боли и слабость в ногах. При обследовании в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко выявлена опухоль спинного мозга, которая признана иноперабельной. Спустя 8 мес после этого мать пациента скончалась на фоне нараставших неврологических расстройств.

В неврологическом статусе выявлены следующие нарушения: фасцикуляции в языке. Сила в конечностях снижена до 3 баллов в обеих руках и правой ноге. Гипотрофия мышц обеих рук. Мышечный тонус снижен в руках, в ногах четко не изменен. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук не вызываются, коленные и ахилловы повышены с обеих сторон, D>S, зоны их расширены. Вызываются патологические рефлексы Бабинского и Россолимо с двух сторон. Клонус обеих стоп. Выполнение пальце-носовой и пяточно-коленной проб грубо нарушено в правых конечностях. Неустойчив в пробе Ромберга. Походка нарушена по типу сенситивной атаксии. Поверхностная чувствительность снижена в сегментах

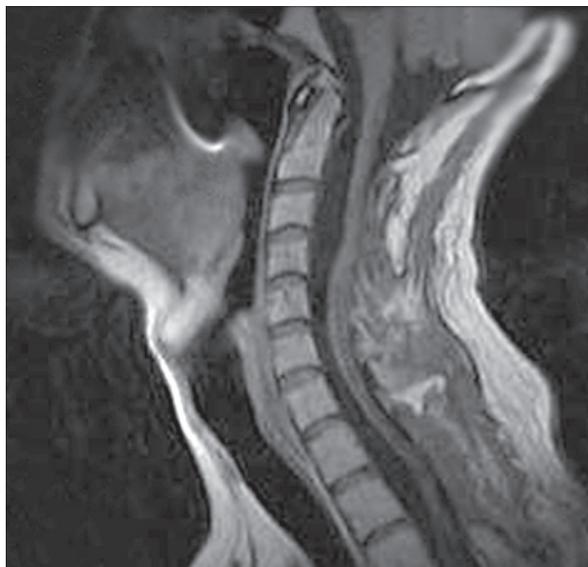


Рис 2. МР-томограмма шейного и верхнегрудного отделов позвоночника (от С1 до D3 позвонка) и спинного мозга в сагиттальной плоскости. T1-взвешенное изображение без контрастирования. Контрольное исследование, выполненное через 9 мес после первой операции (удаление гемангиобластомы на уровне С2—4 позвонков) и 6 мес после второй операции (удаление гемангиобластомы на уровне D1—2 позвонков). Помимо отсутствия вышеописанных новообразований отмечается практически полный регресс сирингомиелии.

С6-Th1 и Th8-Th12 с двух сторон. Глубокая чувствительность снижена в руках и ногах, больше справа. Боли опоясывающего характера на уровне сегмента Th 8 слева. Нарушения тазовых функций нет.

При МР-томографии головного и спинного мозга обнаружены множественные внутримозговые опухоли (гемангиобластомы), расположенные в продолговатом мозге, шейном и грудном отделах спинного мозга. Образования интенсивно накапливают контрастное вещество. Три крупных образования располагались соответственно: в шейном отделе спинного мозга на уровне позвонка С3 (24 x 15 мм), в грудном отделе спинного мозга на уровне позвонков D1-2 (22 x 12 мм), на уровне позвонка D9 (диаметр около 7 мм). Мелкие опухоли (диаметром не более 3 мм) располагались в продолговатом мозге и в шейном отделе спинного мозга на уровне позвонка С2. Выраженная гидромиелия с кистозной трансформацией спинного мозга от уровня позвонков С1 до D9 (рис. 1).

Пациенту произведено молекулярно-генетическое исследование, в ходе которого выявлен патологический ген *VHL* в коротком плече хромосомы 3p25. Был подтвержден диагноз БГЛ.

В связи с быстро нарастающими нарушениями самообслуживания и затруднениями в профессиональной деятельности было решено провести удаление двух крупных ГАБ, расположенных на уровне позвонков С3 и D1—2. Показания к проведению операций были связаны с необходимостью стабилизировать процесс в руках в максимально короткие сроки до наступления необратимых двигательных расстройств. Вмешательства планировалось также с целью возможного быстрого

регресса гидромиелического поражения шейного отдела спинного мозга.

05.12.05 произведена операция: удаление интрамедуллярной опухоли на уровне позвонка С3. Макроскопические признаки опухоли: красно-оранжевая окраска, частично экстрамедуллярное расположение, патологически расширенные прилежащие сосуды, участки локального гемосидероза в прилежащем веществе мозга полностью соответствовали картине ГАБ. Данные патоморфологического исследования подтвердили ГАБ.

В послеоперационном периоде отмечено незначительное нарастание силы в руках и частичный регресс расстройств поверхностной чувствительности в сегментах С6 — Th1.

02.03.06 произведена вторая операция: удаление интрамедуллярной опухоли на уровне позвонков D1—2. Данные патоморфологического исследования — гемангиобластома.

После операции у больного отмечено негрубое нарастание спастики в ногах, которое регрессировало в течение 2 мес после операции. Дооперационные расстройства поверхностной чувствительности в руках регрессировали практически полностью уже к моменту выписки пациента из стационара через 2 нед после повторной операции. Уже после первой операции отмечалось постепенное нарастание силы в руках, которое продолжалось и после повторной операции. В мае 2006 г., со слов больного, отмечено полное восстановление способности к самообслуживанию и трудовой деятельности. Пациент вернулся к работе.

В июле 2006 г. на установке “Cyber-Knife” (кибернож) в Германии произведено облучение в режиме радиохирургии мелких ГАБ продолговатого мозга, шейного отдела спинного мозга на уровне позвонка С2 и грудного отдела спинного мозга на уровне позвонка D9. Нарастания неврологических расстройств в ходе проведенных манипуляций и в последующем не отмечалось.

При контрольном обследовании в сентябре 2006 г. отмечено нарастание силы в руках до 4 баллов. При МРТ-исследовании шейного и верхнегрудного отделов спинного мозга отмечен практически полный регресс гидромиелии (рис. 2).

Повторно госпитализирован в клинику 28.01.2013 в связи с возникшими затруднениями в ходьбе. При контрольном МРТ-исследовании спинного мозга отмечено увеличение размера ГАБ, расположенной на уровне позвонка D9, до 11 мм. Отрицательной динамики со стороны других образований (ранее удаленных и облученных) не отмечено. Гидромиелия шейного отдела спинного мозга не усугубилась. В неврологическом статусе отмечена сенситивная атаксия, но больной под контролем зрения свободно передвигается. Отмечается повышение тонуса по спастическому типу в ногах, значительно превалирующее справа. Со слов больного, незначительная скованность в ногах отмечается уже в течение нескольких лет, но она начала нарастать в течение двух последних месяцев.

31.01.2013 произведена операция — удаление интрамедуллярной опухоли на уровне позвонка D9. Данные патоморфологического исследования — гемангиобластома. Нарастания неврологических расстройств после вмешательства не отмечалось. После операции субъективно отметил уменьшение скованности в ногах, улучшение ходьбы. Выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. Через 3 нед после операции вернулся к работе.

Обсуждение

Спинальные ГАБ составляют в среднем 20% ГАБ ЦНС. Абсолютное большинство спинальных ГАБ — это интрамедуллярные опухоли. Они составляют около 10% всех интрамедуллярных опухолей. Среди спинальных ГАБ около 30% случаев — множественные опухоли на фоне БГЛ. Вопрос о тактике их лечения остается открытым. Основным методом лечения спинальных ГАБ является операция. Вмешательство производится с использованием микрохирургической техники, при этом в абсолютном большинстве случаев удается добиться радикального удаления опухоли. Парциальное удаление может быть выполнено в случаях профузного кровотечения, что характерно для крупных экстрадуральных образований, которые встречаются крайне редко. При интрамедуллярных опухолях причиной нерадикального вмешательства могут являться: расположение опухоли на передней поверхности спинного мозга, плотное спаивание с передней спинальной артерией, либо наличие плотных спаек между фрагментами опухоли и спинным мозгом [1, 4]. С целью увеличения радикальности удаления ГАБ, расположенных преимущественно вентрально, могут быть использованы передние доступы к спинному мозгу [1, 33].

В прошлом веке после частичного удаления опухоли или после эмболизации сосудистого русла образования, а также при рецидивирующем опухолевом росте предлагалось использовать дистантную фракционную лучевую терапию (при спинальном расположении опухоли — в суммарной дозе до 30 Гр) [15]. По мере внедрения в клиническую практику радиохирургических операций на структурах ЦНС от использования дистантной фракционной лучевой терапии при ГАБ практически отказались, так как появилась возможность использовать для лечения этих пациентов аппараты типа “Cyber-Knife” (кибер-нож). Радиохирургическое воздействие в настоящее время активно используется в случаях нерадикального удаления опухоли, рецидивном росте а также при множественных мелких ГАБ спинного мозга, характерных для БГЛ.

Химиотерапия при ГАБ не считается эффективной в связи с нечувствительностью к химиопрепаратам, хотя отдельные сообщения говорят о возможности использования антиангиогенных цитостатиков с целью задержки дальнейшего роста опухоли [32].

Прогноз при единичных (спорадических) ГАБ после проведения радикальных оперативных вмешательств считается благоприятным в связи с низкой частотой рецидивов. При БГЛ прогноз обычно не-

благоприятный вследствие множественного характера опухолевого поражения [19]. Хирургическая тактика при множественных спинальных ГАБ, вызывающих неврологические расстройства, остается предметом дискуссии. По мнению одних авторов, возможно поэтапное удаление множественных спинальных опухолей, другие считают, что для этих пациентов методом выбора является радиохирurgia [1, 31, 38, 41]. Хирургическое вмешательство проводят на тех опухолях, с которыми, по мнению врача, связана максимальная степень выраженности очаговой неврологической симптоматики, или на крупных образованиях с высоким риском развития симптоматики. Наиболее рациональный подход состоит в тесном сотрудничестве нейрохирургов и радиологов и в комплексном лечении, включающем хирургию и радиохирurgia.

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность этого подхода. Используемая тактика комплексного лечения позволила затормозить прогрессирование неврологических расстройств и добиться частичного регресса неврологических выпадений, что привело к восстановлению способности к самообслуживанию и самостоятельной работе. Хороший функциональный результат сохраняется уже в течение 8 лет.

Пример трех эффективных вмешательств, проведенных на трех интрамедуллярных опухолях у одного пациента, в сочетании с радиохирургией в отечественной литературе публикуется впервые.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зозуля Ю.А., Слынько Е.И. Спинальные сосудистые опухоли и мальформации. Киев: ЭксОб; 2000: 244—66.
2. Леонов М.А., Махмудов У.Б., Шиманский В.Н. Гемангиобластома центральной нервной системы. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2003; 4: 24—36.
3. Скоромец А.А., Тиссен Т.П., Панюшкин А.И., Скоромец Т.А. Сосудистые заболевания спинного мозга. СПб.: Сотис; 1998.
4. Слынько Е.И. Хирургическое лечение сосудистых опухолей позвоночника и спинного мозга. Украинский нейрохирургический журнал. 2000; 1 (9): 36—9.
5. Тиссен Т.П., Окладников Г.И. Ангиографическая диагностика и лечение гемангиобластом спинного мозга и его оболочек. В кн.: Сборник тезисов Всероссийского съезда нейрохирургов. Н. Новгород; 1998: 126.
6. Яхно Н.Н., ред. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2005; т. 1: 659—60.
7. Bao-Cheng C., Satoshi T., Kazutoshi H., Matakazu F., Satoru A., Kazuo M. MR findings in spinal hemangioblastoma: correlation with symptoms and with angiographic and surgical findings. Am. J. Neuroradiol. 2001; 22 (1): 206—17.
8. Barry C., Kalamarides M., Polivka M., George B. Cervical dumbbell intra-extradural hemangioblastoma: total removal through the lateral approach: technical case report. Neurosurgery. 2005; 56 (3): E625; discuss.: E625.
9. Berlis A., Schumacher M., Spreer J., Neumann H.P., van Velthoven V. Subarachnoid haemorrhage due to cervical spinal cord haemangioblastomas in a patient with von Hippel—Lindau disease. Acta Neurochir. (Wien). 2003; 145 (11): 1009—13; discuss.: 1013.
10. Bertalanffy H., Mennel H.D., Benes L., Riegel T., Aboul-Enein H. Isolated paramedullary hemangioblastoma originating from the first cervical nerve root: case report. Spine. 2003; 28 (10): E191—3.

11. *Boström A., Hans F.-J., Reinacher P.C., Krings T., Bürgel U., Gilsbach J.M., Reinges M.H.* Intramedullary hemangioblastomas: timing of surgery, microsurgical technique and follow-up in 23 patients. *Eur. Spine J.* 2008; 17 (6): 882—6.
12. *Frantzen, Links T.P., Giles R.H.* Von Hippel—Lindau disease. Initial Posting. June 21, 2012.
13. *Fukushima T., Sakamoto S., Iwaasa M., Hayashi S., Yamamoto M., Utsunomiya H., Tomonaga M.* Intramedullary hemangioblastoma of the medulla oblongata — two case reports and review of the literature. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 1998; 38 (8): 489—98.
14. *Huang J.S., Chang C.J., Jeng C.M.* Surgical management of hemangioblastomas of the spinal cord. *J. Formos. Med. Assoc.* 2003; 102 (12): 868—75.
15. *Jensen R.L., Gillespie D., House P., Layfield L., Shelton C.* Endolymphatic sac tumors in patients with and without von Hippel—Lindau disease: the role of genetic mutation, von Hippel—Lindau protein, and hypoxia inducible factor-1 α expression. *J. Neurosurg.* 2004; 100 (3): 488—97.
16. *Joerger M., Koeberle D., Neumann H.P., Gillessen S.* Von Hippel—Lindau disease — a rare disease important to recognize. *Onkologie.* 2005; 28 (3): 159—63.
17. *Kato M., Ohe N., Okumura A., Shinoda J., Nomura A., Shuin T., Sakai N.* Hemangioblastomatosis of the central nervous system without von Hippel—Lindau disease: a case report. *J. Neurooncol.* 2005; 72 (3): 267—70.
18. *Konig A., Laas R., Muller D.* Three cases of intramedullary spinal hemangioblastoma: the role of intraoperative histological diagnosis. *Neurosurg. Rev.* 1987; 10: 153—5.
19. *Lee D.K., Choe W.J., Chung C.K., Kim H.J.* Spinal cord hemangioblastoma: surgical strategy and clinical outcome. *J. Neurooncol.* 2003; 61 (1): 27—34.
20. *Lindau A.* Studien über Kleinhirnstücken, Bau, Pathogenese und Beziehungen zur Angiomatosis retinae. København; 1926.
21. *Mahovic Lakusic D., Petravic D., Zurak N., Paladino J., Juric G.* Isolated cervical spinal cord hemangioblastoma — case report. *Abstract. Lijecn. Vjesn.* 2003; 125 (5—6): 129—31.
22. *Mascalchi M., Padovani R., Taiuti R., Quilici N.* Syringomyelia in myotonic dystrophy due to spinal hemangioblastoma. *Surg. Neurol.* 1998; 50 (5): 446—8.
23. *Minami M., Hanakita J., Suwa H., Suzui H., Fujita K., Nakamura T.* Cervical hemangioblastoma with a past history of subarachnoid hemorrhage. *Surg. Neurol.* 1998; 49 (3): 278—81.
24. *Na J.H., Kim H.S., Eoh W., Kim J.H., Kim J.S.* Spinal cord hemangioblastoma: Diagnosis and clinical outcome after surgical treatment. *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2007; 42 (6): 436—40.
25. *Nakashima H., Tokunaga K., Tamiya T., Matsumoto K., Ohmoto T., Furuta T.* Analysis of spinal cord hemangioblastoma in von Hippel—Lindau disease. *Abstract. No Shinkei Geka.* 1999; 27(6): 533—40.
26. *Neumann H.P., Lips C.J., Hsia Y.E., Zbar B.* Von Hippel—Lindau syndrome. *Brain Pathol.* 1995; 5: 181—93.
27. *Ohtakara K., Kuga Y., Murao K., Kojima T., Taki W., Waga S.* Preoperative embolization of upper cervical cord hemangioblastoma concomitant with venous congestion-case report. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 2000; 40 (11): 589—93.
28. *Omulecka A., Lach B., Alwasiak J., Gregor A.* Immunohistochemical and ultrastructural studies of stromal cells in hemangioblastoma. *Folia. Neuropathol.* 1995; 33: 41—50.
29. *Pai S.B., Krishna K.N.*: Secondary holocord syringomyelia with spinal hemangioblastoma: a report of two cases. *Neurol. India.* 2003; 51 (1): 67—8.
30. *Park D., Zhuang Z., Chen L., Szerlip N., Maric J., Li J.* et al. Von Hippel—Lindau disease-associated hemangioblastomas are derived from embryologic multipotent cells. Published online 2007 February 13.
31. *Patrice S.J., Sneed P.K., Flickinger J.C., Shrieve D.C., Pollock B.E., Alexander E.* et al. Radiosurgery for hemangioblastoma: results of a multiinstitutional experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 35: 493—9.
32. *Piribauer M., Czech T., Dieckmann K., Birner P., Hainfellner J.A., Prayer D.* et al. Stabilization of a progressive hemangioblastoma under treatment with thalidomide. *J. Neurooncol.* 2004; 66 (3): 295—9.
33. *Pluta R.M., Iuliano B., DeVroom H.L., Nguyen T., Oldfield E.H.* Comparison of anterior and posterior surgical approaches in the treatment of ventral spinal hemangioblastomas in patients with von Hippel—Lindau disease. *J. Neurosurg.* 2003; 98 (1): 117—24.
34. *Pluta R.M., Wait S.D., Butman J.A., Leppig K.A., Vortmeyer A.O., Oldfield E.H., Lonser R.R.* Sacral hemangioblastoma in a patient with von Hippel—Lindau disease. Case report and review of the literature. *Neurosurg Focus.* 2003; 15 (2): E11.
35. *Rohde V., Voigt K., Grote E.H.* Intra-extradural hemangioblastoma of the cauda equina. *Zbl. Neurochir.* 1995; 56: 78—82.
36. *Roonprapunt C., Silvera V.M., Setton A., Freed D., Epstein F.J., Jallo G.I.* Surgical management of isolated hemangioblastomas of the spinal cord. *Neurosurgery.* 2001; 49 (2): 321—7; discuss.: 327—8.
37. *Sanfilippo P., Troutbeck R., Vandeleur K.*: Retinal angioma associated with von Hippel—Lindau disease. *Clin. Exp. Optom.* 2003; 86 (3): 187—91.
38. *Selch M.T., Tenn S., Agazaryan N., Lee S.P., Gorgulho A., Salles A.* Image-guided linear accelerator-based spinal radiosurgery for hemangioblastoma. *Surg. Neurol. Int.* 2012; 3: 73.
39. *Steinmetz M.P., Claybrooks R., Krishnaney A., Prayson R.A., Benzel E.C.* Surgical management of osseous hemangioblastoma of the thoracic spine: technical case report. *Neurosurgery.* 2005; 57 (4, Suppl.): E405; discuss.: E405.
40. *Sumida M., Taguchi H., Eguchi K., Kuroki K., Murakami T., Akimitsu T.*: Multiple recurrences of cerebellar hemangioblastoma after 20 years from initial total removal of the tumor. *Abstract. No Shinkei Geka.* 2004; 32 (3): 263—26.
41. *Tae Y.K., Do H.Y., Hyun C.S., Keung N.K., Seong Y., Jae K.* Spinal cord hemangioblastomas in von Hippel—Lindau disease: Management of asymptomatic and symptomatic tumors. *Yonsei Med. J.* 2012; 53 (6): 1073—80.
42. *Takai K., Taniguchi M., Takahashi H., Usui M., Saito N.* Comparative analysis of spinal hemangioblastomas in sporadic disease and Von Hippel—Lindau syndrome. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 2010; 50 (7): 560—7.
43. *Tampieri D., Leblanc R., TerBrugge K.* Preoperative embolization of brain and spinal hemangioblastomas. *Neurosurgery.* 1993; 33: 502—5.
44. *Wu T.C., Guo W.Y., Lirng J.F., Wong T.T., Chang F.C., Luo C.B., Teng M.M., Chang C.Y.* Spinal cord hemangioblastoma with extensive syringomyelia. *J. Chin. Med. Assoc.* 2005; 68 (1): 40—4.
45. *Yu J.S., Short M.P., Schumacher J., Chapman P.H., Harsh G.R.* Intramedullary hemorrhage in spinal cord hemangioblastoma. Report of two cases. *J. Neurosurg.* 1994; 81: 937—40.