

Komplike Bir von Hippel-Lindau Olgusu

A COMPLICATED VON HIPPEL-LINDAU CASE: A CASE REPORT

Dr. Ahmet Mesrur HALEFOĞLU,^a Dr. Zehra Berna ARIK,^a
Dr. Alper ÖZEL,^a Dr. Evren YILDIZ,^a Dr. Can K. ÇALIŞKAN^a

^aRadyoloji Kliniği, Şişli Etfal Hastanesi, İSTANBUL

Özet

von Hippel-Lindau hastalığı otozomal dominant bir bozukluk olup, diğer nadir manifestasyonlarının dışında retinal hemanjiyoblastomalar, santral sinir sistemi hemanjiyoblastomaları, endolenfatik kese tümörleri, renal hücreli karsinomalar, pankreatik kistler ve tümörler, feokromositomalar ve epididimal kistadenomalara neden olmaktadır. Hastalığın görülme sıklığının 1/35.000 ile 1/40.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir.

Biz olgu bildirimizde bu hastalığın, karakteristik manifestasyonlarını gösteren 48 yaşındaki bir kadın hastayı tanımladık. Hastamızda retinal ve serebellar hemanjiyoblastomalar, sol böbrekte renal hücreli karsinoma ve multipl sayıda pankreatik kistler mevcuttu ve daha önce beyin ve sol nefrektomi operasyonları geçirmişti. Bunu takiben 2 yıl sonra hastada yeni serebellar hemanjiyoblastomalar ve diğer böbrekte renal hücreli karsinoma gelişti. Hasta 1998 yılından beri bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile takip edilmekteydi. Görüntüleme modaliteleri olgumuzun tanısında, takibinde ve tedavisinde önemli bir rol oynadı.

Anahtar Kelimeler: von Hippel-Lindau hastalığı, manyetik rezonans görüntüleme, spiral bilgisayarlı tomografi

Abstract

von Hippel-Lindau (VHL) disease is an autosomal dominant disorder which causes retinal and central nervous system hemangioblastomas, endolymphatic sac tumors, renal cell carcinomas, pancreatic cysts and tumors, pheochromocytomas, and epididymal cystadenomas, along with other rare manifestations. The prevalence of VHL has been estimated to be between 1:35,000 and 1:40,000.

In this case report, we present a 48 year-old woman who manifested characteristics of this disease. She had retinal and cerebellar hemangioblastomas, left renal cell carcinoma and multiple pancreatic cysts and had undergone brain surgery and left nephrectomy. Two years later, she developed new cerebellar hemangioblastomas and right renal cell carcinoma. She has been followed up since 1998 by computed tomography and magnetic resonance imaging. Imaging modalities play a major role in the diagnosis, management and treatment of this disease.

Key Words: von Hippel-Lindau Disease, magnetic resonance imaging, tomography, spiral computed

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:753-757

Von Hippel-Lindau (VHL) otozomal dominant bir hastalık olup; retinal hemanjiyoblastomalar, santral sinir sistemi hemanjiyoblastomaları, endolenfatik kese tümörleri, renal hücreli karsinomalar, pankreatik kistler ve tümörler, feokromositomalar ve epididimal kistadenokarsinomalar hastalığın en yaygın manifestasyonlarını oluştururlar.

VHL sendromu, hastalarda santral sinir sistemi hemanjiyoblastomalarına ve çeşitli visseral tü-

mörlere yatkınlık yaratan herediter bir durum olarak ta tarif edilmektedir.

VHL hastalığının insidansı 1/35.000 ile 1/40.000 olarak tahmin edilmektedir.^{1,2}

Hastalığın ortaya çıkışı genellikle ikinci dekad içerisinde olmakla birlikte herhangi bir yaş döneminde de görülebilmektedir.

VHL hastalığında PMCA-2 geni sorumlu olarak ortaya atılmıştır.³

VHL sendromunun tanı kriterleri 1964 yılında Melmon ve Rosen tarafından tanımlanmıştır.⁴

Buna göre eğer retinal veya santral sinir sistemi hemanjiyoblastomunun varlığına ait pozitif bir aile hikayesi varsa, sadece bir hemanjiyoblastoma

Geliş Tarihi/Received: 24.06.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 09.12.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ahmet Mesrur HALEFOĞLU
Şişli Etfal Hastanesi,
Radyoloji Kliniği, İSTANBUL
halefogu@hotmail.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

veya visseral lezyonun varlığı (renal tümörler, pankreatik kist veya tümörler, feokromositoma, epididimin papiller kistadenomu) VHL hastalığı tanısını koymak için yeterlidir.⁵

Açık bir aile hikayesi bulunmayan izole olgular içinse, tanı koyabilmek için iki veya daha fazla hemanjiyoblastoma veya bir hemanjiyoblastoma ile bir visseral manifestasyonun varlığına ihtiyaç vardır.

Nispeten az sayıdaki hastada VHL sendromunun bütün manifestasyonları görülmekte olup, hastaların yaklaşık %50'si VHL sendromunun sadece bir manifestasyonunu göstermektedir.^{2,5}

VHL hastalarında en sık ölüm nedeni serebellar hemanjiyoblastomalardan kaynaklanan nörolojik komplikasyonlar veya metastatik renal hücreli karsinomlardır. Ölümünün yaklaşık %53'ünün serebellar hemanjiyoblastom komplikasyonlarından, %32'sinin de metastatik renal hücreli karsinomlardan kaynaklanmakta olduğu bildirilmiştir.⁵⁻⁸

Biz bu çalışmamızda, VHL sendromunun birçok manifestasyonlarını gösteren bir olguyu tanımlamaya çalıştık.

Olgu Sunumu

Hastamız 48 yaşında ev hanımı olup, baş ağrısı, görme bulanıklığı, baş dönmesi ve halsizlik şikayetleri ile 1998 yılında polikliniğe başvurmuş. Yapılan klinik ve laboratuvar muayenesi sonucunda tip 2 diabetes mellitus tanısı konulmuş. Öz geçmişinde bir özellik yok ve soy geçmişinde dayısında, ablasında ve abla kızında görme bozukluğu ve geçirilmiş kranial operasyonlar olduğunu belirtiyor.

Yaklaşık 3 yıldır görme bulanıklığının olması ve tedricen artması nedeniyle göz polikliniğine gönderilmiş. Yapılan muayenesinde sağ gözde totale yakın görme kaybı, sol gözde ise 3 metreden zorlukla parmak sayabildiği saptanmış. Bunun üzerine hastaya Fundus Flouresin Anjiyografi (FFA) yapılmış ve bunun sonucunda sağ gözde üst ve alt periferde hemanjiyomlar ve bunlardan kaçak olduğu tespit edilmiş (Resim 1). Lazer ve

krioterapi tedavisi uygulanmış. Hastaya birçok kez bu tedavi tekrarlanmış ve retinal hemanjiyoblastom tanısı konulmuş.

Hasta generalize baş ağrısı, baş dönmesi ve sol tarafta uyuşukluk hissi nedeniyle nöroloji tarafından muayene edilmiş ve ataksik yürüme, bilateral papilödem ve hiperrefleksi saptanarak bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki istenmiş.

Hastaya yapılan kontrastlı BT tetkikinde sağ bulbus oculi antero-superior kesiminde yerleşim gösteren patolojik kontrast tutulumu saptanıp, bunun retinal hemanjiyoblastoma bağlı olduğu düşünülmüş (Resim 2).

Ayrıca posterior fossada sağ serebellar hemisferde periferinde ödem alanı izlenen, nodüler tarzda kontrast tutulumu saptanmış (Resim 2).

Bunun serebellar hemanjiyoblastom ile uyumlu olabileceği düşünülerek hastaya batın BT istenmiş. Bunda hastada sol böbrekte grade 2 renal hücreli karsinom ve pankreasta kistik lezyonlar saptanmış.

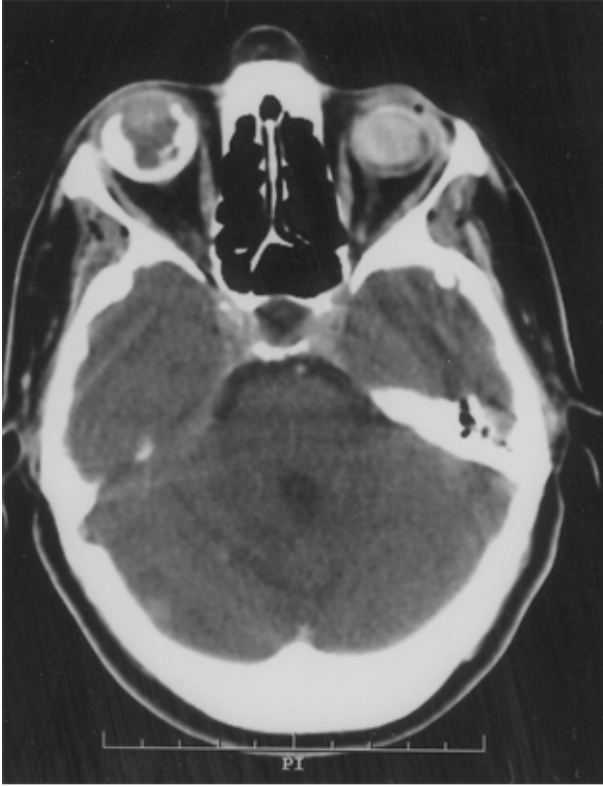
Hastaya VHL sendromu tanısı konulmuş.

Hasta sırasıyla Ağustos 2000'de sol nefrektomi ve Ekim 2000'de serebellar tümör rezeksiyonu operasyonları geçirmiştir.

Hasta 2002 tarihinde kliniğimize sevk edilerek kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve batın BT tetkikleri istendi.



Resim 1. Fundus flouresin anjiyografide sağ gözde multipl sayıda retinal hemanjiyoblastomalar izlenmekte.



Resim 2. Kontrastlı BT kesiti, sağ orbitada kontrast tutan hemanjiyoblastom ile uyumlu vasküler malformasyon ve sağ serebellar hemisferdeki kontrast tutan hemanjiyoblastom görülüyor.

Yapılan kranial MRG incelemede daha önce operasyon hikayesi olan hastada hem sağ ve hem de sol serebellar hemisferde toplam 2 adet kontrast tutulumu gösteren, nodüler lezyon saptandı ve bunların yeni serebellar hemanjiyoblastomlar olduğu tanısına varıldı (Resim 3).

Yapılan BT tetkikinde ise pankreas parankiminde multipl sayıda, parankimin tamamına yakınına kaplayan, hipodens kistik lezyonlar izlendi. Bunlara minimal kalsifik odaklar eşlik etmekteydi (Resim 4). Ayrıca sağ böbrek orta medial bölümünde kontrast tutan kitlesel lezyon saptandı ve yapılan biyopsi sonucu renal hücreli karsinoma tanısı konuldu (Resim 4). Ayrıca sağ alt polde milimetrik basit kist saptandı.

Bunun VHL sendromunun abdominal tutulumu olduğu düşünüldü.

Hasta halen takip altında olup, tedavisi sürdürülmektedir.

Sonuç

VHL hastalığı çeşitli tümörlerin eşlik ettiği bir sendrom olarak tanımlanmaktadır.

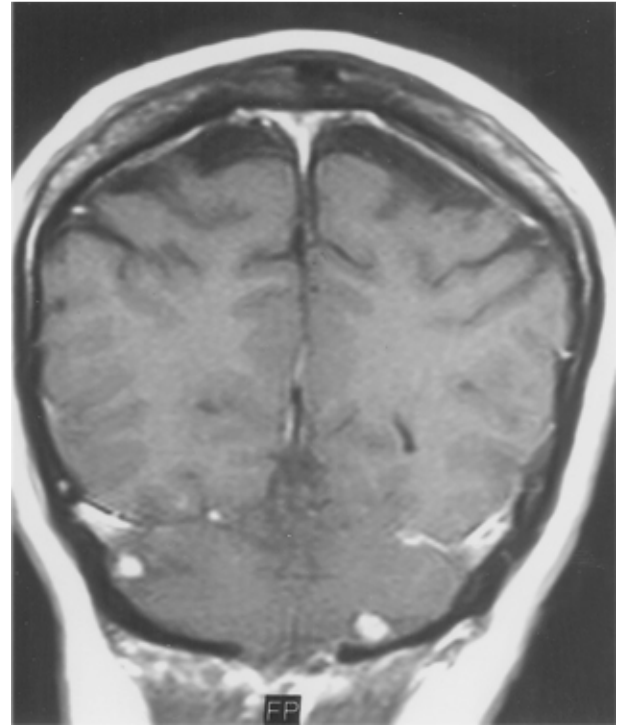
Retinal ve serebellar hemanjiyoblastomalar hastalığın en sık görülen komplikasyonlarını oluşturup olguların %59'unda görülür.⁹

Bunlar genellikle iyi huylu tümörler olup, kitle etkileri nedeniyle semptomlara yol açarlar.

Retinal hemanjiyoblastomalar görme bozukluğuna neden olurlar ve tedavi edilmezlerse körlüğe yol açabilirler. Bizim olgumuzda olduğu gibi, olguların %43'ünde hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkarlar.⁹

Santral sinir sistemi içerisinde hemanjiyoblastomun gelişmesi, VHL sendromunun en sık görülen ilk bulgusu olduğu belirtilmiştir ve bunun otozomal dominant bir kalıtım özelliği taşıdığı belirtilmektedir.¹⁰

Dikkatli bir aile hikayesinin 1. ve 2. derece akrabalarında sendromun benzer özelliklerini ortaya çıkarabileceği bildirilmektedir, nitekim bizim olgumuzda da yakın aile bireylerinde geçirilmiş kranial operasyonlar mevcut idi.



Resim 3. Koronal T1 ağırlıklı kontrastlı MR görüntü, her iki serebellar hemisferde kontrast tutulumu gösteren hemanjiyoblastom ile uyumlu nodüler lezyonlar.



Resim 4. Kontrastlı BT görüntü, pankreas içerisinde parankimi tamamen kaplayan multipl sayıda hipodens kistik lezyonlar ve birkaç adet punktat kalsifikasyon izleniyor. Sol böbrek nefrektomize, sağ böbrek medial kesimde kontrast tutan renal hücreli karsinom ile uyumlu kitlesel lezyon görülmüyor. Safra kesesi içerisinde de hiperdens kalkül mevcut.

Renal kistlerin VHL olgularının %59-63'ünde görüldüğü bildirilmektedir.¹¹ Bizim olgumuzda da sağ böbrekte alt polde 1 adet renal kist mevcuttu.

VHL olgularının en az %75'inde renal tutulumun multisentrik ve bilateral olduğu gösterilmiştir. Ayrıca birçok tümörlerin kist kalıntıları içerdiği ve çoğu kistlerde de tümör odaklarının saptanması nedeniyle kistlerin renal hücreli tümörlerin öncü lezyonu olduğu düşünülmektedir.¹²

Renal hücreli karsinomaların, olguların %28'inde ortaya çıktığı ve en sık ölüm nedeni olduğu bildirilmektedir.⁹

Bizim olgumuz da tümör nedeniyle sol nefrektomi geçirmişti ve sağda da renal hücreli karsinoma ortaya çıkmıştı.

Hastaların %7-19'unda feokromositomaların görüldüğü, bunların genellikle benign olduğu ve adrenal bezde yer aldığı, ancak bazı tümörlerin adrenal dokusu dışında yer alıp malign karakter taşıyabileceği belirtilmektedir.^{13,14}

VHL sendromunda çeşitli pankreatik lezyonlar tanımlanmakta olup, bunlar pankreatik kistler veya seröz kistadenomalar, nöroendokrin tümörler,

adenokarsinomlar, hemanjiyoblastomlar ve renal hücreli kanser metastazları olabilir. VHL sendromunda pankreatik tutulumun %17 ile 56 arasında değiştiği bildirilmektedir.¹⁵

VHL sendromunda çoğu pankreatik lezyonların asemptomatik olduğu ve genellikle sistematik tarama sırasında tesadüfen ortaya çıktığı bildirilmektedir. Nadiren kistlerin bası etkisine bağlı pankreatik kanalın stenozu sonucu pankreatit geliştiği bildirilmiştir.¹⁶

Bizim olgumuzda olduğu gibi gerçek kistlerin en sık görülen pankreatik lezyon olduğu bildirilmektedir. Multipl pankreatik kistlerin diğer bazı genetik bozukluklarda da görülebilmesine rağmen, VHL sendromu için oldukça tipik olduğu söylenmektedir. Bu lezyonlar polikistik böbrek hastalığı olgularında %10 oranında görülebilmektedir.¹⁷

Tüm pankreas parankimini kaplasalar bile kistlerin diyabete yol açma şanslarının düşük olduğu belirtilmektedir, bizim olgumuzda diyabetin ortaya çıkmasıyla bu kistler arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmek bu nedenle zor olabilir.

Kalsifikasyonlar VHL hastalarının %40'ında ortaya çıkmakta olup, ince ve periferik özellik taşırlar ve kronik pankreatitte görülenlerden böylece ayrılırlar.¹⁸

Bizim olgumuzda tespit edilen kalsifikasyonlar da benzer özelliktedir.

Sonuç olarak VHL sendromu nadir görülen bir hastalık olup, otozomal dominant bir kalıtım özelliği taşır ve çeşitli manifestasyonlarla karşımıza çıkar.

Kişide santral sinir sistemi ve retinal hemanjiyoblastomaların gelişmesine yatkınlık vardır, bunun yanında böbrekler ve pankreas ta sıklıkla tutulan parankimal organlar olarak karşımıza çıkabilir.

Hastalık neredeyse 70 yıldan bu yana tanımlanmakla birlikte, görüntüleme tekniklerinde ortaya çıkan yenilikler, VHL sendromunun daha kolay tanınması imkanını sağlamıştır. Hastalığın genetik özelliklerinin anlaşılmasında kaydedilen ilerleme-

lere rağmen, görüntüleme teknikleri, VHL sendromunun tanısında, izlenmesinde ve tedavisinde önemli bir rol oynamaya devam edecektir.

KAYNAKLAR

1. Maher ER, Iselius L, Yates JR, et al. von Hippel-Lindau disease: A genetic study. *J Med Genet* 1991;28:443-7.
2. Neumann HP, Wiestler OD. Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: Evidence for a complex genetic locus. *Lancet* 1991;337:1052-4.
3. Ya OM, Latif F, Orcutt ML, et al. von Hippel-Lindau disease: Identification of deletion mutations by pulsed-field gel electrophoresis. *Hum Genet* 1993;92:605-14.
4. Melmon KL, Rosen SW. Lindau's disease. Review of the literature and study of a large kindred. *Am J Med* 1964;36:595-617.
5. Maher ER, Yates JR, Harries R, et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *QJ Med* 1990;77:1151-63.
6. Glenn GM, Choyke PL, Zbar BH, et al. von Hippel Lindau disease: Clinical aspects and molecular genetics. In: Anderson EE, ed. *Problems in Urologic Surgery: Benign and Malignant Tumors of the Kidney*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1990. p.312-37.
7. Filling-Katz MR, Choyke PL, Oldfield E, et al. Central nervous system involvement in von Hippel-Lindau disease. *Neurology* 1991;41:41-6.
8. Neumann HP, Eggert HR, Scheremet R, et al. Central nervous system lesions in von Hippel-Lindau syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:898-901.
9. Maher ER, Yates JR, Harries R, et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med* 1990;77:1151-63.
10. Maher ER, Webster AR, Moore AT. Clinical features and molecular genetics of von Hippel-Lindau disease. *Ophthalmic Genet* 1995;16:79-84.
11. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, et al. The natural history of renal lesions in von Hippel-Lindau disease: A serial CT study in 28 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:1229-34.
12. Solomon D, Schwartz A. Renal pathology in von Hippel-Lindau disease. *Hum Pathol* 1988;19:1072-9.
13. Lamiell JM, Salazar FG, Hsia YE. von Hippel-Lindau disease affecting 43 members of a single kindred. *Medicine (Baltimore)* 1989;68:1-29.
14. Maher ER, Kaelin WG Jr. von Hippel-Lindau disease. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:381-91.
15. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Patronas NJ, Linehan WM, Zbar B. von Hippel-Lindau disease: Genetic, clinical and imaging features. *Radiology* 1995;194:629-42.
16. Tenner S, Roston A, Lichtenstein D, Sica G, Carr-Locke D, Banks PA. von Hippel-Lindau disease complicated by acute pancreatitis and Evan's syndrome. *Int J Pancreatol* 1995;18:271-5.
17. Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, Holley KE, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted Country, Minnesota: 1935-1980. *Am J Kidney Dis* 1983;2:630-9.
18. Luetmer PH, Stephens DH, Ward EM. Chronic pancreatitis: Reassessment with current CT. *Radiology* 1989;171:353-7.