DOI: 10.4274/tjo.90912
Turk J Ophthalmol 2017;47:180-183

Olgu Sunumu / Case Report

Von Hippel-Lindau Hastalığı: Retinal Hemanjiyoblastomların Tanıdaki Önemi

Von Hippel-Lindau Disease: The Importance of Retinal Hemangioblastomas in Diagnosis

Sevinç Şahin Atik*, Aslı Ece Solmaz**, Zafer Öztaş***, Emine Deniz Eğrilmez*, Şeyda Uğurlu*, Tahir Atık****, Filiz Afrashi***

*Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye
**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
***Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
****Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Von Hippel-Lindau (VHL) hastalığı birden fazla sistemi ilgilendiren selim veya habis tümörlerle karakterize ailesel kanser sendromudur. Retinal hemanjiyoblastomlar genellikle hastalığın ilk bulgusu olup görme kaybına neden olabilmektedirler. Otuz iki yaşında erkek hasta sol gözünde 2 aydır olan görme kaybı nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hastanın serebral hemanjiyoblastom nedeniyle daha önce opere olduğu, soygeçmişinde annesinin bir gözünde ileri görme kaybı bulunduğu ve böbrek kanseri nedeniyle kaybedildiği öğrenildi. Olgunun oftalmolojik muayenesinde her iki gözde çok sayıda retinal hemanjiyoblastomlar görüldü. Hastaya *VHL* gen dizi analizi yapıldı ve heterozigot p.R161X mutasyonu saptandı. Hastanın kız kardeşinde ve kızında da aynı mutasyon belirlendi. Hasta ve etkilenmiş aile bireyleri için izlem ve tedavi planı düzenlendi. Retinal hemanjiyoblastomların ayırıcı tanısında VHL hastalığının düşünülmesi bu hastalarda görülen hayatı tehdit eden tümörlerin erken saptanmasında önemli bir yere sahiptir.
Anahtar Kelimeler: Renal hücreli kanser, retinal hemanjiyoblastom, Von Hippel-Lindau sendromu

Abstract

Von Hippel-Lindau (VHL) disease is a familial cancer syndrome characterized by benign or malignant tumors which may involve more than one system. Retinal hemangioblastomas are usually the initial manifestation of VHL disease and can cause vision loss. A 32-year-old man presented to our clinic with vision loss in the left eye for 2 months. He had a history of cerebral hemangioblastoma operation. Family history showed that his mother had unilateral vision loss and died because of renal cell carcinoma. Ophthalmologic examination revealed multiple retinal hemangioblastomas in both eyes. *VHL* gene sequencing was performed and heterozygous p.R161X mutation was detected. His sister and daughter were also found to have the same variant. A treatment and follow-up plan was initiated for the patient and affected family members. Considering VHL disease in the differential diagnosis of retinal hemangioblastomas has a very important role in the early detection of life-threatening tumors in these patients.
Keywords: Renal cell carcinoma, retinal hemangioblastoma, Von Hippel-Lindau syndrome

Giriş

Von Hippel-Lindau (VHL) hastalığı birden fazla sistemi ilgilendiren, selim veya habis karakterli tümörler ve kistik lezyonlarla karakterize ailevi bir kanser sendromudur. Beyin, spinal kord ve retinada hemanjiyoblastomlar, renal kistler ve berrak hücreli böbrek hücreli kanser, feokromasitoma, pankreatik kistler ve nöroendokrin tümörler, endolenfatik kese tümörleri, epididimal ve ligamentum latum kistleri görülebilmektedir. Retinal hemanjiyoblastomlar genellikle hastalığın ilk bulgusu olup görme kaybına neden olmaktadırlar. Etkilenen bireylerin %70 kadarına, ortalama 25 yaş civarında saptanan retinal hemanjiyoblastomlarla tanı konulabilmektedir.[1,2,3] VHL

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sevinç Şahin Atik, Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye Tel.: +90 505 397 45 05 E-posta: drsevincsahin@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 01.09.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.12.2015

©Telif Hakkı 2017 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

hastalarının yaklaşık %70 kadarında böbrek hücreli kanser görülmektedir ve mortalitenin en önemli sebebini oluşturmaktadır.[4] Retinal hemanjiyoblastomu bulunan hastanın tanınması ve VHL yönünden değerlendirilmesi, hasta ve diğer aile bireyleri için yaşamsal önem oluşturmaktadır. Burada görme azlığı ile kliniğimize başvurmuş ve retinal hemanjiyoblastomları nedeniyle VHL tanısı koyduğumuz bir hastanın ve ailesinin tedavi ve izlemi sunulmuştur.

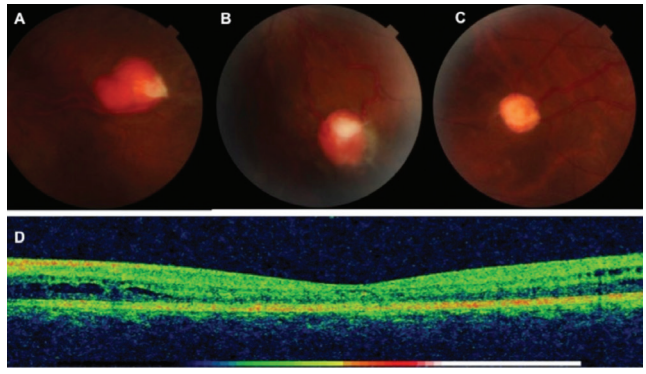
Olgu Sunumu

Otuz iki yaşında erkek olgu sol gözde 2 ay önce farkettiği görme azlığı şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın göz muayenesinde refraksiyon kusuru olmadığı ve sağ gözün 1,0 sol gözün 0,2 düzeyinde gördüğü saptandı. Bilateral göz içi basınçları 14 mmHg idi. Biyomikroskobik muayenesi doğal olan hastanın göz dibi bakısında bilateral arter ve ven çaplarında genişleme, kıvrımlanma artışı görüldü. Sol göz üst temporal 3,63x4,67 mm, alt temporal 2,95x3,41 mm ve sağ göz temporal retinada 2,49x2,54 mm boyutlarında retinal hemanjiyoblastomlar görüldü (Şekil 1A-C). Hastanın yapılan fundus floresein anjiyografisinde hemanjiyoblastomların erken fazda hiperfloresan olduğu görüldü. Besleyici ve boşaltıcı damarlar net olarak izlendi. Sol göz temporalindeki hemanjiyoblastomların çevresinde ve maküler alanda florosein sızıntısı olduğu gözlendi (Şekil 2). Optik koherens tomografide (OKT) sol gözde perifoveal bölgede retina içi kistik sıvı birikimi gözlendi (Şekil 1D).

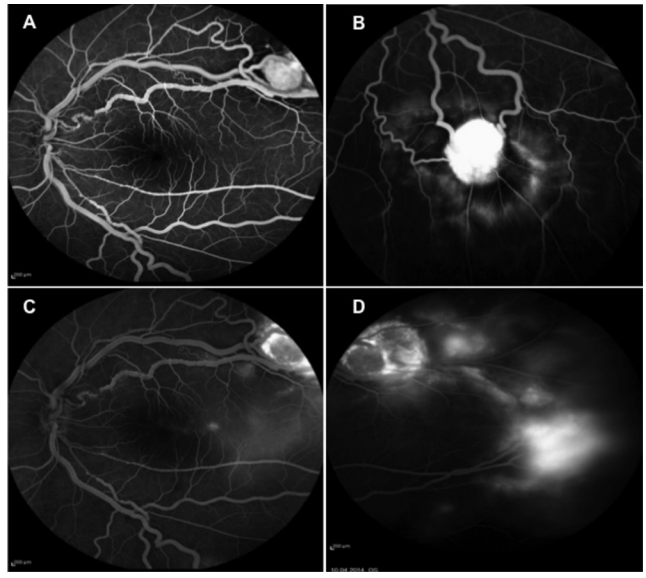
Hastanın sistemik sorgulamasında yaklaşık 8 yıl önce beyinde kitle nedeniyle ameliyat olduğu öğrenildi. Aile anamnezinde annesinin bir gözünde ileri görme kaybı olduğu ve böbrek kanseri nedeniyle hayatını kaybettiği öğrenildi. Hastanın beyin ameliyatının patoloji rapor sonucu incelendiğinde doku tanısının hemanjiyoblastom olduğu görüldü. Retinal hemanjiyoblastomların bilateral ve multipl olması ve serebral hemanjiyoblastom öyküsü nedeniyle VHL tanısı düşünülerek *VHL* gen dizi analizi istendi. Hastada, *VHL* geninde heterozigot p.R161X mutasyonu saptandı.

VHL tanısı alan hastanın diğer sistem muayeneleri ve görüntülemeleri yapıldı. Renal ultrasonografide (USG) sol böbrekte 13 mm boyutunda kortikal kist saptandı ve hasta 6 aylık periyotlarla USG yapılmak üzere nefroloji takibine alındı. Hastanın sol gözünde görme azlığı ve perifoveal bölgede retina içi kistik sıvı oluşturması nedeniyle sadece üst temporaldeki hemanjiyoblastom üzerine üçlü dondurma-çözme tekniği ile kriyoterapi uygulandı. Diğer lezyonlar muayene ve görüntüleme yöntemleri ile takip edildi. Kriyoterapi uygulandıktan sonra hastanın perifoveal bölgedeki retina içi sıvıda azalma gözlendi. Kriyoterapiden 4 ay sonra yapılan muayenede sol gözde görme keskinliği 0,4 olarak ölçüldü ve OKT'de perifoveal bölgede retina içi sıvının olmadığı gözlendi (Şekil 3). Hastanın aile bireyleri VHL yönünden değerlendirilmek üzere muayeneye çağrıldı. Kız kardeşinin yapılan göz muayenesinde sol gözünün 0,2 düzeyinde gördüğü saptandı ve makülada traksiyon ve ödeme neden olan optik sinir başı hemanjiyoblastomu belirlendi (Şekil 4). Aynı göz perifer temporal retinada 2,90x2,35 mm boyutunda bir hemanjiyoblastom daha görüldü. Sağ göz görmesi tam ve göz dibi muayenesi doğaldı. Hastanın diğer sistem muayeneleri ve görüntüleme testleri yapıldı. Karın USG'de pankreas ve böbrekte kistik lezyonlar saptandı ve kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme ile ileri tetkik önerildi. Hastanın 12 yaşında olan kız çocuğunun göz muayenesi yapıldı ve patoloji saptanmadı.

Bu bulgularla olgunun kız kardeşi ve kızından *VHL* gen dizi analizi planlandı. Heterozigot p.R161X mutasyonu her ikisinde de belirlendi. Hastanın kız kardeşinde optik sinir başında bulunan hemanjiyoblastom için intravitreal anti-vasküler endoteliyal büyüme faktörü inhibitörü kullanılması planlandı.



Şekil 1. Retinal hemanjiyoblastomlar (A) sol göz üst temoral (B) sol göz alt temporal (C) sağ göz perifer (D) optik koherens tomografide perifoveal bölgede retina içi kistik sıvı birikimi

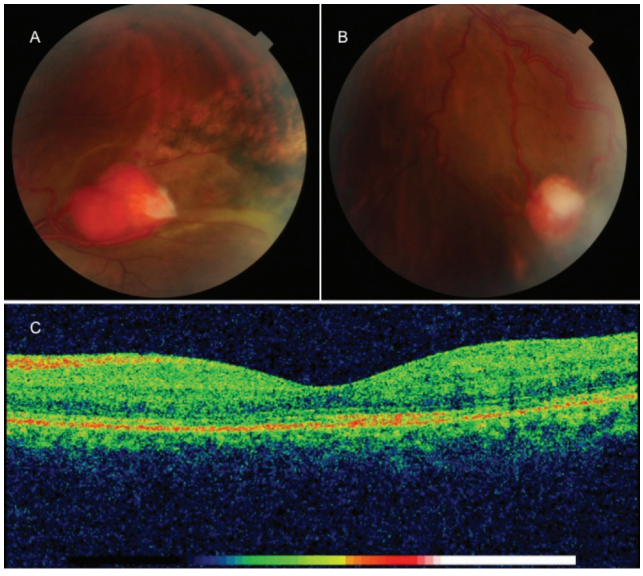


Şekil 2. Sol göz fundus floresein anjiyografisi görüntüleri (A) arter ve ven çaplarında genişleme ve üst temporal hemanjiyoblastom hiperfloresan görünümü (B) alt temporalde hemanjiyoblastom (C) maküla temporalinde ödem (D) geç fazda üst temporal hemanjiyoblastomun çevresinde artan floresein sızıntısı

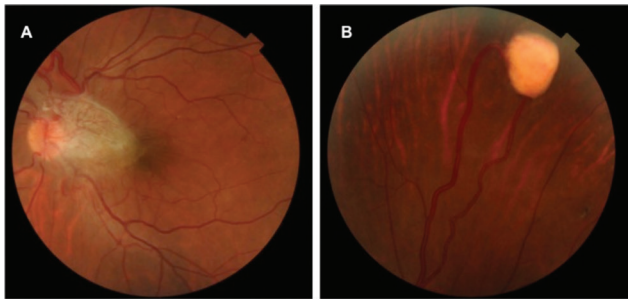
Ancak, bu esnada bu olgunun 6 haftalık gebe olduğu belirlendi. Bu tedavinin gebelikte kullanım açısından C kategorisinde olması ve literatürde mutlak faydası yönünde halen tartışmalar bulunması nedeniyle, hastanın tedavisiz izlemine karar verilerek, genetik danışma verildi, gebelik izlemi ve prenatal tanı planlandı. Tüm olgular, ilgili birimler tarafından gelişebilecek komplikasyonlar açısından izleme alındı.

Tartışma

VHL hastalığı, kromozom 3p25.3 üzerinde bulunan *VHL* genindeki heterozigot mutasyonlardan kaynaklanan nadir görülen, otozomal dominant bir tek gen hastalığıdır. VHL hastalığı insidansı yaklaşık 1/36000 canlı doğum olarak belirlenmiştir.[5] Olguların %72'sine *VHL* gen dizi analizi ile tanı konulabilirken, %28'inden büyük ekzonik veya tüm gen delesyon/duplikasyonları sorumludur.[6] Burada sunulan ailede belirlenen p.R161X mutasyonu, bir non-sense mutasyon olup, literatürde daha önce bildirilmiştir.[7] VHL hastalığı fenotipik



Şekil 3. Sol göz kriyoterapi sonrası hemanjiyoblastomların görüntüsü (A) üst temporal (B) alt temporal (C) optik koherans tomografide perifoveal retina içi kistik sıvının gerilemesi



Şekil 4. Hastanın kızkardeşinin sol göz (A) optik sinir başında hemanjiyoblastom (B) perifer temporal retinada hemanjiyoblastom

özelliklerine göre, feokromasitoma veya renal hücreli karsinom varlığı temelinde 4 fenotipik gruba ayrılabilir (tip 1, tip 2A, tip 2B ve tip 2C). Feokromasitoma riskinin eşlik etmediği grup tip 1 olarak adlandırılırken, diğer gruplarda feokromasitoma eşlik etmektedir. Olgumuz, klinik bulguları, öykü ve soygeçmişi düşünüldüğünde tip 1 grubuna uymaktadır. Genotip-fenotip ilişkisi için literatürde halen yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilse de, missens ve non-sens mutasyonların tip 1 VHL fenotipine yol açtığı belirtilmektedir.[8]

Retinal hemanjiyoblastomlar genellikle perifer temporal retinada yerleşmekle birlikte nadir olarak arka kutupta ve optik disk üzerinde de yerleşim gösterebilirler. Lezyonlar genellikle bilateral ve çok sayıdadır.[9] Ayırıcı tanıda Coat's hastalığı, retinal kavernöz hemanjiyom, retinal makroanevrizma ve vazoproliferatif tümör düşünülmelidir.[10]

Retinadaki hemanjiyoblastomlar yavaş gelişen, benign yapıda tümörlerdir. Fakat tedavi edilmediklerinde maküler ödem, eksüdatif ve traksiyonel retina dekolmanı, vitre içi kanama, neovasküler glokom gibi komplikasyonlara neden olabilirler.[11] Retinal hemanjiyoblastomların standart bir tedavi şekli yoktur. Hemanjiyoblastomun bulunduğu yere, büyüklüğüne ve oluşturduğu komplikasyona göre tedavi yöntemi değişmektedir. Lazer fotokoagülasyon, kriyoterapi, fotodinamik tedavi, transpupiller termoterapi, plak radyoterapi, eksternal ışın radyoterapi ve vitreoretinal cerrahi ablasyonu sağlamak için uygulanan tedavi seçenekleridir.[12,13,14] Son zamanlarda intravitreal antivasküler endoteliyal büyüme faktörü inhibitörleri hemanjiyoblastomun neden olduğu eksüdasyonu azaltmak için kullanılmaktadırlar.[15] Juxtapapiller hemanjiyoblastomlarda ve eksüdasyon ve subretinal sıvı oluşturmayan 500 mikrondan küçük olan periferal hemanjiyoblastomlarda tedavisiz yakın izlem önerilmektedir. Küçük tümörlerin tedavisinde daha çok lazer fotokoagülasyon kullanılırken çok periferde yerleşmiş 3 mm'den büyük tümörlerin tedavisinde daha sıklıkla kriyoterapi tercih edilmektedir.[12] Bizim olgumuzda da sol gözde perifoveal bölgede retina içi kistik sıvı oluşturan hemanjiyoblastom 4,5 mm'den büyük boyutlarda olduğu ve periferde yerleştiği için tedavide kriyoterapi tercih edilmiştir. Kriyoterapi tedavisiyle perifoveal retina içi kistik sıvıda gerileme gözlenmiş ve görme keskinliğinde artış sağlanmıştır. Özellikle periferde yerleşmiş tümörlerde erken tanı ve uygun tedavi görme kaybı riskini azaltmaktadır. Optik disk üzerinde ve çevresinde yerleşmiş tümörlerde ise başarı şansı daha düşüktür.[9]

Burada sunulan olguda VHL hastalığı tanısı gözdeki retinal hemanjiyoblastomların birden çok yerleşimli olması nedeniyle düşünülmüş ve genetik test ile doğrulanmıştır. Hastanın öyküsünde daha önce serebral hemanjiyoblastom nedeniyle opere olduğu, ancak olguda kapsayıcı bir ayırıcı tanı yapılarak VHL'nin etiyolojideki olası yerinin araştırılmadığı görülmüştür. Hastanın diğer aile bireyleri de bu genetik hastalık yönünden bilgilendirilmiş ve gerekli muayene ve testler yapılmıştır. Bu hastalarda, böbrek kanseri ve serebral hemanjiyoblastomlara bağlı hemorajiler genç yaşlarda mortalitenin en önemli nedenleri

olduğundan, hastaların sistemik yönden değerlendirilmeleri ve takip altına alınmaları çok önemlidir. Bizim hastamızda ve kız kardeşinde böbrekte kistler saptanmış ve takip altına alınmıştır. Hastalar tütün ve ürünlerini kullanmamaları ve kimyasal ve endüstriyel toksinlerden uzak durmaları yönünde uyarılmıştır. Böbrek ve pankreatik lezyonları nedeniyle temas sporlarından kaçınmaları önerilmiştir.

Göz hekimi olarak retinal hemanjiyoblastomları tanımak ve VHL ile ilişkili olup olmadığını tespit etmek, bu hastalar ve ailelerinde gelişebilecek yaşamı tehdit eden tümör ve komplikasyonların erken tanı ve tedavisini sağlamak için çok önemlidir.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Sevinç Şahin Atik, Filiz Afrashi, Aslı Ece Solmaz, Zafer Öztaş, Tahir Atik, Konsept: Sevinç Şahin Atik, Dizayn: Sevinç Şahin Atik, Veri Toplama veya İşleme: Sevinç Şahin Atik, Emine Deniz Eğrilmez, Zafer Öztaş, Analiz veya Yorumlama: Sevinç Şahin Atik, Seyda Uğurlu, Filiz Afrashi, Tahir Atik, Literatür Arama: Sevinç Şahin Atik, Yazan: Sevinç Şahin Atik.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Webster AR, Maher ER, Moore AT. Clinical characteristics of ocular angiomatosis in von Hippel-Lindau disease and correlation with germline mutation. Arch Ophthalmol. 1999;117:371-378.
2. Kreusel KM. Ophthalmological manifestations in VHL and NF 1: pathological and diagnostic implications. Fam Cancer. 2005;4:43-47.
3. Dollfus H, Massin P, Taupin P, Nemeth C, Amara S, Giraud S, Béroud C, Dureau P, Gaudric A, Landais P, Richard S. Retinal hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease: a clinical and molecular study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43:3067-3074.
4. Kwon T, Jeong IG, Pak S, You D, Song C, Hong JH, Ahn H, Kim CS. Renal tumor size is an independent prognostic factor for overall survival in von Hippel-Lindau disease. J Cancer Res Clin Oncol. 2014;140:1171-1177.
5. Maher ER, Iselius L, Yates JR, Littler M, Benjamin C, Harris R, Sampson J, Williams A, Ferguson-Smith MA, Morton N. Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. J Med Genet. 1991;28:443-447.
6. 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. 1998;12:417-423.
7. Crossey PA, Foster K, Richards FM, Phipps ME, Latif F, Tory K, Jones MH, Bentley E, Kumar R, Lerman MI. Molecular genetic investigations of the mechanism of tumourigenesis in von Hippel-Lindau disease: analysis of allele loss in VHL tumours. Hum Genet. 1994;93:53-58.
8. Stebbins CE, Kaelin WG Jr, Pavletich NP. Structure of the VHL-ElonginC-ElonginB complex: implications for VHL tumor suppressor function. Science. 1999;284:455-461.
9. Wang Y, Abu-Asab MS, Shen D, Zhuang Z, Chew EY, Chan CC. Upregulation of hypoxia-inducible factors and autophagy in von Hippel-Lindau-associated retinal hemangioblastoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014;252:1319-1327.
10. Shanmugam PM, Ramanjulu R. Vascular tumors of the choroid and retina. Indian J Ophthalmol. 2015;63:133-140.
11. Heimann H, Jmor F, Damato B. Imaging of retinal and choroidal vascular tumours. Eye (Lond). 2013;27:208-216.
12. Kim H, Yi JH, Kwon HJ, Lee CS, Lee SC. Therapeutic outcomes of retinal hemangioblastomas. Retina. 2014;34:2479-2486.
13. Teke MY, Cakar-Ozdal P, Sen E, Ozturk F. Von Hippel Lindau Hastaliğına bağlı retınal hemanjıoblastom: 14 yıllık izlem. Ret-Vit. 2011;19:64-67. http://retinavitreus.com//uploads/pdf/index.php?url=PDF_1173.pdf
14. Hondur A, Aydın B, Girelik G, Özdek Ş, Hasanreisoğlu B. Transpupillary Thermotherapy for Retinal Capillary Hemangiomas in Von Hippel-Lindau Disease. Ret-Vit. 2011;19:61-63.
15. Slim E, Antoun J, Kourie HR, Schakkal A, Cherfan G. Intravitreal bevacizumab for retinal capillary hemangioblastoma: A case series and literature review. Can J Ophthalmol 2014;49:450-457.