

Von Hippel-Lindau Hastalığının Sıradışı Oküler Prezantasyonu

The Unusual Ocular Presentation of Von Hippel-Lindau Disease

Zeynep ALKIN¹, Ziya KAPRAN², Tuğrul ALTAN¹, Yaprak Banu ÜNVER¹, Nur ACAR¹

Olgu Sunumu

Case Report

ÖZ

Von Hippel-Lindau (VHL) hastalığı kromozom 3p25 üzerinde bulunan VHL geninin mutasyonu sonucu oluşan; kalıtsal ve birçok sistemi etkileyen bir kanser sendromudur. Görülme sıklığı 1/30.000-50.000 arasında değişmektedir. VHL hastalarında en sık ölüm nedeni serebellar hemanjioblastomlardan kaynaklanan nörolojik komplikasyonlar veya metastatik renal hücreli karsinomlardır. Bu yazıda sadece iki taraflı görme kaybı şikayeti ile kliniğimize başvuran ve VHL hastalığı tanısı konulan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Von Hippel-Lindau hastalığı, retinal ve serebellar hemanjioblastom.

ABSTRACT

Von Hippel-Lindau (VHL) disease is an inherited multisystem cancer syndrome caused by mutations of the VHL gene on chromosome 3p25. The prevalence of disease ranges from 1/30.000-50.000. The neurological complications arising from cerebellar hemangioblastomas or metastatic renal cell carcinomas are the most common cause of death in VHL patients. The patient with VHL disease who just admitted with complaints of bilateral visual loss was presented in this paper.

Key Words: Von Hippel-Lindau disease, retina and cerebellar hemangioblastoma

Ret-Vit 2010;18:314-317

GİRİŞ

Von Hippel-Lindau hastalığı birden fazla sistemi ilgilendiren selim veya habis karakterli tümörler ve kistik lezyonlarla karakterize ailevi bir kanser sendromudur. Hastalık otozomal dominant geçiş gösterir.¹ Genellikle 20-40 yaş civarında görme azalması; bulantı, kusma, karın ağrısı gibi abdominal şikayetler veya nörolojik semptomlarla karşımıza çıkmaktadır.^{2,3} Klinik olarak en belirleyici lezyon olan retinal hemanjioblastomlar hastaların %50'sinde görülmektedir.⁴ Diğer lezyonlar; serebellar, spinal ve beyin sapı yerleşimli olabilen merkezi sinir sistemi (MSS) hemanjioblastomları, böbrek hücreli kanser, feokromasitoma ile böbrek, karaciğer ve epididim kistleridir.¹

Retinal kapiller hemanjioblastomlar yavaş büyüme gösterir ve selim yapıdadır. Tedavi edilmediklerinde eksüdatif ve traksiyonel etkiyle görme kaybına neden olabilirler. Bazen globun yapısal bütünlüğünün bozulması sonucunda gözün kaybına kadar gidebilen değişiklikler olabilir.⁵ Sistemik semptomlar ile görme azalması şikayetlerinin varlığında retinal hemanjioblastomların görülmesi tanı konmasını kolaylaştırmaktadır. Burada sadece ilerleyici görme kaybı bulunan ve arka segmentin fundoskopik ve anjiyografik olarak değerlendirilemediği atipik bir VHL olgusu sunulmuştur.

Geliş Tarihi : 16/10/2009

Kabul Tarihi : 24/12/2009

Received : October 16, 2009

Accepted : December 24, 2009

1- Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Göz Kliniği İstanbul, Uz. Dr.
2- Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Göz Kliniği İstanbul, Doç. Dr.

1- M.D., Beyoğlu Eye Research and Education Hospital Kuledibi İstanbul/TURKEY
ALKIN Z., zalkin@tmail.com
ALTAN T., tugrulaltan@gmail.com
ÜNVER Y.B., yaprakbanu@yahoo.com
ACAR N., nuracar@yahoo.com
2- M.D. Associate Professor, Beyoğlu Eye Research and Education Hospital Kuledibi İstanbul/TURKEY
KAPRAN Z., zkapan@gmail.com
Correspondence: M.D., Zeynep ALKIN
İbrahimçavuş Mahallesi Yayla Caddesi No:46 D.3 34104 Çapa İstanbul/TURKEY



Resim 1: Olgunun (A) sağ ve (B) sol göz ön segment görüntüleri.

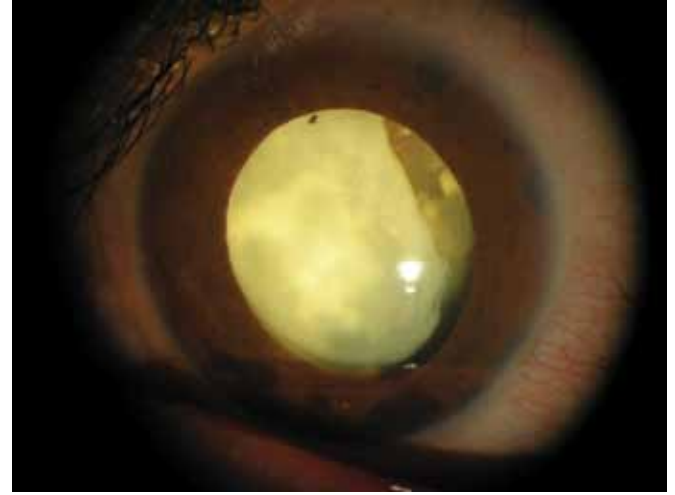
OLGU SUNUMU

Yirmi altı yaşında bayan hasta kliniğimize görme kaybı şikayeti ile başvurdu. Olgumuz 14 yıl önce az görmeye başladığını ve giderek görmesinin azaldığını ifade etmekteydi. Bu şikayetle birçok hastaneye başvurmuş ve 2 yıl önce farklı bir merkezde her iki gözüne lazer tedavisi uygulanmıştı. Herhangi bir sistemik yakınması yoktu.

Yapılan muayenede her iki gözde ışık hissinin olmadığı saptandı. Biyomikroskopik ön segment muayenesinde kısmen absorbe olmuş matür katarakt mevcuttu (Resim 1).

Göz içi basınçları sağda 26 mm Hg, solda 28 mm Hg idi. Kataraktın yoğun olması nedeniyle fundus görülemedi. Aksiyel uzunluk sağda 22 mm., solda 24 mm. olarak ölçüldü. B Mod ultrasonografide (USG) her iki gözde retina dekolmanı ile beraber vasküler kanallar ile uyumlu yer yer hipoekojen sahalar bulunduran, orta dereceli internal yansıması olan anjiomatöz lezyon ile uyumlu preretinal kitle saptandı (Resim 2).

Ultrasonografide saptanan lezyonların vasküler kaynaklı olduğunun doğrulanması ve MSS yerleşimli lezyonların da olabileceği düşünülerek orbital ve kranyal kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme yapıldı. Orbitanın kontrastlı manyetik rezonans görüntülemesinde her iki



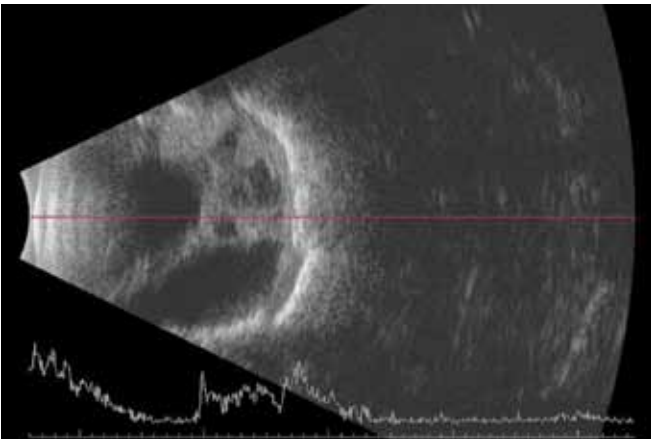
gözde retinadan vitreusa doğru uzanan 4-5 mm. çapında, kontrast tutulumu gösteren vasküler lezyon görüldü. Kranyal kontrastlı manyetik rezonans ile sol serebellar hemisferde yerleşim gösteren 1x1.5 cm.'lik vasküler kitlesel lezyon saptandı (Resim 3).

Oküler ve serebellar vasküler kitle saptanması üzerine Von Hippel-Lindau hastalığı olabileceği düşünülerek yapılan abdominopelvik kontrastlı bilgisayarlı tomografi sonucunda pankreas ve sağ böbrekte çok sayıda kistik lezyon görüldü. Ayrıca sol böbrekte 2x3 cm. boyutlarında böbrek hücreli karsinom ile uyumlu solid lezyon bulundu (Resim 4).

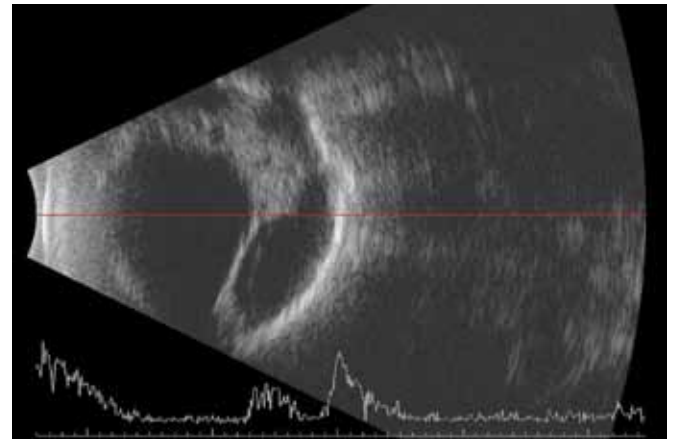
Olgunun anne, baba ve diğer üç kardeşi ile akrabalarında VHL hastalığı ile ilişkili olabilecek geçirilmiş oküler ya da sistemik hastalık öyküsü yoktu. Nöroloji ve dahiliye ile konsülte edilen olgu sistemik olarak takibe alındı.

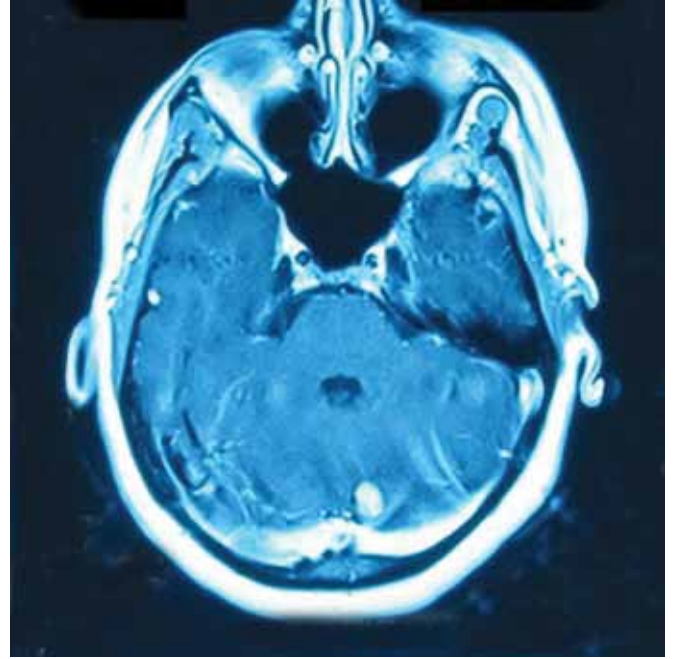
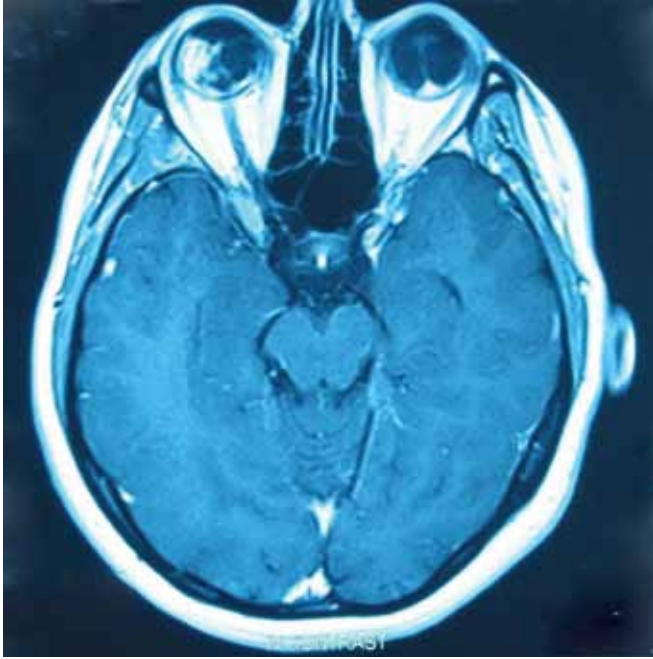
TARTIŞMA

Retinal hemanjioblastomlar Von Hippel-Lindau hastalığının en erken ve en sık ortaya çıkış şeklidir.⁶ Asemptomatik tümörler hayatın ilk birkaç yılında veya 80'li yaşlarda tespit edilebilirler.⁷



Resim 2: (A) Sağ ve (B) sol göz B mod ultrasonografi görüntüleri.





Resim 3: (A) Sağ gözde temporal kadranda, sol gözde jükstapapiller yerleşimli kontrast tutulumu gösteren retinal hemanjiom, (B) Sol hemisferde yer alan serebellar hemanjiom.

Von Hippel-Lindau aile hikayesi ve karakteristik lezyonların görülmesi ile tanısı klinik olarak konulan bir hastalıktır. Tanı kriterleri 1964 yılında Melmon ve Rosen tarafından tanımlanmıştır.⁸ Buna göre pozitif aile hikayesi varsa; sadece 1 tane hemanjioblastom (retina veya MSS) ya da iç organ lezyonlarından birinin olması gerekir. Eğer aile hikayesi yoksa; 2 veya daha fazla hemanjioblastom (retina veya MSS) ile beraber iç organ lezyonlarından biri bulunmalıdır.⁸

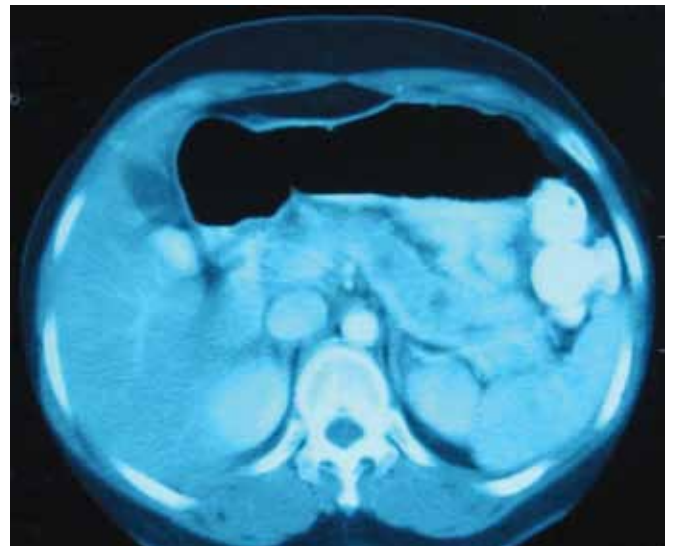
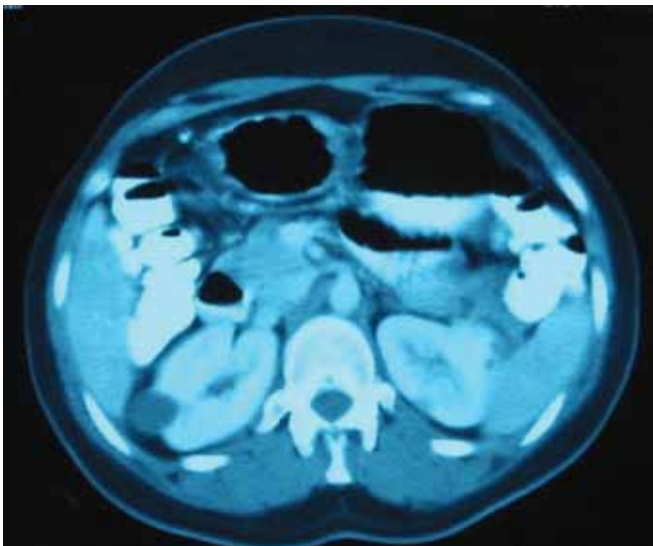
Retinal eksüdasyondan dolayı kapiller hemanjioblastomların görülmediği ilerlemiş olgularda kavernöz hemanjiom, salkımsı hemanjiom, Coat's hastalığı, retinal makroanevrizma, famiyal eksüdatif vitreoretinopati de ayırıcı tanıda düşünülmelidir.⁹

Olgumuzda B mod USG'de vasküler kitle görüntüsü saptandığından ayırıcı tanıda salkımsı hemanjiom ve

kavernöz hemanjiom gibi vasküler lezyonlar gözönüne alındı. Salkımsı hemanjiomlar konjenital retinal vasküler anomalilerdir ve anjiom benzeri kitle görüntüsü vermezler.⁶

Kavernöz hemanjiomlar genellikle sporadik olarak retina ve optik sinir başında yerleşim gösteren küme şeklinde vasküler dilatasyonlardan oluşur. Ailevi geçişli formunda intrakranyal ve cilt yerleşimli hemanjiomlar da görülür. Subretinal eksüdasyona ve dolayısıyla retina dekolmanına neden olmazlar ve nadiren vitreus içi hemorajiye neden olarak semptomatik hale gelirler.¹⁰

Olgumuzda aile hikayesi bulunmamasına karşın retina ve serebellumda hemanjioblastomların olması, pankreas ve kistleri ve böbrekte kist ile beraber solid tümörün görülmesi ile VHL hastalığı tanısı konulmuştur.



Resim 4: (A) Pankreas kistleri, (B) Sağ böbrekteki kistik lezyon ile sol böbrekteki solid tümör.

Bu hastalıktan etkilenen bireylerin %50'sinden fazlasında retinal hemanjioblastomlar görülür; bunların da yarısından fazlasında lezyonlar bilateral ve çok sayıdadır. Retinal hemanjioblastomlar periferik ya da jukstapapiller yerleşimli olabilir.^{7,11} Nadir olmakla beraber literatürde retrobulber optik sinir yerleşimli hemanjioblastomlar da bildirilmiştir.¹²

Retinal hemanjioblastomlar yavaş büyüyen, selim karakterli tümörler olmasına karşın tedavisiz bırakıldığında kistoid maküler ödem, subretinal eksüdasyon, eksüdatif veya traksiyonel retina dekolmanı ve vitreus hemorajisi gibi nedenlerle görme kaybı gelişebilir.¹³⁻¹⁵ Hatta ağırlı neovasküler glokom nedeniyle enükleasyon yapılan ya da fitizis bulbi gelişen vakalar da vardır.^{7,11}

Retinal hemanjioblastomların standart bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Tümörün büyüklüğü ve yerleşimine göre laser fotokoagülasyon, fotodinamik tedavi, radyoterapi, kriyoterapi veya cerrahi eksizyon uygulanabilir.¹⁶ Bir anti-VEGF antikoru olan bevacizumab ve VEGF reseptör antagonisti SU5416 ile yapılan çalışmalarda tümörün büyüklüğünün değişmemesine karşın; eksüdasyonun azalarak görmeyi arttırdığı olgular bildirilmektedir.^{17,18} İntravitreal olarak uygulanan VEGF-165 izoform inhibitörü Pegaptanib sodyumun görme ve lezyonların gerilemesi üzerine herhangi bir etkinliği gösterilememiştir.¹⁹

Ayrıca VHL olgularının sistemik kontrollerinin yapılması da önemlidir. Bu olgularda böbrek hücreli kanser ve MSS hemanjioblastomlarının komplikasyonları nedeniyle yaşam beklentisi 50 yaşın altındadır.⁴ Olgumuz daha önce birçok merkezde takip ve tedavi edilmesine karşın her iki gözde görme yeteneğini kaybetmiştir. Bazen VHL gibi hayatı tehdit edebilen sistemik hastalıklara ilk olarak göz doktoru tarafından tanı konmaktadır. Erken tanı ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ile hem görsel hem yaşamsal prognoz daha iyi olabilir.

Sonuç olarak VHL hastalığı klinikte çok sık karşılaşılan bir durum olmamasına karşın, bu tür atipik prezenstasyonları da olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Lonse RR, Glenn GM, Walther M, et al.: von Hippel-Lindau disease. *Lanset*. 2003;361:2059-2067.
2. Özen S, Rençber D, Kösem M, ve ark.: Von Hippel Lindau Hastalığı. *Tıp Araştırmaları Dergisi*. 2003;2:27-30.
3. Dalbayrak S, Kozluca O, Özaraç H, ve ark.: Von Hippel Lindau Hastalığı Bir Olgu Takdimi ve Literatür Taraması. *J Kartal TR*. 1996;3:610-612.
4. Chew EY.: Ocular manifestations of von Hippel Lindau disease: Clinical and genetic investigations. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2005;103:495-511.
5. Kreusel KM, Bechrakis NE, Krause L, et al.: Retinal angiomatosis in von Hippel-Lindau disease: a longitudinal ophthalmic study. *Ophthalmology*. 2006;113:1418-1424.
6. Singh AD, Shields CL, Shields JA.: Von Hippel-Lindau disease. *Surv Ophthalmol*. 2001;46:117-142.
7. Ridley M, Gree J, Johnson G.: Retinal angiomatosis: the ocular manifestations of von Hippel-Lindau disease. *Can J Ophthalmol*. 1986;21:276-283.
8. Melmon KL, Rosen SW. Lindau's disease. *Am J Med*. 1964;36:595-617.
9. Aumiller MS.: Juxtapapillary hemangioma: a case report and review of clinical features and management of von Hippel-Lindau disease. *Optometry*. 2005;76:442-449.
10. Hewick S, Lois N, Olson JA.: Circumferential Peripheral Retinal Cavernous Hemangioma. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:1557-1560.
11. Hardwing P, Robertson DM.: Von Hippel-Lindau disease: a familial, often lethal, multi-system phacomatosis. *Ophthalmology*. 1984;91:263-270.
12. Meyerle CB, Dahr SS, Wetjen NM, et al.: Clinical course of retrobulber hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Ophthalmology*. 2008;115:1382-1389.
13. 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.
14. McDonald HR, Schatz H, Johnson RN, et al.: Vitrectomy in eyes with peripheral retinal angiomas associated with tractional macular detachment. *Ophthalmology*. 1996;103:329-335.
15. Raja D, Benz MS, Murray TG, et al.: Salvage external beam radiotherapy retinal capillary hemangiomas secondary to von Hippel-Lindau disease: visual and anatomic outcomes. *Ophthalmology*. 2004;111:150-153.
16. Schlesinger T, Appukuttan B, Hwang T, et al.: Internal en bloc resection and genetic analysis of retinal capillary hemangioblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:1189-1193.
17. Aiello LP, George DJ, Cahil MT, et al.: Rapid and durable recovery of visual function in a patient with von Hippel-Lindau syndrome after systemic therapy with vascular endothelial growth factor receptor inhibitor SU5416. *Ophthalmology*. 2002;109:1745-1751.
18. von Buelow M, Pape S, Hoerauf H.: Systemic bevacizumab treatment of a juxtapapillary retinal hemangioma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85:114-116.
19. Dahr SS, Cusick M, Rodriguez-Coleman H, et al.: Intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy with pegaptanib for advanced von Hippel-Lindau disease of the retina. *Retina*. 2007;27:150-158.