

Suprasellar hemanjioblastomun eşlik ettiği von Hippel-Lindau hastalığı

Mesut Sivri, Seda Özbek, Mustafa Koplay, Alaaddin Nayman, Hasan Erdoğan

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Konya

von Hippel-Lindau hastalığı; retinal, spinal ve serebellar hemanjioblastom, renal hücreli karsinom, feokromositoma, pankreatik kist ve tümörler, endolenfatik kese tümörleri gibi benign ve malign tümörlerin gelişimi ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Epididimde ve broad ligamentte kistler ve papiller kistadenokarsinom oluşabilir. Radyolojik görüntüleme yöntemleri von Hippel-Lindau hastalığının tanısında, tedavisinde ve takibinde önemli bir yere sahiptir. Bu yazıda, multi-organ tutulumları olan 32 yaşındaki bir erkek hastada, von Hippel-Lindau hastalığının radyolojik bulgularını paylaşmak amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: von Hippel-Lindau hastalığı, hemanjioblastom, renal hücreli karsinom, manyetik rezonans görüntüleme

von Hippel-Lindau disease with supracerebellar hemangioblastoma

von Hippel-Lindau disease is a hereditary disorder characterized by development of benign and malignant tumours such as retinal, spinal, and cerebellar haemangioblastomas, renal cell carcinomas, pheochromocytomas, pancreatic cysts and tumors, endolymphatic sac tumors. Cysts and papiller cystadenocarcinoma of the broad ligament and epididymis may also occur. Radiologic imaging methods has an important role in the diagnosis, treatment and following of von Hippel-Lindau. In this case, we aimed to present the radiologic findings of von Hippel-Lindau disease's radiological features in a single patient 32- year-old man who had multi-organ involvements.

Keywords: von Hippel-Lindau disease, hemangioblastoma, renal cell carcinoma, magnetic resonance imaging

Giriş

von Hippel-Lindau (VHL) hastalığı otozomal dominant geçiş gösteren kalıtsal bir hastalık olup, birçok organda neoplazi gelişimi ile seyreden nadir bir durumdur (1-4). En sık 25-40 yaşlarında görülür ve cinsiyet ayrımı söz konusu değildir (2). İnsidansı 1/35 000-1/40 000 arasında değişkenlik göstermektedir. Ancak son yıllarda izole santaral sinir sistemi (SSS) hemanjioblastomu ve renal hücreli kanserlerin bu hastalık yönünden rutin olarak araştırılmaya başlanması ile birlikte sıklığının daha yüksek olduğu düşünülmektedir (3). Sorumlu gen (VHL geni) 3. kromozomun kısa kolunda (3p25-26) bulunan bir tümör baskılayıcı gendir (4). Hastalığın klinik bulguları arasında en sık olarak retinal, serebellar ve spinal hemanjioblastomlar görülmektedir. Suprasellar hemanjioblastom çok nadir olarak izlenmektedir. Ayrıca endolenfatik kese tümörü, renal kist ve renal hücreli kanser, feokromositoma, pankreas kisti veya nöroendokrin tümörleri, epididimde veya broad ligamentte papiller kistadenokarsinom VHL

Yazışma Adresi:

Mesut Sivri
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Konya

E-posta: drmesutsivri@gmail.com

olgularında görülebilmektedir (1,2,5-8). Bu vakada suprasellar hemanjioblastomun eşlik ettiği VHL hastalığı ve tanıda radyolojik görüntülemenin önemi tartışılmıştır.

Olgu

32 yaşında erkek hasta uzun süredir var olan baş ağrısı ve son bir aydır yeni oluşan görme bozukluğu şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Beyin bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde, suprasellar bölgede 16x12 mm ebadında, kıasma optikum sol yarısına bası oluşturan, iyi sınırlı lobüle konturlu hipodens lezyon saptandı. Lezyonun ayrıntılı değerlendirilmesi amacıyla çekilen beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) suprasellar alan sol yarısında düzgün sınırlı, lobüle konturlu, sellayla ilişkisi bulunmayan, kıasma optikum ve hipofiz bezine göre T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens, T2 ağırlıklı sekanslarda hafif hiperintens, intravenöz kontrast madde sonrası heterojen kontrast tutulumu gösteren kitle izlendi (Resim 1). Batına yönelik yapılan ultrasonografi (US) ve MRG incelemede her iki böbrekte solid komponentler ve septasyonlar içeren ve bu alanlarda kontrast tutulumu gözlenen multiple, komplike kistler izlendi (Resim 2). Ayrıca sol sürrenal bezde feokromositoma ile uyumlu hipervasküler solid lezyon mevcuttu. Pankreasta kuyruk lokalizasyonunda birkaç adet kist ve epididimde kistik lezyonlar saptandı (Re-

sim 2). Hasta beyindeki kitleye yönelik operasyon geçirdi ve patoloji sonucu hemanjioblastom olarak raporlandı. Bu bulgularla hastaya VHL hastalığı tanısı konuldu.

Tartışma

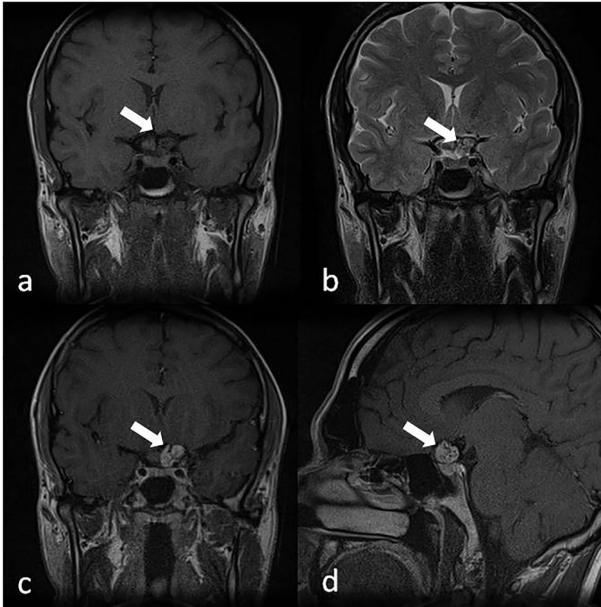
Alman bir oftalmatolog olan von Hippel 1911 yılında hastalığın anjiomatozis retina olduğunu ve bu hastalıkta primer retinal lezyonun hemanjioblastom olduğunu ortaya koymuştur (9). İsveç bir nörolog olan Lindau ise 1926 yılında retinal anjiom, serebellar hemanjiom ve hastalığın visseral komponentleri arasındaki beraberliğe dikkat çekmiştir (10).

VHL otozomal dominant (OD) kalıtım gösteren kompleks bir hastalıktır (1-4). Sorumlu gen (VHL) 3. kromozomun kısa kolundadır(3p25-26)(4). Gen 3 eksondan oluşmuştur ve bu gende 200'den fazla mutasyon belirlenmiştir (11). Sıklıkla gözler, merkezi sinir sistemi, böbrek ve böbrek üstü bezleri, pankreas, erkeklerde epididim, kadınlarda ise broad ligament etkilenir.

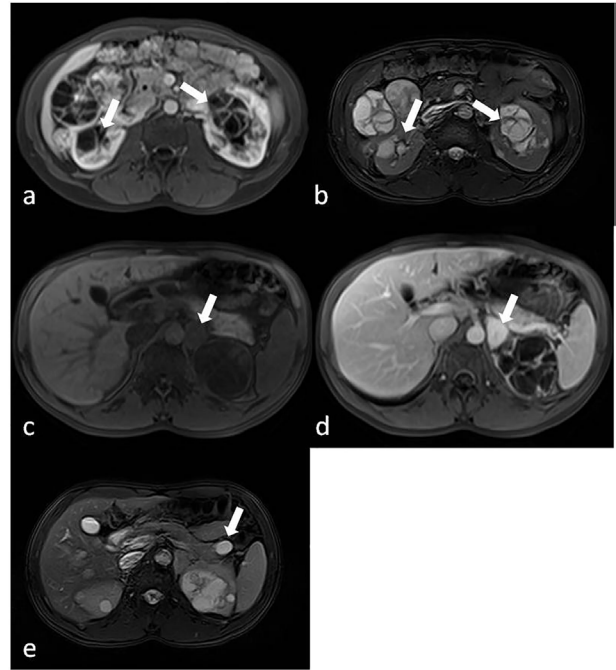
Sendromda göze ait belirtiler en erken tanı konulanlar arasındadır ve hastalık için tipiktir. Retinal anjiomlar doğumda bulunabilirler ancak küçük olmaları sebebiyle 2. ve 3. dekata kadar sıklıkla tanı almazlar. Lezyonla kapillerlerin fokal birleşmesiyle oluşur ve erken dönemde kırmızı renkte bir nokta olarak görülür ama zamanla büyüyerek 1 cm'den büyük yuvarlak kırmızımsı bir tümör halini alır. Etkilenen olguların yaklaşık yarısında bilateraldir. Lazer ile tedavisi yapılmadığı sürece tümör çevresinde oluşan eksüdasyon ve hemorajiler sonucu retina dekolmanı olu-

şur ve körlüğe neden olabilir (12-13). Tanıda erken evrede oftalmoskopi ve ultrasonografi (US) kullanılabilir. İleri evrede BT veya MRG'de heterojen opaklaşma şeklinde izlenebilir.

Merkezi sinir sistemi (MSS) bulguları, özellikle serebellar hemanjioblastom, sendromun en sık izlenen bileşenidir. Hemanjioblastomlar normalde tüm beyin tümörlerinin %2'den azını oluşturmaktadır. Serebellar hemanjioblastomların %5-30'u VHL ile izlenir (14). Ancak serebellar hemanjioblastom VHL'nin en sık izlenen bileşen olup sıklığı %63-72 arasında bildirilmiştir (2,3,8,14). Otopsi serilerinde bu oran % 80 lere kadar çıkmaktadır (11). Olguların %38-43'ünde birden fazla lezyon mevcuttur (2,3,8,14). Benign tümörler olup kitle etkisi yaparak semptom verirler (2,3,8,11,14). İlk semptom çoğunlukla baş ağrısıdır. Ayrıca baş dönmesi, kusma, yürüme bozuklukları, konuşma bozuklukları ve nistagmus görülebilir. Selim tümörler olmasına rağmen hastalarda en sık ölüm sebebidir. Çoğu kistik yapıdadır. %20 oranında solid olabilirler (11). Olguların yaklaşık %80'i serebellumda izlenirler. Daha az olarak sırasıyla medüller, spinal ve bizim olgumuzda da olduğu gibi supratentoryal tutulum mevcuttur (2,3,8,14). Tanıda en faydalı yöntem kontrastlı MRG' dir. T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens izlenen yaklaşık 0,5-2,5 cm çapında kistik lezyonlar olarak izlenir. Kontrast sonrası içerisindeki solid mural nodülde belirgin kontrastlanma izlenebilir (14).



Resim 1: a) Koronal T1A ve b) T2A hipofiz MRG kesitlerinde sol suprasellar sisternada heterojen kitle izlenmektedir (ok). IV kontrast madde sonrası c) koronal ve d) sagittal T1A kesitlerde kitle lezyonda diffüz heterojen kontrastlanma izlenmektedir (ok).



Resim 2: a) Kontrastlı T1A aksiyel, b) T2A aksiyel abdomen MRG kesitlerinde bilateral septalı renal kistler izlenmektedir (ok). c) Kontrastsız T1 A, d) kontrastlı T1 A aksiyel kesitler. Kontrast sonrasında sol sürrenal bezde diffüz kontrast tutulumu olan solid kitle izlenmektedir (ok) e) T2 A aksiyel kesitte ise pankreas kuyruğundaki kistik lezyon (ok) ve renal kistler izlenmektedir.

Renal lezyonlar benign kistler veya renal hücreli karsinomlardır (RCC). Olguların %60'ında görüldüğü bildirilmiştir (15,16). Böbrek kistleri sık görülmekle birlikte tanı kriteri olarak kullanılmaz ve genellikle asemptomatiklerdir (11). İki taraflı ve multiple olabilirler. Bu nedenle otozomal dominant (OD) polikistik böbrek hastalığı ile karışabilir (11). OD polikistik böbrek hastalığında ek bulgu olarak karaciğer kistleri daha sıktır. Pankreas kistleri nadirdir. Klinik olarak ağrı, üriner enfeksiyonlar ve hematüri vardır. MSS'de anevrizma gelişimi söz konusudur. VHL hastalığında ise çok sayıda klinik bulgu mevcut olup karaciğer kistleri nadir, pankreas kistleri sıktır. KC kisti olmadan pankreas kistleri varlığı VHL hastalığını akla getirmelidir. Ayrıca VHL'da MSS'de tümör gelişimi izlenir. Bu farklılıklarla ayırıcı tanı yapılabilir. VHL olgularında RCC gelişme riski %25-45 olup yüksektir (6,15,16). Daha genç yaşlarda ortaya çıkar, çok sayıda ve iki taraflı olabilir. Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Tanıda ultrasonografi ve kontrastlı BT tercih edilir. Renal fonksiyonu azalan hastalarda MRG alternatif yöntem olarak kullanılabilir.

Feokromositoma VHL olgularının %10-20'sinde izlenebilir. VHL feokromositoma varlığına göre tip 1 (çoğunlukla feokromositoma eşlik etmeyen) ve tip 2 (çoğunlukla feokromositoma gözlenen) olarak ikiye ayrılır. Tip 2 ise kendi içinde renal kanserin olmadığı tip 2A, renal kanserin birlikte görüldüğü tip 2B ve neredeyse sadece feokromositoma görülen tip 2C olarak alt gruplara ayrılır (3,17). Genellikle daha genç yaşlarda ortaya çıkarlar. Genellikle iki taraflı görülürler ve multipl olabilirler. %30 asemptomatik olabilir (17). Semptomları arasında tekrarlayan ve inatçı hipertansiyon, taşikardi, terleme, başağrısı bulunur. Tanı laboratuvar ve görüntüleme ile konur. Görüntüleme BT ve MRG kullanılır. Ayrıca ekstra-adrenal lezyonların görüntülemesi için MIBG sintigrafisi kullanılabilir (17). Renal anjiyografi ve cerrahi yapılacak hastalar hipertansif kriz riskini önlemek için feokromositoma yönünden taranmalıdır.

VHL hastalığında %35-70 hastada pankreasta kistler, kistadenomlar, kistadenokarsinomlar, hemanjioblastomlar, ve adacık hücreli tümörleri görülebilir. Genellikle asemptomatik ve tedavi gerektirmez. Rutin taramalarda bu tümörler post kontrast BT veya MRG ile görüntülenebilir. VHL hastalığının tanısının konulmasında destekleyici bulgudur (18).

Endolenfatik kese tümörü hemanjioblastomlara göre genellikle daha geç evrede ortaya çıkar (3,19). İşitme testinde %65 işitme kaybı mevcuttur ancak tümör genelde mikroskopik boyutlarda olduğu için radyolojik tekniklerle %2-11'i gösterilebilir (14). BT'de kemik erozyonu sonucu güve yeniği manzarası izlenebilir. MRG'de T1 ağırlıklı görüntülerde kistin yüksek protein içeriğine veya tümör içi kanamaya bağlı hiperintens alanlar içerebilir. T2 ağırlıklı görüntülerde heterojen hiperintens tümör izlenir (19).

Diğer nadir görülen visseral bulguları, epididim ve broad ligamentte kistadenomlar ve hepatik kistlerdir (6,8). Bu lezyonlar genellikle asemptomatiktir. Bulunmaları halinde tanıya destek sağlarlar. Ayrıca akciğerler, dalak, kemik, omentum ve mezokolonun kistik lezyonları literatürde bildirilmiştir (6).

Hastalığın tanı kriterleri Melmon ve Rosen tarafından 1964 yılında tanımlanmıştır (20). Aile hikâyesinde retinada ya da santral sinir sisteminde hemanjioblastom olan hastalarda, sadece bir hemanjiom veya bir visseral lezyon (böbrek tümörü, pankreas kisti veya tümörü, epididimde kistadenokarsinom, feokromositoma) varsa VHL tanısı için yeterlidir. Aile hikâyesi olmayan hastalarda ise, iki ya da daha fazla hemanjioblastom veya bir hemanjioblastom ve bir visseral lezyonun varlığı gerekmektedir. Ayrıca artık direkt mutasyon analizleri yapılabilmektedir (8).

Sonuç olarak, VHL hastalığı birçok organda neoplazi gelişimi ile seyreden kalıtsal bir hastalıktır. Hastalar ömür boyunca neoplazi gelişimi açısından taranmalı ve takip edilmelidir. Ayrıca aile taraması mutlaka yapılmalıdır. VHL hastalığı tanısında, beyin ve spinal kord lezyonlarını saptamak için kontrastlı MRG, abdominal lezyonlara yönelik US, BT ve MRG oldukça etkin yöntemlerdir. Tanı, tedavi ve takip aşamasında görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önemli bir yere sahiptir.

Kaynaklar

1. Maddock IR, Moran A, Maher ER, et al. A genetic register for von Hippel-Lindau disease. *J Med Genet* 1996;33:120-7.
2. 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.
3. Neumann HP, Wiestler OD. Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. *Lancet* 1991;337:1052-4.
4. Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993; 260:1317-20.
5. Maher ER, Kaelin WG Jr. von Hippel-Lindau disease. *Medicine* 1997;76:381-91.
6. Lonser RR, Glenn GM, Walthers M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003;361:2059-67.
7. Richard S, Campello C, Taillandier L, Parker F, Resche F. Haemangioblastoma of the central nervous system in von Hippel-Lindau disease. French VHL Study Group. *J Intern Med* 1998;243:547-53.
8. Koplay M, Kantarcı M. Von Hippel Lindau Hastalığı. *Türkiye Klinikleri Radiol-Special Topics* 2009;2:33-7.
9. Von Hippel E. Ueber eine sehr seltene Erkrankung der Netzhaut. *Albrecht von Graefes Arch Ophthal* 1904;59:83-106.
10. Lindau A. Studien über kleinhirncysten. Bau, pathogenese und beziehungen zur angiomatosis retinae. *Acta Pathol Microbiol Scand*

Suppl 1926;1:1-128.

11. Nelson JB, Oyasu R, Dalton DP. The clinical and pathological manifestations of renal tumors in von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 1994;152:2221-6.
12. Grossniklaus HE, Thomas JW, Vigneswaran N, Jarrett WH, 3rd. Retinal hemangioblastoma. A histologic, immunohistochemical, and ultrastructural evaluation. *Ophthalmology* 1992;99:140-5.
13. Dollfus H, Massin P, Taupin P, et al. Retinal hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease: a clinical and molecular study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3067-74.
14. Bölükbaşı N, Örs F, Uğurel Ş, Taşar M, Somuncu İ. Von Hippel-Lindau sendromunda izlenen kranyospinal tutulumun radyolojik değerlendirmesi: Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2001; 7:439-45.
15. Poston CD, Jaffe GS, Lubensky IA, et al. Characterization of the renal pathology of a familial form of renal cell carcinoma associated with von Hippel-Lindau disease: clinical and molecular genetic implications. *J Urol* 1995;153:22-6.
16. 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.
17. Walther MM, Reiter R, Keiser HR, et al. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *J Urol* 1999;162:659-64.
18. Neumann HP, Dinkel E, Brambs H, et al. Pancreatic lesions in the von Hippel-Lindau syndrome. *Gastroenterology* 1991;101: 465-71.
19. Mukherji SK, Albernaz VS, Lo WW, et al. Papillary endolymphatic sac tumors: CT, MR imaging, and angiographic findings in 20 patients. *Radiology* 1997;202:801-8.
20. Melmon KL, Rosen SW. Lindau disease: review of the literature and study of a large kindred. *Am J Med.* 1964;36:595-17.