

VON HIPPEL-LINDAU HASTALIĞI

VON HIPPEL-LINDAU DISEASE

UZUN H., KALKAN M., DEMİRKESEN O., KURAL A.R., YALÇIN V.
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: Von Hippel-Lindau disease is an inherited autosomal dominant disease characterized by the development of benign and malignant tumors in different organs including renal cell carcinoma. Urologic lesions may be the initial presentation of VHL giving the urologist a unique opportunist to diagnose the disease early and treat affected patients or their family members. We presented our experience of 3 cases with VHL disease.

Material and Methods: We analyzed 3 VHL patients diagnosed between November 1994 and March 2002, retrospectively. We recorded age, sex, symptoms and history of patients. Laboratory and radiological findings and postoperative pathologic examinations are also re-evaluated. We recorded and investigated the findings specific to VHL disease both seen in patients and their family members.

Results: 2 female, 1 male patient was followed 32, 3 months (24-39) and mean patient age was 44 years (41-47). Renal cell carcinomas were multiple and multiple cysts lined with atypical epithelium accompanied to these tumors. Pancreatic cystic disease was observed in all patients and epididymal cystadenoma was found in the male patient. Tumors specific to VHL disease were detected in their families. One female patient died after 24 months of follow up because of cerebral metastasis.

Conclusion: Detecting a finding of VHL disease early has an impact on the life of the patient and family members. On account of this the clinicians will be able to prevent deaths due to cerebellar hemorragia and metastasis of malign tumors. Diagnosing a renal cell carcinoma seen in a young patient must let the clinician be suspicious of VHL disease.

Key Words: Von Hippel-Lindau, Nephron Sparing Surgery

ÖZET

Von Hippel-Lindau hastalığı böbrek hücreli karsinom gibi değişik organların benin ve malin tümör gelişimi ile karakterize otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. 3. kromozomun kısa kolunda (3p25-26) yerleşimli VHL geninde meydana gelen mutasyonlar hastalığın gelişiminden sorumludur. Ürolojik lezyonlar ilk bulgu olabileceğinden, renal lezyonlarla karşılaşıldığında hastaya ve ailesinde etkilenen bireylere erken tanı ve tedavi mümkün olabilir. Bu çalışmada kliniğimize başvuran ve VHL hastalığı bulunan 3 olguda elde edilen deneyimlerimiz tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Von Hippel-Lindau, nefron koruyucu cerrahi

GİRİŞ

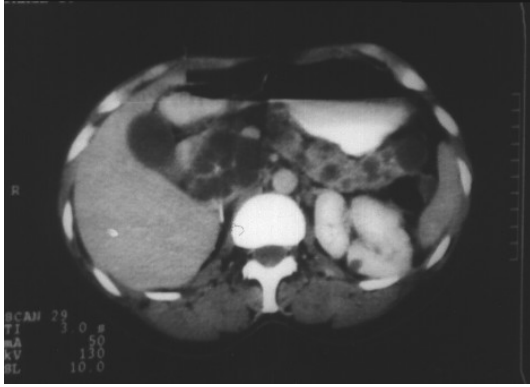
Von Hippel-Lindau (VHL) hastalığı, yüksek penetranslı, otozomal dominant geçişli, retinal anjiyom, serebellar veya spinal hemangioblastom, bazen bilateral olabilen feokromasitoma, endolenfatik kese tümörleri, renal kist ve böbrek hücreli karsinom (RCC), pankreatik kistik hastalık, pankreas adacık hücre tümörleri, pankreas adenokarsinomu, epididim kistadenomu ile karakterize bir sendromdur¹. VHL geni 3. kromozomun kısa kolunda (3p25-26) yerleşimli bir tümör süpresör gendir². Bu genin delesyonu VHL hastalığına yol açmaktadır. Retinal anjiyomlar körlüğe kadar varabilecek komplikasyonlara neden olabilir. Tanı konulmamış hastalar serebral hemoraji nedeniyle ani ölümlerle kaybedilebile-

ceği gibi tanı konulduğunda ilerlemiş böbrek ve pankreas tümörleriyle karşılaşılabilir. VHL hastalığının 36,000'de bir görüldüğünden ülkemizde de birkaç yüz ailenin bu hastalıkla karşı karşıya olduğu tahmin edilebilir³. RCC %28-45 oranında tabloya eşlik etmektedir ve ortalama 39 yaşında görülmektedir⁴. Tümörler histolojik olarak konvansiyonel hücre tipindedir ve genellikle multifokal ve bilateralidir. Etkilenen bireylerin tümünde 65 yaşına kadar hastalığın belirtilerinden bir veya birkaçı ortaya çıkar⁵.

Bu çalışma kliniğimizde böbrek tümörü nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan ve VHL hastalığı tanısı konan 3 olguyu içermektedir.

Dergiye Geliş Tarihi: 01.07.2002

Yayına Kabul Tarihi: 02.01.2003



Resim 1.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kasım 1994 ile Mart 2002 tarihleri arasında kliniğimizde RCC nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan 134 hastanın dosya bilgileri retrospektif incelendi. VHL tanısı konan 3 (%2,2) hastanın operasyon öncesi ve sonrası bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, semptom ve bulguları, ailede VHL hastalığına özgü bulguların varlığı, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları, uygulanan tedavi, ameliyat sonrası patolojik inceleme sonucu, kontrol muayenesi ve sürvileri kaydedildi. Hastalara abdominopelvik, serebellar ve spinal bilgisayarlı tomografi, 24 saatlik idrarda metanefrin, vanil mandelik asit ve katekolamin düzeyleri ve oftalmoskopik muayenelerinin yapıldığı görüldü.

SONUÇLAR

Hastalar ortalama 32,3 ay (24-39) izlendi. Hastaların ortalama yaşı 44,3 (41-47) olup cinsiyetleri 2 kadın, 1 erkekti. İki hastada lomber ağrı, birinde ek olarak makroskobik hematüri mevcutken diğerinde herhangi bir semptom olmayıp rastlantısal tanı konuldu. Fizik muayenelerinde bir hastanın sol lomber bölgesinde ve erkek hastanın sağ epididiminde kitle palpe edildi. Her üç hastada RCC'ye eşlik eden pankreatik kistik hastalık ve birinde ek olarak epididim kistadenomu mevcuttu. Her üç hastanın aile anamnezinde VHL hastalığını destekleyen tümöral oluşumların olduğu gözlemlendi. Üç hastanın tanı anındaki özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların 24 saatlik idrarında vanil mandelik asit düzeyleri, serebellar ve spinal bilgisayarlı tomografileri ve oftalmoskopik muayenelerinde patoloji saptanmadı. Üç hastada da hastalığa öz-

gü olarak tümörler multipl sayıda ve yüzeyleri atipik epitelle döşeli çok sayıda kiste eşlik etmekteydi. Hastaların birinde tanı anında bilateral böbrek tümörü mevcut iken diğerlerinde tümör tek taraflıydı ve tek taraflı tümörü olan hastaların birinin parsiyel nefrektomi sonrası 1. yıl kontrolünde diğer böbreğinde tümör saptandı. Tümörlerin boyutları 2.5 ile 13 cm arasında değişmekteydi. On üç cm'lik tümörü olan olgu 24 aylık takip sonucunda serebral metastaz nedeniyle kaybedildi. Diğer iki hastada 37 ay takip sonucunda metastaz saptanmamış olup halen hayattadırlar. Hastaların RCC'ye ait patolojik inceleme sonuçları ve uygulanan tedavileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Ailesel RCC'lerin 4 farklı formu bulunmaktadır. Bunlar; hereditör nonpapiller RCC, VHL hastalığı, hereditör papiller RCC ve hereditör renal onkositomadır^{1,6,7}. Bunlar arasında VHL hastalığı önemli bir yer tutmaktadır. Bu hastalıkta görülen RCC'nin sporadik olanlara göre bazı farklılıkları bulunmakta olup en önemlileri daha genç yaşta ortaya çıkması, sıklıkla multipl sayıda ve bilateral olması ve yüzeyi atipik epitelle kaplı çok sayıda kistin eşlik etmesidir⁸. Bu çalışmada da hastalar genç yaşta ve üçünde tümörler multipl sayıda, ikisinde ise bilateral idi. Her 3 hastanın tümör patolojilerinin incelenmesinde multipl sayıdaki tümörlere atipik epitelle döşeli çok sayıda kist eşlik etmekteydi. VHL hastalığında %46 oranında bildirilen pankreatik kistik hastalık üç hastada da mevcuttu¹. Feokromasitoma hastaların %18'de görülürken bu çalışmada yalnızca bir hastanın aile anamnezinde vardı¹. VHL hastalığı bulgularından biri olan epididim kistadenomu erkek hastamızda mevcuttu. Serebellar, spinal ve retinadaki anjiyomlar %60 oranında görülmesine rağmen hastalarımızın hiçbirinde saptanmadı ancak iki hastanın aile anamnezinde bulunmaktaydı¹.

Bahsedilen bulgulardan herhangi biri klinisyen tarafından saptandığında VHL hastalığının düşünülmesi son derece önemlidir. Hastalığın multisistem tutulum göstermesi, hastalarda ve ailelerinde diğer bulguların araştırılıp erken tanı ve tedavisini mümkün kılacaktır. Özellikle serebellar hemanjioblastomaların kanamalarından kaynaklanabilecek erken ölümler bu sayede önle-

nebilecektir. Batı ülkelerinde bu hastaların daha iyi bir yaşama sahip olabilmeleri için ilgili bilim dalı hekimlerinden oluşan gruplar oluşturulmuştur⁹. İdeali; ülkemizde de bu olguların belli merkezlerde toplanıp uzman klinisyenler tarafından takip ve tedavilerinin yapılmasıdır.

Tanı, klinik düzeyde konulmakta olup bunun için aile hikayesi olmayan bir hastada retinal yada serebellar hemanjioblastomalardan en az ikisinin varlığı veya tek bir hemanjioblastomanın yanında bir viseral organ tümörünün bulunmasıdır. Yada aile hikayesi varlığında tek bir retinal veya serebellar lezyonun yada RCC'nin veya feokromasitomanın bulunmasıdır¹⁰. Genetik düzeyde tanı için VHL genindeki değişik mutasyonları saptayacak yeterli duyarlılığa sahip bir yöntem bulunmayışı aile bireyleri için tarama testi geliştirilmesini engellemektedir. Bu hastalıkta görülen VHL gen anomalilerinin sporadik konvansiyonel hücreli böbrek tümöründe de görülmesi, hastalığın genetiği üzerinde yapılacak çalışmalara

rın sporadik konvansiyonel hücreli böbrek kanserinin de genetik zeminin ortaya çıkarılmasına ve ileride gen terapilerinin geliştirilmesine katkısı olacaktır¹⁰.

VHL hastalığında böbrek tümörünün tedavisi bütün solid ve kistik lezyonların çıkarılmasıdır. Hastalık nispeten genç yaşta görüldüğünden, takiplerde yeni tümörlerin görülme olasılığı yüksek olsa da erken yaşta diyaliz yada transplantasyon adayı haline gelmemeleri için seçilmiş hastalarda olabildiğince böbrek parankimi korunmaya çalışılmalıdır. Nefron koruyucu cerrahinin renal fonksiyonu korumadaki rolünün araştırıldığı bir çalışmada tümörlerin %92'si başlangıçta uygun evrede bulunmuş. 5 ve 10 yıllık hastalığa özgü sürvi %100 ve %81 olarak tespit edilmiş. Ancak 68 aylık takibin sonucunda hastaların %51'nde lokal rekürrens görülmüş. Bu oran nefron koruyucu cerrahi yapılan hastalarda yakın takibin önemini göstermektedir¹¹.

Olgu	Yaş ve cinsiyet	Semptom Bulgu	Soy anamnezi	Sistemik bulgular
NK	45 ♀	Sol lomber ağrı	*	Pankreatik kistik hastalık
YK	41 ♂	Sol lomber ağrı Makroskopik hematüri	**	Pankreatik kistik hastalık Epididim kistadenomu
DG	47 ♀	İnsidental	***	Pankreatik kistik hastalık

Tablo 1. Hastaların yaş, semptom, sistemik bulgular ve soy anamnezi dağılımı (*Erkek kardeşinde beyin tümörü, kız kardeşinde ve erkek kardeşinin kızında göz ve beyin tümörü, ** Erkek kardeşinde renal hücreli karsinom, *** Kız kardeşinde beyin tümörü, erkek kardeşinde serebral metastazlı sürrenal tümörü)

Olgu	Taraf	Patoloji				Tedavi
		Tümör boyutu (mm)	Hücre Tipi	Grade	Evre	
NK	Sağ	60 ve 2	Konvansiyonel	2	1	Radikal Nefrektomi
	Sol	25	Konvansiyonel	2	1	Parsiyel Nefrektomi
YK	Sol	130 ve 12	Konvansiyonel	3	2	Bilateral Radikal Nefrektomi
	Sağ	110	Konvansiyonel	2	2	
DG	Sol	125	Konvansiyonel	3	2	Radikal Nefrektomi

Tablo 2: Tümörlerin histopatolojik sonuçları ve uygulanan tedavileri

Test	Cambridge	Hawaii
Üriner katekolamin	Her yıl	En az yılda bir kez veya kan basıncı yükselince
Oftalmoskopi	5 yaştan sonra her yıl	6 yaştan sonra her yıl
Fluorescein angiyskopi	10 yaştan sonra her yıl	Rutin değil
Beyin ve omurilik kontrastlı MR	Orta yaştan sonra her 3 yılda bir, 50 yaştan sonra 5 yılda bir	20 yaştan itibaren her dekadada en az bir kez
Abdominal BT veya USG	Orta yaştan sonra USG her yıl, BT ise her 3 yılda bir	15-20 yaştan itibaren her yıl USG

Tablo 3: Hastaları takipte önerilen takip protokolleri

Hastalık; multisistem ve genetik geçişli bir hastalık olduğundan mutlaka aile taraması yapılmalı ve hastalar ömür boyu takip altına alınmalıdır. Bunun için iki ayrı grup takip programı oluşturmuştur (Tablo 3)¹². Hastalığın belirli bulguları erken yaşta ortaya çıktığından VHL hastalığı bulguları gösteren bir hastaya tanıyı koyabilmek, ailesinden birçok hastanın yaşam süresini ve kalitesini artmasına yol açacağından böbrek tümörü ile karşılaştığımızda, özellikle hasta genç yaşta ve tümör multipl sayıda ise anamnezinde mutlaka VHL hastalığı sorgulanmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- **Glenn G, Choyke P, Zbar B, et al:** Problems in urologic surgery: Benign and malignant tumors of the kidney; in Anderson E.E., (ed): Von Hippel-Lindau Disease: Clinical Review And Molecular Genetics 312-330, 1990
- 2- **Latif F, Tory K, Gnarr J, et al:** Identification of the Von Hippel Lindau disease tumor suppressor gene. Science, 260:1317-1320, 1993
- 3- **Linehan WM, Lerman MI, Zbar B, et al:** Identification of the Von Hippel-Lindau gene. Its role in renal cancer. JAMA 273:564-570, 1995
- 4- **Lamiell JM, Salazar FG, Hsia YE:** Von Hippel Lindau disease affecting 43 members of a single kindred. Medicine, 68:29, 1989
- 5- **Maher ER, Iselius L, Yates JR, et al:** Von Hippel-Lindau Disease: A genetic study. J Med Genet, 28: 443-447, 1991
- 6- **Zbar B, Glenn G, Junker K, et al:** Hereditary papillary renal cell carcinoma: Clinical studies in 10 families. J Urol, 153: 907-912, 1995
- 7- **Weirich G, Glenn G, Junker K, et al:** Familial renal oncocytoma: Clinicopathological study of 5 families. J Urol, 160: 335-340, 1998
- 8- **Uzzo GR, Novick CA:** Von Hippel-Lindau Disease: Clinical And Molecular Considerations For The Urologist. AUA Update Series, 138-143, 1999
- 9- **Zbar B, Kaelin W, Maher E, et al:** Third International Meeting on Von Hippel-Lindau Disease. Cancer Research, 59: 2251-2253, 1999
- 10- **Hosoe S, Brauch H, Latif F, et al:** Localization of the von Hippel-Lindau disease gene to a small region of chromosome 3. Genomics, 8:634-640, 1990
- 11- **Maher ER, Kaelin WG:** Von Hippel-Lindau Disease. Medicine, 76: 381-391, 1997
- 12- **Choyke PL, Glenn GM, Walther OD, et al:** Clustering of features of Von Hippel-Lindau disease genetic, clinical, and imaging features. Radiology, 194: 629-642, 1995