مقاله گزارش مورد

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره یازدهم، شمارهٔ ۴، مهر – آبان ۱۳۸۸، صفحه ۸۰-۷۵

# گزارش یک مورد فون هیپل – لیندو

**حمید شافی*[۱]، مهرداد رفعتی رحیم زاده[۲]، بهرام عطایی[۳]، ارسلان علی رمجی[۴]، علیرضا فیروزجائی[۵]، بابک جاهد[۶]**

۱- دانشیار گروه جراحی و عضو مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروی دانشگاه علوم پزشکی بابل
۲- عضو هیأت علمی گروه پرستاری دانشگاه علوم پزشکی بابل
۳- استادیار گروه جراحی مغز و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی بابل
۴- استادیار گروه جراحی دانشگاه علوم پزشکی بابل
۵- استادیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل
۶- دستیار پاتولوژی

**دریافت: ۸۸/۱/۱۵ ، اصلاح: ۸۸/۲/۲۳، پذیرش: ۸۸/۴/۲۴**

## خلاصه

**سابقه و هدف:** سندورم فون هیپل- لیندو نادر و با وضعیت اتوزومال غالب می باشد که تظاهرات آن شامل همانژیوبلاستومای مخچه و نخاع، آنژیومای شبکیه، آدنوکارسینومای شفاف کلیوی، کیستهای پانکراس، کلیه و اپیدیدیم، سیس آدنومای اپیدیدیمال، فئوکروموسیتوم و تومورهای ساک اندولمفاتیک است. هدف از این گزارش، معرفی یک مورد سندروم فون هیپل- لیندو که چندین ارگان بیمار را درگیر کرده، می باشد.

**گزارش مورد:** بیمار مرد ۲۸ ساله ای می باشد که از ۹ سال قبل بعلت کیست اپیدیدیم بزرگ سمت راست تحت جراحی قرار گرفت و حدود ۷ سال قبل بعلت سردرد، عدم تعادل و سرگیجه بستری شد. بعد از بررسی و تشخیص توسط MRI، همانژیوم بلاستوما مخچه تشخیص داده شد، ۳ سال قبل نیز به علت اختلال در راه رفتن که علت آن همانژیوبلاستومای نخاع در مهره های دوم و سوم کمری بوده است، تحت درمان جراحی و سپس رادیاسیون قرار گرفت. همچنین، او از نابینایی چشم راست بعلت آنژیوم شبکیه رنج می برد. جهت بررسی ادراری تناسلی جراح مغز و اعصاب بیمار را به مرکز اورولوژی ارجاع داد که در حین بررسی توموری در کلیه راست کشف و تحت رادیکال نفروکتومی سمت راست قرار گرفت که نفرپاتولوژی کارسینومای سلول کلیوی راست را گزارش کرد. بیمار به علت ناباروری مراجعه نموده و تحت بیوپسی تشخیصی قرار گرفت و به علت اینکه بافت شناسی سلولهای نابالغ را گزارش کرده، متاسفانه نمی تواند کاندید میکرواینجکشن باشد.

**نتیجه گیری:** با توجه به مورد گزارش شده که سندرم فون هیپل لیندو چندین ارگان را درگیر نموده، هماهنگی تخصصهای مختلف در مراقبتهای پزشکی و تعیین هویت هر چه زودتر تومور و دقت بیشتر در نظارت بعد از جراحی به دلیل خصوصیات چند گانه تومور ضروری بنظر می رسد.

**واژه های کلیدی:** ***سندرم فون هیپل لیندو، اتوزومال غالب، چند سیستمی، تظاهرات بالینی مختلف.***

## مقدمه

سندرم فون هیپل – لیندو، بیماری نادری است که شیوع آن ۳-۲ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر بر آورد شده است، که در نتیجه نقصان سرکوب ژن تومورال در کروموزوم 3p25-p26 است (۲و۱). سندرم هیپل لیندو یک اختلال اتوزومال غالب چند سیستمی می باشد که به صورت تومورهای خوش خیم و بدخیم توسعه می یابد (۳). در اعضای خانواده این بیماران با چنین تشخیصی، نیاز به غربالگری و تعیین ژن حامل و خطر توسعه تومورهای مختلف مطرح می شود (۴). با آگاهی از تاریخچه و غربالگری بیماران و مواجهه شدن با بیمارانیکه بیش از یک همانژیوبلاستوما سیستم اعصاب مرکزی و یا یک همانژیوبلاستوما با تظاهرات احشایی و یا با تظاهرات یک بیماری یاد شده و یک تاریخچه خانوادگی دارند قابل شناسایی خواهند بود (۵و۳). در این بیماران خطر توسعه آنژیوما ریتین، همانژیوبلاستومای سیستم اعصاب مرکزی، تومورهای حفره ای ایندولمفاتیک، کارسینومای سلولهای شفاف کلیوی، فئوکروموسیتوما، تومورهای نئوایندوکرین

* مسئول مقاله:
آدرس: بابل- بیمارستان شهید بهشتی- گروه اورولوژی
e-mail:hamidshafi@yahoo.com

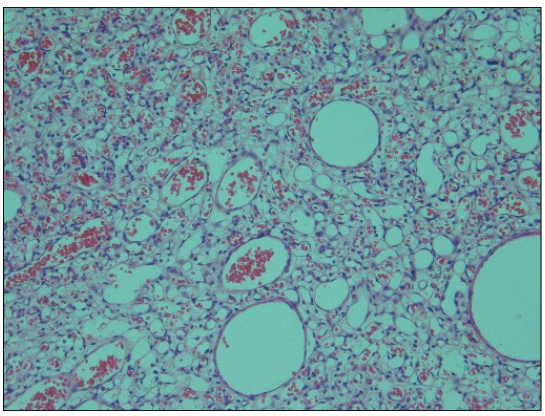
[ DOR: 20.1001.1.15614107.1388.11.4.12.3 ]

پانکراس، کیست آدنومای اپیدیدیم در آقایان و کیست آدنوما بروی لیگامان پهن در خانمها وجود دارد (۷و۶). این مورد بدلیل نادر بودن سندرم فون هیپل لیندو و تظاهرات در ارگانهای مختلف که به دلیل غربالگری زود هنگام امکان کاهش عوارض جدی در آینده را در بر داشته، به علاوه هماهنگیهای لازم در تخصصهای مختلف در امر مراقبت و نظارت، معرفی می گردد.

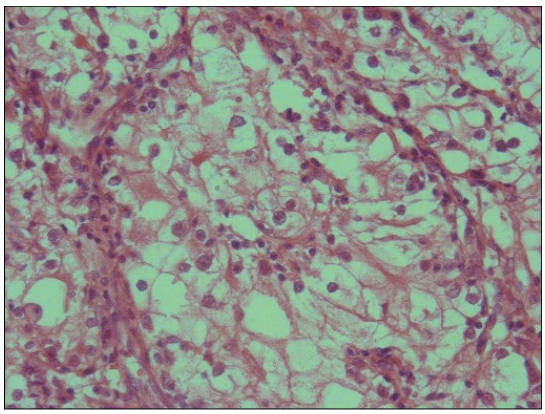
## گزارش مورد

بیمار، مرد ۲۸ ساله ای است که ۹ سال قبل به دلیل کیست اپیدیدیم (epididymis cyst) راست مراجعه و بعلت بزرگی آن تحت جراحی قرار گرفت. حدود ۷ سل قبل نیز بعلت سر درد، عدم تعادل و سرگیجه، بعد از بررسیهای اولیه و انجام MRI، بعلت همانژیوبلاستومای مخچه (cerebellar hemangioblastoma) در یکی از مراکز درمانی تهران تحت جراحی و متعاقب آن رادیاسیون انجام گرفت. ۵ سال قبل به علت آنژیوم ریتین (Retinal angioma) دچار کوری چشم راست شد ولی مشکلی در چشم چپ وجود ندارد. ۳ سال قبل به علت اختلالات حرکتی به بیمارستان شهید بهشتی بابل مراجعه و بعد از معاینات مقدماتی و MRI، بعلت وجود توده در مهره های دوم و سوم کمری توسط متخصص مغز و اعصاب تحت جراحی قرار گرفت که نتیجه پاتولوژی، همانژیوبلاستومای نخاع کمری را تایید می کنند (شکل ۱). جهت بررسی های بیشتر به واحد ارولوژی ارجاع داده شد، که بصورت تصادفی تومور در ناف کلیه در سمت راست کشف گردید و بیمار کاندید پارشیال نفروکتومی سمت راست و تومور شد ولی به علت اشکال تکنیکال تحت رادیکال نفروکتومی سمت راست قرار گرفت و نمونه جهت بررسی آسیب شناسی ارسال گردید، که نتیجه آسیب شناسی ساختمان نئوپلاسمی متشکل از سلولهای بزرگ را مطرح کرد و کارسینومای سلول کلیوی گزارش شد (شکل ۲). در پیگیری بعمل آمده در MRI کیستهای پانکراس مشهود بود.

در حال حاضر بعلت ناباروری مراجعه نموده که برای او بیوپسی بیضه انجام شد و در بافت شناسی سلولهای نارس گزارش شد که به همین دلیل کاندید میکراینجکشن قرار نگرفت.



**شکل ۱. همانژیوبلاستومای نخاع- با تعدادی از دیواره های عروق خونی نازک که سلولهای اندوتلیال گرد و حاشیه آن که سلولهای استرومال هم دیده می شود (بزرگنمایی ۲۰۰)**



**شکل ۲. کارسینومای سلولهای کلیوی با سلولهای سیتوپلاسم شفاف و بزرگ که حدود آن با لبه های نازک دیده می شود (بزرگنمایی ۲۰۰).**

## بحث و نتیجه گیری

این بیمار ۹ سال قبل بعلت بزرگی کیست اپیدیدیم سمت راست تحت جراحی قرار گرفت.کیست پاپیلاری آدنواپیدیدیم در ۲۵ تا ۶۰٪ آقایان مبتلا به فون هیپل لیندو دیده می شود. این تومورها خوش خیم بوده و می توانند چندگانه و دو طرفه شوند (۷). در حدود ۷ سال قبل بیمار بعلت سر درد، عدم تعادل و سرگیجه به متخصص مغز و اعصاب مراجعه کرد که با معاینات اولیه و MRI، همانژیوبلاستومای مخچه تشخیص داده شد. برخی مطالعات بیان می کنند که همانژیوبلاستوما جزء تومورهای سیستم اعصاب می باشد و بیشتر در مخچه، مغز میانی و طناب نخاعی ایجاد می شود. این تومورها می توانند بصورت تک گیر (اسپورادیک) و یا ممکن است با سندرم فون هیپل – لیندو همراه باشند، که بین ۵۹-۴۵ درصد این بیماران همانژیوبلاستوما دارند (۱۰-۸)، در صورتیکه Violaris و همکارانش این مقدار را ۲۵٪ می دانند (۱۱). این بیمار در یکی از مراکز درمانی تهران تحت جراحی قرار گرفت و متعاقب آن برای او رادیاسیون تجویز گردید. ۳ سال قبل که بعلت اختلالات حرکتی به مرکز ارولوژی مراجعه نمود، بعد از مراحل مقدماتی و انجام MRI تومور اینترا دورال اکسترامدولاری کمری گزارش گردید و تحت جراحی لامینکتومی مهره سوم کمری و بخشی از مهره دوم کمری جهت دکمپرسیون و اکسزیون میکروسکوپی تومور و گرافت قسمت دورسال ناحیه قرار گرفت.

Violaris و همکارانش تاکید دارند که همه بیماران با همانژیوبلاستومای مخچه باید تحت آزمونهای سی تی اسکن شکم، ارزیابی کاتکول آمین ادرار، افتالموسکوپی، MRI سیستم اعصاب مرکزی قرار گیرند و آزمونهای کنترل نیز باید سالانه بطور مجزا برای بیمار فون هیپل – لیندو انجام گیرد (۱۱). Jartell و همکاران اعتقاد دارند که درمان همه موارد درگیر همانژیوبلاستومای متاستاتیک در فون هیپل لیندو بر اساس خصوصیات بافتی تومور اولیه، وسعت بیماری اولیه و رزکسیون کامل آن می باشد (۱۲). بنابراین بیمار یاد شده، جهت بررسی های بیشتر به واحدهای دیگر ارجاع داده شد. متاسفانه دومین عارضه ای که بیمار قبل از مراجعه به این مرکز به آن گرفتار شد، آنژیوم رتین چشم راست بود که منجر به کوری چشم راست شده است. Chew

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1388.11.4.12.3 ]

اظهار می کند که گرفتاری در چشم ممکن است جزء اولین تظاهرات بیمار مبتلا به فون هیپل – لیندو باشد (۱۳). Yanoff و همکاران بیان می کنند، تاری دید یا فقدان میدان بینایی معمولا جزء نشانه های مطرح شده می باشد و عوارض موجود منجر به فقدان عمیق بینایی یا حتی منجر به چروکیدگی یک یا هر دو کره چشم می شود (۱۴)، البته ممکن است مداخلات زودرس، کاهش خطر از دست دادن عمیق بینایی را به همراه داشته باشد (۱۴).

با توجه به ارجاع این بیمار به واحد ارولوژی و بررسی رادیولوژیک، بصورت تصادفی تومور در ناف کلیه راست کشف گردید. در مطالعات بعمل آمده توسط Brunicaedi و همکاران، تقریبا ۸۰٪ کارسینوما سلول کلیوی تومورهای ساده شفاف و تقریبا ۷۵٪ موارد اسپورادیک تومورهای سلول شفاف جهش ژن فون هیپل – لیندو بر روی کروموزوم ۳ مطرح می شود (۱۵). O`Malley و همکاران در رابطه با این مسئله عنوان می کنند، استراتژیهای اخیر در زمینه درمان، تمرکز بر روی اندازه، عملکرد و خصوصیات بدست آمده از تصاویر رادیولوژی است (۱۶) در این بیمار بدلیل وجود تومور در ناف کلیه با انسزیون بین دنده ای جدار باز گردید و پارشیال نفروکتومی کلیه راست و تومور انجام شد ولی به علت اشکال تکنیکال تحت رادیکال نفروکتومی سمت راست قرار گرفت. تعیین هویت تومورها در مراحل اولیه و انتخاب رادیکال یا پارسیال نفروکتومی و حتی نظارت با دقت بیشتر بعد از جراحی به دلیل خصوصیات چند مرکزی تومور لازم می باشد (۱۷).

در پیگیری به عمل آمده در بیمار و انجام MRI شکم، کیستهای پانکراس دیده شد، که درمان برداشتن (رزکسیون کامل ) این ضایعات است زیرا بصورت بالقوه به سمت بدخیمی پیش می روند. هر چند اقدامات جراحی این بیماران بدون مرگ و میر نیست (۱۹و۱۸). همچنین امکان دارد که ۱۰٪ تا ۲۰٪ بیماران مبتلا به این سندرم، دچار فئوکروموسیتوم شوند و برای غربالگری تمرکز روی این بیماران لازم است (۲۱و۲۰). بعلاوه، در زمینه تومور ساک اندولمفاتیک می توان بیان داشت که این تومور ظاهرا به تنهایی دیده می شود ولی در ۱۱ تا ۳۰٪ موارد همراه با فون هیپل– لیندو خواهد بود و درجه پایین از تهاجم در ناحیه وجود دارد (۲۳و۲۲). البته Muzumdar و همکارانش معتقدند که درجه بالاتری از تهاجم نسبت به گذشته را درباره تومورهای ساک اندولمفاتیک باید قائل باشیم (۲۴). Pastore و همکارانش در رابطه با جهش های فون هیپل – لیندو، به بیشترین تکرر علت پولی سیتمی مادرزادی و شاخه جدیدی از اختلالات پولی سیستمیک اشاره می نمایند (۲۵).

بدلیل اینکه سندروم فون هیپل – لیندو یک وضعیت وراثتی با الگوی غالب می باشد، بنابراین تشخیص بیماری با موارد اسپورادیک و تعیین آن بر روی اعضاء خانواده مهم است. باید آزمونهای بررسی سیستم اعصاب مرکزی در این بیماران اجباری شود. تعیین و درمان زودرس اختلالات چشمی و کلیوی می تواند ضایعات سیستمیک همراه با عوارض را به کمترین مقدار خود برساند و زندگی افراد را بدلیل این بیماری که نهایتا می تواند کشنده باشد را نجات دهد. بنابراین انضباط و ارتباط تیمی تخصص های مختلف و هماهنگی لازم مراقبت پزشکی اساس کار خواهد بود.

## تقدیر و تشکر

بدینوسیله از همکاری صمیمانه همکاران محترم کتابخانه مرکزی دانشگاه علوم پزشکی بابل بویژه آقای یمین فیروز، اتاق عمل، بخش پاتولوژی، بخش جراحی مردان، بخش ارولوژی، واحد آموزش، واحد مدارک پزشکی و بایگانی مرکز آموزشی – درمانی شهید بهشتی بابل و خانم حسین خانی که ما را در این امر یاری رساندند، نهایت سپاسگزاری را داریم.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1388.11.4.12.3 ]

# Von Hippel–Lindau Syndrome: A Case Report

**H. Shafi (MD) [1*], M. Rafati (MSc) [2], B. Ataee (MD) [3], A. Ali Ramaji (MD) [4], A.R. Firoozjahi (MD) [5], B. Jahed (MD) [6]**

1. Associate Professor of Surgery, Member of Research Center for Infertility & Reproductive Health, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
2. Faculty Member of Nursing, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
3. Assistant Professor of Neurological Surgery, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
4. Assistant Professor of Surgery, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
5. Assistant Professor of Pathology, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
6. Pediatric Resident

**Received: Apr 4th 2009, Revised: May 13th 2009, Accepted: Jul 15th 2009.**

## ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Von Hippel–lindau syndrome is a rare syndrome. Von Hippel–Lindau is an autosomal dominant condition manifested by cerebellar and spinal hemangioblastomas, retinal angiomas, clear cell RCC, cysts of the pancreas, kidney, and epididymis, epididymal cystadenimas, pheochromocytoma, and endolymphatic sac tumors. The aim of this report was to introduce one case of Von Hippel–Lindau syndrome that patient's multiple organs were involved.

**CASE:** The patient was a 28 year old male that nine years ago because of right big cyst epididymis underwent surgery and about seven years ago he was hospitalized because of headache, ataxia and vertigo. Cerebellum hemangioblastomas was diagnosed by MRI, and three years ago abnormal gait caused by spinal hemangioblastoma in L2 and L3. The patient underwent surgery and then radiation treatment. Also, he suffered from blindness in the right eye caused by retinal angioma. Neurosurgeon referred the patient to urology center that a tumor in the incidentaloma of right kidney was discovered and underwent right radical nephrectomy. Pathologist's report showed renal cell carcinoma. Now he referred due to infertility and undergoes diagnostic biopsy. Unfortunately he can not be a candidate for microinjection because histology revealed immature cells.

**CONCLUSION:** With regard to the reported case of Von Hippel–Lindau syndrome that his multiple organs were involved; coordination of different specialties in medical cares and the earlier identification of tumor and more careful surveillance after surgery due to multiple characteristics of tumor seem to be necessary.

**KEY WORDS:** *Von Hippel-Lindau syndrome, Autosomal dominant, Multisystems, Different clinical manifestations.*

[*] **Corresponding Author;**
**Address:** Department of Urology, Shahid Beheshti Hospital, Babol, Iran
**E-mail:** hamidshafi@yahoo.com

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1388.11.4.12.3 ]

## References

1. Rohana AG, Norazmi MK, Norlaila M. A rare case of von Hippel Lindau disease. Med J Malaysia 2006; 61(2): 254-7.
2. Goldman L, Ausiello D. Cecil textbook of medicine, 23rd ed, Philadelphia, Saunders Elsevier 2008; pp: 2793-4.
3. Leung RS, Biswas SV, Duncan M, Rankin S. Imaging features of Von Hippel Lindau disease. Radiographics 2008; 28(1): 65-79.
4. Way LW, Doherty GM. Current surgical diagnosis & treatment, 11th ed, New York, Lange Medical books/ Mc Graw- Hill 2003; pp: 802.
5. Fauci AS, Braunwald E , Kasper DL, et al. Harrison`s principles of internal medicine, volume II , 17th ed, New York, MC Graw Hill 2008; p:1800.
6. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston textbook of surgery, 18th ed, Philadelphia, Saunders, Elsevier 2008; p: 754.
7. Pithukpakorn M, Glenn GM. Von Hippel Lindau syndrome. Community Oncol 2004; 1(4): 232-43.
8. Navas Garcia M, Pedrosa Sanchez M, Carrasco Moro R, Pascual Garvi JM, Sola RG. Cystic hemangioblastoma of the junction of the medulla and upper spinal cord associated to von Hippel Lindau disease. Two case reports and a review of the literature. Rev Neurol 2009; 48(9): 463-8.
9. Pavesi G, Feletti A, Berlucchi S, et al. Neurosurgical treatment of von Hippel Lindau associated hemangioblastomas: benefits, risks and outcome. J Neurosurg Sci 2008; 52(2): 29-36.
10. Lightfoot NJ, Lucas PG, Finnis ND. Disseminated haemangioblastoma without evidence of the von Hippel Lindau syndrome or haemangioblastomatosis- A case report and clinico-pathological correlation. Clin Neurol Neurosurg 2007; 109(3): 305-10.
11. Violaris K, Siozos T, Skoulios N, Sakellariou P. A case report of a family with 7 patients of the Von Hippel Lindau disease. Surg Neurol 2007; 68(6): 650-4.
12. Jarrell ST, Vortmeyer AO, Linehan WM, Oldfield EH, Lonser RR. Metastases to hemangioblastomas in von Hippel Lindau disease. J Neurosurg 2006; 105(2): 256-63.
13. Chew EY. Ocular Manifestations of Von Hippel Lindau disease: clinical and genetic investigations. Trans Am Ophthalmol Soc 2005; 103: 495-511.
14. Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology, 2nd ed, St. Louis, Mosby 2004; pp: 1089, 1101.
15. Brunicaedi FC, Anderson DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE. Schwartz's principles of surgery, 8th ed, New York, MC Graw Hill 2005; pp: 1532.
16. O`Malley R, Chughtai B, Sukkarieh T, et al. Case and management of incidentalomas in patients with von Hippel Lindau disease. Urol Int 2005; 75(2): 189-91.
17. Ansari MS, Gupta NP, Kumar P. Von Hippel Lindau disease with bilateral multiple renal cell carcinoma managed by right radical nephrectomy and left repeat partial nephrectomy. Int Urol Nephrol 2003; 35(4): 471-3.
18. So T, Matsuda H, Sonoda T, et al. Pancreatic angiomatosis: report of a case. Surg Today 2008; 38(1): 72-5.
19. Blansfield JA, Choyke L, Morita SY, et al. Clinical genetic and radiographic analysis of 108 patients with Von Hippel – Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). Surgery 2007; 142(6): 814-8.
20. Azarisman SM, Nor Azmi K. Renal cell carcinoma in a von Hippel Lindau syndrome: when should phaeochromocytoma be anticipated? Singapore Med J 2007; 48(8): 779-82.
21. Schreinemakers JMJ, Zonnenberg BA, Hoppener JWM, Hes FJ, Borel Rinkes IHM, Lips CJM. A patient with bilateral pheochromocytoma as part of a von Hippel Lindau (VHL) syndrome type 2c. World J Surg Oncol 2007; 5: 112-19.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1388.11.4.12.3 ]

22. Yilmaz I, Bolat F, Demirhan B, Aydin V, Ozluoglu LN. Endolymphatic sac papillary tumor: a case report and review. Auris Nasus Larynx 2008; 35(2): 276-81.
23. Skalova A, Sima R, Bohus P, Curik R, Lukas J, Michal M. Endolymphatic sac tumor (aggressive papillary tumor of middle ear and temporal bone) Report of two cases with analysis of the VHL gene. Pathol Res Pract 2008; 204(8): 599-606.
24. Muzumdar DP, Goel A, Fattepurkar S, Goel N. Endolymphatic sac carcinoma of the right petrous bone in von Hippel – Lindau disease. J Clin Neurosci 2006; 13(4): 471-4.
25. Pastore Y, Jedlickova K, Guan Y, et al. Mutations of von Hippel- Lindau tumor–suppressor gene and congenital polycythemia. Am J Hum Genet 2003; 73(2): 412-9.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1388.11.4.12.3 ]

This document was created with Win2PDF available at http://www.daneprairie.com.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1388.11.4.12.3 ]