

گزارش یک مورد فون هیپل - لیندو

حمید شافی^{*}، مهرداد رفعتی رحیم زاده^۱، بهرام عطایی^۲، ارسلان علی رمجی^۳، علیرضا فیروز جائی^۴، بابک جاهد^۵

- ۱- دانشیار گروه جراحی و عضو مرکز تحقیقات بهداشت باروری و نایابری 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: ۱۱/۱۵، ۸۸/۲/۲۳، اصلاح: ۸۸/۴/۲۴، پذیرش: ۸۸/۲/۲۳

خلاصه

سابقه و هدف: سندروم فون هیپل - لیندو نادر و با وضعيت اتوزومال غالب می باشد که تظاهرات آن شامل همانژیوبلاستومای مخچه و نخاع، آنژیومای شبکیه، آدنوکارسینومای شفاف کلیوی، کیستهای پانکراس، کلیه و اپیدیدیمال، 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 اپیدیدیمال بزرگ سمت راست تحت جراحی قرار گرفت و حدود ۷ سال قبل بعلت سردده، عدم تعادل و سرگیجه بستری شد. بعد از بررسی و تشخیص توسط MRI، همانژیوم بلاستومای مخچه تشخیص داده شد، ۳ سال قبل نیز به علت اختلال در راه رفتمن 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 نایابنایی چشم راست بعلت آنژیوم شبکیه رنج می برد. جهت بررسی ادراری تناسلی جراح مغز و اعصاب بیمار را به مرکز ارتوپلوزی ارجاع داد که در حین بررسی توموری در کلیه راست کشف و تحت رادیکال نفروکتومی سمت راست قرار گرفت که نفراتولوژی کارسینومای سلول کلیوی راست را گزارش کرد. بیمار به علت نایابوری مراجعه نموده و تحت بیوپسی تشخیصی قرار گرفت و به علت اینکه بافت شناسی سلولهای نایابخ را گزارش کرده، متابفانه نمی تواند کاندید میکروانجکشن باشد.

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

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

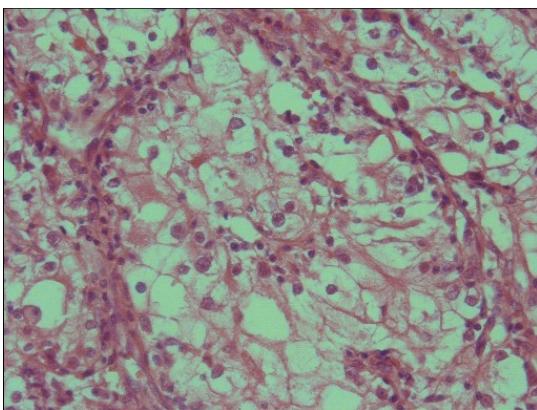
مقدمه

از تاریخچه و غربالگری بیماران و مواجهه شدن با بیمارانیکه بیش از یک همانژیوبلاستومای سیستم اعصاب مرکزی و یا یک همانژیوبلاستومای با تظاهرات احشایی و یا با تظاهرات یک بیماری یاد شده و یک تاریخچه خانوادگی دارند قابل شناسایی خواهد بود (۵و۳). در این بیماران خطر توسعه آنژیوم ریتین، همانژیوبلاستومای سیستم اعصاب مرکزی، تومورهای حفره ای ایندولمفاتیک، کارسینومای سلولهای شفاف کلیوی، فئوکروموسیتوم، تومورهای نئوایندوکرین

سندروم فون هیپل - لیندو، بیماری نادری است که شیوع آن ۳-۲ نفر در هر ۱۰۰۰۰ نفر بر آورده است، که در نتیجه نقصان سرکوب ژن تومورال در کروموزوم 3p25-p26 است (۱و۲). سندروم 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 چینش تشخیصی، نیاز به غربالگری و تعیین ژن حامل و خطر توسعه تومورهای مختلف مطرح می شود (۴). با آگاهی

* مسئول مقاله:

آدرس: بابل - بیمارستان شهید بهشتی - گروه ارتوپلوزی



شکل ۲. کارسینومای سلولهای کلیوی با سلولهای سیتوپلاسم شفاف و بزرگ که حدود آن با لبه‌های نازک دیده می‌شود (بزرگنمایی ۲۰۰).

بحث و نتیجه گیری

این بیمار ۹ سال قبل بعلت بزرگی کیست اپیدیدیم سمت راست تحت جراحی قرار گرفت. کیست پاپیلاری آدنوایپیدیدیم در ۲۵ تا ۶۰٪ آقایان مبتلا به فون هیبل لیندو دیده می‌شود. این تومورها خوش خیم بوده و می‌توانند چندگانه و دو طرفه شوند (۷). در حدود ۷ سال قبل بیمار بعلت سر درد، عدم تعادل و MRI سرگیجه به متخصص مغز و اعصاب مراجعه کرد که با معاینات اولیه و همانژیوبلاستومای مخچه تشخیص داده شد. برخی مطالعات بیان می‌کنند که همانژیوبلاستوما جزء تومورهای سیستم اعصاب می‌باشد و بیشتر در مخچه، مغز میانی و طباب نخاعی ایجاد می‌شود. این تومورها می‌توانند بصورت تک گیر (اسپورادیک) و یا ممکن است با سندروم فون هیبل - لیندو همراه باشند، که بین ۴۵-۵۹ درصد این بیماران همانژیوبلاستوما دارند (۸-۱۰). در صورتیکه Violaris و همکارانش این مقدار را ۲۵٪ می‌دانند (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 ایترتا دورال اکسترامدولاری کمری گزارش گردید و تحت جراحی لامینیکوتومی مهره سوم کمری و بخشی از مهره دوم کمری جهت دکمپرسیون و اکسزیون میکروسوکوپی تومور و گرفت قسمت دورسال ناحیه قرار گرفت.

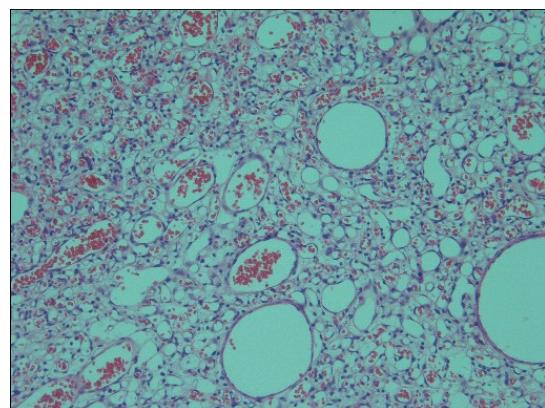
Violaris و همکارانش تاکید دارند که همه بیماران با همانژیوبلاستومای مخچه باید تحت آزمونهای سی تی اسکن شکم، ارزیابی کاتکول آمین ادرار، افتالموسکوپی، MRI سیستم اعصاب مرکزی قرار گیرند و آزمونهای کنترل نیز باید سالانه بطور مجزا برای بیمار فون هیبل - لیندو انجام گیرد (۱۱). Jartell و همکاران اعتقاد دارند که درمان همه موارد درگیر همانژیوبلاستومای متاستاتیک در فون هیبل لیندو بر اساس خصوصیات بافتی تومور اولیه، وسعت بیماری اولیه و رزکسیون کامل آن می‌باشد (۱۲). بنابراین بیمار باد شده، جهت بررسی های بیشتر به واحدهای دیگر ارجاع داده شد. متساقنه دومنین عارضه‌ای 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

پانکراس، کیست آدنومای اپیدیدیم در آقایان و کیست آدنوما بروی لیگامان پهن در خانمها وجود دارد (۷-۶). این مورد بدلیل نادر بودن سندروم فون هیبل لیندو و تظاهرات در ارگانهای مختلف که به دلیل غربالگری زود هنگام امکان کاهش عوارض جدی در آینده را در برداشت، به علاوه هماهنگیهای لازم در تخصصهای مختلف در امر مراقبت و نظارت، معرفی می‌گردد.

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 قبیل 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 تأیید می‌کنند (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 نفوکوتومی سمت راست و تومور شد ولی به علت اشکال تکنیکال تحت رادیکال نفوکوتومی سمت راست قرار گرفت و نمونه جهت بررسی آسیب شناسی ارسال گردید، که نتیجه آسیب شناسی ساختمان نتوپلاسمی متشکل از سلولهای بزرگ را مطرح کرد و کارسینومای سلول کلیوی گزارش شد (شکل ۲). در پیگیری بعمل آمد 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 میکراینچکشن قرار نگرفت.



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

روی این بیماران لازم است (۲۰ و ۲۱). بعلاوه، در زمینه تومور ساک اندولمفاتیک روشی داشت که این تومور ظاهرها به تهایی دیده می شود ولی در ۱۱٪ موارد همراه با فون هیپل-لیندو خواهد بود و درجه پایین از تهایم در ناحیه وجود دارد (۲۲ و ۲۳). البته Muzumdar و همکارانش معتقدند که درجه بالاتری از تهایم 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 سیستمی 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 اعضا 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 نهایتاً می تواند کشنده باشد را نجات دهد. بنابراین اضطراب و ارتباط تیمی تخصصهای 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 ارتوپلیزی، واحد آموزش، واحد مدارک پزشکی و یاگانی مرکز آموزشی - درمانی شهید بهشتی بابل و خانم حسین خانی که ما را در این امر باری رساندند، نهایت سپاسگزاری را داریم.

اظهار می کند که گرفتاری در چشم ممکن است جزو اولین تظاهرات بیمار مبتلا به فون هیپل - لیندو باشد (۱۳). Yanoff و همکاران بیان می کنند، تاری دید یا فقدان میدان بینایی معمولاً 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 ارتوپلیزی و بررسی رادیولوژیک، بصورت تصادفی تومور در ناف کلیه راست کشف گردید. در مطالعات بعض آمده توسط Brunicaedi و همکاران، تقریباً ۸۰٪ کارسینوما سلول کلیوی تومورهای ساده شفاف و تقریباً 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 دندۀ ای جدار باز گردید و پارشیال نفوروکتومی کلیه راست و تومور انجام شد ولی به علت اشکال تکنیکال تحت رادیکال نفوروکتومی سمت راست قرار گرفت. تعیین هویت تومورها در مراحل اولیه و انتخاب رادیکال یا پارشیال نفوروکتومی و حتی نظرات 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 (۱۸ و ۱۹). همچنان امکان دارد که ۱۰٪ تا ۲۰٪ بیماران مبتلا به این سندروم، دچار فئوکروموموستیوم شوند و برای غربالگری تمرکز

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 cystadenomas, 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

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, Finn 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 angiomyomatosis: 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, Hoppenier 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.

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.

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.