



## JEDAN SASVIM POSEBAN HEMANGIOM RETINE - VON HIPPEL LINDAU SINDROM

Vesna Jakšić<sup>1,2</sup>, Miroslav Stamenković<sup>2,3</sup>, Zoran Žikić<sup>2</sup>, Ivan Senčanić<sup>2</sup>, V. Lukić<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd;

<sup>2</sup> Očna klinika KBC "Zvezdara", Beograd, Srbija;

<sup>3</sup> FASPER Univerzitet u Beogradu, Beograd

Cilj ovog rada je da prikaže slučaj bolesnice sa von Hippel–Lindau (VHL) sindromom i, na taj način, demonstrira kompletna evaluacija svih bolesnika sa ovom bolešću. Žena stara 45 godina zna da boluje od VHL koji je otkriven u njenoj 26. godini života i dolazi na kontrolni pregled. Žali se na višegodišnje diplopije. Najbolje korigovana vidna oština na prijemu je bila 1.0 na oba oka, imala je egzoftalmus desno, diskretnu parezu levog okulomotorijusa. Pregled fundusa pokazao je postojanje kapilarnog hemangioma u donjoj polovini retine desnog oka sa tortuoznim retinalnim krvnim sudom koji polazi od optičkog diska, kao i velikom eksudativnom i trakcionom ablacijom retine. Levo oko je bilo bez patološkog nalaza. Optička koherentna tomografija desnog oka pokazuje da trakcija doseže do foveole. Iz dokumentacije se vidi da je od ranije postojao retrobulbarni angioblastomna desnoj strani. Sadašnje ispitivanje je pokazalo sledeće: ultrazvuk abdomena je bez patološkog nalaza ali na kompjuterizovanoj tomografiji abdomena sa kontrastom se uočavaju dva hemangioma na jetri kao i cista desnog bubrega, opisani retrobulbarni angiomi veći u odnosu na prethodni nalaz. Inače, bolesnica je imala nekoliko sesija laserfotokoagulacije retine desnog oka. Evaluacija i redovni monitoring bolesnika sa VHL su neophodni jer je stopa mortaliteta kod VHL, uzrokovanog tumorima bubrega i/ili centralnog nervnog sistema, veoma visoka. *Acta Ophthalmologica 2015;40(2): 26-30.*

**Ključne reči:** von Hippel–Lindau, retinalni kapilarni hemangioblastom, monitoring

### Uvod

Sindrom von Hippel - Lindau (VHL) je redak genetski poremećaj koji se karakteriše postojanjem više hemangioma i cista visceralnih organa. VHL je povezan sa mutacijom tzv. VHL gena na kratkom kraku hromozoma 3p25-26 (1,2) a u osnovi se radi o VHL supresornom genu odgovornom za negativnu regulaciju hipoksijom indukovanih faktora (HIF) (3). Da se radi o genetskoj osnovi ovog retkog tumora, otkriveno je 1993.godine i od tada je ovaj redak sindrom stalno aktuelan (4) ali je dobro poznato da su sem

genetske osnove, još neki anti angiogenetski faktori imaju ulogu u razvoju multiplih neoplazmi (5). Histološki, retinalni hemangiomi su kraniospinalni hemangioblastomi (6). Kao što je dobro poznato, hemangiomi su dobro vaskularizovani tumori, benigni po svojoj prirodi ali koji mogu izazvati neurološki deficit i tada rezultuju visokom stopom mortaliteta (7). Vrlo često, oftalmolog je prvi koji posumnja na VHL jer čim se primeti retinalni hemangiomi, treba pristupiti detaljnom ispitivanju i traženju eventualnih udruženih hemangioma (8). Određenim fenotipskim karakteristikama pojedinih tipova VHL odgovara određeni genotopski profil (9).

Bolesnici koji imaju VHL imaju multiple hemangioblastome i to na retini, centralnom nervnom sistemu (najčešće na cerebelumu i kičmenoj moždini), multiple ciste u pankreasu i bubregu sa povećanim rizikom za maligne transformacije svih tih tumora do karcinoma. Najčešći lezije su hemangioblastomi centralnog nervnog sistema (52% od obolelih), retinalni hemangioblastomi (48% obolelih), bubrežne ciste (33% obolelih), feohromocitom (33% obolelih), ciste pankreasa (22% obolelih) i karcinom bubrega (22% obolelih). Pored toga, mogu postojati endolimfni tumori uha, koji prouzrokuju gluvoću, i papilarni cistadenomi epididimisa koji su gotovo uvek bilateralni. Oko 80% bolesnika sa VHL bolešću ima pozitivnu porodičnu anamnezu (10).

Retinalni kapilarni hemangioblastom (retinalni angiomi) se obično nalazi na srednjoj periferiji, najčešće u blizini optičkog nerva, ali se može javiti i u bilo kom drugom delu mrežnjače. Angiomi može biti bilateralni ili monokularan ali i multipli ili sporadični. Uprkos tome što sudugo asimptomatski, oni mogu izazvati potpuni ili delimični gubitak vida usled rasta a zbog povećane vaskularne permeabilnosti, curenja seruma, sub/intraretinalne akumulacije tečnosti i eksudativne i trakcione ablacije retine. Klinički, retinalni hemangiomi ima tipičan aspekt okrugle retinalne lezije sa jednim tortuoznim „dovodnim“ (hranećim ili „feeding vessel“) i jednim „odvodnim“ krvnim sudom.

Oftalmološka dijagnoza: postavlja se jednostavnim pregledom fundusa što je od fundamentalnog značaja za dijagnozu hemangioma mrežnjače. Fundus fluoresceinska angiografija i fundus autofluorescencija su korisne u diferencijaciji jukstapapilarnih hemangioma. B sken ultrasonografija je korisna u proceni veličine tumora i eksudacije, a optička koherentna tomografija za praćenje i precizno lociranje traktacije.

Oftalmološka diferencijalna dijagnoza: retinalni hemangiomi (pojavljuje se mnogo kasnije nego što je to slučaj sa hemangiomom sklopu VHL, solitaran je i monokularan, bez posebnog predilekcionog mesta, klinički izgled različit -na primer, može bitigrozdst, loptastisl), retinalne arteriovenske malformacije kod npr. Wyburn - Mejsen sindrom, potom Leber milijarna aneurizma (jednostrano, pojavljuje se kod muškaraca, predilekcija joj je temporalni deo hemiretine), retinalne teleangiektazije, retinalni vazoproliferativni tumori itd. (11)

Komplikacije na očima: eksudativna i trakciona ablacija retine, intra/subretinalni tvrdi eksudati u makuli (circinate pattern), krvarenja iz tortuoznih retinalnih krvnih sudova, sekundarni glaukom, slepilo.

Prognoza: stopa smrtnosti kod bolesnika sa potvrđenim VHL varira, u zavisnosti od zahva-

ćenosti organa. Glavni uzroci smrtnosti su karcinom bubrega i CNS hemangioblastomi. Sveobuhvatni interdisciplinarni skrining mora postati rutina u obradi VHL bolesnika. Oftalmolog ima veoma veliku odgovornost da bolesnici sa hemangiomima retine budu potpuno interdisciplinarno obrađeniji pravovremena dijagnoza hemangioma retine, a kada se misli na VHL koji je potencijalno opasan po život bolesnika, omogućava da se otkriju i tumori u drugim organima (12).

Monitoring: svaki bolesnik sa hemangiomom retine u sklopu VHL mora biti redovno kontrolisan. Endokrinolog mora preduzeti ispitivanje jednom godišnje (posebna pažnja na vrednost kateholamina u urinu, zatim ultrazvuk abdomena, kompjuterizovana tomografija (CT) ili magnetna rezonanca- MRI abdomena po potrebi), oftalmolog godišnje ili češće ako je retinalnihemangioblastomaktivna, neurohirurg godišnje ili češće i otorinolaringolog po potrebi u zavisnosti od gubitka sluha. Muškarcima i pregled kod urologa.

Rođacima obolelih od VHL koji su u povišenom riziku za VHL se preporučuje da se radi sledeći monitoring: pregled oka po rođenju i potom svake naredne godine, nivo kateholamina godišnje počev od druge godine starosti, MRI kraniospinalne osovine godišnje počev od 11 godine starosti, prvi ultrazvuk ili MRI abdomena sa 8 godina starosti-izuzetno ranije od toga, testiranje audioloških funkcija kada je klinički indikovano, CT abdomena sa navršenih 18 godina.

Klinički podtipovi VHL bolesti: postoje dve glavna tipa VHL zavisno od postojanja feohromocitoma (Tip 1 ne uključuje feohromocitom a Tip 2 podrazumeva postojanje feohromocitoma). Dalje, tip 2 se deli na tri podtipa sa različitim potencijalom za malignu transformaciju u bubregu ili centralnom nervnom sistemu (13).

### Prikaz bolesnika

Bolesnica stara 45 godina, dolazi na pregled žaleći se na diplopije ispred desnog oka. Navodi da zna da boluje od von Hippel Lindau sindroma i da su diplopije počele nekoliko godina unazad. Donosi svu medicinsku dokumentaciju na uvid iz koje se vidi da je odmah po otkrivanju hemangioma (25 godina pre ovog prijema) rađen ultrazvuk abdomena (tada bio uredan) i da je obavljeno kompletno neurohirurško ispitivanje. Na prijemu najbolje korigovana vidna oštrina 1,0 sc, TOD 16mmHg, TOS 13mmHg, kompenzatorni tortikolis (sa glavom na desno i brada na gore), egzotropija desnog oka i diskretna pareza levog okulomotorijusa.

Na retini desnog oka postoji hemangiomi u temporalnom delu retine, veličine 2 dijametra

optičkog diska, sa prominencijom od 1.5 D. Odlikuju ga izrazito tortuozni krvni sudovi, jasno definisan dovodni i odvodni sud, oko kojih postoji ogromna eksudativna ablacija ali i sekundarna fibrozna proliferacija koja pravi trakciju koja doseže do makule. Urađen B scan ultrazvuk i fundus autofluorescencija koji ovo potvrđuju. Optička koherentna tomografija retine i makule desnog oka pokazuje eksudativnu ablaciju u donjoj polovini retine koja doseže do donje polovine fovealne avaskularne zone, sa brojnim pseudocistoidnim prostorima u regiji makule i potpunim defektom RPE (ekstrafovealni i makularni mod) u sektoru od 8 do 10 sati. Sem toga, postoji i trakcija na makulu ali ona ne zahvata samu foveolu. Urađen je i strabološki pregled: exotropia intermitens i preporučene su vežbe fuzije. Na levom oku ne postoji patološki nalaz.

Tražen pregled kod endokrinologa: nalazi od značaja su sledeći -kateholamini u urinu uredan nalaz (nema znakova feohromocitoma), na ultrazvuku abdomena nije bilo patološkog nalaza ali je na kompjuterizovanoj tomografiji abdomena uočena parenhimska cista desnog bubrega veličine 5.5 mm i u jetri se izdvajaju dve promene koje se postkontrastno prebojavaju dinamikom karakterističnom za hemangiome (de novo). Uzet je uzorak za genetsku analizu. Upućena kod otorinolaringologa: nalaz uredan, audiometrijski funkcionalni testovi takodje.

Urađena magnetna rezonanca orbita: fokalna lezija na zadnjem zidu desnog bulbusa veličine oko 4 mm. Upućena neurohirurgu koji se odlučuje na praćenje.

Lična anamneza: pacijentkinja donosi urednu medicinsku dokumentaciju iz koje se vidi da se prvi put javila oftalmologu u svojoj 26. godini života sa žalbom na pad vida na desnom oku. Tada je ustanovljeno da na desnom oku ima hemangiom istih dimenzija kao i posle dve decenije. Dolazila je na redovne kontrole kod oftalmologa i vidna oštrina na desnom oku se kretala od 0.6 do 1.0, zavisno od veličine subretinalnog fluida i zahvaćenosti makule. Na levom oku, nalaz je uvek bio u granicama normale. Intraokularni pritisakna oba oka je uvek bio u referentnim vrednostima. U poslednje skoro dve decenije praćena je od strane neurooftalmologa, strabologa i retinologa, kao i neurohirurga. Laserfotokoagulacija retine desnog oka je rađena u više navrata. Godinu dana pre prijema, imala paralizu okulomotorijusa levo.

Prvi CT mozga sa kontrastom je urađen čim je uočen hemangioblastom retine, i tada je nalaz bio uredan. Detaljnije ispitivanje je sprovedeno nakon 14 godina i tada je ustanovljeno da postoji angiomatозна formacija retrobulbarno desno

(irigirana iz horoidnog plexusa oftalmičke aretrije) i angiom veličine 3mm na zadnjem zidu desnog bulbusa koji se drenira u pterigoidni plexus. Takođe, u projekciji desne pterigopalatinske jame i u projekciji mišićnog zida nazofarinksa, postojao je proširen tortuozni sistem krvnih sudova.

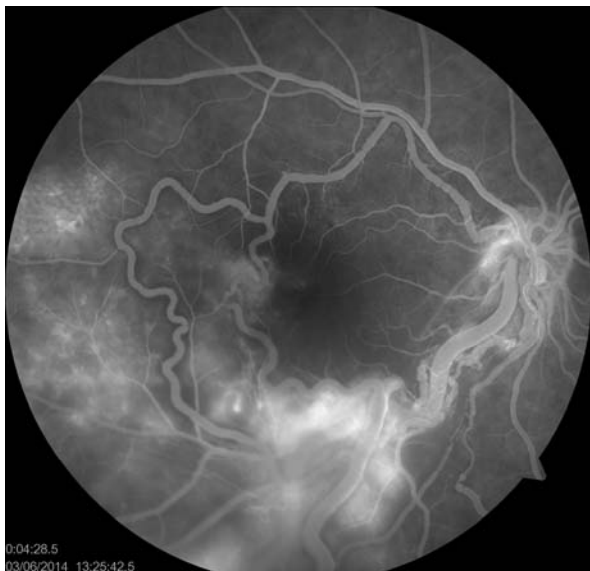
U porodičnoj anamnezi navodi da je njen brat od ujaka operisao arterio-vensku malformaciju na mozgu.



**Slika 1:** Foto fundus desnog oka sa hemangiomom retine: kapilarni hemangiom sa krvnim sudom koji ga „ishranjuje“ i trakcijom na srednjoj periferiji. Iznad hemangioblastoma postoji eksudativna ablacija. Nazadnjem polu, temporalno od makule, postoji arterio-venska malformacija.



**Slika 2:** Fundus autofluorescencija desnog oka sa hemangiomom udruženim sa von Hippel-Lindau sindromom: hiperautofluorescencija na granicama eksudativne ablacije (zona hipofluorescencije)



**Slika 3:** Fluoresceinska angiografija retinalnog hemangioma udruženog sa von Hippel-Lindau sindromom

### Diskusija

Prikazana je bolesnica koja zna da boluje od VHL sindroma (13) koji joj je, inače, dijagnostikovao u trećoj deceniji života što je tipično za VHL. Tada je imala samo hemangiom retine desnog oka i retrobulbarni angiom desno, bez drugog udruženog nalaza. Rađena je laserfotokoagulacija hemangioblastoma u više navrata.

Nije radila redovne skrininge da bi nakon 14 godina, na CT endokranijuma, bile uočene angiomatoza retrobulbarno desno kao i angiom na zadnjem zidu desnog bulbusa. Ponovo nije obavljala potrebne skrininge i to više godina, da bi se ustanovilo da je, nakon šest godina od poslednjeg pregleda, retrobulbarni angiom veći ali se na desnom bubregu pojavila cista a na jetri dva hemangioma, što se videlo samo na CT abdomena sa kontrastom. Bolesnica nastavlja lečenje kod neurohirurga, interniste i endokrinologa. Kod oftalmologa dolazi na kontrolu na tri meseca, po potrebi i ranije, zbog eksudativne ablacije retine i intenzivne trakcije na makulu. Ovaj nalaz čini da bolesnica povremeno ima padove vidne oštine na desnom oku do 0.6.

Zbog kompleksnosti, tretman VHL je multidisciplinarni i izazovan (14). Faktori kao što su veličina, lokacija, eksudacije i oštine vida moraju se uzeti u obzir (15,16). Praćenje se mora uzeti godišnje ili često, Ako retinalni hemangioblastom nije aktivan i manji je od 500 $\mu$ m, preporuka je kontrolisati i pratiti bolesnika jednom godišnje. Vitrektomija je izbor lečenja za slučajeve sa jakom trakcijom. Laserfotokoagulacija retine je izbor lečenja za periferne tumore mrežnjače, kao i PDT. Tumori na retini ali i na drugim organima, mogu da se tretiraju i sa anti VEGF ali je ovo još uvek eksperimentalni pristup (17).

### References

1. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993; 260(5112): 1317–20.
2. Chou A, Toon C, Pickett J, Gill AJ: Von hippel-lindau syndrome; 2013; pp 30-49.
3. Bader HL, Hsu T: Systemic VHL gene functions and the VHL disease. 2012;586:1562-1569.
4. Gossage L, Eisen T, Maher ER: VHL, the story of a tumour suppressor gene. 2015;15:55-64.
5. Haddad NMN, Cavallerano JD, Silva PS: Von hippel-lindau disease: A genetic and clinical review. 2013;28:377-86.
6. Chan CC, Vortmeyer AO, Chew EY et al. VHL gene deletion and enhanced VEGF gene expression detected in the stromal cells of retinal angioma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 625–30.
7. Wanebo JE, Lonser RR, Glenn GM, Oldfield EH: The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 2003; 98:82-94.
8. Bechrakis NE, Kreusel KM: Retinal tumors in adults: Diagnosis and management. 2011;6: 347-61.
9. Wong WT, Chew EY: Ocular von Hippel-Lindau disease: Clinical update and emerging treatments. 2008;19:213-17.
10. Heimann H, Damato B. Congenital vascular malformations of the retina and choroid. *Eye* 2010;24:459-67.
11. Knutsson KA, Benedetto U, Querques G et al. Primitive Retinal Vascular abnormalities: tumors and teleangiectasias. *Ophthalmologica* 2012;228: 62-77.
12. Schmid S, Gillessen S, Binet I, Br+Andle M, Engeler D, Greiner J, Hader C, Heinimann K, Kloos P, Krek W, Krull I, Stoeckli SJ, Sulz MC, Van Leyen K, Weber J, Rothermundt C, Hundsberger T: Management of von Hippel-Lindau disease: An interdisciplinary review. 2014;37:761-71.
13. Jakšić V. Morbus von Hippel Lindau. U: u Jovanović M. *Oftalmologija: odabrana poglavlja i prikaz interesantnih slučajeva*. CIBID Medicinski fakultet. Beograd. 2015;233-41.
14. Barontini M, Dahia P. VHL Disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:401-13.
15. Tootee A, Hasani-Ranjbar S: Von Hippel-Lindau disease: A new approach to an old problem. 2012;10:619-24.

16. Wong WT & Chew EY. Ocular von Hippel-Lindau disease: clinical update and emerging treatments. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19(3): 213–17.
17. Neumann HP, Cybulla M, Glasker S, Coulin C, VanVelthoven V, Berlis A et al. Von Hippel-Lindau disease. *Interdisciplinary patient care. Ophthalmologie* 2007; 104(2):119–26.

## A VERY SPECIAL RETINAL HEMANGIOMA - VON HIPPEL - LINDAU SYNDROME

Vesna Jakšić<sup>1,2</sup>, Miroslav Stamenković<sup>2,3</sup>, Zoran Žikić<sup>2</sup>, Ivan Senčanić<sup>2</sup>, V. Lukić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical Faculty, University of Belgrade

<sup>2</sup>Ophthalmology Clinic, Clinical Hospital Center “Zvezdara”, Belgrade, Serbia

<sup>3</sup>FASPER University, Belgrade

The aim of the paper was to present a case of a patient with von Hippel-Lindau syndrome demonstrating a complete evaluation of all the patients with this disease. A woman aged 45, with the established diagnosis of VHL at the age of 26, came for a medical check-up. She complained of perpetual diplopia. The best corrected visual acuity on admission was 1.0 in both eyes, she presented with right exophthalmos and discrete paresis of the left oculomotor nerve. Fundus examination revealed the presence of capillary hemangioma affecting the inferior half of the right eye retina with tortuous retinal blood vessel arising from the optic disc, as well as massive exudative and tractional retinal detachment. There were no pathological findings in the left eye. Optical Coherence Tomography of the right eye showed traction reaching the foveola. From the medical records it could be seen that retrobulbar angioblastoma had previously been registered in the right side. The present examination revealed the following: the ultrasound of the abdomen showed no pathological findings, but abdominal computed tomography with contrast revealed two hemangiomas on the liver and a cyst on the right kidney as well, retrobulbar angioma was larger in comparison to previous finding. Otherwise, the patient had undergone a few sessions of retinal laser photocoagulation in the right eye. Evaluation and regular monitoring of the patients with VHL is mandatory since the mortality rate due to VHL caused by kidney or/and central nervous system tumours is very high. *Acta Ophthalmologica* 2015;40(2):26-30.

**Key words:** von Hippel–Lindau, retinal capillary hemangioma, monitoring

**Kontakt:** Vesna Jakšić  
Klinika za očne bolesti, KBC “Zvezdara”