

# Von Hippel-Lindau Hastalığı Olan İki Ailede VHL Geninde Bulunan Mutasyonları

## VHL Gene Mutations in Two Families with Von Hippel-Lindau Disease

### ÖZ

**AMAÇ:** İki von Hippel-Lindau (VHL) hastalığı taşıyan Türk ailede klinik ve genetik özellikler arası ilişkiyi araştırmak

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Posterior fossasında serbellar hemangioblastoması olan iki Türk ailenin probandları klinik olarak değerlendirildi ve takip edildi. Probandların periferik kanlarından genomik DNA elde edildi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile çoğaltıldı ve PZR ürünleri dizileme analizine tabi tutuldu.

**BULGULAR:** Aile 1'de ekzon 3'te 473T>C (Leu158Pro) nonsens mutasyonu ve aile 2'de ekzon 1'de 340G>A (Gly114Ser) nonsens mutasyonu probandlarda bulundu. İki ailenin tıbbi geçmiş hikayelerinde birinci ailede probandın annesinde ve ikinci ailede probandın babasında serbellar hemangioblastom olduğu öğrenildi.

**SONUÇ:** VHL hastalığı serbellar hemangioblastoması olan bireylerin ailesindeki diğer bireylerde de beklenebilir. VHL geninin taranması hastalığın erken teşhisine yardımcı olabilir. Literatürde genotip ile fenotip arasında sıkı ilişki bildirilmesine rağmen, bizim sonuçlarımız bu durumu doğrulamamıştır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Serbellar hemanjiyoblastom, VHL hastalığı, VHL geni

### ABSTRACT

**AIM:** To investigate the correlation between the clinical and genetic features of the two Turkish families with von Hippel-Lindau (VHL) disease.

**MATERIAL and METHODS:** The probands in two Turkish families with familial posterior fossa hemangioblastoma were clinically evaluated and followed up. Genomic DNA extracted from the peripheral blood of probands was amplified by polymerase chain reaction (PCR) and the PCR products were directly sequenced.

**RESULTS:** In family one the nonsense mutation of 473T>C (Leu158Pro) in exon 3 and in family two the nonsense mutation of 340G>A (Gly114Ser) in exon 1 of VHL gene was detected in the probands. In the medical history of both families, the probands and their mother in family one and father in family two were found to have cerebellar hemangioblastomas.

**CONCLUSION:** VHL disease should be suspected in some patients with familial cerebellar hemangioblastoma, and VHL gene screening helps to achieve early diagnosis of the disease. Although strong genotype phenotype correlation in VHL disease reported in literature, our results were not supported this notion.

**KEY WORDS:** Cerebellar hemangioblastoma, VHL disease, VHL gene

Fatih BAYRAKLI<sup>1</sup>

Erdoğan AYAN<sup>2</sup>

Bekir AKGÜN<sup>3</sup>

Gülşah KOÇ<sup>4</sup>

İlter GÜNEY<sup>5</sup>

İlhan ELMACI<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

<sup>2</sup> Haydarpaşa Numune Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> Fırat Üniversitesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4,5</sup> Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>6</sup> İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi : 02.08.2010

Kabul Tarihi : 28.09.2010

Yazışma adresi:

Fatih BAYRAKLI

E-posta: fbayrakli@hotmail.com

## GİRİŞ

von Hippel-Lindau (VHL) hastalığı farklı organ sistemlerinde çok sayıda iyi huylu, düşük dereceli ve kötü huylu neoplasm geliştirme yatkınlığının olduğu otozomal dominant kalıtım gösteren bir sendrom olup, 1/30000-50000 kişi sıklığında görülen nadir bir fakomatozudur (1, 2, 4).

VHL hastalığından sorumlu gen 3. kromozomda yerleşmiş olup, bugüne kadar literatürde germ hücre mutasyonları tarif edilmiştir (7).

Bu makalemizde VHL hastalığı barındıran iki Türk ailesinin fenotipini ve VHL genindeki mutasyonlarını bildireceğiz

## OLGULAR

### Hasta Tanımlaması ve Fenotip Belirlenmesi

#### Aile 1

Bu ailemizin probandı kliniğimize başağrısı, bulantı kusma ve dengesizlik şikayeti ile başvurdu. Hastanın yapılan nörolojik muayenesinde trunkal ve yürüme ataksisi vardı. Yapılan göz dibi muayenesinde papil ödem saptandı. Hastada intrakranial kitle öntanısı düşünülerek nöroradyolojik tetkikler istendi.

Hastanın yapılan bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT), posterior fossada orta hat yerleşimli, etrafı hiperdens, iç tarafı hipo/izodens lezyon saptandı. Yapılan kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG), posterior fossada orta hat yerleşimli, hidrosefaliye yol açan, heterojen yoğun kontrast tutan lezyon saptandı.

Hasta bu bulgularla operasyona alındı. Suboksipital kranyotomi ile lezyon total olarak çıkarıldı. Hastanın patoloji raporu hemangioblastoma ile uyumlu olarak rapor edildi.

Hastanın aile sorgulaması yapıldığında, annesinde posterior fossa tümöründen opere olduğu öğrenildi ve ulaşılan tıbbi kayıtlarda annenin tümör patolojisinde hemangioblastom ile uyumlu olarak rapor edildiği öğrenildi.

#### Aile 2

Bu ailemizin probandı da kliniğimize benzer şikayetlerle başvurdu. Yapılan nöroradyolojik incelemelerde posterior fossada hemangioblastom ile uyumlu lezyon saptandıktan sonra, hasta opere edildi. Hastada VHL sendromu düşünülerek yapılan

ileri tetkiklerde başka sisteme ait tümör bulgusuna rastlanmadı. Aile hikayesinden hastanın babasının benzer hastalıktan dolayı öldüğü öğrenildi.

### VHL Geninin Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Standart protokollere göre total genomik DNA izole edildi. VHL geninin ekzon-intron sınırları Genome Browser (NCBI Build 36.1- <http://genome.ucsc.edu/>) bilgi bankasından belirlendi. Polimeraz zincir reaksiyonunda kullanılacak primerler internet tabanlı PRIMER3 ([http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3/primer3\\_www.cgi](http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3/primer3_www.cgi)) programı kullanılarak dizayn edildi. Tüm ekzonlar standart protokollere göre çoğaltılarak, dizileme analizi yapıldı.

## SONUÇLAR

### Mutasyon analizi

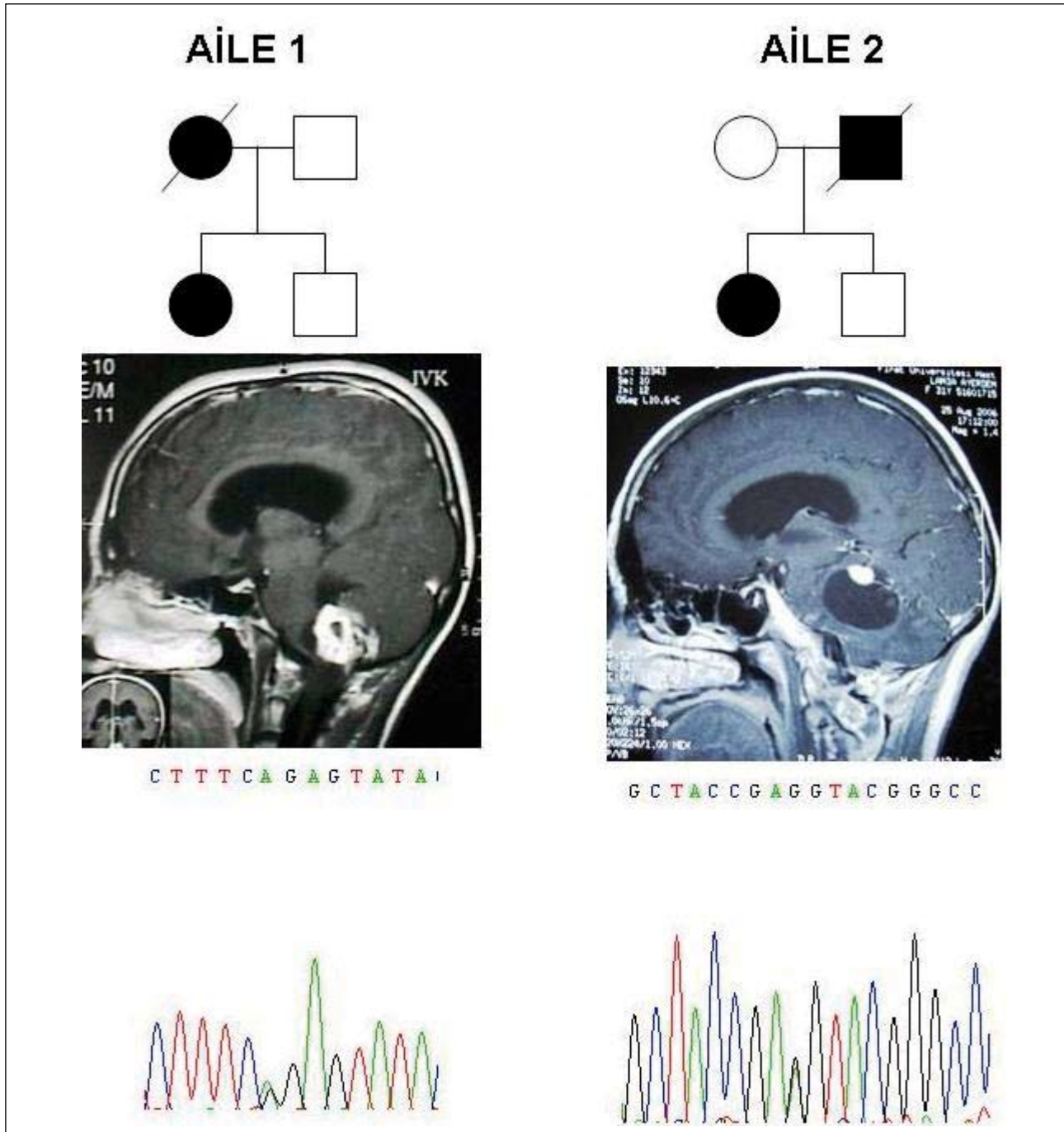
Her iki ailenin indeks vakalarında yapılan VHL geninin mutasyonel aile 1 de genini 3. ekzonunda nonsens mutasyon (c.473T>C; p.Leu158Pro); aile 2' de genin 1. ekzonunda nonsens mutasyon (c.340G>A; p.Gly114Ser) saptandı (Şekil 1). Her iki ailede etkilenmiş bireylerde mutasyon heterozigot karakterdeydi.

## TARTIŞMA

Von Hippel-Lindau sendromunun ana özelliği retinal anjiyom ve serebellar hemanjioblastomanın aynı bireyde görülmesidir. Bu tümörler dışında feokromasitom, hipernefrom benzeri böbrek tümörleri, polisitemi, adrenal bezler, akciğer, karaciğer hemanjiyomları, pankreas ve böbrekte çoklu kistlerinde bu sendromu taşıyan hastalarda görüldüğü literatürde bildirilmiştir.

Seizinger ve ark. (5) 1991 yılında VHL sendromundan sorumlu genin kromozom 3p26-p25'de bulunduğunu bu sendromu taşıyan birçok ailede yaptıkları bağlantı analizi ile ortaya koymuştur. Latif ve ark. (3) 1993 yılında pozisyonel klonlama yöntemi ile VHL sendromuna yol açan tümör baskılayıcı geni bulduklarını bildirmişlerdir. VHL genin 3 ekzonu vardır ve 639 nükleotidden oluşup, 213 amino asit içeren ve pVHL olarak adlandırılan 25 kilodaltonluk bir protein kodlar. Bu genin nasıl fonksiyon gösterdiği ve diğer hangi proteinlerle ilişkiye girdiği ve hastalığa nasıl yol açtığını daha önce yayınlanan makalemizde belirtmiştik (1).

VHL sendromunda genotip ile fenotip arasında ilişki vardır. Bu manada VHL aileleri feokromasitoma geliştirme riski düşük (Tip1) veya yüksek (Tip2) olanlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Tip 2 olan aileler



**Şekil 1:** VHL hastalığı olan ailelerde aile ağacı (üst), serebellar hemanjiblastomların sağıttal manyetik rezonans (orta) ve dizileme analiz sonuçlarının (alt) gösterilmesi

neredeyse daima missens VHL geni mutasyonuna sahipken, tip 1 aileler nonsens ve delesyon gibi farklı çeşit mutasyonlara sahip olabilirler (6). Bizim her iki ailemizde de yapılan tetkiklerde sadece posterior fossalarında hemangioblastomları vardı. Bizim ailelerimizdeki mutasyonlar missens karakterde olmasına rağmen feokromasitomaları yoktu.

Sonuç olarak VHL çoklu sistemi tutan VHL genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Literatürde genotip ile fenotip arasında güçlü bir bağlantı olduğu belirtilmesine rağmen iki ailemizde de gösterdiğimiz gibi tam bir ilişki yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Bayraklı F, Çankaya T, Bayrı Y, Güney İ: von Hippel-Lindau hastalığının moleküler genetiği. Türk Nöroşirürji Dergisi (19):36-40, 2009
2. Couch V, Lindor NM, Karnes PS, Michels VV: von Hippel-Lindau disease. Mayo Clin Proc (75):265-272, 2000
3. Latif F, Tory K, Gnarra J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, Stackhouse T, Kuzmin I, Modi W, Geil L, et al: Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Science (260):1317-1320, 1993
4. Lesho EP: Recognition and management of von Hippel-Lindau disease. Am Fam Physician (50):1269-1272, 1994
5. Seizinger BR, Smith DI, Filling-Katz MR, Neumann H, Green JS, Choyke PL, Anderson KM, Freiman RN, Klauck SM, Whaley J, et al: Genetic flanking markers refine diagnostic criteria and provide insights into the genetics of Von Hippel Lindau disease. Proc Natl Acad Sci U S A (88):2864-2868, 1991
6. Shehata BM, Stockwell CA, Castellano-Sanchez AA, Setzer S, Schmotzer CL, Robinson H: Von Hippel-Lindau (VHL) disease: An update on the clinico-pathologic and genetic aspects. Adv Anat Pathol (15):165-171, 2008
7. Sims KB: Von Hippel-Lindau disease: gene to bedside. Curr Opin Neurol (14):695-703, 2001