

# Nörofibromatozis Tip 1 (Von Recklinghausen Hastalığı) ve Feokromositoma

## NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 (VON RECKLINGHAUSEN'S DISEASE) AND PHEOCHROMOCYTOMA: CASE REPORT

Dr. Kubilay ÜKİNÇ,<sup>a</sup> Dr. Halil Önder ERSÖZ,<sup>a</sup> Dr. Cihangir EREM,<sup>a</sup> Dr. Arif HACIHASANOĞLU,<sup>a</sup>  
Dr. Ethem ALHAN,<sup>b</sup> Dr. Ümit ÇOBANOĞLU,<sup>c</sup> Dr. Özlen BEKTAŞ,<sup>a</sup> Dr. Hidayet ERDÖL<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, <sup>b</sup>Genel Cerrahi AD, <sup>c</sup>Patoloji AD, <sup>d</sup>Göz Hastalıkları AD,  
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, TRABZON

### Özet

Otuz yaşında erkek hastaya karaciğer fonksiyon testlerinin yüksek olması nedeniyle çekilen üst batin ultrasonografide sağ sürrenal bezde insidental kitle saptandı. Fizik muayenesinde 6'dan fazla cafe'au lait lekeleri, 2'den fazla nörofibromlar, gözde iris tabakasında 2'den fazla Lisch nodüllerinin saptanması ve kemik filmlerinde lomber bölgede açıklığı sağa bakan skolyoz tespit edilmesi üzerine hastaya Von Recklinghausen sendromu (Nörofibromatozis Tip 1) tanısı konuldu. Tüm vücut <sup>131</sup>I-Metil-iyodo-benzyl-guanidin (<sup>131</sup>I-MIBG) sintigrafisinde sağ sürrenal bezde tutulum saptanması ve 24 saatlik idrarda metanefrin, normetanefrin, epinefrin ve norepinefrin düzeyleri çok yüksek bulunması üzerine Nörofibromatozis Tip 1 ve eşlik eden feokromositoma tanısı konuldu. Hastanın sürrenal kitlesine yönelik cerrahi planlandı. Preoperatif hazırlığı takiben hastaya sağ adrenalectomi yapıldı. Sağlıklı olarak taburcu edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Von Recklinghausen hastalığı (neurofibromatosis 1), feokromositoma

### Abstract

A thirty years old male patient presented with elevated liver enzymes. Abdominal USG revealed an incidental large mass on the right surrenal gland. Clinical diagnosis of von Recklinghausen's (Neurofibromatosis Type 1) disease was made based on 6 or more cafe'au lait spots, 2 or more neurofibromas, 2 or more Lisch nodules, and scoliosis. Whole body metaiodobenzylguanidine (<sup>131</sup>I-MIBG) scintigraphy showed increased activity of the right adrenal gland. Urine metanephrine, normetanephrine, epinephrine, and norepinephrine levels were elevated. The diagnosis was pheochromocytoma accompanying Neurofibromatosis Type 1. Surgery for the right pheochromocytoma mass was planned. After preoperative preparation, right adrenalectomy was performed and the patient was healthy on discharge.

**Key Words:** Neurofibromatosis 1, pheochromocytoma

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:693-698

**N**örofibromatozis (NF) Tip 1 (von Recklinghausen's hastalığı) tanısı; >6 cafe'au lait lekeleri, >2 nörofibrom, >2 Lisch nodülleri, kemik lezyonları (sfenoid displazi, psödoartroz, skolyoz), pleksiform nörofibrom, aksiller veya inguinal çillenme, optik gliom ve 1. derece yakınının hastalıktan etkilenmesi bulgularından 2 veya daha fazlasının bulunmasıyla ko-

nulmaktadır.<sup>1</sup> NF Tip 1 geni kromozom 17q11.1 üzerindedir ve genin ürünü nörofibromin, ras onko proteinlerini kontrol eden guanozin trifosfataz aktive edici protein ile homoloji göstermektedir.<sup>1</sup> NF Tip 1 otozomal dominant geçiş gösterir ve 1/3000 sıklıkta görülmektedir.<sup>2</sup> Etkilenen ailelerde yapılan araştırmalarda eşlik eden feokromositoma insidansı %20-56 arasında değişmektedir.<sup>3-8</sup>

Biz bu yazımızda, kliniklerde oldukça az sayıda rastlanılan NF Tip 1'e eşlik eden feokromositoma olgusunu sunmayı ve ailesel feokromositoma nedenlerini tartışmayı amaçladık.

### Olgu Sunumu

Hastamız 30 yaşında erkek hasta, çevresi tarafından fark edilen sarılık ve işsizlik ile hastaneye başvurmuş. Laboratuvar incelemesinde karaci-

Geliş Tarihi/Received: 03.02.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 26.10.2005

Olgu, 16-18 Eylül 2004 tarihinde İstanbul'da düzenlenmiş olan "27. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi"nde yazılı bildiri olarak sunulmuştur.

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Kubilay ÜKİNÇ  
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları AD,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD,  
61080, TRABZON  
kukinc@superonline.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26

693

ğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanmış. Muhtemel bir karaciğer hastalığına yönelik üst batın USG'si çekilmiş ve USG'de sağ sürrenal bezde porta hepatis'e bası yaptığı düşünölen 58 x 56 x 37 mm boyutlarında kitle lezyonu saptanmış. Yapılan abdominal tomografide karaciğere komşu sağ böbrek üstü bezinde 5 x 4.5 cm boyutlarında kitle lezyonu tespit edilmiş. İleri tetkik ve tedavi için hastanemize sevk edilmiş.

Hastanemiz de yapılan tetkiklerinde hastanın akut hepatit B enfeksiyonu geçirdiğı ve kitlenin basıya neden olmadığı saptandı. Enfeksiyon hastalıkları servisinde yatırılarak destek tedavisi verilen hastanın akut tablosu düzeldikten sonra endokrinoloji kliniğine yatırıldı. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, bilinci açık, oriyente ve koopere idi. Genel görünümü zayıf ve esmer görünümdeydi. Konjunktivalar subikterikti. Kan basıncı yatarak sağ kol 110/70 mmHg ve sol kol 115/70 mmHg tespit edildi. Ortostatik hipotansiyonu yoktu. Nabız 84/dk. ritmik, solunum 13/dk. ritmik ve vücut ısısı normaldi. Karın cildi, alt ekstremitelerde ve sırtta en büyüğü 4-5 cm boyutlarında yaygın cafe'au lait lekeleri ve özellikle üst ekstremitelerde, sırt ve batında yaygın 1-2 cm boyutlarında nörofibromlar saptandı (Resim 1). İlk kabul sırasında yapılan laboratuvar incelemede ALT ve AST düzeyleri yüksek saptandı ve iyileşmekte olan akut hepatit B enfeksiyonuna ikincil olduğu için ileri araştırma yapılmadı (Tablo 1). Takip eden günlerde normal düzeylere indi. Hastanın kliniğe kabulünde bazal hormonları-



**Resim 1.** Hastanın nörofibrom ve cafe'au lait lekeleri.

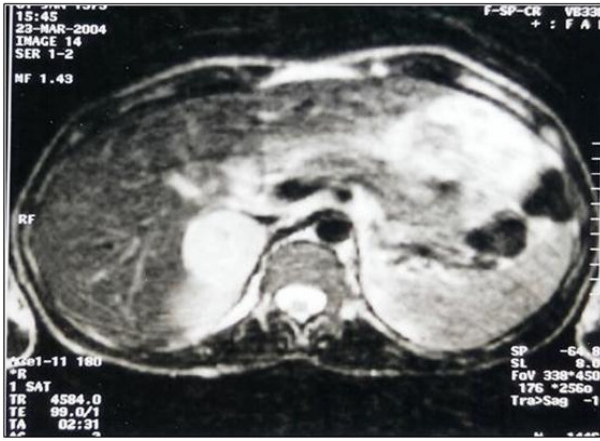
**Tablo 1.** Rutin laboratuvar bulguları.

		Normal değerler
Hb (gr/dL)	13.7	12-17
Hct (%)	41.4	42-52
Lökosit (/µL)	6900	4800-10800
MCV (fL)	91.1	80-94
Trombosit (/µL)	330000	130000-400000
Sedim(mm/saat)	13	-
BUN (mg/dL)	11	7-21
Cre (mg/dL)	0.7	0.3-1.5
Na (mEq/L)	139	137-145
K (mEq/L)	4.6	3.6-5
Cl (mEq/L)	107	100-126
Total/Direkt Bilirubin (mg/dL)	2/1.1	0.2-1.3/0-0.4
ALT (U/L)	261	5-72
AST (U/L)	75	5-40
ALP (U/L)	300	32-126
Ca (mg/dL)	10.3	8.4-10.2
Fosfor (mg/dL)	4.9	2.5-4.5
PT (sn)	12.9	11-14
aPTT (sn)	28.5	22-40
INR	1.01	-

na yönelik laboratuvar incelemesi yapıldı (Tablo 2). Sağ sürrenal bezdeki kitle lezyonun etiolojisine yönelik 'in-phase' ve 'out of phase' magnetik rezonans inceleme de kitle lezyonun T2 ağırlıklı kesitlerde intensite kaybı göstermemesi üzerine feokromositoma, sürrenal kaynaklı karsinom veya sürrenal beze metastaz ön planda düşünöldü (Resim 2). Hastanın çekilen batın ve torakal bilgisayarlı tomografi incelemesinde başka bir kitle lezyona rastlanmadı. Cushing sendromunu ekarte etmek amacıyla düşük doz deksametazon supresyon testi (2 gün 2 mg) yapıldı ve kortizol seviyeleri baskılandı (Tablo 3). Feokromositoma tanısına yönelik 24 saatlik idrarda metanefrin, normetanefrin, epinefrin ve norepinefrin düzeyleri yüksek olarak saptandı (Tablo 3). Tüm vücut <sup>131</sup>I-MIBG sintigrafisi çekildi (Resim 3). Sadece sağ sürrenal bezde tutulum saptandı. Sürrenal dışı feokromositoma veya paraganlioma (PGL) kitlesine rastlanmadı. Laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri sonucu hastaya feokromositoma tanısı konuldu. Beraberinde 6'dan fazla cafe'au lait lekeleri, 2'den fazla nörofibromlar olması cilt lezyonlarından alınan biyopsi sonucu nörofibrom olarak gelmesi ve göz incelemesinde iris tabakasında 2'den fazla Lisch nodüllerinin saptanması ve kemik film-

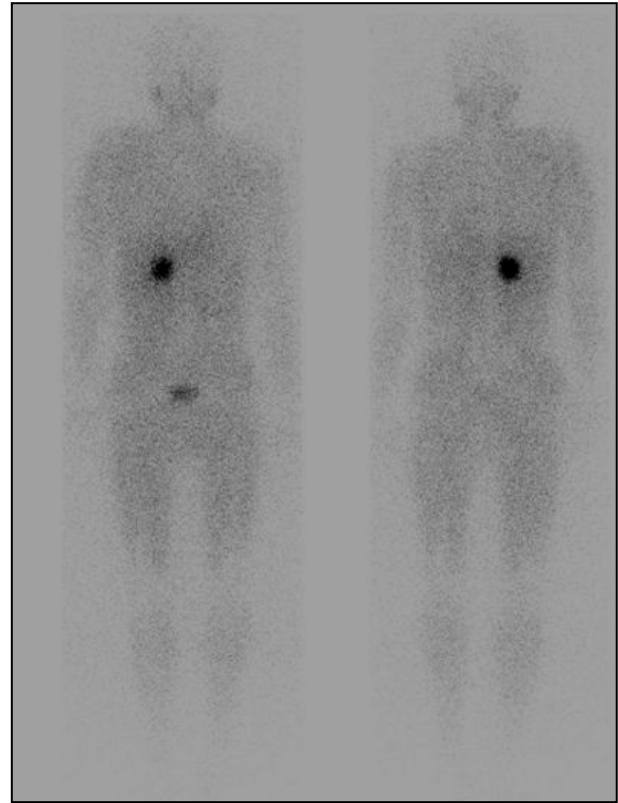
**Tablo 2.** Bazal hormonal bulguları.

		Normal değerler
sTSH (µIU/mL)	0.69	0.35-5.5
sT3 (pg/mL)	3.13	2.3-4.2
sT4 (ng/dL)	1.29	0.89-1.8
Kortizol (µg/dL)	20.15	6.2-19.4
ACTH (pg/mL)	29.7	<24
DHEA-S (µg/dL)	107	80-560
LH (µIU/mL)	3.58	1.7-8.6
FSH (µIU/mL)	1.77	1.5-12.4
Total Testosteron (ng/mL)	6.06	2.8-12
Prolaktin (ng/mL)	12.91	4.1-18.4
Kalsitonin (pg/mL)	20	0-30
iPTH (pg/mL)	48.8	12-69

**Resim 2.** Hastanın üst batin T2 ağırlıklı MRG. Sağ sürrenal lojda 5 x 6 cm'lik, T2 ağırlıklı kesitte intensite kaybı göstermeyen, hiperintense kitle lezyon.**Tablo 3.** Sürrenal kitle ayırıcı tanısına yönelik yapılan testler.

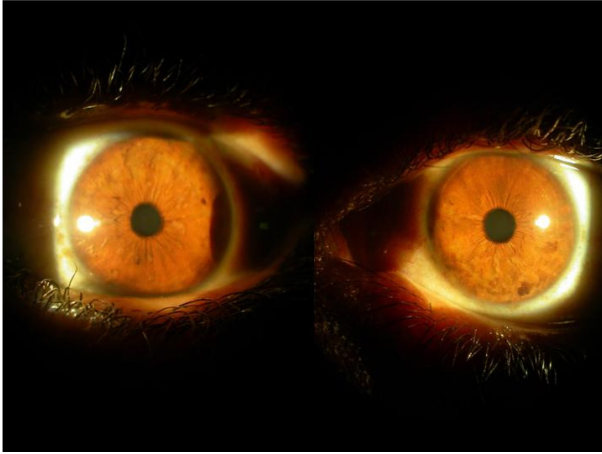
1 mg tek gecelik deksametazon süpresyon testi sonrası			
Kortizol (08:00) (µg/dL)		3.24	
Kortizol (08:30) (µg/dL)		3.54	
Düşük doz Deksametazon süpresyon testi sonrası (2 gün 2 mg)			
Kortizol (08:00) (µg/dL)		0.54	
Kortizol (08:30) (µg/dL)		0.57	
<b>24 saatlik idrarda</b>	<b>Preoperatif</b>	<b>Postoperatif</b>	<b>Normal değerler</b>
VMA (mg/24 saat)	27.7	<9	<9
Metanefrin (µg/24 saat)	7684	95	52-341
Normetanefrin (µg/24 saat)	3280	310	88-444
Norepinefrin (µg/24 saat)	353	29.3	8-100
Epinefrin (µg/24 saat)	357	2	0.5-20

lerinde lomber bölgede açıklığı sağa bakan skolyoz tespit edilmesi üzerine hastaya Von Recklinghausen sendromu (NF Tip 1) ve eşlik eden feokromositoma tanısı konuldu (Resim 4, 5).

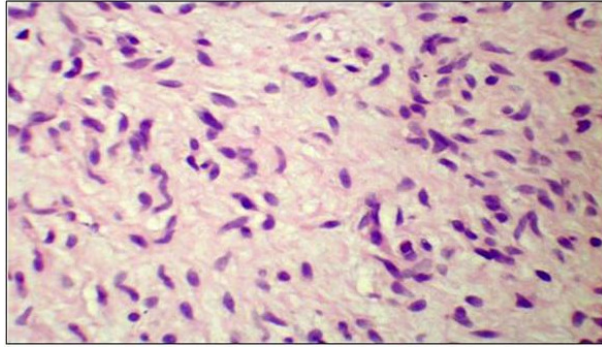
**Resim 3.** Hastanın tüm vücut <sup>131</sup>I-MIBG sintigrafisi. Sadece sağ sürrenal bezde tutulum saptandı. Sürrenal dışı feokromositoma kitlesine rastlanmadı.

Orbital tomografisinde orbital gliom saptanmadı. Sinüs tomografisinde displazi yoktu. Hastanın tüm 1. derece yakınlarında cilt lezyonları olmadığı öğrenildi. Hastanın kan basıncı ambulatuvar kan basıncı holteri ile takip edildi ve aralarda yaklaşık 30 dk. süren 190/120 mmHg'ya çıkan hipertansiyon atakları saptandı. Göz dibi incelemesinde grade 1 hipertansif retinopati tespit edildi. Ekokardiyografisi normaldi. Tiroid USG incelemesinde, tiroid boyutu, ekojenitesi normaldi ve nodül içermemekteydi.

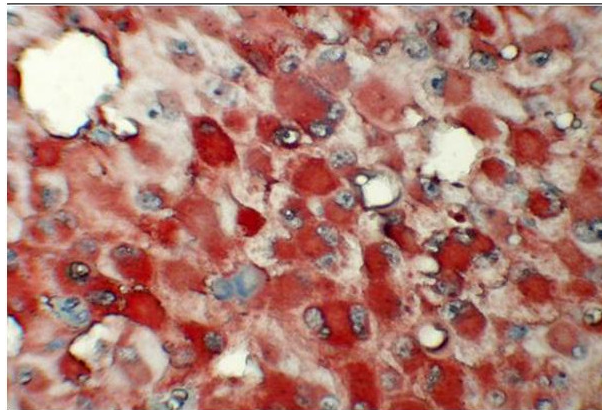
Hastanın sürrenal kitlesine yönelik cerrahi planlandı. Preoperatif hazırlıkta fenoksibenzamin tedavisi ve ardından propranolol tedavisi eklendi. Fenoksibenzamin ve propranolol dozları 60 mg'a kadar çıkıldı. Hastanın tedavi altında 15 gün takibi süresince hiç tansiyon atağı ve taşikardisi olmayınca preoperatif hazırlığın yeterli olduğuna karar verildi ve sağ adrenalektomi yapıldı. Patoloji sonucu feokromositoma olarak rapor edildi (Resim 6, 7).



**Resim 4, 5.** Hastanın sağ gözündeki Lisch nodülleri (iris hamartomaları).



**Resim 6.** Kitlenin mikroskopik incelemesinde genelde Zellballen görünümü oluşturan ince damarsal ağla kuşatılan alveoler yapı ve az oranda solid hücre yığınları halinde düzenlenmiş neoplazm. (Hemotoksinel Eozin ile boyanmış x400 büyütmede patolojik preparat)



**Resim 7.** İmmünohistokimyasal çalışmada nöron spesifik enolaz ve sinoptofizin kuvvetli pozitif olarak saptandı (Nöron Spesifik Enolaz (+) ile boyanmış ile boyanmış x400 büyütmede patolojik preparat).

Postoperatif 4. günde kan basıncı 120/70 mmHg idi. Postoperatif 10. günde idrar katekolaminler ve metabolitleri normale döndü (Tablo 3). Sağlıklı olarak taburcu edildi.

### Tartışma

Olgumuza mevcut fizik muayene bulguları, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile NF Tip 1'e eşlik eden feokromositoma tanısı konuldu. NF Tip 1 familial feokromositoma nedenlerindedir. Feokromositoma etiyolojisinde 9 adet genetik geçişli hastalık bulunmaktadır.<sup>9</sup> Bunlar, MEN-2A, Von Hippel-Lindau (VHL) hastalığı, NF Tip 1, MEN-1, Carney triadı, familial PGL/feokromositoma sendromlarıdır.<sup>9</sup>

MEN-2A sendromu 10q11.2 pozisyonundaki RET protoonkogeninin mutasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. MEN-2A'da klinik olarak gözlenen endokrin tümörler medullar tiroid kanseri (%95), feokromositoma (%50) ve primer hiperparatiroididir (%30).<sup>9</sup> Hastalığın teşhisi ve mutasyona sahip taşıyıcı kişilerin erken teşhisi için yapılan kalsitonin düzeyi ve pentagastrin stimülasyon testleri yerini artık daha etkili ve doğru tanı yöntemi olan RET onkogeni mutasyonunu saptayan genetik teşhis yöntemlerine bırakmıştır.<sup>10</sup> MEN-2A kliniğe özellikle medullar tiroid karsinomu (%95) ile prezente olmaktadır. Hastamızda tiroid bezinin muayenesi, görüntülenmesi ve beraberinde bazal kalsitonin düzeyinin normal olması ile medullar tiroid karsinomu tanısından uzaklaştık. Hastanın iPTH değeri ve serum kalsiyum seviyelerinin normal olmasından dolayı primer hiperparatiroidi tanısı da ekarte edildi. Sadece tek taraflı feokromositoma kitlesi mevcudiyeti ve NF Tip 1 tanısından dolayı MEN Tip 2A tanısından uzaklaşıldı.

VHL hastalığı temel olarak VHL tümör supresör gen dizisindeki mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. Mutasyon sonucu VHL gen fonksiyonu kaybolmaktadır. Özellikle VHL hastalığına eşlik eden feokromositoma olgularının %95'inden fazlasında VHL geninin 3' ucunun küçük bir parçasında missense mutasyonlar saptanmıştır.<sup>9</sup> Hastalığın temel özelliği endokrin sistem dışı bulguların ön planda olmasıdır. Özellikle renal hücreli malign tümörler (%40), renal kistler (%35),



serebellar ve spinal hemangioblastomlar (%60), retinal angiomlar (%60) gözlenmektedir. Endokrin sistemde saptanılan fonksiyone tümörleri ise feokromositoma (%20) ve pankreasın adacık hücresi tümörleridir (%10).<sup>9</sup>

Carney triad'ı, multifokal ekstraadrenal fonksiyonel PGL'ler, gastrik stromal sarkoma ve pulmoner kondroma kompleksinden oluşmaktadır.<sup>11</sup> Bu hastalıkta saptanmış belirli bir mutasyon yoktur. Carney triad'ına bazen non-fonksiyone adrenal tümörler (%13) ve özofajial leiomyomlar (%9) eşlik eder.<sup>11</sup>

Hemen tüm tipik MEN-1 sendromu 11q13 pozisyonunda bulunan MEN-1 geninin mutasyonu sonucu gelişmektedir. En sık görülen endokrin tümörler paratiroid (%90), pankreatik (%40) ve pitüiter (%30) dokulardan orijin almaktadır. Bu sendrom da oldukça seyrek olarak feokromositoma da gelişebilmektedir.

İzole PGL/feokromositoma sendromlarına yol açan ve süksinat dehidrogenaz (SDH) enzim kompleksini kodlayan gen üzerinde 4 adet mutasyon tanımlanmıştır.<sup>9,12</sup> İzole PGL/ feokromositoma sendromları mutasyona göre PGL, PGL-1, PGL-2 ve PGL-3 ismi ile 4 tipe ayrılmıştır. PGL'ye yol açan mutasyon 1p36 pozisyonundaki SDHB (SDH subunit-B) genindedir.<sup>9,12</sup> PGL direkt anne tarafından çocuklarına geçirilmekte ve feokromositomaya yol açmaktadır. Paraganlioma Tip-1 (PGL-1) 11q22.3 pozisyonunda bulunan SDHD (SDH subunit-D), PGL Tip-3 1q21 pozisyonunda bulunan SDHC (SDH subunit-C) gen mutasyonlarıyla ortaya çıkmaktadır.<sup>9,12</sup> Bu iki mutasyon sadece baba tarafından çocuklarına iletelebilmektedir. Annede mevcut olan mutasyon çocuklarda aktif olamayıp silinmektedir. Bir ailede PGL Tip-2 tanımlanmıştır.<sup>9</sup> Sorumlu gen 11q13 pozisyonundadır ama hangi enzimi kodlayan dizi üzerinde olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır.

Bizim olgumuzda anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile yapılan incelemeler sonucunda feokromositoma'ya yol açabilecek VHL hastalığı, Carney triadı, MEN-1 ve PGL sendromlarını destekleyecek endokrin sistemle ilgili sadece feokromositoma tanısı mevcut idi. Fakat endokrin sistem dışı bu hastalıkların

tanısını destekleyecek belirti ve bulguların olmasından dolayı bu tanımlardan uzaklaşıldı.

Olgumuzda NF Tip 1 ve eşlik eden feokromositoma mevcuttu. NF Tip 1 tanısı olan hastalarda hipertansiyon sıklığı yaklaşık %1.5-2.5'dir.<sup>5,13</sup> NF Tip 1'li hastalarda primer ve renovasküler hipertansiyon daha sık görülse de bu hastalar feokromositoma açısından değerlendirilmelidir. Çünkü feokromositoma, NF Tip 1'li hastalarda yaklaşık %20-56 arasında tanımlanmıştır.<sup>3-5,7,8</sup> Bizim olgumuz poliklinik ve klinik ölçümlerinde normotansifti. Hipertansiyon atakları 24 saatlik ayaktan kan basıncı takibinde saptandı. NF Tip 1'li hastalar normotansif olsalar bile bu hastalarda rastlantısal saptanılan sürrenal kitlelerinde feokromositoma öncelikli olarak araştırılmalıdır. Estetik olarak rahatsız eden nörofibromların olması, skolyoz, yüz kemiklerinde deformite, çeşitli tümörler ve gebelik nedeniyle sıklıkla NF Tip 1'li hastalar operasyona ihtiyaç gösterebilirler. Klinik değerlendirmeyi yapan hekim tarafından bu hastalar hipertansif veya normotansif bulunsalar bile feokromositoma sıklığının yüksek (%20-56) olmasından dolayı mutlaka endokrinoloji konsültasyonu istenilmelidir. Feokromositoma saptanın ise gerekli hazırlık yapıldıktan sonra önce feokromositomaya yönelik operasyon yapılmalıdır. NF Tip 1, feokromositoma sebebi olduğu için hastalar postoperatif dönemde diğer sürrenal bezde ve sürrenal dışı feokromositoma açısından gerek görülmeye gerekse de biyokimyasal göstergeler ile yakından takip edilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Blum K, Kambich MP. Maternal genetic disease and pregnancy. *Clin Perinatol* 1997;24:451-65.
2. Goldberg Y, Dibbern K, Klein J, Riccardi VM, Graham JM, Jr. Neurofibromatosis type 1--an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 1996;35:545-61.
3. Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: A descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet* 1997;70:138-43.
4. Hope DG, Mulvihill JJ. Malignancy in neurofibromatosis. *Adv Neurol* 1981;29:33-56.
5. Lynch JD, Sheps SG, Bernatz PE, ReMine WH, Harrison EG Jr. Neurofibromatosis and hypertension due to pheochromocytoma or renal-artery stenosis. *Minn Med* 1972;55:25-31.

6. Mulvihill JJ, Parry DM, Sherman JL, Pikus A, Kaiser-Kupfer MI, Eldridge R. NIH conference. Neurofibromatosis 1 (Recklinghausen disease) and neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis). An update. *Ann Intern Med* 1990;113:39-52.
7. Samuelsson B, Samuelsson S. Neurofibromatosis in Gothenburg, Sweden. I. Background, study design and epidemiology. *Neurofibromatosis* 1989;2:6-22.
8. Zoller ME, Rembeck B, Oden A, Samuelsson M, Angervall L. Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer* 1997;79:2125-31.
9. Marx SJ, Simonds WF. Hereditary hormone excess: Genes, molecular pathways, and syndromes. *Endocr Rev* 2005;26:615-61.
10. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658-71.
11. Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): Natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999;74:543-52.
12. Gimm O, Armanios M, Dziema H, Neumann HP, Eng C. Somatic and occult germ-line mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in nonfamilial pheochromocytoma. *Cancer Res* 2000;60:6822-5.
13. Steinebach M. Results of the 1985 membership survey of the "Vereniging Ziekte Van von Recklinghausen Nederland". *Neurofibromatosis* 1988;1:166-71.