

Cilt Metastazları İle Seyreden Bir Konjenital Nöroblastom Vakası

CONGENITAL NEUROBLASTOMA WITH CUTANEOUS METASTASES

Dr.Tamer GÜNEŞ*, Dr.Mustafa AKÇAKUŞ*, Dr.Neşide ÇETİN**,
Dr.Türkan PATIROĞLU**, Dr.Olgun KONTAŞ***

* Yrd.Doç., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

** Prof., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

*** Doç., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, KAYSERİ

Özet

Nöroblastom, çocukluk çağıının en sık rastlanan tümörü olmasına rağmen, yenidoğan döneminde nadiren görülmektedir. Bu yazımızda karakteristik deri metastazları ile kendini gösteren bir neonatal nöroblastom olgusu nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

Altı günlük erkek bebek, sarılık şikayeti ile yenidoğan servisine yatırıldı. Yatışından kısa bir süre sonra, vücudunda yaygın multiple nodüller belirdi. Nodüllerden alınan biyopsi nöroblastom ile uyumlu bulundu.

Anahtar Kelimeler: Nöroblastom, Yenidoğan

T Klin Pediatri 2002, 11:96-99

Summary

Neuroblastoma; the most frequently encountered tumor of infancy infrequently comes to attention in the newborn period.

We herein report a case of neonatal neuroblastoma with cutaneous metastasis. A 6 day old baby was admitted to the hospital with hiperbilirubinemia and developed multiple firm cutaneous nodules. Shortly after admission, these nodules were distributed all over his body. A biopsy was performed on a cutaneous nodule on the right hip, and the histopathological picture confirmed the diagnosis of neuroblastoma.

Key Words: Neuroblastoma, Newborn

T Klin J Pediatr 2002, 11:96-99

Neonatal tümörler nadir görülür ancak önemli morbidite ve mortalite sebebi olabilirler. Tüm çocukluk çağı malignitelerinin %2'sini neonatal tümörler oluşturmakta ve insidansının 100 000 canlı doğumda 1.58 ile 3.65 olduğu bildirilmektedir. Bu yılda 3000 bebeğin yattığı bir yenidoğan ünitesinde, 10–20 yılda ancak tek bir vakanın görülebileceği anlamına gelmektedir. Nöroblastom; bu dönemde görülen tümörlerin %28-39'unu oluşturmaktadır (1).

Nöroblastom, primordial nöral krest hücrelerinden köken alan, sempatik zincir veya sürrenal medulladan kaynaklanan bir tümördür (2). İnfantlarda ilk klinik bulgu tümörün kendinden çok metastazlara bağlı komplikasyonlar olabilir. Bununla beraber postmortem incelemelerde saptanan nöroblastom olgularının büyük bir çoğunluğu in situ olarak tanımlanmakta, çok azı yaygın metastaz yapmaktadır (3).

Bu makalede yenidoğan döneminde saptanan, her iki sürrenalden kaynaklanan, yaygın kutanöz metastazlar yapmış bir konjenital nöroblastom vakası sunulmuştur.

Vaka Takdimi

Altı günlük erkek hasta, sarılık yakınması ile getirildi. Öyküsünden; 27 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden miadında vajinal yolla, komplikasyonsuz olarak doğduğu, üçüncü gününde sarılığının farkedildiği öğrenildi. Anne gebeliğinin son trimesterinde baş ağrısı nedeniyle methimazole (novaljin) kullanmıştı. Soygeçmişinde özellik yoktu.

Fizik muayenesinde; ateş 37.8°C, nabız 148/dk, kan basıncı 70 mmHg/nabız, solunum 60/dakika idi. Ağırlık 3450 g, boy 49 cm, baş çevresi 34.5 cm olup gestasyonel yaşı ile uyumlu idi. Bebek huzursuz ve tiz sesle ağlıyordu. Tüm vücut ikterikti. Karaciğer 2 cm. ele geliyor, dalak palpe edilemiyordu.

Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 14.5 g/dl, hematokrit %41, beyaz küre sayısı 8700/mm³, trombosit sayısı 352000/mm³ ve periferik kan yayması normaldi. Bebek kan grubu 0 Rh (+), anne kan grubu A Rh (+) olup direkt coombs testi negatif idi. Serum total bilirubin 30.6 mg/dl, direkt bilirubin 1.0 mg/dl, SGOT 43 U/L, SGPT 10 U/L, alkalin fosfataz 157 U/L, LDH 1079 U/L, total protein 5.6 g/dl, albumin 3.6 g/dl ve kan ürik asid düzeyi 11 mg/dl olup serum elektrolitleri, kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri ile idrar muayenesi bulguları normaldi.

Non-hemolitik Coombs (-) indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi yapılan hastada, işlemi izleyen saatlerde taşikardi ve solda daha belirgin olmak üzere alt ekstremitelerde ödem ortaya çıktı. Yatışının 2. günü karın sol alt kadranında derin palpasyonla sınırları net olarak belirle-nemeyen, sert ve immobil bir kitle saptandı. Batın ultrasonografisinde karın sol tarafında böbrek altından mesane sol arkasına kadar uzanan anekoik alanlar içeren heterojen kitle görünümü izlendi. Abdominal tomografi incelemesinde, sol böbrek orta kısmında çevresini saran, pelvise kadar uzanım gösteren ve mesaneyi sağa iten hipodens, içe-risinde heterojen dansiteler izlenen görünüm saptandı (Şekil 1). Kitlenin görüntüleme yöntemleri ile araştırılması sırasında ilki karın ön duvarında tesbit ettiğimiz ve kısa sürede tüm vücuda yayılan subkutan nodüller ortaya çıktı (Şekil 2). İlk nodülden alınan biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde, cilt altı yağ dokusu içerisinde pleomorfik, hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı hücrelerden oluşan tümör metastazı tesbit edildi (Şekil 3). İmmünohistokimyasal olarak nöron spesifik enolaz pozitifliği saptandı ve bulgular nöroblastom metastazı ile uyumlu bulundu. Batın magnetik rezonans incelemesinde her iki sürrenal bölgede nodüler kitle görünümleri ve sol böbrek alt komşuluğunda pelvis ve paravertebral bölgeye uzanım gösteren kitle lezyonu izlendi (Şekil 4). Kemik iliği aspirasyon biyopsisinde rozet formasyonuna rastlanmadı. İskelet sisteminin radyolojik incelemesinde metastazı düşündürcek görünüm izlenmedi. İzlem sırasında hastanın abdominal distansiyonunun artması, hızla kilo



Şekil 1. Abdominal Tomografi: Solda abdomenin büyük kısmını doldurup sağ ve posteriorda cilt altına uzanım gösteren heterojen kitle.

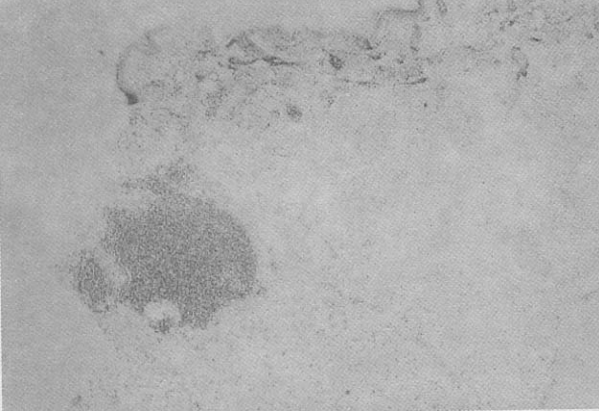


Şekil 2. Tüm vücuda yayılan subkutan nodüller.

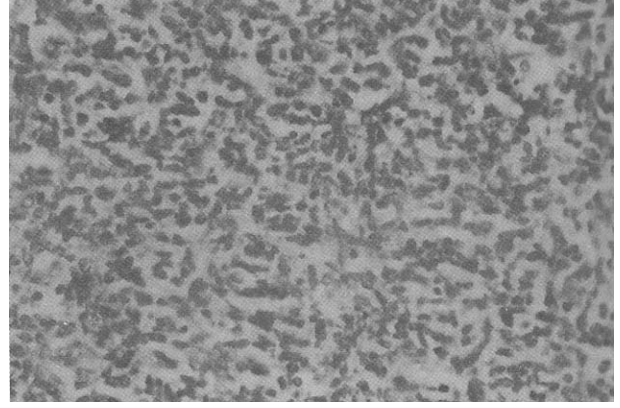
vermesi, solunum sıkıntısının ortaya çıkması ve trombositopenisinin gelişmesi üzerine 15 mg/m²'den cisplatin başlandı. Solunum sıkıntısının artması üzerine mekanik ventilasyon verilen bebek yatışının 40. gününde exitus oldu. Otopsi alınamayan hastanın postmortem karaciğer ve akciğer biyopsileri normal olarak değerlendirildi. Batındaki kitleden alınan biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi de nöroblastom ile uyumluydu.

Tartışma

Nöroblastom, sempatik nöral dokunun bulunduğu her bölgeden köken alabilir; bununla birlikte olguların yarısından fazlasında olgumuzda da olduğu



Şekil 3A. Cilt altı yağ dokusu içerisinde tümör metastazı.



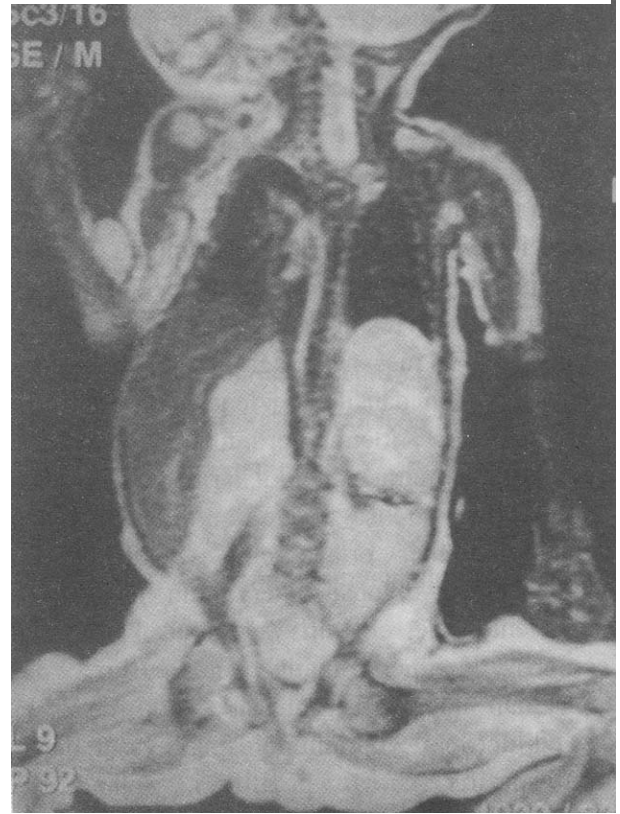
Şekil 3B. Pleomorfik hiperkromatik nükleuslu dar sto-plazmalı tümör hücreleri.

gibi, sürrenal medulla veya abdominal sempatik ganglionlardan kaynaklanmaktadır. Tümör lokalize olabileceği gibi yaygın metastazlar yapabilir ve ilk olarak metastazlara ilişkin problemlerle dikkati çekebilir. Nöroblastom, yenidoğan periyodunda en sık karaciğere metastaz yapmaktadır (2). İntraoküler, intraspinal, deri ve plasental metastazlar da bildirilmiştir (4,5).

Konjenital nöroblastom olgularında nadiren eritroblastosis gözlenebilir. Şiddetli sarılık, hepatosplenomegali ve normoblastemi tesbit edilen konjenital nöroblastom olguları bildirilmiştir (2). Olgumuz da sarılık şikayeti ile getirilmiş ve non-hemolitik, coombs negatif indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi yapılmıştı.

Nöroblastomun deri metastazları hiperemik, morumsu renkli, sınırları belirli nodüller şeklinde kendini gösterir. Nodüllerin 2-3 dakika palpasyonu soluk bir renk almalarına yol açar. Bu belirti muhtemelen tümör hücrelerinden salgılanan katekolaminlerin vazokonstriktif etkisine bağlıdır ve nöroblastom için karakteristik bir bulgu olabilir (6).

Nöroblastomun yenidoğan dönemindeki tipik klinik özellikleri, deri nodüllerinin hızla çoğalması ve karakteristik histopatolojik görünümü diğer benzer lezyonlardan ayırımını kolaylaştırır. Bu lezyonların ayırıcı tanısında TORCH grubu enfeksiyonların cilt bulguları (Blueberry-muffin sendromu), infantil myofibromatosis, nörofibromatosis, fibrosarkom, leiomyoma/leiomyosarkoma, juve-



Şekil 4. Abdominal Magnetik Rezonans: T2 ağırlıklı kesitlerde bilateral sürrenal sahasını dolduran kitle.

nil ksantogranuloma, vasküler tümörler ve lösemik infiltrasyonlar dikkate alınmalıdır (6,7). Yenidoğan döneminde sürrenal hemorajilerin sık olması ayırıcı tanıda dikkate almamızı gerektirir. Olgumuzun sadece sarılık şikayeti ile getirilmesi, hiper-

bilirubinemi nedeniyle hızla kan değişimi yapılması ve ilk geliş muayenesinde kitle saptanmaması, kan değişimi sonrasında yatışının ikinci günü kitlenin belirlenmesi üzerine kitlenin sürrenal hemorajiye bağlı olabileceği de düşünülmüştü; ancak erken dönemde metastazların görülmesi ve kitlenin görüntüleme yöntemleri ile tesbiti nöroblastom tanısını ön plana çıkardı. İlk nodülden alınan biopsi materyali bu tanımızı destekledi.

Kemik korteks tutulumunu gösteren radyolojik bulgular olmaksızın karaciğer, deri veya kemik iliği metastazlarının saptandığı nöroblastom vakaları evre IV S olarak değerlendirilmektedir (8,9). İki taraflı adrenal tümörlerde, tümörün bilateral olarak eş zamanlı mı geliştiği veya bir tarafın karşı tarafa metastaz mı yaptığı ayrımını yapmak mümkün olmamaktadır. Bu ayrımın yapılamaması nedeniyle konjenital gelişen metastaz yapmış bilateral adrenal tümörler evre IV S olarak kabul edilebileceği belirtilmektedir (10). İskelet sistemi tutulumu neonatal nöroblastom vakalarında çok nadir görülmektedir. Stephanson ve arkadaşları (9), cilt metastazı olan ve altı haftadan küçük evre IV S nöroblastom vakalarını düşük risk grubu olarak değerlendirmişler ve bu grupta yaşam şansının %86 olduğunu bildirmişlerdir. Primer tümörün sürrenal bezlerden kaynaklandığı vakalarda prognoz diğer yerleşim yerlerine göre daha kötü olmaktadır. Prognoz belirlenmesinde ferritin, nöron spesifik enolaz, laktik dehidrogenaz, GD2 gangliosid ve kromogranin-A konsantrasyonu yanısıra 1p- gibi karyotipik anormallikler de yardımcıdır. Moppett ve ark. (1) izledikleri 33 neonatal nöroblastom olgusunun 14 ünün evre IV S olduğunu ve sadece üçünde cilt metastazı bulunduğunu bildirmişlerdir. Olgumuzda tümör kitlesinin bilateral sürrenal bezlerden kaynaklanması, deri metastazlarının olması göz önüne alındığında evre IV S ile uyumlu görülmeyle birlikte karşı sürrenal lezyonu metastaz sayılırsa evre IV'den bahsetmek gerekir. Bu durum ise olumsuz bir prognoz işaretidir. Olgumuzda yüksek LDH düzeyleri de prognostik açıdan olumsuz bir bulgudur.

Konjenital nöroblastom olgularına, özellikle de evre IV S tümörlere tedavi uygulanıp uygulanmaması konusunda farklı görüşler mevcuttur. Evre IV S'de yer alan olgulara erken komplikasyonlar gelişmemişse tedavi verilmemesi veya minimal tedavi

uygulanması önerilmektedir (9). Vakamızda metastazların hızla ilerlemesi ve kitlenin büyümesi göz önüne alınarak cisplatin tedavisi uygulanmıştır.

Nöroblastomlu bebeklerin annelerinde gebeliklerinin son trimesterinde başağrısı, terleme, çarpıntı ve hipertansiyon gibi yakınmaların olduğu bildirilmiştir. Bu belirtiler fetus kaynaklı katekolaminlerin anne kanına karışmasıyla açıklanmaktadır (2). Olgumuzda da annenin düzenli bir gebelik takibi olmamasına rağmen gebeliğin son trimesterinde baş ağrısı nedeniyle metimazol kullanma öyküsünün olması bu hipotezi desteklemektedir.

Son yıllarda galaktozemi veya fenilketonüride olduğu gibi nöroblastom için de çeşitli tarama programları önerilmektedir (11). Tedavinin son derece tartışmalı olduğu konjenital nöroblastom vakalarında böylesine bir tarama programının ne derece gerekli olduğu tartışmaya açık bir konudur.

KAYNAKLAR

1. Moppett J, Haddadin I, Foot ABM. Neonatal neuroblastoma. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999; 81: 134-7.
2. Matthay KK. Neuroblastoma. In: Tausch HW, Ballard RA, eds. Avery's Diseases of the Newborn. 7th ed. Philadelphia: PA Saunders 1998:1251-6.
3. Granata C, Fagnani AM, Gambini C et al. Features and outcome of neuroblastoma detected before birth. J Pediatr Surg 2000; 35: 88-91.
4. Bowns GT, Walls RP, Murphree AL, Ortega J. Neonatal neuroblastoma metastatic to the iris. Cancer 1983 ;52:929-31.
5. Asabe K, Handa N, Tamai Y, Kajiwara M, Oita TH. A case of congenital intraspinal neuroblastoma. J Pediatr Surg 1997; 32:1371-6.
6. Maher-Wiese VL, Wenner NP, Grant-Kels JM. Metastatic cutaneous lesions in children and adolescents with a case report of metastatic neuroblastoma. J Am Acad Dermatol 1992 ;26:620-8.
7. Wisewall TE, Davis J, Cunningham BE, Solenberger R, Thomas PJ. Infantile myofibromatosis: the most common fibrous tumor of infancy. J Pediatr Surg 1988; 24: 314-8.
8. Eugene D, Rodgers BM, Waldron PE. Successful management of Stage IV S neuroblastoma and severe hepatosplenomegaly using absorbable mesh in an infant. J Pediatr Surg 1998; 33; 1554-7.
9. Stephenson SR, Cook BA, Mease AD, Ruyman FB. The prognostic significance of age and pattern of metastases in stage IV S neuroblastoma. Cancer 1986; 58: 372-5.
10. Lee SY, Chuang JH, Huang CB et al. Congenital bilateral cystic neuroblastoma with liver metastases and massive intracystic haemorrhage. Br J Radiol 1998; 71:1205-7.
11. Suita S, Zaizen Y, Yano H et al. How to deal with advanced cases of neuroblastoma detected by mass screening: A report from the pediatric oncology study group of the Kyushu area of Japan. J Pediatr Surg 1994; 29: 599-603.

Geliş Tarihi: 16.03.2001

Yazışma Adresi: Dr.Tamer GÜNEŞ
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Neonatoloji BD, 38039, KAYSERİ