

Bilateral Segmental Nörofibromatozis: Olgu Sunumu

Bilateral Segmental Neurofibromatosis: Case Report

Hilal GÖKALP,^a
Ayşenur AKATLI^b

^aDeri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği,
^bPatoloji Kliniği,
Malatya Devlet Hastanesi,
Malatya

Geliş Tarihi/Received: 06.01.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 13.02.2013

*Bu olgu sunumu, XXIV. Ulusal Dermatoloji
Kongresi (9-13 Ekim 2012, Gaziantep)'nde
poster bildirisi olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Hilal GÖKALP
Malatya Devlet Hastanesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği,
Malatya,
TÜRKİYE/TURKEY
hilalgklp@gmail.com

ÖZET Nörofibromatozis (NF), deri, göz, yumuşak doku, kas-iskelet sistemi ve santral sinir sistemini etkileyen heterojen bir grup hastalıktır. Klinik bulgularına göre başlıca tip 1 NF (NF1) ve tip 2 NF (NF2) olmak üzere iki alt tipi tanımlanmıştır. NF1 (von Recklinghausen hastalığı), multipl “cafe-au-lait” makülleri, nörofibromlar, intertrijinöz çillenme ve Lisch nodülleri ile karakterize otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. Segmental NF (SNF), NF1’in mozaik bir varyantı olarak kabul edilmekte ve NF1’e göre 10-20 kat daha nadir görülmektedir. SNF, vücudun belli bir bölgesinde unilateral veya bilateral yerleşebilen “cafe-au-lait” makülleri, çillenme ve/veya nörofibromlar ile karakterize NF’nin nadir görülen bir tipidir. Çalışmamızda, bilateral SNF olan 44 yaşında bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nörofibromatozis tip 5; nörofibrom

ABSTRACT Neurofibromatosis (NF) is a heterogenous group of diseases that mainly affects the skin, eye, soft tissues, musculoskeletal system and central nervous system. The disease can be divided into subtypes according to clinical findings as NF type 1 (NF1) and type 2 (NF2). NF1 or von Recklinghausen’s disease is an autosomal-dominant disorder characterized by “cafe-au-lait” spots, neurofibromas, intertriginous freckles, and Lisch nodules in the iris. Segmental NF (SNF) is a mosaic variant of NF1, and is seen 10-20 times less frequently than NF1. SNF exists unilaterally or bilaterally on a limited segment of the body. We present a 44-year-old case with bilateral SNF.

Key Words: Neurofibromatosis type 5; neurofibroma

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2013;21(2):76-8

Nörofibromatozis (NF), tüm dünyada en sık görülen fakomatoz olup, klinik özelliklerine ve kromozom defektine göre başlıca NF tip 1 (NF1/Klasik) ve NF tip 2 (NF2/Santral) olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. Vakaların yaklaşık %90’lık bölümünü oluşturan NF1 3000 doğumda bir görülürken, NF2 sıklığının 1/40 000 olduğu tahmin edilmektedir. NF1 geni 17. kromozomda yer almaktadır. Olguların %50’si otozomal dominant geçiş ile oluşurken, geri kalan %50’de spontan mutasyon gösterilmiştir.^{1,2} Multipl “cafe-au-lait” makülleri, nörofibromlar, intertrijinöz çillenme ve Lisch nodülleri (pigmente iris hamartomları) NF1’de görülen karakteristik bulgulardır. Segmental NF (SNF) ise NF1 geninin postzigotik somatik mozaizmi sonucu oluştuğu düşünülen, vücudun belli bir bölgesine sınırlı “cafe-au-lait” makülleri, çillenme ve/veya nörofibromlar ile karakterize NF’nin nadir görülen bir tipidir. Bilateral SNF ise SNF

vakalarının yaklaşık %6'sını oluşturan bir alt tipidir.^{3,4} Çalışmamızda, bilateral SNF tanısı alan 44 yaşında bir olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Kırk dört yaşında kadın, hasta bacaklarındaki şişlikler nedeni ile kliniğimize başvurdu. Hastanın şikâyetleri yaklaşık 21 yıl önce ilk olarak sağ bacağına küçük bir şişlik olarak başlamış. İki yıl sonra sol bacağına da benzer şişlikler gelişen hastanın zaman içerisinde lezyonları vücudun proksimaline doğru ilerleyerek her iki bacak ve uyluk alt bölgesine kadar yayılmış. Dermatolojik muayenede bilateral uyluk ve bacaklarda 0,5-3 cm çapları arasında değişen, pembe ve deri renginde, yumuşak kıvamlı, deriden kabarık, basmakla içeri çöken papül ve nodüller gözlemlendi (Resim 1, 2). “Cafe-au-lait” makülleri, aksiller ve inguinal çillenmesi olmayan hastanın bacadaki bir lezyonu total olarak eksize edildi. Lezyonun histopatolojik incelemesinde miksoid ve selüler alanlar içeren kapsülsüz tümör ile yakın büyütmeye elonge nükleuslu içiş hücreler saptandı. Histopatolojik olarak nörofibroma ile uyumlu olan lezyonun immünohistokimyasal incelemesinde ise S100 ile (+) boyanma saptandı (Resim 3). Aile öyküsü tariflemeyen ve sağlıklı üç çocuğu olan hastanın yapılan göz ve nörolojik muayenesi normal idi. Laboratuvar tetkikleri, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme, abdominal ultrasonografi ve kas-iskelet sistemi incelemeleri normal sınırlarda değerlendirilen hastaya mevcut klinik ve histopatolojik bulgular eşliğinde bilateral SNF tanısı kondu.

TARTIŞMA

Nörofibromatozis, başlıca deri, göz, kas-iskelet sistemi, santral ve periferik sinir sistemini etkileyen heterojen bir grup hastalıktır. İlk kez 1882 yılında Von Recklinghausen tarafından tanımlanan hastalığın günümüze kadar klinik tiplerine göre birçok kez sınıflaması yapılmıştır.³⁻⁶ 1982 yılında Riccardi'nin yaptığı sınıflamada NF 8 alt gruba ayrılmıştır ve vücudun belli bir bölgesine sınırlı “cafe-au-lait” makülleri, çillenme ve/veya nörofibromlar ile karakterize SNF tip V NF olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 1).⁶ Ancak zamanla bu alt tiplerin aynı hastalığın çeşitli varyasyonları olduğu,



RESİM 1: Bilateral diz ve bacaklarda 0.5-3 cm çaplarında pembe ve deri renginde, yumuşak kıvamlı, deriden kabarık, basmakla içeri çöken papül ve nodüller.

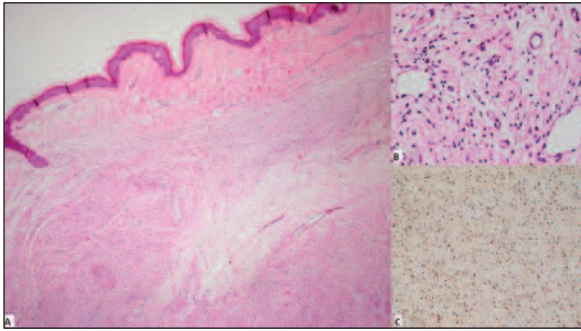
(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/turkiye-klinikleri-journal-of-case-reports/1300-0284/tr-index.html>)



RESİM 2: Lezyonların yakından görünümü.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/turkiye-klinikleri-journal-of-case-reports/1300-0284/tr-index.html>)

genetik geçiş şekline göre iki alt gruba ayrılmasının daha uygun olduğu öne sürülmüştür.² 2001 yılında Ruggieri ve ark. vücudun belli bir bölgesine sınırlı NF için tip V NF yerine Mozaik (Segmental) NF1 teriminin daha uygun olduğunu öne sürmüşlerdir. Ayrıca SNF'yi pigmentasyon değişiklikleri, nörofibrom ve pleksiform nörofibrom varlığına göre 4 alt gruba ayırmışlardır.⁷ Roth ve ark.nın yaptığı SNF sınıflandırmasında ise gerçek segmental, derin lokalize tutulum, herediter ve bilateral SNF alt tipleri tanımlanmıştır.⁸ SNF (Mozaik/Lokalize NF), NF1 geninin postzigotik somatik mozaizmi sonucu oluştuğu düşünülen, NF1'e göre 10-20 kat daha



RESİM 3: A) Miksoid alanlar ve selüler alanlar içeren kapsül içermeyen lezyon (H&Ex40). B) Elongate nükleuslu içsi hücreler yakın plan (H&Ex100). C) S-100 ile pozitif boyanma.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/turkiye-klinikleri-journal-of-case-reports/1300-0284/tr-index.html>)

TABLO 1: Riccardi'nin nörofibromatozis sınıflandırması.

Tip I	Klasik von Recklinghausen tipi
Tip II	Akustik tip
Tip III	Miks tip
Tip IV	Varyant tip
Tip V	Segmental tip
Tip VI	Nörofibrom yokluğunda sadece "cafe-au-lait" makülleri
Tip VII	Geç başlangıçlı tip (30 yaşından sonra gelişen nörofibromlar)
Tip VIII	Diğer (Tanımlanmamış)

nadir görülen ve tahmini prevalansının 1/40 000 olduğu bir NF alt tipidir.⁹ İlk kez 1931 yılında Gammel tarafından lokalize NF olarak bildirilmiş olmasına rağmen, SNF terimi ilk kez 1977 yılında Miller ve Sparkes tarafından kullanılmıştır.¹⁰ Başlangıç yaşı 10-30 ve 50-70 olmak üzere bimodal dağılım gösteren SNF'nin kadınlarda erkeklere göre

iki kat daha sık görüldüğü ve vücudun özellikle sağ tarafında sıklık sırasına göre toraks, abdomen, alt ekstremita ve yüzde gözlendiği bildirilmiştir.^{4,11} SNF olgularının yaklaşık %6'sını oluşturan, prevalansının 1/700 000 olduğu öngörülen bilateral SNF ise vücudun bir segment veya alanında bilateral nörofibromlar ve/veya "cafe-au-lait" makülleri ile karakterize nadir bir klinik tablodur. Literatürde şu ana kadar yaklaşık 25 bilateral SNF olgusu tanımlanmıştır.^{4,12} Yakın zamana kadar sistemik tutulumun olmadığı düşünülen SNF'de nadir de olsa NF sistemik tutulumları bildirilmiştir.^{5,13} Lisch nodülü, NF'de en sık görülen göz bulgusu olup, iris nevüslerine benzer histoloji gösteren benign hamartomlardır.² Özellikle Lisch nodüllerinin varlığının genetik geçiş riskini artırdığı düşünülse de SNF'de genetik geçiş çok nadir görülmektedir.^{5,14} Ayrıca son yıllarda SNF'nin malign periferik sinir kılıfı tümörü, malign melanom, meme-kolon-mide kanseri ve Hodgkin lenfoma ile birlikteliği de gösterilmiştir.¹¹ Bu sebeple SNF'nin paraneoplastik bir antite olabileceği, malignite varlığında bu hastalara NF'li hastalar gibi yaklaşılması gerektiği ve belli aralarla takip edilmeleri gerektiği düşünülmektedir.^{11,15} Özellikle sistemik tutulum varlığında genetik danışmanlık önerilen SNF'de estetik amaçla nörofibromların eksizyonu önerilebilmektedir.⁴ Bu amaçla çapı 2-3 cm arasında değişen birkaç adet nörofibromu total olarak eksize edilen, olası bir malignite açısından takibimizde olan olgumuzu "cafe-au-lait" makülleri, intertrijinal çillenmesi ve sistemik tutulumu olmaması ve az rastlanan bir NF alt tipi olması sebebiyle sunmayı uygun gördük.

KAYNAKLAR

- Kaymak Y, Yüksel N, Karabulut A, Ekşioğlu M. [Neurofibromatosis: a case report]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2004;24(6):702-6.
- Özcan H, Kandi B, Doğan G, Hazneci E. [Neurofibromatosis]. *Journal of İnönü University Medical Faculty* 2002;9(4):273-6.
- Köse G, Özyayın E, Hasançebi B, Güven A. [Neurofibromatosis Type-1:clinical evaluation of 44 patients]. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2008;17(2): 89-95.
- Gonzalez G, Russi ME, Lodeiros A. Bilateral segmental neurofibromatosis: a case report and review. *Pediatr Neurol* 2007;36(1):51-3.
- Sezer E, Senaylı A, Sezer T, Bicakçı U. Segmental neurofibromatosis: report of two cases. *J Dermatol* 2006;33(9):635-8.
- Riccardi VM. Neurofibromatosis: clinical heterogeneity. *Curr Probl Cancer* 1982;7(2):1-34.
- Ruggieri M. Mosaic (segmental) neurofibromatosis type 1 (NF1) and type 2 (NF2): no longer neurofibromatosis type 5 (NF5). *Am J Med Genet* 2001;101(2):178-80.
- Roth RR, Martines R, James WD. Segmental neurofibromatosis. *Arch Dermatol* 1987;123(7):917-20.
- Morais P, Ferreira O, Bettencourt H, Azevedo F. Segmental neurofibromatosis: a rare variant of a common genodermatosis. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2010; 19(3):27-9.
- Miller RM, Sparkes RS. Segmental neurofibromatosis. *Arch Dermatol* 1977;113(6):837-8.
- Kajimoto A, Oiso N, Fukai K, Ishii M. Bilateral segmental neurofibromatosis with gastric carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2007;32(1):43-4.
- Maldonado Cid P, Sendagorta Cudós E, Noguera Morel L, Beato Merino MJ. Bilateral segmental neurofibromatosis diagnosed during pregnancy. *Dermatol Online J* 2011; 17(5):6.
- Mansur AT, Göktaş F, Akkaya AD, Güneş P. Segmental neurofibromatosis: report of 3 cases. *Cutis* 2011;87(1):45-50.
- Demierre MF, Gerstein W. Segmental neurofibromatosis with ipsilateral renal agenesis. *Int J Dermatol* 1996;35(6):445-7.
- Dang JD, Cohen PR. Segmental neurofibromatosis and malignancy. *Skinmed* 2010;8(3): 156-9.