

Nörofibromatozis: Olgü Sunumu

NEUROFIBROMATOSIS: A CASE REPORT

Dr. Yeşim KAYMAK,^a Dr. Nur YÜKSEL,^b Dr. Ayşe ANIL KARABULUT,^b Dr. Meral EKŞİOĞLU^b

^aGazi Üniversitesi Mediko Sosyal Sağlık Merkezi,

^bDermatoloji Kliniği, S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Ülkemizde nadir gözlenen bir hastalık olan nörofibromatozis (NF), deri, sinir sistemi ya da her ikisini birden tutan, genetik geçişli heterojen bir hastalıktır. NF tip 1, 2500-3000 doğumda bir izlenen nörokutanöz bir hastalıktır.

Tüm vücudunda yaygın nörofibromlar ile dikkat çeken, sırtında "cafe au lait" lekesi ve iris tabakası üzerinde "Lisch nodülleri" saptadığımız hastaya NF tip 1 tanısı konulmuştur.

Bu yazıda NF tip 1 tanısıyla incelediğimiz ve kolonda adenokarsinoma saptadığımız bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nörofibromatozis, adenokarsinoma

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004, 24:702-706

Abstract

Neurofibromatosis (NF) is a genetically transmitted heterogenous disease which includes skin, nervous system or both and is rarely seen in our country. NF type 1 is a neurocutaneous disease seen in 1/2500-3000 births.

A patient is diagnosed as NF type 1 according to diffuse neurofibromas on whole body, 'cafe au lait' mark on back and 'Lisch nodules' on iris.

In this report we present a case with generalized neurofibromas and adenocarcinoma of colon.

Key Words: Neurofibromatosis, adenocarcinoma

Nörofibromatozis (NF), genetik geçişli heterojen bir hastalıktır. Klinik olarak birkaç ayrı tipte hastalık tanımlanmıştır. Hastaların yaklaşık %85'i NF tip 1 (NF1)'dir.¹ NF1, nedeni bilinmeyen nörokutanöz bir hastalıktır. Olguların yarısı otozomal dominant geçişli, yarısı ise mutasyoneldir. 2500-3000 doğumda bir izlenen hastalıktan 17q11.2 genindeki defekt sorumlu tutulmuştur.²

NF1'de deri tutulumu geneldir. Kardinal bulguları; nörofibromlar, 'cafe au lait' lekeleri, aksiller-inguinal çillenme ve iris hamartomlarıdır (Lisch nodülleri).^{1,3} Sistemik olarak optik sinir gliomu, santral sinir sisteminde diğer glial

tümörler, osseöz lezyonlar ve endokrin anomaliler izlenebilir.⁴

Olgü Sunumu

Elli altı yaşında erkek hasta, polikliniğimize, tüm vücudunda ortaya çıkan yumrular nedeniyle başvurdu. Öyküsünden ilk yumrunun 17 yaşında, baş arkasında oluştuğu, 2 kez ameliyatla bu şişliği aldırıldığı, zamanla şişliklerin yüz, gövde, kol ve bacaklara yayıldığı öğrenildi. Özgeçmiş ve soy geçmişinde herhangi bir özellik yoktu. Sistem sorgulamasında; 2.5 aydır gözlerinde sararma, vücudunda yaygın kaşıntı ve idrar renginde koyulaşma yakınmaları mevcuttu.

Fizik muayenesinde; hastamızın boyu kısa (1.55 cm) ve başı gövdeye oranla büyük görünümdeydi (Resim 1). Sklera ve konjunktivalarda sarı renk değişikliği izleniyordu. Solunum sistemi ve batın muayenesi şişlikler nedeniyle yeterli düzeyde yapılamadı.

Geliş Tarihi/Received: 20.10.2003

Kabul Tarihi/Accepted: 31.03.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Yeşim KAYMAK
Hoşdere Cad. Şair Baki Sok. No:2/5
Y. Ayrancı, ANKARA
yesimkaymak@yahoo.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Dermatolojik incelemesinde saçlı deriden başlayarak hemen hemen tüm vücudu kaplayan özellikle gövdede daha yoğunlaşan çapları 0.5-5 cm arasında değişen çoğu saplı ve yumuşak natürde tümöral kitleler saptandı (Resim 2, 3). Bu kitlelerin bir kısmında “buttonholing” (düğme iliği) bulgusu mevcuttu. Sırtın orta kısmında 5 x 3 cm boyutlarında, irregüler kenarlı sütlü kahve rengi maküler lezyon izlendi. Lezyonlardan alınan biyopsi materyalinin hematoksilin-eozin boyası ile yapılan ışık mikroskopik incelemesinde; çok katlı yassı epitel altında dermisten düzenli sınırlarla ayrılan ancak kapsülsüz irregüler yerleşim gösteren sinir lifleri izlendi (Resim 4). Hastaya NF1 tanısı konularak yatırıldı.

Laboratuvar incelemesinde patolojik olarak Hb: 5.9 gr/dL, direkt bilirubin: 9.7 mg/dL, total bilirubin: 13.1 ng/dL, ALP: 227 IU/L, AST: 402 IU/L, ALT: 376 IU/L saptandı. Gaitada gizli kan 3 kez (+) bulundu. Akciğer grafisinde kutanöz nörofibromatozis ile uyumlu, yumuşak doku dansitesinde yuvarlak lezyonlar izlendi. Parankim tutulumu izlenmedi. Abdominal USG, yaygın nörofibromlar nedeni ile gerçekleştirilemedi. Kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT)’de skalpda çok sayıda nörofibrom saptandı, parankim tutulumu yoktu. Torakal BT normaldi. Abdominal BT’de; ekstrahepatik kolestaz ve pankreatik kanalda genişleme görüldü.

Hastadan göz, ortopedi, nöroloji, hematoloji, endokrinoloji ve gastroenteroloji konsültasyonları istendi. Yapılan göz muayenesinde (slit lamb) iris tabakası üzerinde sağ gözde 19, sol gözde 20 adet “Lisch nodülü” saptandı. Hematoloji bölümünün önerisi ile hastaya 6 ünite eritrosit süspansiyonu verilerek Hb: 10.6 gr/dL’ye yükseltildi. Nöroloji ve endokrinoloji bölümünce yapılan değerlendirmelerde patolojik bulgu saptanmadı. Hastadaki aşırı derecedeki kaşıntı şikayetine yönelik olarak mast hücre stabilizatörü olan ketotifen preparatı günlük 4 mg dozda oral yolla başlandı.

Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü’ne konsülte edilen hastaya, yapılan endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi

sonucunda obstrüktif sarılık teşhisi konularak, stend takıldı. Rektosigmoidoskopisinde yaygın mukozal nörofibromlar saptandı. Alınan kör biyopsilerin histopatolojik incelemesi ‘adenokarsinoma’ ile uyumlu bulundu. Tedavisi planlanırken hasta kendi isteği ile takibimizden çıktı.

Tartışma

NF’de deri tutulumu geneldir. NF1’in kardinal bulguları nörofibromlar, “cafe au lait” lekeleri, aksiller-inguinal çillenme ve pigmente iris hamartomlarıdır. Nörofibromlar; Schwann hücresi, endoperinöral fibroblast ve melanositlerin fokal hiperplazisi ile oluşan benign sinir kılıfı tümörleri olarak tanımlanmışlardır. Göz kapağı, avuç içi, ayak tabanı dışında tüm vücutta yayılabilirler. Toplu iğne başından, büyük, saplı, ağır kitlelere kadar değişen büyüklükte tespit edilmişlerdir.^{1,3} Yerleşimlerine göre kutanöz, subkutanöz, nodüler ve diffüz pleksiform olmak üzere 4 tip nörofibrom tanımlanmıştır. Kutanöz tip nörofibromlar, dermis ve epidermis yerleşimli, yüzeysel ve yumuşak natürdedirler. Malign potansiyelleri yoktur. Subkutanöz nörofibromlar, dermis yerleşimlidirler. Lokalize ağrı ve hassasiyet yaratırlar. Nodüler pleksiform nörofibromlar, büyük plak şeklindedirler ve dorsal sinir kılıfı içerirler. Difüz pleksiform nörofibromlar ise ileri derecede invazivdirler. Derinin tüm katmanlarının yanı sıra kas, kemik ve visserayı da tutabilirler.^{2,4} Olgumuzda da hemen hemen tüm vücut yüzeyini kaplayan kutanöz ve subkutanöz nörofibromlar en dikkat çekici bulguydu. Ek olarak sırtta bir adet “cafe au lait” lekesi ve gözde “Lisch nodülleri” mevcuttu.

Nörofibromlarda, normal deriye kıyasla belirgin mast hücre artışı saptanmıştır. Hastalarda izlenen lokalize ya da generalize prürinin mast hücre artışından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca mast hücrelerinden salınan mediatörlerin, growth faktör gibi etki etmesi ile nörofibromların büyümesinde de etkili olduğu tespit edilmiştir.⁵ Bir çalışmada mast hücre stabilizatörlerinin (ketotifen fumarate 2-4 mg/gün), nörofibrom büyüme hızını,

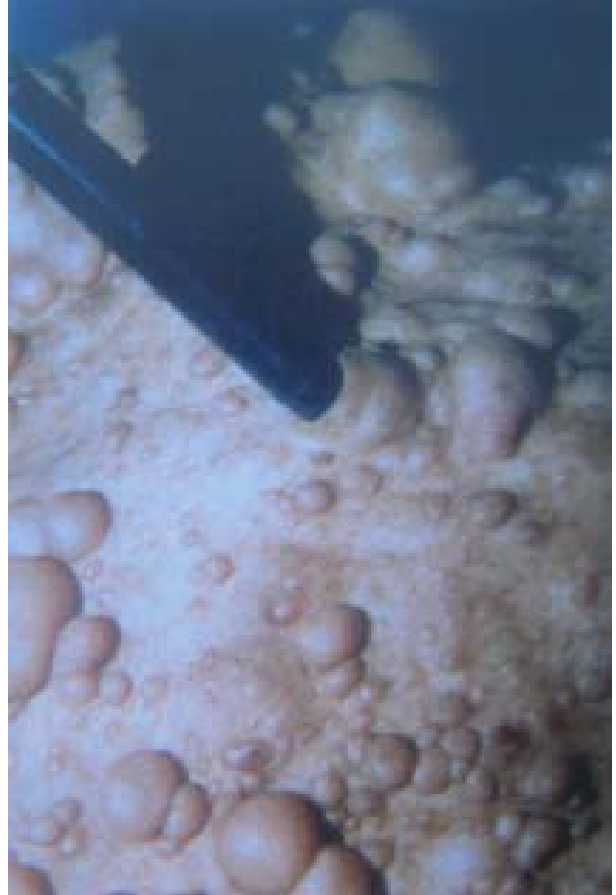


Resim 1. Hastanın genel görünümü.

kaşıntı, ağrı ve hassasiyetini azalttığı gösterilmiştir.⁶ Monk ve ark., generalize prurisi olan iki NF olgusu bildirmişlerdir.⁷ Her ikisinde de kolestatik karaciğer disfonksiyonunun, nörofibromların ampulla wateriyi obstrükte etmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Hastamızın polikliniğimize asıl başvuru nedeni şiddetli ve yaygın kaşıntıydı. Karaciğer enzimleri ve serum bilirubin seviyeleri çok yüksek olan hastanın kaşıntı şikayetinin, parankimal nörofibromların safra yollarını tıkaşından kaynaklandığı düşünüldü.

NF1 tanısı almış bireylerin %2-5'inde spesifik kanser görülme insidansında artış saptanmıştır. Bu bireylerin, malignite gelişimi açısından normal popülasyona göre 4 kat daha fazla risk taşıdıkları bildirilmiştir. NF1'in, Wilms tümörü,

rabdomiyosarkoma, gastrointestinal sistem maligniteleri ve kronik miyelositik lösemi ile birlikteliği rapor edilmiştir.^{8,9} Hastamızda kolondan yapılan kör biyopsi sonucunda adenokarsinoma tespit edilmiş olması NF1'li hastaların malign potansiyel taşıması ile uyumlu bulundu. Gaitada gizli kan pozitifliği ve Hb düşüklüğünün, kolon karsinomundan kaynaklandığı düşünüldü. Kutanoz nörofibromlar, nadiren nörofibrosarkoma ve malign schwannomaya dönüşebilirler. Sıklıkla pleksiform ya da nodüler nörofibromlardan gelişen malign periferik sinir kılıfı tümörlerinin oldukça agresif seyrettiği ve mortalitenin en büyük sebebi olduğu bildirilmiştir.^{2,10} Ayrıca NF1'de, SSS ve spinal kord tümörleri de tespit edilmiştir. Bu olgulardaki lokalize prürinin, spinal kord ya da SSS tümörlerinin bir göstergesi olabileceği kanısına varılmıştır.¹¹ Bu tümörlerde P53 over



Resim 2. Deri lezyonlarının yakından görünümü.



Resim 3. Saplı deri lezyonlarının yakından görünümü.



Resim 4. Deri lezyonunun histopatolojik görünümü.

ekspresyonu ya da mutasyonu saptanmıştır.^{2,10} NF1 gelişiminde, 17. kromozomun q11.2 bandında yerleşmiş gen sorumludur.¹² Bu gen

tümör supresör gen olarak klonlanmıştır. Bu genin protein ürünü olan 'nörofibromin'in GTP-az aktive edici gen olarak rol oynadığı ve hücrel p21-ras protoonkogeninin down regülasyonundan sorumlu olduğu tespit edilmiştir.¹³ Bu nedenle NF1'li olgularda, nörofibromin fonksiyonunun yokluğu, kontrol edilmeyen hücre büyümesi ya da tümör formasyonuna neden olabilmektedir.

NF1'li çocuklarda malign miyeloid hastalık gelişimi riski normal popülasyondakinin 200-500 katıdır. Juvenil ksantogranüloma ile birlikte juvenil kronik miyelojenik lösemnin eşlik ettiği NF1 tanısı konulan çocuklar bildirilerek NF1 aile öyküsü bulunan infantların lösemi gelişimi açısından yakından izlenmesi önerilmektedir.¹⁴

Özcan ve ark., histopatolojik olarak pleksiform NF gözlenen NF1 tanısı almış aynı aileden 3 olgu bildirmişlerdir.¹⁵ Bu olgularda diğer sistem bulguları normal olarak saptanmıştır. Ülkemizde NF1'in oldukça nadir gözlenmesi, hastamızın nörofibromlarının yaygınlığı ve kolon adenokarsinomu ile birlikteliği nedeniyle bu olguyu sunuyoruz.

KAYNAKLAR

1. Pivnick EK, Riccardi VM. The neurofibromatosis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th ed. New York: Mc Graw-Hill; 1999. p.2152-8.
2. Leroy K, Dumas V, Martin-Garcia N, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors associated with neurofibromatosis type 1: A clinicopathologic and molecular study of 17 patients. Arch Dermatol 2001;137:908-13.
3. Odom RB, James WD, Berger TG. Andrews' diseases of the skin: Clinical dermatology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.1135.
4. Caldemeyer KS, Mirowski GW. Neurofibromatosis type 1. Part I. Clinical and central nervous system manifestations. J Am Acad Dermatol 2001;44:1025-6.
5. Nurnberger M, Moll I. Semiquantitative aspects of mast cells in normal skin and in neurofibromas of neurofibromatosis types 1 and 2. Dermatol 1994;188(4):296-9.
6. Riccardi VM. A controlled multiphase trial of ketotifen to minimize neurofibroma-associated pain and itching. Arch Dermatol 1993;129(5):577-81.
7. Monk BE, Pembroke AC, du Vivier A. Neurofibromatosis, generalized pruritus and cholestatic liver dysfunction-report of two cases. Clin Exp Dermatol 1985;10:590-1.

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. Khosrotehrani K, Bastuji-Garin S, Zeller J, Revuz J, Wolkenstein P. Clinical risk factors for mortality in patients with neurofibromatosis 1: A cohort study of 378 patients. *Arch Dermatol* 2003;139:187-91.
10. Lupton JR, Epps RE, Figueroa P, Kupiec A, Sulica VI. Plexiform neurofibroma with massive hand involvement. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(6):1136-7.
11. Johnson RE, Kanigsberg ND, Jimenez CL. Localized pruritus: A presenting symptom of a spinal cord tumor in a child with features of neurofibromatosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:958-61.
12. Barker D, Wright E, Nguyen K, et al. Gene for von Reclinghausen neurofibromatosis is in the pericentric region of chromosome 17. *Science* 1987;236:1100-2.
13. Xu GF, O'Connell P, Viskochil D, et al. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. *Cell* 1990;62(3):599-608.
14. Zvulunov A, Barak Y, Metzker A. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis, and juvenile chronic myelogenous leukemia. World statistical analysis. *Arch Dermatol* 1995;131(8):904-8.
15. Özcan H, Kandı B, Doğan G, Hazneci E. Nörofibromatozis. İnönü Üniv Tıp Fak Derg 2002;9(4):273-6.