

## Olgu Sunumu

# Nörofibromatozis Tip 1 ve Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü

Emrah AYTAÇ<sup>a</sup>, Ayşegül AKYÜZ, Ceyla ATAÇ UÇAR, Cemile Sencer DEMİRCAN, Yonca TOPAL, Tahir Kurtuluş YOLDAŞ

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

### ÖZET

Ülkemizde nadir gözlenen bir hastalık olan nörofibromatozis (NF), deri, sinir sistemi ya da her ikisini birden tutan, genetik geçişli nörokutanöz heterojen bir hastalıktır. NF tip 1, 2500-3000 doğumda bir izlenir ve bu hastalıktan 17q11.2 genindeki defekt sorumlu tutulmuştur. Kardinal bulguları; nörofibromlar, 'cafe au lait' lekeleri, aksiller-inguinal çillenme ve iris hamartomlarıdır (Lisch nodülleri). 22 yaşındaki kadın hastamız radiküler ağrı nedeniyle araştırılırken nörofibromlar, cafe au lait lekeleri, lisch nodülleri ile beraber sinir sisteminde sol sakroiliak bölgede malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT) saptandı. Bu bulgular eşliğinde nadir görülen NF1 ve MPSKT birlikteliği incelenmiştir. Sonuç olarak radiküler ağrı şikayeti ile başvuran nörofibromatozisli hastalarda semptomlar iyi değerlendirilmeli altta yatan malignite olasılığı düşünülüp gerekli görüntüleme yöntemleri planlanmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Nörofibromatozis tip 1, Malign periferik sinir kılıfı tümörü, Manyetik rezonans görüntüleme.

### ABSTRACT

#### Neurofibromatosis Type 1 and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor

Neurofibromatosis is a genetically inherital neurocutaneous heterogenous disorders which affects skin, nerveous sytem or both and is a rare disorder in our country. NF type1 which appears per 2500-3000 births, is a defect in the 17q11.2 gene which is responsible for disorders. Cardinal symptoms; neurofibromas, cafe au lait spots, axillar-inguinal freckle and iris hamartoms (lisch nodules). In our case of a 22-years-old women, we detected neurofibromas, cafe au lait spots, lisch nodules and malign periferal nerve sheath tumor (MPNST) in left sacroiliac region by evaluating the patient for radicular pain. Under the view of these symptoms a rare coexistence of NF1 and MPNST is reported. As a result, radicular pain in patients presenting with symptoms of neurofibromatosis should be considered as the high possibility of underlying malignancy and the necessary imaging methods need to be planned.

**Key words:** Neurofibromatosis type 1, Malignant peripheral nerve sheath tumor, Magnetic resonance imaging.

Nörofibromatozis (NF), sinir sisteminin çeşitli kısımlarında veya vücudun herhangi bir yerinde tümör gelişmesine zemin hazırlayabilen ve bunun yanı sıra kemik ve cilt gibi dokuları da etkileyebilen kalıtsal hastalıklardır (1). NF1 1882'de tıp literatüründe ilk defa Friedrich von Recklinghausen tarafından tanımlanmış ve yıllarca bu isimle anılmıştır. Fakomatozlar olarak anılan bir grup hastalık içinde yer alır. NF1'de deride doğumda da görülebilen sütlü kahve renkli lekeler bulunur (2). NF deri ve sinir sistemini birlikte etkileyen hastalıklar arasında en yaygın görüldür (3). malign periferik sinir kılıfı tümörü MPSKT insidansı, nörofibromatozis tip 1 (NF1)'li hastalarda %2 ile %5 arasında tahmin edilmektedir. Bu insidans normal popülasyonda %0.0001'dir. MPSKT erişkin NF1'li hastalarda görülen en önemli ölüm nedenidir (4, 5). NF1 tanısı önceden bilinmeyen 22 yaşındaki kadın hasta tıbbi tedaviye cevap vermeyen ve giderek artan bel ağrısı nedeni ile araştırıldı. Yapılan incelemeler sonucunda NF1 ve MPSKT saptanan hasta özellikleri ile değerlendirildi.

### OLGU SUNUMU

Yirmi iki yaşında kadın hasta altı aydır olan bel ağrısı şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Vücudunda yaygın nodüler lezyonları ve sütlü kahverengindeki makülleri vardı, lezyonlar ağrısız ve gittikçe artan özellikteydi. Sistemik muayenesinde skolyoz (Resim 1) orbital değerlendirmesinde sağda pigmente iris nevüs (lisch nodülü) görüldü. Dermatolojik incelemesinde boyundan başlayan özellikle gövdede belirginleşen çapları 0.5-5 cm arasında değişen saplı/sapsız ve yumuşak natürde lezyonlar saptandı. Aynı zamanda vücudun çeşitli yerlerinde sütlü kahverenginde maküler lezyon izlendi, soy geçişinde babasında da aynı nodüllerden mevcuttu (Resim 2). Çekilen sakroiliak manyetik rezonans görüntülemesinde pelviste sol adneksiyal lojda T1A görüntülerde hipointens, T2A görüntülerde heterojen hipo-hiperintens olarak izlenen post kontrast görüntülerde belirgin heterojen kontrast tutulumu gösteren içerisinde kistik-nekroz alanlar bulunan yaklaşık 49\*48mm boyutlarında solid kitle

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Emrah AYTAÇ, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
Tel: 0 506 388 93 46  
Geliş Tarihi/Received: 21.07.2014

e-mail: dremrah\_aytac@hotmail.com  
Kabul Tarihi/Accepted: 12.10.2014

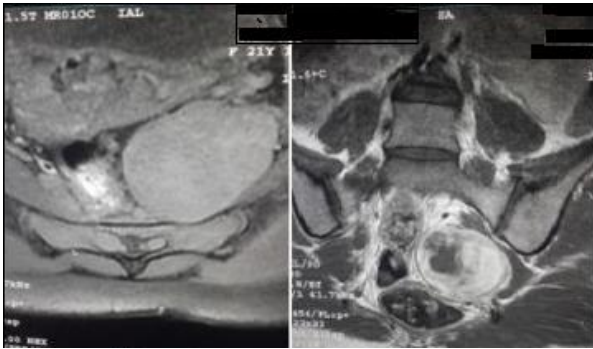
lezyonu izlendi (Resim 3).



**Resim 1.** Torokolomber skolyoz.



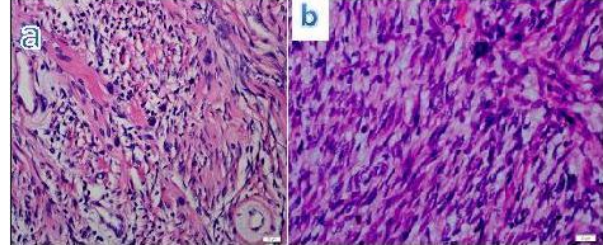
**Resim 2.** Ön kol dorsal kesimde nodüler lezyon.



**Resim 3.** Sol sakroiliak bölgede solid kitle.

Hasta nöroşirürji bölümüne konsülte edilerek total kitle eksizyonu yapıldı. Kitlenin sakral sinir bölgesinden köken aldığı görüldü. Yapılan biyopsi de hiperkromatik, fuziform şekilli nükleuslara sahip uzantılı stoplazmalı atipik hücrelerin demetler, yer yer de whorl yapıları oluşturdukları izlendi. Geniş alanda koagülasyon nekrozu vardı. Tümör hücrelerinde

belirgin pleomorfizm ve arada çok sayıda mitoz dikkati çekmiştir. Uygulanan immünohistokimyasal çalışmada; S-100 ile pozitif (+), vimentin ile pozitif (+), tip4 kollajen ile pozitif (+), laminin ile pozitif (+), NSE ile pozitif (+), kalponin ile pozitif (+), p53 ile fokal pozitif (+), Bcl-2 ile fokal pozitif (+) boyanma izlemiştir. CD117, Pan CK, desmin, CD99, calretinin, SMA, CD68, NF ve CD 34 ile boyanma izlenmedi (Resim 4) ve malign periferik sinir kılıfı tümörü olduğu saptandı, sonrasında hastaya kemoterapi ve radyoterapi planlandı.



**Resim 4a-b.** Tümör hücresinde çok sayıda mitoz ve belirgin pleomorfizm

## TARTIŞMA

Nörofibromatozis tip1 olgularının %30-50 si spontan mutasyon sonucu gelişir. Geri kalanı otozomal dominant şekilde geçiş gösterir. NF tip1 de anormal gen 17. kromozomun kısa kolunda lokalizedir (6,7).

Nörofibromatozis tip 1ciltte çok sayıda cafe au lait lekeleri, aksiler inguinal çillenmeler, pleksiform nörofibromlar, iriste lisch nodülleri, beyin ve omurilikte tümörler, kemik anomalileri ile kendini gösterir (3). Cafe au lait lekeleri en erken ve sürekli belirtilerdir. Nörofibromlar sıklıkla 10 yaşından sonra ve gövdede belirir. Pleksiform nörofibromlar ise sıklıkla yüz bölgesinde belirir, yerleşimlerine göre kutanöz, subkutanöz, nodüler ve diffüz pleksiform olmak üzere 4 tip nörofibrom tanımlanmıştır (3, 8, 9).

Lisch nodülleri olarak adlandırılan irisin pigmente hamartomları en sık göz bulgusudur. Sıklıkla 6 yaşından sonra görülmektedir. NF1 de lisch nodülleri 6 yaşın civarında %10, 30 yaşın civarında % 50, 60 yaş civarında ise % 100 oranında görülür (9-11).

Nörofibromatozis tip 1'in klinik karakteristiklerinden biri de benign ve malign tümörlerin oranının artmış olmasıdır (12). NF tip1 de spinal tümörler hastaların yaklaşık %2 kadarında nörolojik semptomlara neden olurlar (8). MPSKT insidansı, normal popülasyonda %0.0001 iken NF1'li hastalarda %2 ile %5 arasında tahmin edilmektedir (12). Sporadik olgularda her iki cinste eşit oranda görülür, NF-1 olgularında ise erkeklerde daha çoktur. Bu tümörler genel popülasyonda 4. dekad civarında görülürken, NF1'li hastalarda daha erken, 3. dekad civarında görülür (12). MPSK tümörü erişkin hastalarda ölüme neden olan önemli bir komplikasyondur (10). MPSKT'nin %81'i NF-1'li

hastalardır. Tanıda gecikme oldukça siktir. Malign tümör tanısı konmasından aylar hatta yıllar öncesinde hastaların semptomları mevcuttur. 5 yıllık sağ kalım oranı %16-52 arasında değişmektedir (12, 13).

Malign periferik sinir kılıfı tümörü çoğu iğsi hücreli sarkomlardan ve önceki benign periferik sinir kılıfı tümöründen gelişir. Periferik sinir kılıfı diferansiyasyonu gösteren sarkomlar malign periferik sinir kılıfı tümörü adını alır. Sporadik ya da NF-1 üzerinde gelişir (14). MPSKT'nin %81'i NF-1'li hastalardır (13) ve NF-1'li hastalarda yaşam boyu gelişme riski %8-13 arasında değişmektedir.

Malign periferik sinir kılıfı tümörü daha çok büyük sinir traktüsleri üzerinde lokalize olur, en sık ekstremiteler ve gövde sinirlerinin proksimalinde yerleşir, daha az olarak baş-boyun bölgesinde yer alır. NF-1 olgularındaki MPSKT'leri santralde lokalize olur, bu nedenle daha kötü prognoz gösterir. Nörofibromların sayısı ve deri altı nörofibrom yükü MPSKT gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (15). NF1 ve MPSKT birlikteliği genç vakalarda sporadik MPSKT gelişenlerden daha kötü prognoza sahiptir.

Manyetik rezonans görüntüleme genellikle yağ baskılı sekanslarda yüksek sinyal dansitesi gösterirken merkezi alanlarda düşük sinyal yoğunluğu saptanır (merkez nokta işareti) ve kontrastlı MR da heterojen kontrastlı görüntü malignite ile ilişkilidir (16).

Hastalığın kesin tanısı biyopsi ile konulur ve biyopsi ile nekroz varlığı mitoz ve pleomorfizm değerlendirilir. Tümörün derin yerleşimi, uzak metastaz ve >5cm lezyon varlığı kötü prognozu gösterir (7).

Tedavide cerrahi rezeksiyon ana basamağı oluşturmaktadır. Geniş cerrahi rezeksiyon sonrası bile nüks oranı %32-65 oranında değişmektedir. Yüksek-orta dereceli 5 cm' den büyük lezyonlarda cerrahi sonrası radyoterapi önerilmektedir ve çeşitli kemoterapi kombinasyonları kullanılmaktadır (17). Buna rağmen 5 yıllık sağ kalım oranı %16-52 arasında değişmektedir (7, 12, 18).

Sonuç olarak radiküler ağrı şikayeti ile başvuran nörofibromatozisli hastalarda semptomlar iyi değerlendirilmeli altta yatan malignite olasılığı düşünülüp gerekli görüntüleme yöntemleri planlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Caldemeyer KS, Mirowski GW. Neurofibromatosis type 1. Part I. Clinical and central nervous system manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 1025-6.
2. Albers AC, Gutmann DH. Gliomas in patients with neurofibromatosis type 1. *Expert Rev Neurother* 2009;9: 535-9.
3. Odom RB, James WD, Berger TG. Andrews' diseases of the skin: Clinical dermatology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000: 1135.
4. 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: 2152-8.
5. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 1-14.
6. 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.
7. Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, Kim HJ, Tsilou ET, Zhuang Z, Lonser RR. Neurofibromatosis type 2. *Lancet* 2009; 6: 373.
8. Kattan MW, Leung DH, Brennan MF. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *J Clin Oncol* 2002; 20: 791-6.
9. Goutagny S, Bouccara D, Bozorg-Grayeli A, Sterkers O. Neurofibromatosis type 2 M. *Rev Neurol* 2007; 163: 765-77.
10. Roach ES. Neurocutaneous syndromes. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39: 591-620.
11. Redlick FP, Shaw JC. Segmental neurofibromatosis follows blaschko's lines or dermatomes depending on the cell line affected: case report and literature review. *J Cutan Med Surg* 2004; 8: 353-6.
12. Santos CC, Kandt RS. Recent advances in neurocutaneous syndromes. *Curr Opin Pediatr* 1990; 2: 1075-82.
13. Gutmann DH. Recent insights into neurofibromatosis type 1: Cleargenetic progress. *Arch Neurol* 1998; 55: 778-80.
14. Waggoner DJ, Towbin J, Gottesman G, Gutmann DH. Clinicalbased study of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet* 2000; 92: 132-5.
15. Berg OB. Neurocutaneous syndromes: Phakomatoses and allied conditions. In: Swaiman KF (ed). *Pediatric Neurology*. USA: Mosby, 1994: 1045- 68 Consensus Development Panel. 16. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement of Acoustic Neuroma. *Arch Neurol* 1994; 51: 201.
16. Stucky CC, Johnson KN, Gray RJ, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST): the Mayo Clinic experience. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 878-5.
17. Mautner VF, Friedrich RE, von Deimling A, et al.: Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis type 1: MRI supports the diagnosis of malignant plexiform neurofibroma. *Neuroradiology* 2003; 45: 618-25.
18. Widemann BC. Current status of sporadic and neurofibromatosis type 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Curr Oncol Rep* 2009; 11: 322-8.
19. Cho SB, Kim HS, Yang MS, et al. Type 1 neurofibromatosis associated with asymptomatic cystic malformations of central nervous system (CNS). *Int J Dermatol* 2009; 48: 330-2.