
Nörofibromatoziste torasik bulgular

Güngör ÇAMSARI, Aygün GÜR, Gülcihan ÖZKAN, Nur Dilek BAKAN, Fatma ZENGİN, Ayşe KÜLCÜ

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

ÖZET

Nörofibromatoziste torasik bulgular

Nörofibromatozis tip 1 (von Recklinghausen hastalığı) otozomal dominant geçişli herediter bir sendromdur. Hastalık multipl sütlü kahve (café au lait) lekeleri, Lisch nodülleri ve nörofibromlarla karakterizedir. Nörofibromatozis tip 1'de (NF 1) toraks ve akciğerler çeşitli şekillerde etkilenmektedir. Kliniğimizde intratorasik tutulumla ait semptomlarla başvuran dört olgu incelendi. Olguların ortalama yaşı 46 idi. Hastaların tümünde nefes darlığı ve öksürük yakınmaları mevcut olup, iki olguda göğüs ağrısı saptandı. Olguların tümünde NF 1'e ait cilt lezyonları patolojik olarak kanıtlandı. Bunun dışında olgu 3'te difüz interstisyel fibrozis ve bal peteği akciğer paterni vardı. Olgu 2'de kifoskolyoz, toraks duvarında deformite ve intratorasik benign kitle görünümü vardı. Olgu 1'de sağ hemitoraksta iki adet nörofibrosarkom kitlesi vardı. Olgu 4'te ise, multipl intratorasik nörofibromlar saptandı. Olgu 1 ve 3 tanıdan sonraki iki yıl içinde sırasıyla malignite ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Olgu 2 ve 4 halen takibimiz altındadır.

Anahtar Kelimeler: Nörofibromatozis tip 1, herediter neoplastik sendromlar, interstisyel akciğer hastalığı, genetik.

SUMMARY

Thoracic findings in neurofibromatosis

Güngör ÇAMSARI, Aygün GÜR, Gülcihan ÖZKAN, Nur Dilek BAKAN, Fatma ZENGİN, Ayşe KÜLCÜ

Yedikule Chest Disease and Chest Surgery Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey.

Neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen' disease) is an autosomal dominant hereditary syndrome. It is characterized with multiple light brown (café-au-lait) spots, Lisch nodules and neurofibromas. Thorax and lungs are affected in various forms. Four cases with symptoms of thoracic involvement were investigated in our clinic. Mean age was 46. All cases had dyspnoea and cough; two of them had chest pain. Skin lesions of neurofibromatosis type 1 (NF 1) were pathologically confirmed in all cases. Moreover, case 3 had diffuse interstitial fibrosis and honeycomb pattern. Case 2 had thorax

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Güngör ÇAMSARI, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yedikule, İSTANBUL - TÜRKİYE

e-mail: gungorcamsari@yahoo.com

deformity, kyphoscoliosis and intrathoracic benign mass. Case 1 had two neurofibrosarcoma masses on the right hemithorax. Case 4 had multiple intrathoracic neurofibromas. Cases 1 and 3 died within two years after diagnosis due to malignancy and respiratory failure, respectively. Cases 2 and 4 are still under our control.

Key Words: Neurofibromatosis type 1, hereditary neoplastic syndromes, interstitial lung disease, genetics.

Nörofibromatozis tip 1 (NF 1), otozomal dominant geçişli herediter bir nörokütanöz sendrom olup, multipl sütlü kahverengi lekeleri (café au lait), Lisch nodülleri ve benign nörofibromlarla tanımlanır (1). NF 1'de toraks ve akciğerler çeşitli şekillerde etkilenmektedir. Biz de, 1988-2004 yılları arasında, kliniğimize intratorasik tutulumu ait semptomlarla başvuran dört olgunun klinik ve radyolojik bulgularını ve seyirini inceledik.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

Kırkbeş yaşında erkek hasta, mental retardasyonu nedeniyle hiç çalışmamış olup, iki aydır devam eden öksürük ve eforla nefes darlığı yakınmalarıyla başvurdu. Soygeçmişinde babasında ve babasının yakınlarında deride yaygın nodüler lezyonlar ve sütlü kahverengi lekelerin yanı sıra farklı malign hastalıkların varlığı (kız kardeş ve kuzende Hodgkin lenfoma, amcada osteosarkom, halada beyin tümörü) söz konusu idi. Fizik muayenesinde saçlı deride ve tüm vücutta yaygın pediküllü ve pedikülsüz değişik büyüklükler-



Resim 1. Olgu 1'in PA akciğer grafisinde kitle lezyonu.

de nodüller ve sütlü kahverengi pigmentasyonlar dikkati çekti. Akciğer grafisinde sağ alt zonda izlenen, 10 x 10 cm boyutundaki, homojen opasitenin yan grafide süperpoze olmuş iki ayrı kitlesel lezyon olduğu görüldü (Resim 1). Toraks ultrasonografisinde kistik karakterde olduğu belirtilen lezyonlar araştırıldı. Fiberoptik bronkoskopi normal bulundu. Deri üzerindeki nodüllerden bir tanesi cerrahi olarak çıkartılan hastaya NF 1 tanısı konuldu. Eksploratris sağ torakotomi uygulanan hastadan, intratorakal iki adet fibrosarkom kitlesi çıkartıldı. Hasta torakotomiden bir yıl sonra dissemine metastazlar nedeniyle kaybedildi.

Olgu 2

Yetmişbir yaşında erkek hasta, beş-altı aydır devam eden öksürük ve nefes darlığı yakınması ile başvurdu. Özgeçmişinde 10 yıl önce yaygın cilt lezyonları nedeniyle yapılan biyopsi sonucu nörofibromatozis tanısı almıştı. Ailesinde dört kardeşinin tümü nörofibromatozisli olup, üçünün erken yaşta bilinmeyen nedenlerle, ablasının ise sarkom nedeniyle öldüğü öğrenildi. Fizik muayenesinde nörofibromatozisle uyumlu deri lezyonları dışında skolyoz dikkati çekti. Akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)'nde üst torakal vertebralarda açıklığı sağa bakan skolyoz ve interkostal ekstraplevral kontür deformasyonu, sağ akciğer tabanda 5 cm çapında, periferik, düzgün kontürlü, düşük dansitede kitle gözlemlendi (Resim 2). Fiberoptik bronkoskopi ve transtorasik iğne aspirasyonu ile tanıya varılamadı. İntratorasik nörofibrom kabul edilen lezyon hastanın izleminde büyümedi.

Olgu 3

Yirmisekiz yaşında erkek hasta, öksürük, halsizlik, eforla nefes darlığı yakınmaları ile başvurdu. Fizik muayenesinde, özellikle sırtta yaygın, sütlü kahverengi lekeler ve multipl nodüller mevcut

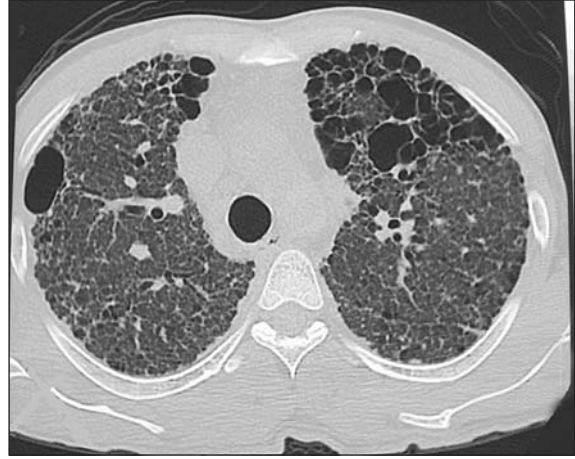


Resim 2. Olgu 2'nin toraks BT'sinde sağ hemitoraksta kitle lezyonu ve kot deformiteleri.

olup, akciğer oskültasyonunda yaygın ince inspiratuar raller işitildi. Akciğer grafisi difüz interstisyel akciğer hastalığı ile uyumlu olup, yüksek rezolüsyonlu BT'de akciğerlerde difüz interstisyel fibrozis gelişimine ait, orta ve alt sahada belirgin, bal peteği görünümü oluşturan, 8 mm çapa ulaşan traksiyon kistleri, paraseptal amfizeme ait hava kistleri ve bronşektazi görünümleri izlendi (Resim 3,4). Spirometride ileri derecede restriktif ventilasyon bozukluğu bulguları ve arter kan gazlarında hipoksemisi vardı. Fiberoptik bronkoskopi ile alınan transbronşiyal biyopsilerin patolojik incelemesi tanıya götürmedi. Cilt lezyonlarından yapılan biyopsi sonucu NF 1 tanısı konuldu. Hastanın klinik seyrinde bir yıl son-



Resim 3. Olgu 3'ün akciğer grafisinde difüz interstisyel fibrozis ile uyumlu bulgular.



Resim 4. Olgu 3'ün YRBT'sinde difüz interstisyel fibrozis ile uyumlu bulgular.

ra solunum yetersizliği, pulmoner hipertansiyon ve korpulmonale gelişti ve hasta bu sebeplerle kaybedildi.

Olgu 4

Kırkbeş yaşında erkek hasta, öksürük, göğüs ağrısı, eforla nefes darlığı nedeniyle araştırıldı. Özgeçmişinde 20 yıl önce boyun arka omurları üzerinden bir tümör eksizyonu tanımlıyordu. Fizik muayenede tüm vücutta nörofibromatozis düşündürülecek yaygın deri lezyonları gözlemlendi ve bunlardan alınan biyopsi ile NF 1 doğrulandı (Resim 5). Akciğer grafisinde sol apikal kitle



Resim 5. Olgu 4'ün cildinde yaygın nörofibromlar ve sütü kahve lekesi.

gözlenen hastanın çekilen toraks BT ve manyetik rezonans görüntülemelerinde multipl nörofibromlarla uyumlu kitlesel lezyonlar gözlemlendi. Malignite açısından şüpheli olan sol apikal kitleye yapılan transtorasik iğne aspirasyonu ve tru-cut biyopsilerin patolojik incelemelerinde maligniteye rastlanmadı ve hasta radyolojik takibe alındı. Takiplerde akciğerdeki lezyonlarda büyüme izlenmedi. Ancak hastanın altı ay sonra başka bir göğüs hastalıkları merkezinde opere edildiği, sol akciğer apeksindeki lezyonunun çıkarıldığı ve patolojik tanısının ganglionöroma olarak raporlandığı öğrenildi. Hasta bir yıl sonra pankreas kanseri nedeniyle kaybedildi.

TARTIŞMA

Nörofibromatozis en sık görülen nörojenetik hastalıklardan biridir. Klinik ve genetik olarak hastalık iki ayrı formda tanımlanmıştır. Bunlar von Recklinghausen hastalığı olarak da bilinen nörofibromatozis tip 1 (NF 1) ve nörofibromatozis tip 2 (NF 2)'dir. NF 2, daha nadir (33.000-40.000 doğumda bir) görülmekte olup, unilateral veya bilateral vestibüler schwannomalar ile seyreden bir hastalıktır. Diğer birinci derecede yakın aile bireylerinde de görülebilmektedir. NF 1 ise tüm vücutta yaygın nörofibromlar, café au lait lekeleri, optik gliomalar, Lisch nodülleri (benign melanotik iris hamartomları) ve kemik lezyonları ile pek çok sistemin etkilendiği, daha sık (2500-3000 doğumda bir) rastlanan formudur.

NF 1 otozomal dominant bir hastalık olmakla birlikte, %30-50 olguda sporadik olarak (mutasyon sonucu) ortaya çıktığı bildirilmektedir (1). Son yıllarda yapılan çalışmalarda NF 1 geninin kromozom 17q 11.2 kromozomu üzerinde olduğu gösterilmiştir. NF 1 geni tümör süpresör gen olarak fonksiyon göstermektedir. Yapılan genetik çalışmalarda NF 1 genine ait nörofibromin adlı protein ürünü identifiye edilmiştir (2,3). NF 1 genindeki mutasyonların, nörofibromin düzeylerini düşürerek, yaygın tümör gelişmesine neden olduğu düşünülmektedir (3). Bu nedenle NF 1 için tümör predispozisyon sendromu tabiri de kullanılmaktadır.

NF 1'de tanı, moleküler genetikteki büyük ilerlemelere rağmen klinik kriterler temeline dayanmaktadır. Tanı kriterleri 1987 yılında Amerikan

Ulusal Sağlık Enstitüsü konsensus geliştirme konferansında belirlenmiştir (4):

1. Ciltte altı veya daha fazla café au lait lekesi (çapları puberte öncesi 0.5 cm'den büyük, puberte sonrası 1.5 cm'den büyük olması gereken),
2. İki veya daha fazla herhangi bir nörofibrom veya bir pleksiform nörofibrom,
3. Aksiller veya inguinal bölgelerde çillenme,
4. Optik glioma,
5. İki veya daha fazla Lisch nodülü,
6. Sfenoid kemik displazisi, uzun kemik kortekslerinde incelleme veya displazi gibi kemik lezyonları,
7. Birinci derecede yakın akrabalarda NF 1 tanısı olması.

Bu kriterlerden iki tanesinin varlığında NF 1 tanısı konmaktadır. Bizim olgularımızın tümünde bu kriterlerin en az üçü saptanmıştır.

NF 1'de café au lait lekeleri olguların %95'inde gözlenir. Nörofibromlar da hastalığın majör özelliklerinden biri olup, herhangi bir periferik sinirin Schwann hücreleri veya fibroblastlarından gelişir. Deri nörofibromları, değişik sayıda %95'ten fazla olguda görülürken, nodüler nörofibromlar periferik sinirlerde herhangi bir yerde ortaya çıkabilir. Paraspinal nörofibromlar büyük boyutlara erişebilir. Pleksiform nörofibromlar ise NF 1'li olguların %30'unda ortaya çıkar (1). Pleksiform tümörler difüz nöral genişlemeyi veya periferik sinir boyunca multipl nörofibromları yansıtır.

Periferik sinirlerin toraksta yaygın olması nedeniyle NF 1'de göğüs duvarı, akciğerler ve mediasten etkilenmektedir (5). NF 1'de torasik belirtiler;

- Mediastene ait: Nörofibromlar, meningosel,
- Akciğer parankimine ait: İnterstisyel akciğer hastalığı, metastatik nöral tümörler,
- Göğüs duvarına ait: Subkütan nörofibromlar, kostal deformasyonlar, kifoskolyoz ve apikal nörofibromlar olarak sıralanabilir.

Nörofibromlar mediastende veya göğüs duvarında gelişip büyük çaplara ulaşabilir. Paravertebral bölgelerde veya vagus, frenik sinir, rekürren larengeal sinir veya interkostal sinirlerden gelişen kitleler oluşturur (6). Göğüs duvarında gelişen nörofibromlar, toraks deformitelerine yol açabilir. Frenik sinir köklerinin tutulumu nedeniyle bilateral diyafragmatik paralizi gelişimi bildirilmiştir (7). Paravertebral nörofibromlar spinal kanalla yayılarak kum saati görünümü verebilir (8). Apikal nörofibromlar, NF 1 için karakteristik olmakla beraber, unilateral ve agresif davranışları Pancoast tümörü ile karıştırılmasına yol açabilir. Periferik nörofibromların malign dönüşümü, NF 1'de %2-16 arasında bildirilmiştir (8-10).

İnterstisyel akciğer fibrozisi, NF 1'de %10-20 gibi oranlarda bildirilmiştir (11,12). Bu hastalıkta akciğer fibrozisi, kendine özgü patoloji göstermeyen, bilateral bazal ve subplevral alanları tutan, idiyopatik pulmoner fibrozise benzer özelliktedir. İnterstisyel değişikliklere büller de eşlik edebilir ki, nadir olmakla birlikte pnömotoraks da bildirilmiştir (13,14). Nörofibromların içerdiği çok sayıda mast hücresinden salınan histamin ve heparin gibi maddelerin fibrozis oluşumunda rolü olduğu düşünülmektedir. Bu hastaların bronkoalveoler lavajlarında mast hücresi oranında belirgin artış saptanmıştır (15,16). Ancak yakın zamanda yayınlanan, Ryu ve arkadaşlarının 156 nörofibromatozisli olguyu içeren çalışmalarında, olguların yalnızca 3 (%1.9)'ünde interstisyel akciğer hastalığı saptanmış ve bu hastalardaki interstisyel tutulumun, romatoid artrit, tekrarlayan pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu ve sigaraya bağlı interstisyel hastalık gibi farklı nedenlerden kaynaklanabileceği, nörofibromatozisle interstisyel tutulum arasında bir ilişki olmadığı ileri sürülmüştür (17). Bizim interstisyel akciğer hastalığı saptadığımız olgumuz (olgu 3) 28 yaşında olup, hiç sigara içmemiştii ve nörofibromatozis dışında, interstisyel akciğer hastalığına sebep olabilecek başka bir etyolojik faktör (ilaç, çevresel veya mesleki nedenler vb.) veya sistemik bir hastalık mevcut değildi. Bu nedenle bu olguda interstisyel hastalığın, nörofibromatozise sekonder geliştiği düşünöldü. Pulmoner hipertansiyonun, nörofibromatozisli

olgularda vaskülopati nedeniyle nadiren görölebileceği bildirilmektedir (18). Ancak bizim olgumuzda (olgu 3) interstisyel hastalığa sekonder olarak geliştiği düşünölmüştür.

Cilt lezyonlarının az veya silik olduğu olgularda, torasik tutulumun çok zengin olması nedeniyle birçok hastalık ayırıcı tanıya girmektedir. Kitle lezyonlarında malign ve diğer benign tümörler ön planda yer alırken, interstisyel tutulumda başta idiyopatik pulmoner fibrozis olmak üzere, difüz parankimal akciğer hastalıklarının hemen hepsi ile ayırıcı tanı yapılması gerekir.

NF 1 hava yollarını, akciğer parankimini, göğüs kafesini ve duvarını tutabilir. Bu nedenle NF 1 tanısı olan hastalarda respiratuar sistemin ayrıntılı değerlendirilmesi zorunludur. Malignite riski taşımaları nedeniyle, olgular intratorasik tümörlerin eksizyonu açısından değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Hirsch NP, Murphy A, Radcliffe JJ. Neurofibromatosis: Clinical presentations and anaesthetic implications. *Br J Anaesth* 2001; 86: 555-64.
2. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997; 278: 51-7.
3. Levy P, Vidaud D, Leroy K, et al. Molecular profiling of malignant peripheral nerve sheath tumors associated with neurofibromatosis type 1, based on large-scale real-time RT-PCR. *Mol Cancer* 2004; 3: 20-33.
4. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis: Conference statement. *Arch Neurol* 1988; 45: 575-8.
5. Park DR, Vallieres E. Tumors and cysts of mediastinum. In: Mason RJ, Broaddus VC, Murray CF, Nadel JA (eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc., 2005: 2011-38.
6. Schwarz MI, Collard HR, King TE. Diffuse alveolar hemorrhage and other rare infiltrative disorders. In: Mason RJ, Broaddus VC, Murray CF, Nadel JA (eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc., 2005: 1660-76.
7. Hassoun PM, Bartolome RC. Bilateral diaphragm paralysis secondary to central von Recklinghausen's disease. *Chest* 2000; 117: 1196-9.
8. Fortman BJ, Kuszyk BS, Urban BA, Fishman EK. Neurofibromatosis type 1: A diagnostic mimicker at CT. *Radiographics* 2001; 21: 601-12.

9. Woodruff JM. Pathology of tumors of the peripheral nerve sheath in type 1 neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 1999; 89: 23-30.
10. Kloos RT, Ruffini V, Gross MD, Shapiro B. Bone scans in Neurofibromatosis: Neurofibroma, plexiform neurofibroma and neurofibrosarcoma. *J Nucl Med* 1996; 37: 1778-83.
11. Webb WR, Goodman PC. Fibrosing alveolitis in patients with neurofibromatosis. *Radiology* 1977; 122: 289-93.
12. Sagel SS, Forrest JV, Aksin FB. Interstitial lung disease in neurofibromatosis. *South Med J* 1975; 68: 647-9.
13. Torrington KG, Ashbaugh DG, Stackle EG. Recklinghausen's disease: Occurrence with intrathoracic vagal neurofibroma and contralateral spontaneous pneumothorax. *Arch Intern Med* 1983; 143: 568-9.
14. Tor M, Baran R, Ertan FÜ, Özvaran K. Pulmoner tutulum gösteren bir nörofibromatozis olgusu. *Heybeliada Tıp Bülteni* 1995; 2: 81-5.
15. Meyer FJ, Teschler H, Schnabel R, Costabel U. Bronchoalveolar lavage cytology in pulmonary fibrosis associated with neurofibromatosis. *Respir Med* 1996; 90: 365-367.
16. Berktaş MB, Bayız H. Genetik kökenli interstisyel akciğer hastalıkları. Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B (editörler). *Difüz Parankimal Akciğer Hastalıkları*. Ankara: Mesut Matbaacılık, 2004: 365-79.
17. Ryu JH, Parambil JG, Mc Grann PS, Aughenbaugh GL. Lack of evidence for an association between neurofibromatosis and pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2381-6.
18. Aoki Y, Kodama M, Mezaki T, et al. Von Recklinghausen's disease complicated by pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 119: 1606-8.