Dev Konjenital Melanositik Nevüs Üzerinde Pleksiform Nörofibroma - Nörofibromatozis Tip 1 Olgusu

Plexiform Neurofibroma on Giant Congenital Melanocytic Nevus - Neurofibromatosis Type 1 Case

Zübeyde Başar¹, Emel Bülbül Başkan¹, Hayriye Sarıcaoğlu¹, Şaduman Balaban Adım²

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Pleksiform nörofibromatozis, Schwann hücrelerinden köken alan nadir bir sinir kılıfı tümörüdür. Histolojik olarak benin karakterli olmasına karşın, kozmetik ve fonksiyonel deformitelere yol açabilir. Nörofibromatozis (NF)'in diğer belirtileri ile birlikte veya izole olabilir. Bu lezyonlarda yaklaşık %2-5 oranlarında malin dönüşüm riski vardır. Bu makalede; sağ torakal bölgesinde dev boyutlu konjenital kıllı nevüs üzerinde, gittikçe büyüme gösteren ve ağrılı, kızıl-kahverengi pigmente pleksiform nörofibroma gelişen, 23 yaşında bayan olgu sunuldu. Bu sunumda pleksiform nörofibromatozisin eşlik edebilecek diğer deri bulguları, deformiteleri ve malin değişim riski literatür bilgileri eşliğinde derlendi. (*Türk J Dermatol* 2011; 5: 56-60)

Anahtar kelimeler: Pleksiform nörofibromatozis, dev konjenital melanositik nevüs

Geliş Tarihi: 14.06.2010

Kabul Tarihi: 17.06.2011

Abstract

Plexiform neurofibromatosis is a rare nerve sheath tumor originating from schwann cells. Although histologically benign, it can cause cosmetic and functional deformity. It may be solitary or can accompany other signs of NF. The rate of malignant transformation in this lesion is 2-5%. In this article, a 23 year old woman with painful, red brown pigmented plexiform neurofibroma over the giant congenital hairy nevus in the right thoracic region was presented. In this presentation, accompanying other skin manifestations of plexiform neurofibromatosis, deformities and rate of malignancy in the literature was reviewed.

(*Türk J Dermatol* 2011; 5: 56-60)

Key words: Plexiform neurofibromatosis, giant congenital melanocytic nevus

Received: 14.06.2010

Accepted: 17.06.2011

Giriş

Nörofibromatozis tip 1 (NF-1, Von Recklinghausen hastalığı) en yaygın fakomatoz olup, tüm dünyada görülme oranı yaklaşık 1/3500'dir (1). NF-1 olgularının %50'si spontan mutasyonla, geri kalan olgular ise otozomal dominant geçiş ile oluşmaktadır. Nörofibromatozis tip 1 geni 17. kromozomda yerleşiktir. Nörofibromlar, café au lait makülleri, Crowe belirtisi de denilen aksiller çillenmeler ve gözde iris hamartomları (Lisch nodülleri) önemli tanısal özellikleridir. Ayrıca, NF-1'e optik sinir gliomu, iskelet displazileri, makrosefali, erken puberte,

feokromasitoma ve renovasküler hipertansiyon gibi birçok endokrin, kemik ve sinir sisteminde gelişimsel bozukluklar eşlik edebilir (2).

Nörofibromlar, Schwann hücreleri, fibroblastlar ve mast hücreleri gibi sinir kılıf hücrelerinin tümörleridir. Histolojik olarak benin karakterli olmasına karşın, kozmetik ve fonksiyonel deformitelere yol açarlar. Yaygın ya da tek olabilir ve her zaman deriyi tutmasına karşın bazen iç organları, omurilik ya da kan damarlarını tutarak nörolojik veya vasküler bozukluklara neden olabilirler. Puberte öncesi görülmesi nadirken, puberte ile birlikte görülme sıklığı artar (3).

Yazışma Adresi / Corresponding Author: Dr. Emel Bülbül Başkan, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
Tel: +90 224 295 07 11 e-posta: bbemel@uludag.edu.tr

6-10 Kasım 2007 Ankara, 18. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu'nda sunulmuştur.

doi:10.5152/tdd.2011.13

Nörofibromlar belirli bir sinirin belirli bir bölgesinde gelişebilecekleri gibi (fokal nörofibromlar), tüm sinir boyunca belirli alanlarda pleksiform nörofibrom şeklinde ortaya çıkabilir. Pleksiform nörofibromlar, NF-1 olguları için patognomonik olarak kabul edilirler. Puberte döneminde veya gebelikte hormonal değişimlerin de etkisi ile hızla büyüme gösterebilirler. Nadir olarak doğumda var olan geniş çaplı ve genellikle düzensiz sınırlı hiperpigmentasyonlar, altta yatan pleksiform nörofibromun habercisi olabilir. Nörofibromatozisin diğer belirtileri ile birlikte veya izole saptanabilen bu lezyonlarda yaklaşık %2-5 oranlarında malin dönüşüm tanımlanmıştır (3).

Burada malin transformasyon açısından önemli risk oluşturan ve nadir görülen dev konjenital melanositik nevüs üzerinde gelişen pleksiform nörofibromalı NF-1 olgusu sunulmaktadır.

Olgu

Yirmi üç yaşındaki kadın hasta, vücutta yaygın kahverengi lekeler ve göğüs ve sırt sağ yanı kaplayan kitle nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Öyküsünde; gövde, kollar ve koltuk altlarındaki küçük kahverengi lekelerin çocukluk döneminden beri olduğu ve doğuştan beri olan göğüs ve sırt sağ yanını kaplayan kahverengi lekenin üzerinde 9 yıldan beri kızıl- kahverengi renk değişikliği ve şişlikler olduğu öğrenildi. Soy geçmişinde, anne baba arasında birinci derece akraba evliliği vardı. Ailesinde benzer lezyonları ve şikâyetleri olan birinin bulunmadığı ve yakın akrabalarında benzer hastalığın olmadığı öğrenildi.

Dermatolojik muayenesinde; gövde ön-arka yüzünde ve aksiller bölgesinde milimetrik boyutlarda çok sayıda kahverengi hiperpigmente maküller; gövdesinde ve sağ kolunda sekiz adet yaklaşık boyutları 1 ile 3 cm arasında değişen *café au lait* makülleri, sağ torakal bölgesinde ve kolunda doğuştan var olduğu öğrenilen, sağ torakal bölgeyi tamamı kaplayan üzeri uzun kıllar ile örtülü kahverengi pigmente yama ve bu yamanın orta-üst kısmında, son 9 yıldır olan ve gittikçe büyüme gösteren, ağrı, acıma, batma hissi uyandıran kızıl-kahverengi pigmente, sırt üst orta hattan başlayarak sağ aksilla boyunca sağ memeye uzanan ve yaklaşık boyutu 37x25 cm'yi bulan düzensiz sınırlı, yüzeyi papillomatöz yapıda pleksiform kitlesi mevcuttu (Şekil 1, 2). Bu lezyona sağ kol ekstansör yüzü ve deltoid alanı daha yoğun olarak kaplayan lokalize hipertrikoz eşlik ediyordu (Şekil 3). Pigmente alanların dermatoskopik muayenesinde tüm alana eşit oranda dağılmış kahverengi globüllerin eşlik ettiği bir ağ yapısı izleniyordu.

Göz muayenesinde, sol gözde *Lisch* nodülleri saptandı. Diğer sistemlere ait fizik muayenesinde yaşına göre hafif boy kısalığı (154 cm) dışında bulgu saptanmadı. Pleksiform kitlesinden (koyu kahverengi noktaları dışındaki bir alandan) alınan insizyonel biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde; derin dermisi tutmuş, pleksiform yapı oluşturan yuvarlak hücreli nöronal hücreler, iğsi görünümde fibrob-

Şekil 1. Sırt üst orta hattan başlayarak sağ aksilla boyunca sağ memeye uzanan ve yaklaşık boyutu 37x25 cm'yi bulan düzensiz sınırlı, yüzeyi papillomatöz yapıda kızıl-kahverengi pigmente pleksiform kitle

Şekil 2. Sağ torakal bölgeyi kaplayan üzeri uzun kıllar ile örtülü kahverengi pigmente yama

lastlar ve epidermiste pigmentten zengin melanosit proliferasyonu izlendi. Bulgular pleksiform nörofibroma ve janksiyonel nevüs ile uyumlu olarak değerlendirildi (Şekil 4).

Sağ torakal bölgeyi segmental olarak kaplayan bu hiperpigmente makülün, doğuştan ve üzerinin siyah terminal kıllar ile kaplı olması, dermatoskopisinde ağ yapısı ve globüllerin izlenmesi ve histopatolojisinin nevüs ile uyumlu olması nedeniyle lezyon dev konjenital pigment kılı nevüs yönünde kabul edildi.

Olgunun rutin biyokimyasal, hematolojik ve serolojik tetkiklerinde herhangi bir patoloji yoktu. Kranial, kalça, pelvis, lomber ve ekstremiteler direkt grafilerinde patolojik görünüme rastlanmadı. Kranial MR görüntülemesinde sağ hipokampusta düşük grade glial tümör saptandı. Bu yönden hastanın takibi önerildi. Dural ektazi yönünden yapılan torakolomber MR görüntülemesi doğaldı ve bölgenin MR incelemelerinde nekroz veya kitelde ışınal görünüm gibi malinite bulgularına rastlanmadı. Hastanın kendi isteğiyle, plastik cerrahi bölümü tarafından, aksillotorakal bölgesindeki pleksiform kitlesi total olarak alındı. Eksizyonel biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi diffüz kutanöz pleksiform nörofibroma ile uyumlu olarak raporlandı.

Tartışma

Nörofibromatozis, farklı klinik tablolar ve tanı kriterleri gösteren birbirinden bağımsız bir grup genetik hastalığın jenerik ismidir (2). Fenotipik olarak birbirinden farklıdır, değişik prognoz, komplikasyon ve genetik geçiş özellikleri gösterirler. Nörofibromatozis tip 1 tüm olguların %85-90'ını kapsar. Karakteristik tanı kriterlerinin yanında, pleksiform nörofibromalar NF-1 olguları için patognomonik olarak kabul edilirler. Tanı için; Tablo 1'de özetlenen kriterlerden iki veya daha fazlasının bir arada bulunması gerekirken, bir pleksiform nörofibromun varlığı da yeterli kabul edilmektedir (4).

Café au lait makülleri hastaların hemen hepsinde (%95'inde) bulunur, doğumda da olabilir, ancak genellikle yaşla birlikte artar. Aksiller ve inguinal çillenme ve gözde *Lisch* nodülleri olguların %85-90'ında olur, çoğunlukla üç yaştan sonra görülürler. Deri ve deri altı nörofibromaları yedi yaştan sonra, çoğunlukla puberte döneminde ortaya çıkar, olguların çoğunda vardır, ancak pleksiform nörofibromalar daha nadir görülürler. Pleksiform nörofibromun NF-1'de görülme sıklığı çeşitli yayınlarda %14-17 olarak sunulmuştur (5).

John ve ark. (6), yaşları 1-15 arasında değişen 16 pleksiform nörofibromlu hastayı kapsayan çalışmalarında; dördünde gövdede, beşinde ekstremitelerde ve yedisinde servikal/üst torasik bölgede tümöral lezyonlar, sekizinde 4 veya daha fazla *café au lait* makülleri ve üçünde nörofibromatozis açısından aile anamnezi saptamışlardır.

Bizim olgumuzun dermatolojik muayenesinde sağ torakal bölgedeki hiperpigmente zemindeki pleksiform nörofibrom lezyonunun yanı sıra, nörofibromatozis diğer belirtileri açısından, gövdede çok sayıda *café au lait* makülleri, aksil-

Şekil 3. Lezyona eşlik eden ve sağ kol ekstansör yüzü ve deltoid alanı daha yoğun olarak kaplayan lokalize hipertrikoz

Şekil 4. Dermaepidermal bileşkede janksiyonel nevus ile uyumlu melanosit yuvası (kırmızı ok) ve nörofibroma ile uyumlu kollajenden zengin iğsi hücre infiltrasyonu (daire içinde) (x40 büyütme, Masson&Trichrom boyası)

ler çillenmesi ve sağ kolda hipertrikozu ve nörolojik tutulum yönünden, sağ hipokampusta glial tümörü tespit edildi. Ancak literatürde nörofibromatozisin diğer belirtileri olmaksızın bildirilen pleksiform nörofibromatozis olguları da bulunmaktadır (4).

Pleksiform nörofibroma, Schwann hücrelerinden köken alan, nadir görülen bir sinir kılıfı tümörüdür. Histopatolojisinde, periferik sinirlerde fuziform genişleme, sıklıkla miksoid matriks, Schwann hücreleri, fibroblastlar ve kollajen lifler görülür (7). Lezyonlar genellikle bir sinir boyunca uzama

Tablo 1. Nörofibromatozis Tip 1 tanı kriterleri

Puberteden önce 5 mm'den, sonra 15 mm'den büyük 6 veya daha fazla <i>cafe-au-lait</i> makülü
İki veya daha fazla nörofibrom veya bir plexiform nörofibrom
Aksiller veya inguinal çillenme
Optik gliom
İki veya daha fazla <i>Lish</i> nodülü (iris hamartomu)
Tipik kemik lezyonları
Birinci derece yakında NF-1 bulunması

eğiliminde olup en sık tutulan sinir ve sinir kökleri; boyun, gövde, pelvis ve ekstremitelerin major sinirleridir. Fasiyal sinir, paraspinal bölge ve mediastende de tutulumları bildirilmiştir (8). Bizim olgumuzda pleksiform nörofibroma torakal sağ yanına yerleşikti.

Pleksiform nörofibromlar, çoğunlukla daha derin yerleşimli subkutan tümörlerdir. Yüzeysel yerleşimli olanlar palpe edilebilirler ve palpasyonla elde uyandırdıkları his itibarıyla "solucan torbası" olarak isimlendirilmişlerdir. Üzerlerindeki epidermis diğer alanlara göre daha koyu renkli ve fazlaca tüylenme gösterebilir (9). Çok daha büyük olan pleksiform nörofibromlarda tümör üzerindeki derinin birbiri üzerine katlanmasıyla lokalize bir kutis laksa görünümü oluşabilir (10). Bazı hastalarda şiddetli kaşıntı ciddi bir sorun oluşturabilir. Özellikle mast hücre degranülasyonunun bu kaşıntının sebebi olabileceği üzerinde durulmaktadır. Bizim olgumuzda lezyonda kaşıntıdan ziyade ağrı, acıma ve batma hissi ön planda idi. Pleksiform kitlesi, zeminde göre daha kızıl-kahverengiydi ve üzerindeki tüyler çevresindeki alana göre daha seyrek ve lezyonda tipik kutis laksa görünümü oluşmaya başlamıştı.

Doğumda var olan geniş çaplı, genellikle düzensiz sınırlı hiperpigmentasyonların (melanositik nevüsler, kafeola makülü) ve lokalize hipertrikoz alanlarının, altta yatan bir pleksiform nörofibromun habercisi olabileceği belirtilmiştir (9). Literatürde az sayıda olguda pleksiform nörofibroma eşlik eden, dev pigmentli kılı nevüs (nöronevüs) ve sakral hipertrikoz gibi lokalize hipertrikoz olguları vardır (11). Olgumuzda da pleksiform nörofibromaya nadir görülen, segmental yerleşmiş dev konjenital kılı nevüs ve hipertrikoz eşlik ediyordu.

Pleksiform nörofibromalar histolojik olarak iyi huylu tümörler olmasına karşın, hastalarda kozmetik ve fonksiyonel deformitelere yol açabilmektedir. Doğrudan dorsal sinir kökleriyle bağlantılı olan geniş plaklar, nodüler pleksiform nörofibromlar şeklinde görülebileceği gibi, derinin tüm katmanlarını, kasları, kemikleri ve iç organları tutabilen daha invazif yaygın pleksiform nörofibromlar şeklinde de görülebilir. Semptomlar, lezyonların yerleşim yerine ve komşu yapıların tutulumuna bağlıdır (3, 7). Pleksiform nörofibromalara bağlı, barsak/hava yolu obstrüksiyonu, hidrosefali, mental retardasyon, demans, epilepsi, beyin ve kraniyal sinir sistemi bulguları, lordoz, kifoskolyoz, psödoartroz ve

spina bifida gibi kemik değişiklikleri, akromegali, kretenizm, hipoparatiroidizm, miksödem, feokromasitoma gibi endokrin bozukluklar görülebilir (3).

Literatürde santral sinir sistemi basısı, barsak ve hava yolu obstrüksiyonu, makroglossi, elde masif büyüme ve lezyon bölgesindeki deride kalınlaşma olan olgular bildirilmiştir (7). Ekstremitelerde yerleşik lezyonlar ekstremitelerin büyümesine neden olan nörofibromalar "elefantiyazis nöromatoza" olarak da isimlendirilmiştir (12). Servikal pleksiform nörofibromu olan erişkin hastaların büyük bölümünün asemptomatik vakalar olduğu ancak boyunda ağrı, kitle, deformite ve nörolojik defisitlere yol açabileceği bildirilmiştir (13). Bizim olgumuzun da sağ torakal bölgede kitlesine bağlı o bölgede ağrısı mevcut olup, nörolojik muayenesi ve MR görüntülemeleri normaldi.

Nörofibromatoziste spinal kolonun tutulumu sıktır. Olguların %60'ında skolyoz ve kifoskolyoz gibi spinal kolon patolojileri eşlik etmektedir (14). Bizim olgumuzun direkt grafileri ve MR görüntülemelerinde skolyoza rastlanmadı.

Pleksiform nörofibromda kitlenin çapında ani büyüme, ağrı yakınmasının ortaya çıkması, kitlede kalınlaşma ve nodüler çıkıntılar oluşması malin dönüşümü düşündürülen belirtilerdir. Periferik sinir kılıfı tümörlerinin çoğunluğu derin yerleşimli pleksiform nörofibromlar üzerinden gelişmektedir. Literatürlerde, pleksiform nörofibromalarda ilerleyen yıllarda malin dönüşüm riskinin arttığı bildirilmektedir. Diffüz veya nodüler pleksiform nörofibromalardan gelişen malin periferik sinir kılıfı tümörlerinin, NF-1'de %2-5 oranında geliştiği ve ağrı, yanma gibi nörolojik semptomların malin transformasyona işaret edebileceği vurgulanmıştır (15). Malinite şüphesi ortaya çıktığında cerrahi girişim önerilmektedir (7). Olgumuzun doğuştan var olan lekenin üzerinde zamanla büyüyen, ağrılı pleksiform yapıda kitlenin ortaya çıkmasına rağmen insizyonel ve eksizyonel biyopsilerinde malinite bulgusu gözlenmedi.

NF-1'de malin periferik sinir kılıfı tümörleri dışında; nörofibrosarkom, leiomyosarkom ve rabdomyosarkom gibi sarkomlar, duktal meme karsinomu, akciğer, tiroid, safra kesesi, farinks, kolon ve intestinal adenokarsinomlar, beyin tümörleri, çocukluk çağı lösemisi, Wilms tümörü, melanoma gibi maliniteler ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (5). Vücudun %5'inden fazlasını kaplayan dev konjenital nevüslerde melanom gelişme riski çok belirgindir. Konjenital dev kılı nevüsün en önemli özelliği %8-10 oranında melanoma dönüşmesidir (15). Olgumuzun dermatoskopik muayenesinde ve biyopsi materyalinde malinite bulgusuna rastlanmamıştır. Ancak melanom ve diğer maliniteler gelişmesi riski nedeniyle hastanın yakından takibi planlanmıştır.

Sonuç

NF-1'in erken tanınması, ailelerin hastalık hakkında bilgilendirilmesi ve bu olguların düzenli klinik takibiyle tedavi edilebilir komplikasyonların önlenmesi gereklidir. Benin ve malin tümörlere yatkınlık ve diğer NF-1 ilişkili komplikas-

yonların sıklığının yüksek olması nedeniyle NF-1 tanılı hastaları multidisipliner izlemenin önemi büyüktür.

Bu olgu vesilesiyle, NF-1'de nadir görülen pigmente pleksiform nörofibrom gelişimini ve malin dönüşüm riskini vurgulamak istedik.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. N Engl J Med 1981;305:1617-27.
2. Noble F, Kornberg AJ, Elder JE, et al. Retrospective analysis of patients attending a neurofibromatosis type 1 clinic. J Paediatr Child Health 2007;43:55-9.
3. McGraughan JM, Harris DI, Donnai D, et al. A clinical study of type 1 neurofibromatosis in Northwest England. J Med Genet 1999;36:197-203.
4. Caldemeyer KS, Mirowski GW. Neurofibromatosis type 1. Part 1. Clinical and central nervous system manifestations. J Am Acad Dermatol 2001;44:1025-6.
5. Schaffer JV, Chang MW, Kovich OI, et al. Pigmented plexiform neurofibroma: Distinction from a large congenital melanocytic nevus. J Am Acad Dermatol 2007;56:862-8.
6. Raffensperger J, Cohen R. Plexiform neurofibromas in childhood. J Pediatr Surg 1972;7:144-51.
7. Chowdery RP, Little BW. Large vascular plexiform neurofibroma of scalp: excision and coverage with free tissue transfer. Ann Plast Surg 1990;24:75-9.
8. Basma NJ, Robin PE. Hemimacroglossia associated with plexiform neurofibromatosis. J Laryngol Otol 1987;101:743-5.
9. De Schepper S, Boucneau J, Lambert J, et al. Pigment cell related manifestations in neurofibromatosis type 1: an overview. Pigment Cell Res 2005;18:13-24.
10. Kocer U, Uysal A, Sungur N, et al. Familial neurofibromatosis-1 and Gilbert syndrome. Dermatol Surg 2003;29:759-65.
11. Khachemoune A, Al Aboud K, Al Hawsawi K. Diffuse plexiform neurofibroma in a 13-year-old girl. Dermatol Online J 2003; 9:23.
12. Harkin JC. Pathology of nerve sheath tumors. Ann N Y Acad Sci 1986;147-54.
13. Ward BA, Harley HL, Parent AD, et al. Severe cervical kyphotic deformities in patients with plexiform neurofibromas: case report. Neurosurgery 1994;35:960-4.
14. Crawford AH, Herrera-Soto J. Scoliosis associated with neurofibromatosis. Orthop Clin North Am 2007;38:553-62.
15. McCann E, Fryer AE, Kokai G. Congenital melanocytic nevus with associated neurofibroma and schwannoma-like change. Clin Dysmorphol 2005;14:159-60.