

Spinal Malign Melanomu Olan bir Nörokutanöz Melanozis Olgusu: Otopsi Sunumu

Neurocutaneous Melanosis with Malign Melanoma of Spinal Cord: Autopsy Report

FÜGEN VARDAR AKER, NEŞE KARADAĞ, TAYFUN HAKAN, İKBAL AYDINGÖZ, GÜRAY KILIÇ, MEHMET ALİ DEMİRBAŞ, LEVENT ÇELİK

Haydarpaşa Numune Hastanesi, Patoloji Bölümü (FVA, NK, GK), Nöroşirürji Kliniği (TH, MAD), Dermatoloji Kliniği (İA) ve I. Radyoloji Bölümü (LÇ), İstanbul

Özet: Nörokutanöz melanozis büyük veya çok sayıda konjenital melanositik nevuslar ve leptomeninkslerin benign ve/veya malign melanositik tümörleri ile karakterize nadir bir konjenital sendromdur. Çalışmada, nörokutanöz melanozis sendromu olan 5 yaşında bir erkek olgunun otopsi bulguları sunulmuştur. Spinal kord tutulumuna ait klinik bulgularla başvuran olguda bir adet dev konjenital melanositik nevus ve çok sayıda konjenital melanositik nevuslar mevcuttu. Manyetik rezonans incelemesinde, tüm spinal kordu kaplayan intradural kitle ve leptomeningial melanozis ile uyumlu bulgular saptandı. Klinik olarak hızla kötüleşen olgu kısa süre içinde kaybedildi. Otopside tüm spinal kordda yaygın leptomeningial infiltrasyon gösteren malign melanom, serebral korteks ve serebellumda subaraknoid alan ve Virchow-Robin aralıkları boyunca tümör infiltrasyonu, serebellum ve ponsda ise parankim içerisinde melanozis alanları ile birlikte yaygın nekroz saptandı. Yeni doğan ve erken çocukluk döneminde büyük veya çok sayıda konjenital melanositik nevuslu olan olgular bu sendromun olabileceği düşünülerek sıkı klinik izlem altında tutulmalı, gerekirse nörolojik bulgular gelişmeden erken evrede kontrastlı MR inceleme ile leptomeningial melanozis varlığı araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Konjenital melanositik nevus, leptomeningial melanozis, meningial malign melanom, nörokutanöz melanozis

Abstract: Neurocutaneous melanosis is a rare congenital syndrome characterized by large or multiple congenital pigmented nevi and benign and/or malignant melanocytic tumors of leptomeninges. The case history and autopsy findings of a 5 year old male with neurocutaneous melanosis was presented in this paper. He had one giant congenital melanocytic naevus and numerous congenital melanocytic nevi with neurological deficit due to the involvement of spinal cord. Magnetic resonance imaging of the spine demonstrated findings with diffuse intradural mass and leptomeningeal melanosis. The case died in a very short time after rapidly clinical deterioration. The autopsy findings were diffuse malignant melanoma infiltrating the leptomeninges in spinal cord, tumor infiltration in cerebral cortex, cerebellar subarachnoid and Virchow-Robin spaces, and, diffuse necrotic areas with infiltrated melanotic cells in cerebellum and pons. The individuals with large or multiple congenital nevi, remembering this syndrome, should be closely observed and should be examined for the presence of leptomeningeal melanosis with MRI.

Key Words: Congenital melanocytic naevus, leptomeningeal melanosis, meningeal malignant melanoma, neurocutaneous melanosis

GİRİŞ

Dev konjenital melanositik nevuslu (DKMN), mental retarde ve hidrosefalisi olan ilk nörokutanöz

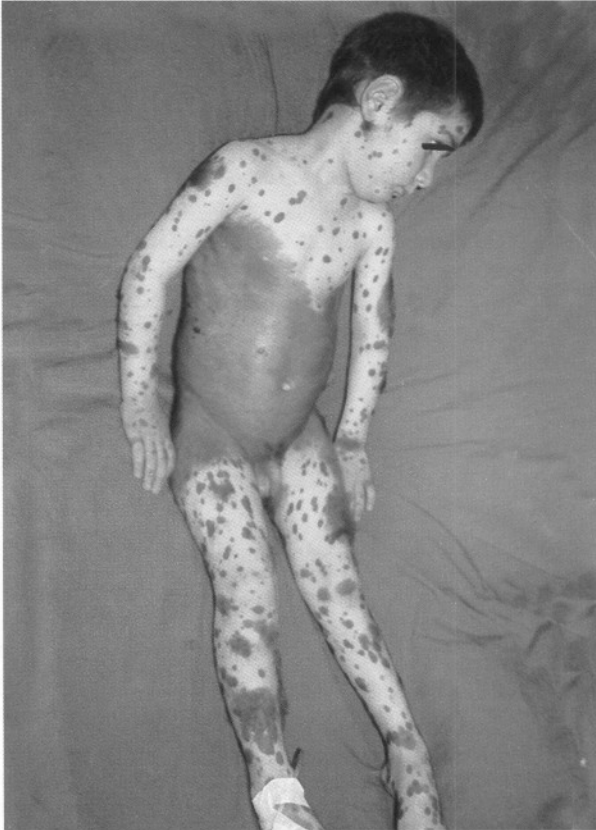
melanozis (NKM) olgusunu Rokitansky 1871 yılında yayınlamasına karşın, tanımlama ilk kez Van Bogaert tarafından 1948 yılında kullandı (10). NKM; santral sinir sistemi(SSS)nin benign ve/veya malign

melanositik tümörleri ve DKMN veya çok sayıda konjenital melanositik nevus ile karakterize nadir konjenital bir sendrom/fakomatozudur. Prognozu kötü ve rapor edildiklerinde %92'si kaybedilmiş durumda olan bu sendromun tanı kriterleri, 1972 yılında Fox (8) tarafından önerilmiş ve 1991 yılında Kadonaga ve ark.(10) tarafından belirlenmiştir.

Çalışmada, spinal malign melanomlu (MM), yaygın subaraknoid infiltrasyon ve multifokal melanozis gösteren NKM'li bir otopsi olgusu, klinik, radyolojik ve patolojik bulgular ışığında tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Karın ağrısı, bacaklarda ilerleyici kuvvetsizlik, idrar ve gaita inkontinansı yakınmaları ile başvuran 5 yaşında erkek olgunun fizik muayenesinde, gövde arka yüzde enseden, gövde ön yüzde ise sağ ve sol aksilladan başlayarak göğüs orta hatta, kabaca "V" şeklinde bir alanı boş bırakacak şekilde, vücudu çepeçevre sararak uyluklara uzanan, kahverengi pigmente, kıllı ve doğumsal olduğu belirtilen nevüs

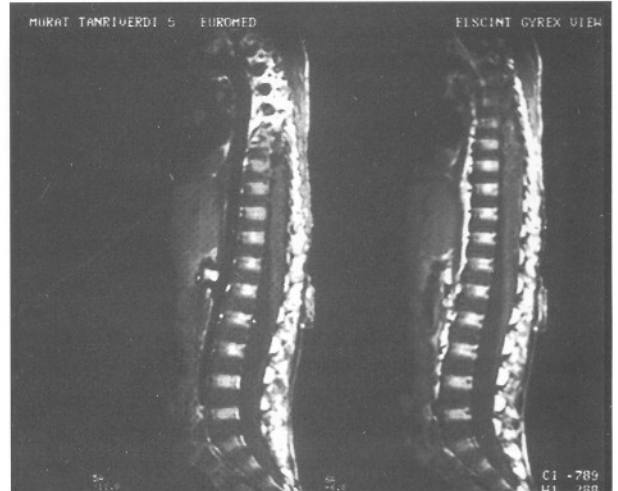


Şekil 1: Gövde ön yüzde geniş bir alanı kaplayan dev konjenital melanositik nevus ve çok sayıda, bazıları hipertrikotik satelit melanositik nevuslar.

mevcuttu (Şekil 1). DKMN üzerinde gövde sol yarısında, ön aksiller çizgide, üzerinde düzensiz hiperpigmente alanlar içeren, 4x4cm boyutlarında yumuşak doku kitlesi, gövde sağ yarısında ise arka orta hatta komşu, 6x4cm boyutlarında benzer karakterde lezyon saptandı. DKMN dışında kalan bölgelerde ise çapları birkaç mm ile birkaç cm arasında değişen, bazıları kıl içermeyen, bazıları hipertrikotik çok sayıda nevus bulunuyordu. Oral mukozalar, tırnaklar ve gözler normal olarak değerlendirildi. Nörolojik muayenede, paraparezi, bilateral Babinski pozitifliği ve bilaretal 3-4 atımlık Aşil klonusu ile Patella ve Aşil refleplerinde aboli saptandı. MR incelemesinde T1 ağırlıklı sekansa tüm dorsal kordu çepeçevre sararak kauda ekuina düzeyine uzanan, yer yer nodüler karakterde, kordun demarkasyonunun kaybolmasına neden olan, kordla izointens karakterde yaygın kontrast tutan lezyon görüldü. Lezyon, intradural alanda tüm kordu sardığı için kontrast sonrası da kord ayrı bir yapı olarak demarke edilemiyordu (Şekil 2). Bulgular lezyonun kordu invaze etmesi ile uyumlu olarak değerlendirildi. Kranial BT'de özellik yoktu. Ancak kranial MR inceleme yapılamadı. Dekompresyon amacıyla operasyona planlanan olguda (T6-T8) intradural alanı tümüyle dolduran, medullaya sıkıca yapışık, klivaj vermeyen, frajil, koyu renkli tümör görüldü. Biopsi alınarak operasyon sonlandırıldı. Postoperatif 3. günde solunum sıkıntısı, 12. günde kardiopulmoner arrest gelişen olgu 15. günde kaybedildi.

OTOPSİ BULGULARI

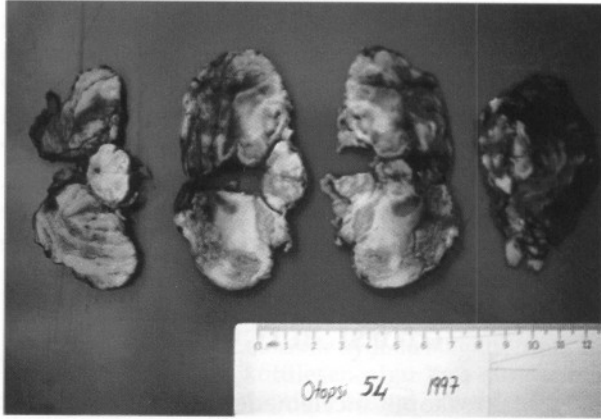
Makroskopik incelemede, her iki akciğer alt loblarının sert kıvamlı olduğu ve havalanmanın



Şekil 2: İntradural alanda tüm kordu kaplayan tümör.

azaldığı saptandı. 1200 gr ağırlığındaki beyin ödemliydi ve sol tarafta singulat herniasyon mevcuttu. Pedinkulus serebri, serebellum, pons ve bulbusda sınırları belirsiz koyu kahverenkli alanlar mevcuttu (Şekil 3). Medülla spinaliste üst servikal segmentlerden başlayarak, torakalde daha belirgin olmak üzere, tüm segmentler boyunca kordu manşon tarzında saran kirli beyaz renkli tümör dokusu görüldü (Şekil 4).

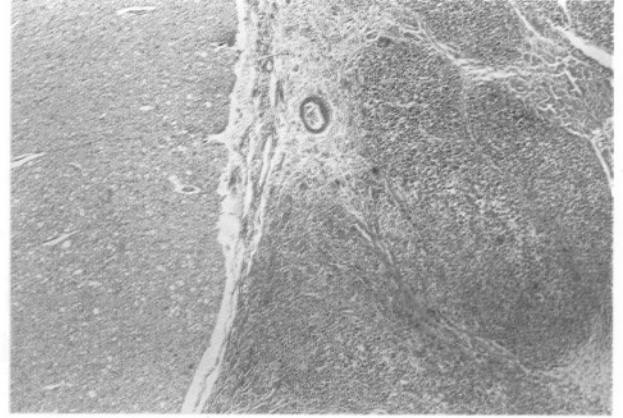
Mikroskopik incelemede, spinal kanal boyunca, subaraknoid aralığı tümüyle dolduran, yaygın dural infiltrasyon ve geniş nekroz alanları içeren, poligonal sitoplazmalı, oval-yuvarlak nükleuslu, belirgin tek nükleollü, üniform görünümlü hücrelerden oluşan ve alveoler patern oluşturan tümör görüldü (Şekil 5). Seyrek mitoz ve çok seyrek intrasitoplazmik melanin pigmenti mevcut (Şekil 6) olan tümör, malign melanom (MM) olarak değerlendirildi. Tümör serebral korteks ve serebellumda Virchow-Robin aralıkları boyunca yaygın olarak infiltrasyon



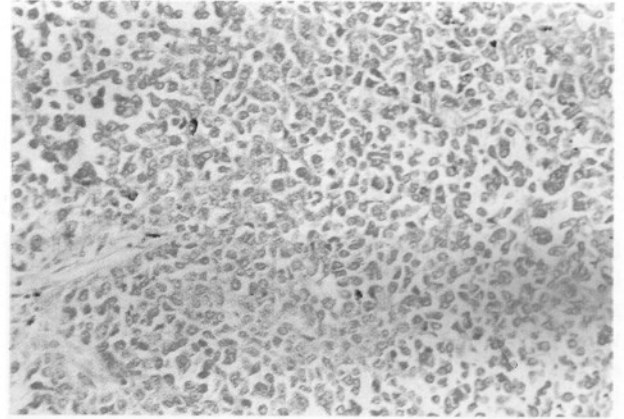
Şekil 3: Serebellum ve ponsda, parankim içerisinde sınırları belirsiz koyu kahve renkli alanlar.



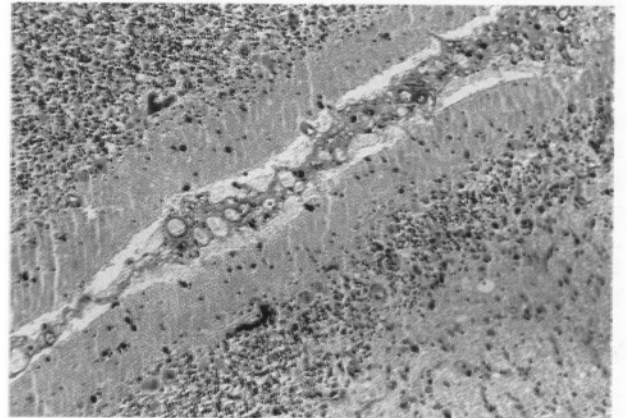
Şekil 4: Spinal kordu manşon tarzında saran kirli-beyaz renkli tümör dokusu.



Şekil 5: Medulla spinalise belirgin invazyon göstermeden subaraknoid aralığı dolduran malign melanom (H&E x40).



Şekil 6: Tümör hücrelerinde seyrek intrasitoplazmik melanin pigmenti (Masson Fontana x100).



Şekil 7: Serebellumda subaraknoid aralık ve parankim içerisinde yaygın melanozis alanları (H&E x40)

gösteriyordu. Serebellum, pons ve bulbusda parankim içerisinde, sitoplazmaları melanin pigmenti ile dolu melanotik hücrelerin oluşturduğu melanozis alanları ile birlikte yaygın nekroz (Şekil 7), molluskoid ve

diğer hiperpigmente deri lezyonlarında bileşik ve intradermal nevuslar saptandı..

TARTIŞMA

Nörokutanöz sendromlar; " fakomatozlar" başlığında toplanan, deri ve sinir sistemi tutulumu gösteren heterojen özellikte bir grup hastalıktır. Bu grupta NKM; büyük ve/veya çok sayıda konjenital melanositik nevuslar, nörolojik bulgular ve SSS'nin melanositik tümörleri ile ilişkili semptomlar ile karakterize oldukça nadir görülen ve herediter olmayan bir sendromdur. Yaklaşık 100 kadar olgu rapor edilmiştir (6, 7, 14-18). Sporadik olarak gelişir ve cins ayrımı gözetmez. NKM kriterleri, 1972'de Fox (8) tarafından ortaya konulmuş, 1991 yılında Kadonaga ve ark'ın (10) 39 olguluk çalışmalarında yeniden belirlenmiştir. Tanımlamada konjenital nevuslar için "büyük" kavramı erişkin yaşta 20cm ve/veya daha geniş lezyonlar, "çok sayıda" kavramı ise 3 ve/veya daha çok sayıdaki lezyonlar için kullanılmaktadır. Pratik olarak yeni doğan döneminde gövdede 6cm, başta 9cm çapında saptanan konjenital nevuslar, fiziksel gelişmeye paralel olarak büyüyecekleri hesap edilirse bu tanıma uymuş olacaktırlar. Meningeal lezyonların, histopatolojik olarak incelenen kısımlarının benign olması durumunda kutanöz melanom ve kutanöz lezyonların da histopatolojik olarak incelenen kısımlarının benign olması durumunda ise meningeal melanomun sendroma eşlik edebileceğini belirtilmiştir. Dandy-Walker ve Sturge-Weber sendromları, NKM ile birlikte bulunabilen çeşitli SSS malformasyonlarından (9,10).

DKMN'ler vücudun belirli kısımlarını çepeçevre kaplayan, büyük boyutlu, düzensiz verrüköz yüzeyli patognomonik lezyonlardır ve genellikle çok sayıda küçük satellit nevüs ile birlikte dirler. Olgumuzda olduğu gibi, üzeri sıklıkla kıllar ile örtülüdür. DKMN'leri arka-orta hatta bulunan ve satellit melanositik nevusları olan olguların, lezyonları ekstremitelerde sınırlı ve satellit lezyonu olmayan olgulara göre NKM açısından büyük risk taşıdığı belirtilmektedir (4,14). Histolojik görünümleri, nörolojik tutulum göstermeyen konjenital melanositik nevuslardaki gibidir. Olgumuzda mevcut konjenital nevuslar ve iki adet molluskoid özellikteki lezyonların histopatolojik incelemesinde konjenital nevus özelliklerini de taşıyan bileşik ve intradermal nevus saptanmıştır. DKMN'lu olguların, hem MM hem de NKM gelişme riski nedeniyle, yakından izlenmeleri gereklidir. MM gelişme riski çeşitli yayınlarda %5-10 arasında

bildirilirken (11,18), NKM gelişme riski tam olarak bilinmemektedir. Freiden ve ark.(5)'ın çalışmasında 11 asemptomatik DKMN'li olgunun MR incelemesinde 5 olguda diffüz leptomeningeal melanozis saptanması, yaygın olarak bilinen düşük risk olasılığı kanısını değiştirmiştir. Bu sebeple, bazı merkezlerde MR, rutin tarama amacı ile KDMN'li olgularda 1991'den beri kullanılmaktadır (1). Özellikle asemptomatik olgularda, T1 ağırlıklı sekanslarda yoğun kontrast tutulumu bu hastalık için tipik bir bulgudur (2).

NKM'de "melanozis" anatomik olarak kafa tabanında ve servikal spinal kordun ventral yüzeyinde leptomeninkslerde bulunan melanotik hücrelerin nodüler ve diffüz proliferasyonu olarak tanımlanabilir. Fox (8)'un serisinde beyin sapı üzerinde ve beyin tabanında %85'in üzerinde melanozis saptanmıştır. Olgumuzda da pons, bulbus ve serebellum en çok tutulan bölgelerdir ve yaygın parankimal melanotik hücre infiltrasyonu vardır. Aynı çalışmada tüm spinal kord meninkslerinde yaygın melanozis ve kalınlaşma ise %20 olguda saptanırken, Kadonaga ve ark.(10)'un serisinde bu oran %97'lere ulaşmaktadır. Olgumuzda ise tüm kord boyunca meninkslerde mevcut olan MM infiltrasyonu dışında melanozis alanı saptanamadı. NKM'de melanotik hücrelerin serebral doku içerisine Virchow-Robin aralıklarını doldurması, belirgin perivasküler infiltrasyon oluşturarak ilerlemesi ve nükleer pleomorfizm göstermesi malignite kriterleri olarak kabul edilmektedir. Nekroz ve hemoraji de olabilir (3,15). Olgumuzda saptanan melanozis de malignite kriterlerini taşımaktaydı. Leptomeningeal melanom ise olguların 2/3'ünde mevcuttur ve yine olguların yarısında frontal ve temporal lob en sık olmak üzere, intrakranial yerleşimlidir (10). Leptomeningeal melanozis olmaksızın, bir varyant olarak, primer parankimal melanomun da olabileceği belirtilmektedir (5). Melanositik lezyonlarda malign/benign ayrımı her zaman kolay olmadığı için melanom sıklığı belki de olduğundan daha yüksek olarak bildirilmektedir. Bunun klinik olarak önemi yoktur, çünkü semptomatik NKM'li olguların neredeyse tamamında malignite olsun ya da olmasın prognoz kötüdür (13).

Klinikte intrakranial basınç artışı ile ilintili semptomlar sıktır. Olguların 2/3'ünde genellikle 2 yaştan önce saptanan hidrosefali bulunur (7,10). Çoğunda bazal subaraknoid sisternlerde melanotik hücrelerin birikimi sonucu oluşan kominikan tipte hidrosefali saptanır. 1/3 olguda ise akuaduktus

stenoza ya da foramenlerin melanotik hücreler tarafından tıkanmasıyla nonkominikan tipte hidrosefali gelişir.

Sonuç olarak; DKMN'li her olgu NKM açısından değerlendirilmelidir. Asemptomatik olgularda kontrastlı MR ile meningeal kalınlaşmanın olup olmadığı araştırılmalıdır. DKMN'de MM gelişmesini önlemek amacıyla erken evrede doku genişletme teknikleri ile total eksizyon ve tam kat greftleme öneriliyorsa da, çok büyük lezyonlarda kozmetik sonuçlar tatmin edici olmaktan uzaktır ve MM riski de tamamen ortadan kaldırılamaz. Bu durumda kitleyi küçültme ve şüpheli alanlardan insizyonel biopsi ile takip önerilmektedir (12). NKM'li olgularda prognozun son derece kötü olması ve nörolojik bulguların erken çocukluk döneminde ortaya çıkması sebebiyle DKMN'nin eksizyon kararı 2. yaşa kadar ertelenebilir. Cerrahi girişimin, yaşam süresi çok kısıtlı olan bu olgularda yaratacağı tıbbi ve psikolojik travmadan öteye bir yararı olmayacaktır. Antineoplastik tedaviler de NKM'nin hızlı gidişini değiştirmemektedir ve nörolojik semptomlar palyatif amaçlı yerleştirilen şant ile azaltılabilir.

Yazışma Adresi: Fügen Vardar Aker
Barboros Mah. Karayolu site sok.
Soyak Gökyüzü Konutları
A.Blok No: 29 Koşuyolu-İstanbul
Tel: 216 334 4267
Fax: 216 418 6066

KAYNAKLAR

1. Barkovich AJ, Frieden IJ, Williams ML: MRI of neurocutaneous melanosis. *Am J Neuroradiol* 15: 859-867, 1994
2. Bryd SE, Darling CF, Tomita T, Chou P, Leon GA, Radkowski MA: MR imaging of symptomatic neurocutaneous melanosis in children. *Pediatr Radiol* 27: 39-44, 1997
3. Burger PC, Scheithauer BW: Dysgenetic syndromes, Neurocutaneous melanosis. Rosai J (ed) Atlas of Tumor Pathology Tumors of the Central Nervous System, cilt 10, üçüncü baskı, Washington D.C., AFIP, 1994, 385-387 içinde
4. DeDavid M, Orlow SJ, Provost N, Marghoob AA, Rao BK, Wasti Q, Huang C, Kopf AW, Bart RSI: Neurocutaneous melanosis: Clinical features of large congenital melanocytic nevi in patients with manifest central nervous system melanosis. *J Am Acad Dermatol* 35: 529-538, 1996
5. Eaves FF, Burstein FD, Hudgins R, Cohen SR, Papciack M: Primary temporal melanoma without diffuse leptomeningeal involvement: A variant of neurocutaneous melanosis. *Plast Reconstr Surg* 95: 133-135, 1995
6. Faillace WJ, Okawara SH, McDonald JV: Neurocutaneous melanosis with extensive intracerebral and spinal cord involvement. Report of two cases. *J Neurosurg* 61: 782-785, 1984
7. Fox H, Emery L, Goodbody RA, Yates PO: Neurocutaneous melanosis. *Arch Dis Child* 39: 508-516, 1964
8. Fox H. Neurocutaneous melanosis. Vinken PJ, Bruyn GW (eds). *Handbook of clinical neurology*. 14 cilt, Amsterdam: North Holland, 1972, 414-428 içinde
9. Green LJ, Nanda VS, Roth GM, Barr RJ: Neurocutaneous melanosis and Dandy-Walker syndrome in an infant. *Int J Dermatol* 36: 356-373, 1997
10. Kadonaga JN, Frieden IJ: Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 24: 747-755, 1991
11. Kaplan EN: The risk of malignancy in large congenital nevi. *Plast Reconstr Surg* 53: 421-428, 1974
12. Reeve T: Guidelines for the management of cutaneous malignant melanoma. Australian Cancer network. Sydney: The Stone press, 1997, 20-21 içinde
13. Reyes MM, Chou P, Byrd S, Ray V, Castelli M, Gattuso P, Gonzales CF. Nevomelanocytic proliferations in the central nervous system of the children. *Cancer* 72: 2277-2285, 1993
14. Russel DS, Rubinstein LJ: Neurocutaneous melanosis and primary meningeal melanoma. *Pathology of Tumors of the Nervous System*. 5. Baskı, London: Edward Arnold, 1989, 792-808 içinde
15. Sandmark M, Eskeland G, Skullerud K, Abyholm F: Neurocutaneous melanosis. Case report and brief review. *Scand J Reconstr Hand Surg* 28: 151-154, 1994
16. Sasaki Y, Kobayashi S, Shimizu H, Nishikawa T: Multiple nodular lesions seen in a patient with neurocutaneous melanosis. *J Dermatol* 23: 828-831, 1996
17. Yoshioka S, Miyayama H, Ishihara A, Kochi M, Ushio Y: Neurocutaneous melanosis- a case report. *No To Shinkei* 46(3): 279-284, 1994
18. Zvulunov A, Esterly NB: Continuing medical education. Neurocutaneous syndromes associated with pigmentary skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 32: 915-935, 1995