



# Nörofibromatozis Tip 1'li Hastada Servikal Sinir Kökünden Orijin Alan Nörofibrom Zemininde Gelişen Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü: Olgu Sunumu

## *Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor Developing on the Background of a Neurofibroma Originating from a Cervical Nerve Root in Neurofibromatosis Type 1: A Case Report*

Murat YILMAZ<sup>1</sup>, Alaattin YURT<sup>2</sup>, Nuket ELİYATKIN<sup>3</sup>, Ömer AYDIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi: Murat YILMAZ / E-posta: muratran@yahoo.com

### ÖZ

**GİRİŞ:** Nörofibromatozis tip 1 (NF1)'li hastaların %2-29'unda malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT) oluşumu söz konusudur.

**OLGU SUNUMU:** Kliniğimizde ameliyat edilen sol taraf altıncı servikal sinir kökünden köken alan MPSKT olan 33 yaşında nörofibromatozis tip 1 (NF1) olgusu takdim edildi. Olguda muayene bulgularının desteği ve klinik olarak NF1 öyküsünün varlığı, nörofibrom morfolojisinin saptanması, mevcut histopatolojik ve immünohistokimyasal bulguların varlığı nörofibrom zemininde gelişmiş malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT) olarak değerlendirilmiştir. Lezyon mikrocerrahi yöntemler kullanılarak nörolojik bozulma olmaksızın total olarak çıkarılmış ve hasta klinik olarak takibe alınmıştır.

**SONUÇ:** NF1 ile görülen MPSKT'leri total olarak çıkarılmalarına rağmen metastazlar ve tekrardan oluşmalarından dolayı kötü prognoza sahiptirler.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Malign periferik sinir kılıfı tümörü, Nörofibromatozis tip 1, Nörofibrom

### ABSTRACT

**AIM:** A malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) develops in 2-29% of the patients with NF1.

**CASE REPORT:** A 33-year-old case with neurofibromatosis Type 1 (NF1) with MPNST originating from the left sixth cervical nerve root is presented. The case was diagnosed as MPNST developing on a background of neurofibroma with the clinical history of NF1, detection of neurofibromatous morphology, and the presence of relevant histopathological and immunohistochemical findings. The lesion was excised completely without any neurological deterioration using microsurgical methods, and the patient has been followed up clinically.

**CONCLUSION:** MPNSTs seen in association with NF1 have a poor prognosis because of the occurrence of metastases and recurrences.

**KEYWORDS:** Malignant peripheral nerve sheath tumor, Neurofibromatosis Type 1, Neurofibroma

### GİRİŞ

Nörofibromatozis (NF) otozomal dominant veya ebeveynlerden bağımsız ve rastlantısal olarak kendiliğinden sonradan kazanılan (de novo) mutasyona bağlı geçiş gösteren bir hastalık olup iki tipi mevcuttur (1,2,3,4,5). NF1 olarak tanımlanan von Recklinghausen'in hastalığı, en sık görülen ve tipik olarak ciltaltı nörofibromlar veya çok yaygın cilt lezyonları ile seyrederek (6,7). NF1'li hastaların %2-29'unda malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT) oluşumu söz konusudur (1-9).

Yıllarca malign schwannoma, nörojenik sarkom, ve nörofibro-

sarkom olarak tanımlanan neoplazmlar için günümüzde tercih edilen terminoloji MPSKT'dür (6). Bu gibi tümörlerin yaklaşık yarısı de novo olarak görülürken diğer yarısı NF1 öyküsü olanlarda var olan nörofibromdan gelişim gösterirler. Nörofibromda malign trasformasyon, rekürrensler ve uzak metastazlarla birlikte kötü prognozu predikte eder (7).

NF1 tanısı konulan hastada servikal spinal sinir kökünden köken alan nörofibrom zemininde gelişmiş MPSKT olgusu literatür eşliğinde, özellikle mikrocerrahi yöntemlerin önemi açısından tartışıldı.

## OLGU SUNUMU

Otuz üç yaşında erkek hasta. 4 ay önce başlayan boyun ve sol kol ağrısı şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Fizik muayenede sol supraklaviküler bölgede 8x10 cm'lik düzgün yüzeyli, lastik kıvamında kitle saptandı (Şekil 1A). Karın bölgesinde çok sayıda cafe à lait lekeleri mevcuttu (Şekil 1B). Nörolojik muayenesinde solda dirsek ekstansiyonu zayıf, triceps refleksi hipoaktif. Sol C5 ve C6 dermatomlarına uyan hipoestezi saptandı. Servikal bilgisayarlı tomografide (BT) sol kitle lezyon saptandı (Şekil 2). Servikal manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve brakial pleksus MR görüntülemesinde sol kitle lezyonun varlığı desteklendi. Yapılan kranial, torakal, lomber MR görüntülemeler normal olarak bulundu. Toraks ve batin BT, batin ultrasonografik (US) görüntüleme bulguları normaldi. Olguya NF1 tanısı ile sol supraklaviküler yaklaşımla C6 kökünden kaynaklanan, C6 foramende ekstraspinal uzanım gösteren supraklaviküler bölge, brakial pleksus, sol internal carotid arter, vertebral arter, sol juguler ven ve sternocleidomastoid kasını da içine alan kitle lezyon total olarak çıkartıldı. Patolojik değerlendirmede nörofibrom morfolojisi ve H&E kesitlerde fokal alanlarda belirgin hücresellik gösteren iç hücreli görünüm tespit edildi (Şekil 3A). Ayrıca, bazı alanlarda belirgin nükleer atipi (pleomorfizm ve nükleomegali) saptandı (Şekil 3B). Mitoz, özellikle hücrel alanlarda çok sayıda gözlenirken, odaksal nekroz alanları dikkat çekmekte idi. İmmünohistokimyasal yöntemle tümörü oluşturan hücreler vimentin ve S-100 (+) ile, GFAP ve CD68 (-) idi. Ameliyat sonrası hastanın şikayetleri geçti. Yapılan kontrol MR görüntüleme normal bulundu. Olguda klinik olarak tip 1 nörofibromatozis öyküsünün varlığı, nörofibrom morfolojisinin saptanması, mevcut histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular ile olgu nörofibrom zemininde gelişmiş MPSKT olarak değerlendirilmiştir. Hasta ameliyat sonrası yedinci günde taburcu edilerek klinik takibe alındı.

## TARTIŞMA

NF1 otozomal dominant veya ebeveynlerden bağımsız ve rastlantısal olarak kendiliğinden sonradan kazanılan (de

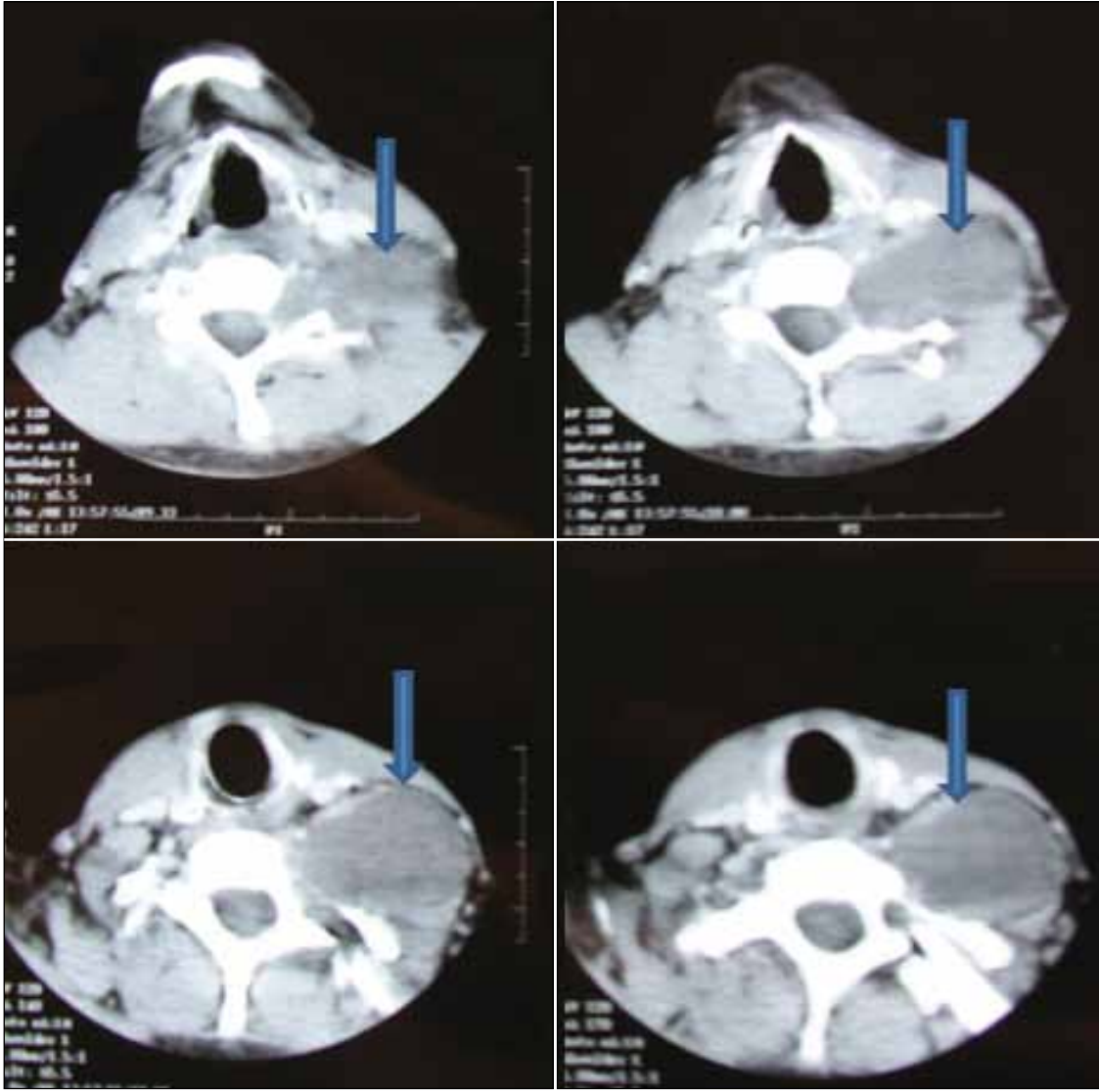
novo) mutasyona bağlı geçiş sağlar ve görülme sıklığı 1/3000 – 1/4000 arasındadır (4,5,7). Olguların yarısı sporadik olarak ortaya çıkar ve mutasyon oranı çok yüksek olarak bilinir (4). %50 olguda akraba etkilenmesi vardır. Dünyanın her bölgesinde görülebilir ve erkek ve kadın etkilenme oranı eşittir (5). Genetik problemin 17'nci kromozom tarafından kodlanan Nörofibromin denilen supresör proteinin bozukluğuna bağlı olduğu kanıtlanmıştır (2,3,5,9). Nörofibrom zemininde MPSKT gelişmesi hem NF1 (tümör baskılayıcı gen) allellerinin inaktivasyonu, hem de 17'inci kromozomda bulunan P53 tümör baskılayıcı genin inaktivasyonu ile birlikte (9). MPSKT başlangıcı muhtemelen sinir büyüme faktörün (nevre growth factor) duyarlı hücreleri sürekli ve anormal şekilde uyarması sonucu gelişebileceği düşünülmektedir (9). En sık menşey alma yeri siyatik sinirden sonra brakial pleksustur (9). Bizim olgumuz da, tümör sol brakial pleksus C6 kökünden kaynaklanıyordu. NF1 ile birlikte olan MPSKT'leri 20-29 yaşları arasında görülürken, NF1 olmayan olguların yaş aralığı 40-60 tır (2). Bu olgu yaş ve cinsiyet olarak da literatür ile uyumludur.

Nörokutenöz sendromlar cildi ve sinir sistemini tutan hastalık grubu olup ayrıca birçok organ sistemini de etkiler. Sinir dokusu ve cilt dokusu embriyolojik hayatta aynı germinatif tabakadan yani ektodermden köken aldıkları için bu hastalıklara doğumsal nöroektodermal displaziler de denilmektedir (4,5).

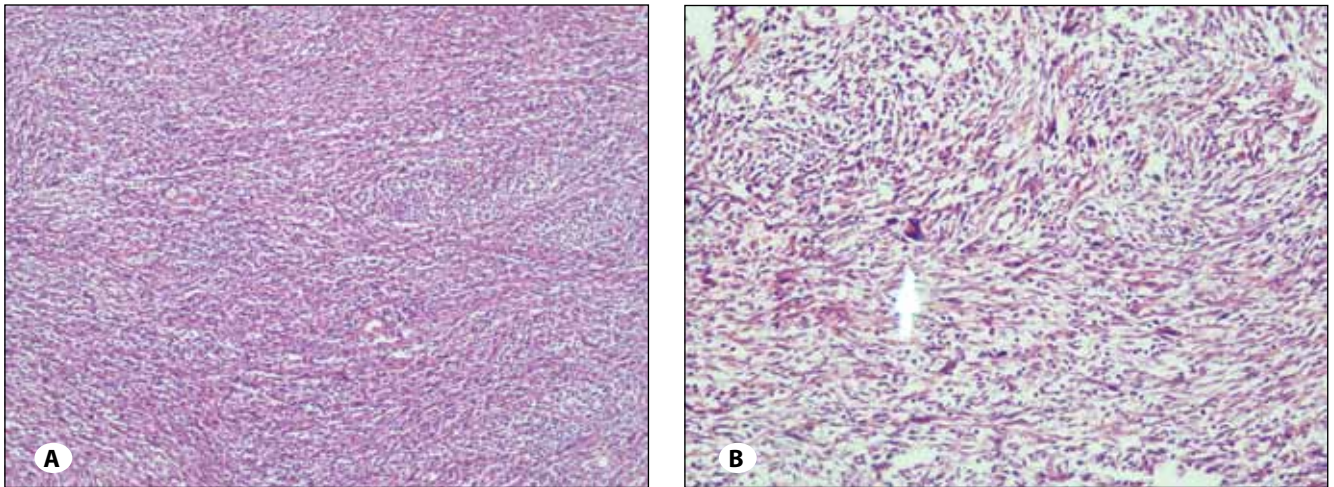
Cafe' au lait lekeleri, periferik nörofibromalar, Lisch nodülleri, koltuk altı bölgesinde çillenme, iskelet displazileri ve optik gliomlarla karakterize bir tablodur (5,7). NF1' li genç yetişkinlerde en sık ölüm nedeni MPSKT'dir. (7). Malign periferik sinir kılıfı tümörleri saldırgan davranışları, yüksek oranda lokal tekrar edişleri, ve metastazları ile bildirilmişlerdir (3,7). Cerrahi olarak çıkarılmaları halen bilinen en iyi tedavi yöntemidir ve tümör küçük, lokalize olduğu ve total çıkarılabildiği durumlarda sonuçları daha yüz güldürücüdür. (1,3,5,8). Bununla birlikte, makroskopik total çıkarılsalar bile bölgesel tekrarlar ve metastazlar olabileceği akla gelmelidir (9). NF1 ile birlikte olanlarda bölgesel tekrar oranı ameliyat sonrası 2-73. aylarda %48-75 arasındadır. NF1'li hastalarda %39-65, NF1 ile birlikte



**Şekil 1: A)** Sol supraklaviküler bölgede gözlenen düzgün yüzeyli, lastik kıvamındaki kitle. **B)** Karın bölgesinde cafe à lait lekeleri.



Şekil 2: Servikal aksial BT de sol kitle lezyon (mavi oklar).



Şekil 3: **A**) Belirgin hücresellik gösteren iğsi hücrelerden zengin görünüm. **B**) Belirgin nükleer atipi gösteren hücreler izlenmekte (beyaz ok).

olmayanlarda %16 oranında uzak metastazlar görülür. Kan yoluyla yayılım akciğerler, yumuşak doku, karaciğer, adrenal bezler, mediasten boşluğu, beyin, overler ve böbreklere olabilir. Sinir içine yayılım daha önce bildirilmekle birlikte, bölgesel lenf bezlerine MPSKT yayılımına rastlanmamıştır. Nörofibromda malign değişim, nöksler ve uzak metastazlarla birlikte kötü prognozun habercisidir (9). Bizim olgumuz da yaptığımız taramalar da uzak organ metastazları yoktur. Olgu, klinik ve radyolojik olarak NF1 ile uyumludur.

MPSKT nadir olan bir durum olmakla birlikte yumuşak doku sarkomlarının en malign hüylülerinden bilinir. Periferik sinirin nöroektodermal kılıfından köken almaktadır (4). Bu tür kötü hüylü patolojiler en sıklıkla NF1 hastalarında görülür.

Nörokutenöz sendromlar nörofibromlar, schwannomlar, MPNST, meningiomlar ve kafa içi gliomlar ile birlikte görülür. NF1 ayrıca feokromasitom, nefroblastom, beyin tümörleri, rhabdomyosarkom gibi nöral krest dışı kötü hüylü tümörler ile birlikte olabilmektedir (9). Omurilik tutulumu tipik olarak spinal sinir kökü tümörünün ekstramedüller alana büyümesi şeklindedir.

NF1'li hastaların yaklaşık %40'ında spinal tümör gelişmektedir. Bunların da büyük oranı izole nörofibromlar şeklindedir (6). Spinal tümörlerin %2'den daha az bir oranı semptomatik olduğundan genellikle cilt lezyonlarına bağlı rutin kontroller esnasında tespit edilirler. NF1'li hastaların %2-29'unda MPSKT oluşumu sözkonusudur. Bazı kötü hüylü dönüşümler radyoterapiden veya yapılan cerrahiden sonra oluşabilmektedir (9). Radyoterapi ve kemoterapinin etkisi zayıf olmasına rağmen, retroperitoneal yayılım gösteren MPSKT'de Cisplatin ve Etoposide kombinasyonu ile iyi sonuçlar bildirilmiştir. Gallo ve ark. İfostamid, Vinkristin ve Doksuobisin kombinasyonunun etkinliğini bildirmişlerdir (2). Lezyon tarafından tutulmuş kökleri korumak ve ayırt etmek için mikrocerrahi teknikler esastır. Komşu kökler ve damarsal yapılarda tutulum varsa cerrahi işlem güçleşebilir (6). Bizim olgumuz da olduğu gibi hasta da yaşam kalitesini etkileyecek bir semptom veya organik bir

bozukluk olmadığı sürece cerrahi girişim ile bu kitlelerin total olarak çıkartılmasını ve takip edilmesinin uygun olduğunu düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Cebesoy O, Tutar E, Isik M, Arpacioğlu O: A case of isolated giant plexiform neurofibroma involving all branches of the common peroneal nerve. Arch Orthop Trauma Surg 127(8): 709-712, 2007
2. Dimou J, Jithoo R, Pitcher M, White G: Recurrent malignant peripheral nerve sheath tumour in a patient with neurofibromatosis Type 1: A case report. J Clin Neurosci 16(9): 1221-1223, 2009
3. Kayano S, Kawai A: A case of huge malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) in the back. Jpn J Clin Oncol 42(10): 984, 2012
4. Lee Mark, Rezai AR, Freed Diana BS, Epstein Fred J: Intramedullary Spinal Cord Tumors In: Neurofibromatosis. Neurosurgery 38: 32-37, 1996
5. Naraghi MA: Neurofibroma of the sciatic nerve with neurofibromatosis type 1. Acta Med Iran 49(7): 480-482, 2011
6. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Viaño J, Velazquez-Fragua R, López-Gutierrez JC: Bilateral spinal neurofibromas in patients with neurofibromatosis 1. Brain Dev 34(7): 563-569, 2012
7. Pratap A, Nepal P, Agrawal A, Singh MP, Pandey SR: Giant malignant nerve sheath tumor of lumbosacral plexus with intraspinal extension in a child with neurofibromatosis type 1. Pediatr Neurosurg 43(5): 410-413, 2007
8. Topal O, Yılmaz T, Öğretmenoğlu O: Giant malignant peripheral nerve sheath tumor of the neck in a patient with neurofibromatosis-1. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 68(11): 1465-1467, 2004
9. Topsakal C, Akdemir I, Tiftikci M, Ozercan I, Aydin Y: Malignant schwannoma of the sciatic nerve originating in a spinal plexiform neurofibroma associated with neurofibromatosis type 1—case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 41(11): 551-555, 2001