

Nörofibromatozis ve kolanjiyokarsinom birlikteliği: Olgu sunumu

Neurofibromatosis with cholangiocarcinoma: A case report

Tuba DEMİRCİ YILDIRIM, Utku Erdem SOYALTIN, Andaç DEVELİ, Deniz YÜCE, Elif GRAM, Bahar ENGİN,
Mehmet Can UĞUR, Harun AKAR

Tepecik Eđitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniđi, İzmir

ÖZET

Nörofibromatozis (NF) ülkemizde ender gözlenen; deri, sinir sistemi ya da her ikisini beraber tutan, genetik geçişli heterojen bir hastalıktır. NF tip I (Von Recklinghausen hastalığı) 2500-3000 doğumda bir izlenen ve neoplazilere en sık yatkınlık oluşturan genetik. nörokutanöz bir hastalıktır. İntrahepatik kolanjiyokarsinoma ile NF tip I birlikteliği enderdir. Otuz altı yaşında intrahepatik kolanjiyokarsinoma tanısı ile takip edilen tüm vücudunda yaygın nörofibromlar, sırtında “cafe au lait” lekesi ve iris tabakası üzerinde “Lisch nodülleri” saptanmasıyla NF tip I tanısı alan olgumuzu ender görülmesi nedeniyle paylaşmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Nörofibromatozis, kolanjiyokarsinoma, lish nodülleri

ABSTRACT

Neurofibromatosis (NF) is rarely seen in our country. It is a heterogenous hereditary disease characterized by involvement of skin, nervous system, or both. NF type I (Von Recklinghausen disease) is a genetic neurocutaneous disease seen in every 2500-3000 births and mostly predisposes to neoplasms. Intrahepatic cholangiocarcinoma is rarely associated with NF type I. A case report of a 36-year-old patient who was followed up with the diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma and who had “cafe au lait” spots on her body and “Lisch nodules” on her iris was presented because of its rarity.

Key words: Neurofibromatosis, cholangiocarcinoma, Lisch nodules

Alındığı tarih: 23.06.2015

Kabul tarihi: 14.08.2015

Yazışma adresi: Ass. Tuba Demirci Yıldırım,
Tepecik Eđitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları
Kliniđi, İzmir
e-mail: tubademirci87@mynet.com

GİRİŐ

Nörofibromatozis (NF) ülkemizde ender gözlenen; deri, sinir sistemi ya da her ikisini beraber tutan, genetik geçişli heterojen bir hastalıktır. NF tip I (Von Recklinghausen hastalığı) 2500-3000 doğumda bir izlenen ve neoplazilere en sık yatkınlık oluşturan genetik. nörokutanöz bir hastalıktır. İntrahepatik kolanjiyokarsinoma ile NF tip I birlikteliği enderdir. Otuz altı yaşında intrahepatik kolanjiyokarsinoma tanısı ile takip edilen tüm vücudunda yaygın nörofibromlar, sırtında “cafe au lait” lekesi ve iris tabakası üzerinde “Lisch nodülleri” saptanmasıyla NF tip I tanısı alan olgumuzu ender görülmesi nedeniyle paylaşmayı amaçladık.

OLGU

Otuz altı yaşında kadın hasta hastanemiz Tıbbi Onkolojisinde NF Tip I ve intrahepatik kolonjiosellüler karsinom tanılarıyla tedavisi planlanıp, takibe alındı. Hastanın özgeçmişi ayrıntılı incelendi, hasta 2 yıl önce 1 aydır mevcut olan yemeklerden sonra kusma, giderek artan kaşıntı, idrar renginde koyulaşma Őikayeti ile hastanemiz acil servisine başvurdu. Hastanın fizik muayenede cilt renginde ve konjunktivada sarılık, yaygın nörofibromlar ve yer yer 5 cm’den büyük cafe au lait ile uyumlu lezyonlar mevcuttu. O tarihte bakılan Aspartat transaminaz (AST): 561 U/L Alanin aminotransferaz (ALT): 656 U/L

Alkalen fosfataz (ALP): 958 U/L Gamma glutamil transferaz (GGT): 903 U/L Total bilirubin: 7,11 mg/dl direkt bilirubin: 4,29 mg/dl, hepatit markerları negatif saptandı, yapılan acil batın ultrasonografide intrahepatik safra yolları dilate, safra kesesi kontrakte olarak raporlanmış, kolestaz ileri tetkik planlanan hasta teknik yetersizlik nedeniyle ERCP amaçlı dış merkeze sevki yapıldı, dış merkezde yatırılarak tetkik edildi. Hastanın bakılan otoimmün markerları negatif, yapılan MRCP sonucu santral tip biliyer obstrüksiyon bulguları olarak yorumlandı. Üst batın tomografisinde sol lobu drene eden safra yollarında genişleme, falsiform ligaman düzeyinde fibrotik görünümde yumuşak doku artışı, maligniteyi destekler yönde raporlanmış, cilt bulguları ile NF düşünülen hastada yapılan göz ön segment muayenesinde bilateral iriste yaygın kabarık pigmente lezyonlar lisch nodulleri ile uyumlu, kranial mrg kraniumda ciltaltı dokularda düzgün konturlu-oval konfigürasyonlu noduller saptandı, deri eksizyonel biyopsi patoloji sonucu nörofibrom olarak raporlandı. Hasta bu bulgular sonucunda NF1 tanısı ile izleme alındı. Hasta takibi sırasında tetkik ve tedaviyi kabul etmeyerek dış merkezden ayrılmış. Yakınmaları gerilemeyen hasta yine hastaneye başvurdu, genel cerrahi tarafından opere edildi. Hastaya dış merkezde öz geçmişi incelenerek sol hepatektomi+dış safra yolları rezeksiyonu, kolesistektomi, hilus ve sistik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Gönderilen materyalin patoloji yorumu intrahepatik kolonjiosellüler karsinom lehine değerlendirildi, lenf nodları biyopsisi metastaz ile uyumlu, cerrahi sınırdaki tümör tespit edilmiş, nekroz, nöral ve perivasküler invazyonlar mevcut olarak raporlandı. Hasta mevcut öyküsü ile medikal onkoloji birimimizde takibe alındı. İntrahepatik kolonjokarsinom ve NF Tip I birlikteliği ender görüldüğünden olgumuzu paylaşmayı amaçladık.

TARTIŞMA

Nörofibromatozis deri, sinir sistemi, gözde belirtiler oluşturan otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. NF’de deri tutulumu geneldir. Hastalığın tip I (NF1) ve tip 2 (NF2) olmak üzere iki alt tipi

tanımlanmıştır. NF1, 3000 doğumda bir görülürken, NF2 sıklığının yaklaşık olarak 50000 doğumda bir olduğu oranlanmaktadır ^(1,2). NF1 geni 17. kromozom üzerinde bulunur ve nörofibromin olarak adlandırılan bir proteinin sentezlenmesini sağlar. Nörofibromin tümör süpresörü olarak görev görür ve keratinosit ve melanosit hücrelerinde bulunur. NF1 in ana bulguları nörofibromlar, “cafe au lait” lekeleri, aksiler-inguinal çillenme ve pigmente iris hamartomlarıdır ^(3,5). Nörofibromlar; Schwann hücresi, melanosit ve endoperinöral fibroblastların fokal hiperplazisi ile oluşan benign natürlü sinir kılıfı tümörleridir ^(1,3). Avuç içi, ayak tabanı hariç vücudun her yerinde çok değişik büyüklüklerde yerleşebilirler; puberte öncesi seyrek görülürler, puberte ile birlikte görülme sıklığı artar ve olguların %59,4’ünde görülür. Lisch nodülü (iriste melanositik hamartom) en sık görülen belirtiler arasındadır ve slit lamba muayenesinde iriste yüzeysel olarak yerleşmiş, kubbe şeklinde küçük sarı-kahverengi lezyonlardır. Tanı için önemli kriterler arasında yer alır. Görme bozukluğuna neden olmazlar ⁽²⁾. Olgumuzda üst ekstremiteleri ve gövdeyi hemen hemen kaplayan kütanöz nörofibromlar, büyüklükleri değişen en büyüğü yaklaşık 6,5 cm olan 10’dan fazla “cafe au lait” lekeleri ve gözde lisch nodülü mevcuttu.

Hastanın ilk başvuru yakınmalarından biri kaşıntıydı. Nörofibromlarda normal hücreye kıyasla belirgin mast hücre artışı mevcuttur. Generalize pruritis bunlarda açıklanabileceği gibi hastamızda mevcut olan safra yolu tıkanıklığında yaygın kaşıntıya neden olabilir ⁽⁶⁾.

NF 1 hastalığı neoplazilere yatkınlık oluşturan en sık genetik sendromdur. NF1 olgularında nörofibromların yanı sıra lösemi, yumuşak doku tümörleri, beyin tümörleri, nöroblastom gibi malign tümörler de gelişebilmektedir ^(7,10). Kanserin oluşmasında en önemli nedenlerden biri de DNA’da meydana gelmiş olan hatanın düzeltilememesidir ⁽¹¹⁾. Bu durum DNA tamir genlerinin doğru çalışmamasından kaynaklanır ⁽¹²⁾. NF-1’in özellikle de nörolojik kanserlere yatkınlık yarattığı bilinmektedir (%1-29). Ancak, bunların dışındaki kanserler ile NF-1 birlikteliği ender olarak bildirilmiştir ^(13,17). Gastrointestinal stromal tümör ve NF 1 birlikteliği ile ilgili olgu sunumları literatürde

mevcuttur fakat intrahepatik kolonjioselülerkarsinom ile NF1 birlikteliğine ait literatür kaynağı bulunamamıştır^(18,19). Histolojik tip olarak adeno kanser düşünüldüğünde artış apaçiktır. Kolanjiokarsinom bilier epitelin kanseridir. İntrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarının herhangi bir noktasından köken alabilir^(20,23). Kolanjiokarsinom sporadik olarak ender görülür, genelde altta yatan patolojilere sahiptir. Kolanjiokarsinom için risk faktörlerinin bir kısmı saptanmıştır (Tablo 1)^(24,25). Tüm karaciğer ve safra yolları kanserlerinin %15-25'ni oluşturur. Olgumuzdaki NF1 ve kolonjiookarsinom birlikteliği koinsidental bir durumda olabileceği gibi, 36 yaşında olması nedeniyle genetik kolaylaştırıcı faktörlerinde kanser oluşumunda etiyojiye katkısı olabileceği düşünüldü. NF1 tanısı ile takip edilen bireylerde malignite riskinin artmış olması nedeniyle bu açıdan her zaman klinik şüphe taşımamız gerektiği unutulmamalıdır.

Tablo 1. Etiyolojik faktörler.

Primer sklerozan kolanjit	Cerrahi biliyer-enterik drenaj prosedürleri
Koledokal kist	Safra yolu adenomasi ve biliyer papillomatosis
Karoli hastalığı	Hepatolitiazis
Kronik intraduktal taş	65 yaş üzeri
Kimyasal ajanlar (radionuclides, nitrozaminler thorotrast, vinyklorid)	Hepatit ve siroz
KC parazitik enfestasyonları	Ülseratif kolit

KAYNAKLAR

- Evans DG, Howard E, Giblin C, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A* 2010;152A:327-332. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.33139>
- Keleşoğlu ve ark. Childhood cancer and heredity. Principles and practice of pediatric oncology, 5 ed. Lippincott-Roven, Philadelp-Nörofibromatozis tip 1. *Genel Tıp Derg* 2014;24:150-154 154 hia, 2006:14-37.
- Keleşoğlu KS, Keskin S, Sivri M, Erdoğan H, Nayman A, Koplay M. Nörofibromatozis tip 1: Kraniyal MRG Bulguları. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Konya
- Gutmann DH and consensus group: The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *J Am Med Ass* 1997;278:51-58. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1997.03550010065042>
- Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Towers Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neuro-

- fibromatosis 1. *J Med Genet* 2007;44:81-88. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2006.045906>
- Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007;45:666-74. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21553>
- Wang Q, Montmain G, Ruano E, et al. Neurofibromatosis type 1 gene as a mutational target in a mismatch repair-deficient cell type. *Hum Genet* 2003;112:117-123.
- Wang Q, Lasset C, Desseigne F, et al. Neurofibromatosis and early onset of cancers in hMLH1-deficient children. *Cancer Res* 1999;59:294-297.
- Ostergaard JR, Sunde L, Okkels H. Neurofibromatosis von Recklinghausen type I phenotype and early onset of cancers in siblings compound heterozygous for mutations in MSH6. *Am J Med Genet A* 2005;139:96-105. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.30998>
- Kyritsis AP, Bondy ML, Rao JS, Sioka C. Inherited predisposition to glioma. *Neuro Oncol* 2010;12:104-113. <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/nop011>
- Huttner AJ, Kieran MW, Yao X, et al. Clinicopathologic study of glioblastoma in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:890-896. <http://dx.doi.org/10.1002/psc.22462>
- Win AK, Jenkins MA, Buchanan DD, et al. Determining the frequency of de novo germline mutations in DNA mismatch repair genes. *J Med Genet* 2011;48:530-534. <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100082>
- Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981;305:1617-1627. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198112313052704>
- Zamora AC, Collard HR, Wolters PJ, Webb WR, King TE. Neurofibromatosis-associated lung disease: a case series and literature review. *Eur Respir J* 2007;29:201-204.
- Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Donnelly EF. Thoracic manifestations of neurofibromatosis-1. *AJR* 1999;173:1631-1638. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.173.6.10584812>
- Okada E, Shozawa T. Von Recklinghausen' disease associated with malignant pheochromocytoma. *Acta Pathol* 1984;34:1440-1827.
- Takazawa Y, Sakurai S, Sakuma Y, Ikeda T, Yamaguchi J, Hashizume Y, et al. Gastrointestinal stromal tumors of neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease). *Am J Surg Pathol* 2005;29:755-763. <http://dx.doi.org/10.1097/01.pas.0000163359.32734.f9>
- Karahan N, Başpınar Ş, Bozkurt KK, Devrim T, Kapucuoğlu FN. Coexistence of Multiple Gastrointestinal Stromal Tumors and Signet Ring Cell Carcinoma of Stomach in a Patient with Neurofibromatosis Type-1: Case Report. Department of Pathology, Süleyman Demirel University, Faculty of Medicine, Isparta, Turkey, March 2013.
- Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, TaylorRobinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005;366:1303-1314. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67530-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67530-7)
- Strasberg SM, Drebin JA. Tumors of the biliary tree cholangiocarcinoma. Textbook of gastroenterology. Yamada T, Alpers DH, Laine L et al. (eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999; chapter 101; pp:2201-2218.
- Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, Chari RS. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *The Oncologist* 2004;9:43-57. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.9-1-43>
- Chahal P, Baron TH. Cholangiocarcinoma. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005;8:493-502. <http://dx.doi.org/10.1007/s11938-005-0036-6>
- Yamamoto S, Kubo S, Hai S, Uenishi T, Yamamoto T. Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 2004;95:592-595. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1349-7006.2004.tb02492.x>
- Lazaridis KN, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2005;128:1655-1667. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.03.040>