

Nörofibromatozis Tip 1 ve Karaciğer Metastazlı Malign Peritoneal Mezotelyoma

Neurofibromatosis Type 1 and Peritoneal Mesothelioma with Liver Metastasis: Case Report

Roni ATALAY,^a
Aylin DEMİREZER BOLAT,^a
Fatma Ebru AKIN,^a
Tevfik SOLAKOĞLU,^a
Kemal KÖSEMEHMETOĞLU,^b
P. Eren ERSOY,^c
Eyüp SELVİ,^a
Naciye Şemnur BÜYÜKAŞIK,^a
Osman ERSOY^d

^aGastroenteroloji Kliniği,

^bTıbbi Patoloji Kliniği,

^c3. Genel Cerrahi Kliniği,

Ankara Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,

^dGastroenteroloji BD,

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 07.09.2011

Kabul Tarihi/Accepted: 23.05.2012

*Bu makale, 7. Hepato Gastroenteroloji
Kongresi (29 Eylül-3 Ekim 2010)'nde
Antalya'da tebliğ edilmiştir.*

Yazışma Adresi/Correspondence:

Roni ATALAY

Ankara Atatürk Eğitim ve

Araştırma Hastanesi,

Gastroenteroloji Kliniği, Ankara,

TÜRKİYE/TURKEY

atalayr@mynet.com

ÖZET Nörofibromatozis (NF), otozomal dominant geçişli en sık görülen fakomatozudur. NF'nin iki tipi tanımlanmıştır [(Nörofibromatozis Tip 1 (NF1) ve nörofibromatozis Tip 2 (NF2)]. NF1, NF2'den daha sık görülür. NF1'de cilt, göz, beyin, kemik tutulumlarıyla birlikte abdominal bölgede benign ve malign neoplaziler görülebilir. NF2 ile malign peritoneal mezotelyoma arasındaki ilişki saptanmıştır. Malign peritoneal mezotelyoma tüm mezotelyomaların yaklaşık %10'unu oluşturur. NF1 tanısı olan 62 yaşında erkek hasta, kilo kaybı, bulantı ve iştahsızlık şikâyetleri ile kliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde yaygın olarak sırta yer alan 2-3 cm çapında hiperpigmente maküller ve nörofibromlar mevcuttu. Abdomen tomografide septasyon içeren yaygın sıvı değerleri ve peritonda kalınlaşma saptandı. Laparotomik olarak alınan periton biyopsisinde malign peritoneal mezotelyoma, karaciğer biyopsisinde de malign peritoneal mezotelyoma metastazı saptandı. NF2 ile mezotelyoma arasında ilişki saptanmasına karşın, NF1 ile arasındaki ilişki net değildir. Bu olgu sunumunda NF1 ile ilişkili nadir görülen karaciğer metastazlı malign peritoneal mezotelyomalı bir hasta sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Nörofibromatozis 1; mezotelyoma; peritoneal tümörler; tümör metastazı

ABSTRACT Neurofibromatosis (NF) is an autosomal dominant genetic disorder and most commonly encountered phacomatosis. Two types of NF have so far been identified: Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and neurofibromatosis Type 2 (NF2). NF1 is seen more common with respect to NF2. In NF1, as well as skin, eye, brain and bone involments, benign and malignant neoplasms may be seen in abdominal region. The relationship between NF2 and malign peritoneal mesothelioma has also been identified. Malignant peritoneal mesothelioma makes up almost 10% of all mesothelioma. A male patient aged 62 years old applied to our clinic with complaints of weight loss, diarrhea and anorexia. On his physical examination, there existed hyperpigmented macules and multiple neurofibroma of 2-3 cm in diameter mostly on his back. In abdominal tomography, diffuse fluid levels containing septation and thickening in periton were detected. Malignant peritoneal mesothelioma was determined in peritoneal biopsy taken laparotomically, and malignant peritoneal mesothelioma metastasis in liver biopsy. Although the relationship between NF2 and mesothelioma has been understood, this relationship is not precise between NF1 and mesothelioma. In this case presentation, a patient diagnosed with malignant peritoneal mesothelioma with liver metastasis associated with NF1, which is rather a rare condition, is presented.

Key Words: Neurofibromatosis 1; mesothelioma; peritoneal neoplasms; neoplasm metastasis

Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2012;19(2):84-7

Nörofibromatozis (NF) otozomal dominant geçişli en sık görülen fakomatozudur. NF'nin iki tipi tanımlanmıştır: Nörofibromatozis Tip 1 (NF1) ve nörofibromatozis Tip 2 (NF2). NF1, NF2'den daha sık görülür. Geniş ve kompleks yapıya sahip olan NF1 geni 17. kromozomda bulunur ve nörofibromin isimli proteini kodlar. NF'li hastalarda nöroekto-

dermal ve mezenkimal kökenli lezyonlar saptanabilir.¹ NF1'de cilt, göz, beyin, kemik tutulumlarıyla birlikte abdominal bölgede benign ve malign neoplaziler görülebilir. NF1 tanı kriterleri "National Institutes of Health Consensus Development Conference (NIHCDC)" tarafından tanımlanmıştır (Tablo 1). Bu kriterlerden iki veya daha fazlasının olması tanı için yeterlidir.²

Bu olgu sunumunda, NF1 ile ilişkili nadir görülen karaciğer metastazlı malign peritoneal mezotelyomalı olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Altmış iki yaşında erkek hasta, kilo kaybı (2 ayda 20 kg), bulantı ve iştahsızlık şikâyetleri ile kliniğimize başvurdu. Öz geçmişinde NF1 tanısı mevcuttu. Fizik muayenesinde; tansiyon arteriyel: 110/60 mmHg, nabız: 96/dk, vücut ısısı: 36 °C, yaygın olarak sırtta yer alan 2-3 cm çapında hiperpigmente maküller ve nörofibromlar mevcuttu.

Laboratuvar incelemesinde; aspartat transaminaz: 352 U/L (normal: 5-34 U/L), alanin aminotransferaz: 571 U/L (normal: 5-49 U/L), laktat dehidrogenaz: 565 IU/L (normal: 0-190 IU/L), gamma glutamiltranspeptidaz (GGT): 674 U/L (normal: 2-73 U/L), alkalen fosfataz: 382 U/L (normal: 25-129 U/L), albumin: 2,8 g/dL (normal: 3,2-5 g/dL), C-reaktif protein: 56,5 mg/L, eritrosit sedimentasyon hızı 10 mm/h olarak saptandı. Diğer laboratuvar değerleri normaldi. Karaciğer enzim yüksekliği etiyojisine yönelik yapılan viral, otoimmün hepatit serolojileri ve metabolik karaciğer hastalığına yönelik testleri negatif idi. Cilt lezyonlarından yapılan biyopsi nörofibrom olarak değerlendirildi.

Abdomen tomografisinde; mezenterik sahalarda belirgin vaskülarizasyon artışı ve heterojenite, batında bilateral parakolik alanlarda, perisplenik alanda ve pelviste septasyon içeren yaygın sıvı değerleri ile birlikte omental kalınlaşma, peritoneal duvarda ve omental dokuda kalınlaşma ve dansite artımı izlendi (Resim 1A, B). Karaciğer normal olarak değerlendirildi.

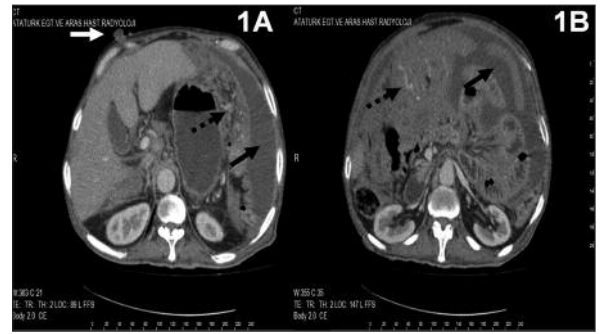
Tüm vücut PET/CT görüntülemesinde; peritonda, omentumda ve portal hilus düzeyinde lenf nodlarında patolojik artmış F-18 florodeoksiglukoz

TABLO 1: "National Institutes of Health Consensus Development Conference" tarafından tanımlanan NF1 tanı kriterleri.

NF1'de Tanı Kriterleri*

1. Altı ya da daha fazla "café-au-lait" lekeleri
Postpubertal 1,5 cm ya da daha geniş
Prepubertal 0,5 cm ya da daha geniş
2. Herhangi bir tipte iki ya da daha fazla nörofibrom ya da bir ya da daha fazla pleksiform nörofibrom
3. Aksilla ya da kasıkta çil
4. Optik gliomlar (optik yol tümörleri)
5. İki ya da daha fazla Lisch nodülü (benign hamartomlar)
6. Karakteristik kemik lezyonu
Sfenoid kemik displazisi
Uzun kemik korteksinde incelme ya da displazi
7. NF 1 tanılı birinci derece akraba bulunması

* NF1 tanısı için bu kriterlerden iki ya da daha fazlasının bulunması gereklidir.



RESİM 1A, B: Beyaz ok: Cilt nörofibromu ile uyumlu tomografi görüntüsü. Siyah kesikli ok: Peritoneal duvarda ve omental dokuda kalınlaşma ve dansite artımı. Siyah düz ok: Batın içinde yaygın sıvı görünümü.

tutulumu izlendi. Tanımlanan bulgular peritoneal mezotelyoma ile uyumlu olabilecek nitelikteydi.

Assıt sıvıdan yapılan sitolojik incelemede malignite şüphesi tespit edildi, fakat kesin tanı konulamadı (Resim 2D). Tanısal laparotomi yapılarak peritoneal biyopsiler alındı, ayrıca laparotomi esnasında karaciğer yüzeyinde nodüller bir alan görülerek bu alandan da biyopsi alındı. Peritoneal biyopside, periton duvarına infiltrat mezotel hücrelerinin monoton proliferasyonu izlendi. İnfiltratif mezotel hücrelerinde belirgin hiperkromazi, plazmasitoid sitoplazma ve çok sayıda mitotik aktivite izlendi (Resim 2A, B). Karaciğer biyopsisinde de karaciğer dokusu yanında geniş alanlarda solid epitelyal adalar oluşturan malign mezotelyoma metastazı izlendi. Bu

bulgularla malign peritoneal mezotelyoma, karaciğer biyopsisiyle de malign peritoneal mezotelyoma metastazı tanısı konuldu (Resim 2C).

TARTIŞMA

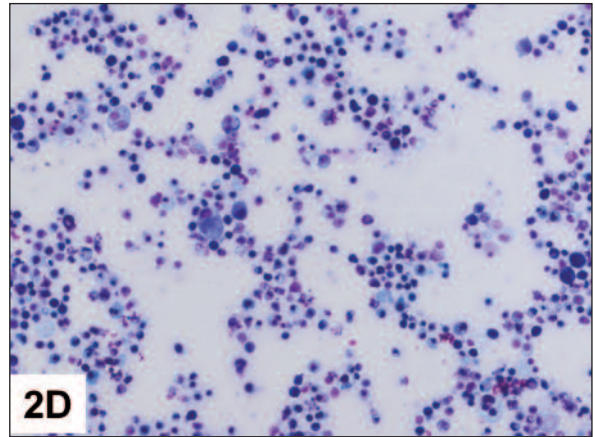
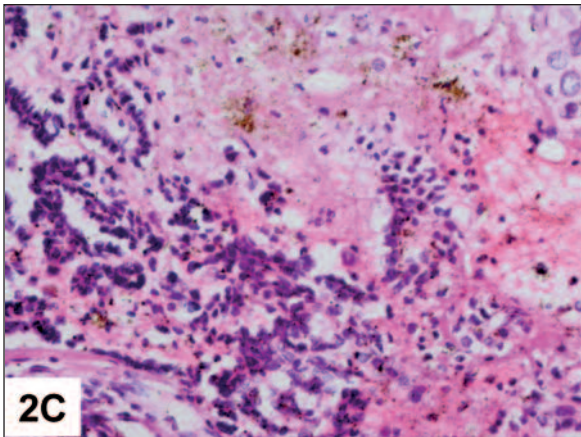
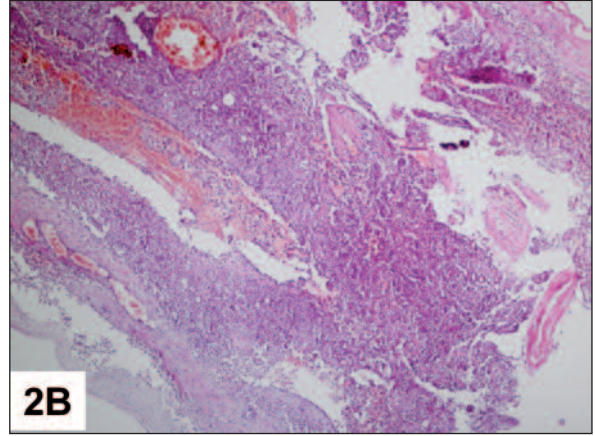
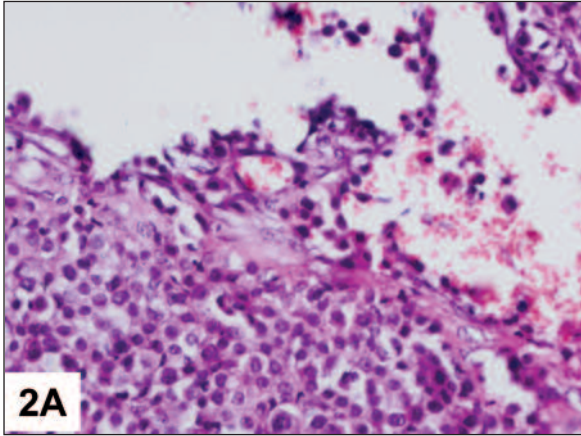
Hastamızda; NF1 için NIHCCDC tarafından tanımlanan kriterlerinden ikisi, “cafe au lait” lekeleri ve cilt nörofibromları vardı. Bu iki kriterle hastamıza NF1 tanısı konuldu.

Nörofibrom, benign sinir kılıfı tümörü olup NF1’in karakteristik lezyonudur. Nörofibromlar adolesan çağda görülmeye başlar ve cilt, yumuşak dokular veya visserayı etkileyebilir. Vakaların çoğu (%65) asemptomatiktir.³ Nörofibromin, NF1 geni hücre içi protoonkogenleri regüle eden p-21 ras gen ailesine aittir ve tümör süpressör bir gendir. Bu

gende meydana gelen mutasyonlarla tümör oluşumu artmaktadır.⁴

Malign mezotelyoma, seröz vücut boşluklarının yüzeyini döşeyen mezotelyal hücrelerden kaynaklanır. Malign peritoneal mezotelyoma, peritoneal kavite yüzeyinin neoplastik değişimi ile karakterizedir. Tüm mezotelyomaların yaklaşık %10’unu oluşturur.⁵ Periton sıvısının sitolojik analizi tanıda yardımcı olabilir, fakat çoğu olguda laparotomik ya da laparoskopik biyopsi ile tanı konulur. Hastamızda da tanı laparotomi yapılarak alınan periton biyopsisi ile konuldu.

Mezotelyoma olgularının çoğunda asbeste maruz kalma öyküsü olduğundan, asbeste maruz kalma ile ilişkili mezotelyoma iyi bilinmektedir.⁶ Ancak asbeste maruz kalmadan periton kaynaklı



RESİM 2A-D: A, B) Periton biyopsisi; Periton yüzeyinde ve desmoplastik stroma içerisinde, büyük veziküle nükleuslu, belirgin nükleollü, dar sitoplazmalı atipik epitelyal ve yer yer iğsi görünümlü hücrelerin oluşturduğu düzensiz solid tabakalar ve iğsi demetler görülmekte (A: HE,x400, B: HE, x40). C) Karaciğer biyopsisi: Reaktif değişiklikler ve kanama bulguları gösteren karaciğer dokusu yanında geniş alanlarda solid epitelyal adalar oluşturan malign mezotelyoma metastazı izlenmekte (HE, x400). D) Peritondan alınan asit sıvısı, May gruenwald giemsa boyasında eritrositler, makrofajlar ve lenfositler arasında çok sayıda, belirgin pleomorfizm gösteren, bazıları binükleer, büyük hiperkromatik-yuvarlak nükleuslu, dar, çift tabakalı boyanan atipik mezotel hücreleri izlenmekte (HE, x400).

mezotelyoma nadir görülür. Olgumuzun asbeste maruz kalma öyküsü yoktur.

Tümör çoğunlukla ileri evrelerde omentumu, transdiyafragmatik yolla plevral kaviteyi de infiltrate eder ve uzak metastaz yapar.⁷ Karaciğer metastazlı malign peritoneal mezotelyomalı iki olgu bildirilmiştir.^{8,9} Bir olguda karaciğer metastazının yanı sıra akciğer, pankreas, pelvik duvar ve cilt metastazları mevcuttu.⁸ Olgumuzda sadece karaciğer metastazı vardı.

Mezotelyomanın prognozu kötüdür. Malign peritoneal mezotelyomada ortalama yaşam süresi 9-18 aydır.⁷ Kemoterapi ve radyoterapi tedavileri yaşamı çok az uzatır. Komplet cerrahi rezeksiyon pek faydalı değildir.⁵

NF2 ile mezotelyoma arasında ilişki kurulmuştur. Mezotelyomalı hastaların 22. kromozomunda defekt tespit edilmiş, NF2'de aynı gendeki bozukluktan oluştuğu için, bu hastaların DNA'ları incelenmiş ve DNA'larında mutasyonlar tespit edilmiştir.¹⁰ NF2 ile mezotelyoma arasında ilişki saptanmasına karşın, NF1 ile arasındaki ilişki net değildir. Fakat hastamızda olduğu gibi NF1'de de malign peritoneal mezotelyoma ve karaciğer metastazı akılda tutulmalıdır.

Teşekkür

Fotoğraflar ve katkılarından dolayı Doç.Dr. Hüseyin Üstün ve Uz.Dr. Serdar Balcı'ya teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Xu GF, O'Connell P, Viskochil D, Cawthon R, Robertson M, Culver M, et al. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. *Cell* 1990;62(3):599-608.
- Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997;278(1):51-7.
- Tonsgard JH, Kwak SM, Short MP, Dachman AH. CT imaging in adults with neurofibromatosis-1: frequent asymptomatic plexiform lesions. *Neurology* 1998;50(6):1755-60.
- Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, Kooistra A, Stam J, Meijer CJ, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1990;323(9):561-5.
- Trupiano JK, Geisinger KR, Willingham MC, Manders P, Zbieranski N, Case D, et al. Diffuse malignant mesothelioma of the peritoneum and pleura, analysis of markers. *Mod Pathol* 2004;17(4):476-81.
- Yan TD, Haveric N, Carmignani CP, Bromley CM, Sugarbaker PH. Computed tomographic characterization of malignant peritoneal mesothelioma. *Tumori* 2005;91(5):394-400.
- Taub RN, Keohan ML, Chabot JC, Fountain KS, Plitsas M. Peritoneal mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol* 2000;1(4):303-12.
- Samedi V, White S, Zimarowski MJ, Harris A, Saffitz J, Wang HH. Metastatic peritoneal mesothelioma in the setting of recurrent ascites: a case report. *Diagn Cytopathol* 2010;38(9):675-81.
- Etoh T, Baba H, Adachi E, Kohnoe S, Seo Y, Saito T, et al. A case of liver metastasis of malignant peritoneal mesothelioma successfully treated by surgery. *Oncol Rep* 1997;4(4):803-5.
- Sekido Y, Pass HI, Bader S, Mew DJ, Christman MF, Gazdar AF, et al. Neurofibromatosis type 2 (NF2) gene is somatically mutated in mesothelioma but not in lung cancer. *Cancer Res* 1995;55(6):1227-31.