

# Nörofibromatosis Tip1 ve Akciğer Sorunları: Olgu Sunumu

## Neurofibromatosis Type 1 and Lung Issues: A Case Report

Melike Yüksel Yavuz<sup>1</sup>, Ceyda Anar<sup>1</sup>, Derya Deniz<sup>1</sup>, Hüseyin Halilçolar<sup>1</sup>, Ali Galip Yener<sup>2</sup>

### Özet

Ülkemizde nadir gözlenen bir hastalık olan nörofibromatosis (NF), deri, sinir sistemi ya da her ikisini birden tutan, genetik geçişli heterojen bir hastalıktır. NF tip 1 ve NF tip 2 olmak üzere iki grup şeklinde değerlendirilir. Hastalığın en sık görülen, klasik veya periferik formu olan NF-1, 1882 yılında von Recklinghausen tarafından tanımlanmıştır. Göğüs duvarında kutanöz ve subkutanöz nörofibromlar, kifoskoloz, kosta deformiteleri, torasik neoplazmalar, akciğer parankiminde büllöz, amfizematöz ve fibrotik değişiklikler şeklinde patolojiler görülebilir. Biz bu olgu sunumu ile NF-1'in akciğer parankimi tutulumunu ve etkilerini sunmayı amaçladık.

**Anahtar Sözcükler:** Nörofibromatosis, akciğer tutulumu, nörofibrom.

### Abstract

Neurofibromatosis (NF) is a genetically transmitted heterogeneous disease that involves the skin, nervous system, or both and is rarely seen in Turkey. It is evaluated as NF type 1 and NF type 2. NF-1 is the most common type of the disease, and was first described by von Recklinghausen in 1882. Cutaneous and subcutaneous neurofibromas, kyphoscoliosis, rib deformities, thoracic neoplasms, bullous, and emphysematous and fibrotic changes were seen on the chest wall and lung parenchyma. We aimed to report this case with the effects of the involvement of the NF-1 on the lung parenchyma.

**Key words:** Neurofibromatosis, lung involvement, neurofibroma.

<sup>1</sup>İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, İzmir

<sup>2</sup>İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İzmir

<sup>1</sup>Department of Chest Diseases, İzmir Dr. Suat Seren Chest Diseases and Chest Surgery Training Research Hospital, İzmir, Turkey

<sup>2</sup>Department of Pathology İzmir Dr. Suat Seren Chest Diseases And Chest Surgery Training Research Hospital, İzmir, Turkey

**Başvuru tarihi (Submitted):** 26.09.2014 **Kabul tarihi (Accepted):** 18.11.2014

**İletişim (Correspondence):** Melike Yüksel Yavuz, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, İzmir

**e-mail:** yukselmelike@windowslive.com



Nörofibromatosis Tip 1 (von Recklinghausen Hastalığı) otozomal dominant geçiş gösteren deri, göz ve sinir sistemini tutan bir hastalıktır. Nörofibromatosis Tip 1 (NF 1) gen mutasyonu 17. kromozomda gösterilmiştir. Nörofibromatosis Tip 1 tanısı, 'cafe au lait' lekeleri, nörofibrom veya pleksiform nörofibrom, aksiler-inguinal çiller, optik gliom, lish nodülü, kemik anomalileri ve 1. derece akrabalarında öykü olması kriterlerinden iki veya daha fazlası olduğunda konur (1). İnsidansı 3500 de birdir (2). NF 1 hastalarında çeşitli intratorasik ve ekstratorasik tutulumlar bildirilmiştir. Biz de NF tanılı bu olguyu akciğer tutulumu da olması nedeniyle literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

## OLGU

Kırk dokuz yaşında bayan hasta bir haftadır artan nefes darlığı yakınması ile polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinden 60 paket/yıl sigara içicisi ve 6 senedir Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) ve bronşektazi hastalıklarının olduğu öğrenildi. Soy geçmişinde kardeşinde nörofibromatosis tanısı mevcuttu. Fizik muayenesinde inspeksiyonda dispnesi ve tüm vücutta yaygın 'cafe au lait' lekeleri ile nörofibromları izlendi (Şekil 1 ve 2). Solunum sesleri bilateral azalmış ve bilateral ekspiratuar ronküs vardı. Ateş: 37,8°C, kan basıncı:130/70 mmHg, oksijen saturasyonu: %90 idi. Arteriyel kan gazında pH:7,33 PO<sub>2</sub>:71 mmHg, PCO<sub>2</sub>:61,5 mmHg idi. Solunum fonksiyon testinde (SFT): FEV1: 0,88 L (%37), FVC: 1,12 L (%40), FEV1/FVC: %63 idi. Rutin kan tahlillerinde lökositoz dışında patolojik değer yoktu. Posteroanterior akciğer grafisinde sol hemitoraks üst zonda paravertebral alanda homojen dansite artımı (Şekil 3) ve kontrastlı toraks bilgisayar tomografisinde (BT) sol hemitoraks üst zon apekte paravertebral yerleşimli 27x23mm boyutlarda yumuşak doku kitlesi mevcuttu. Kitle komşuluğundaki T3 ve T4 vertebrada ve kotta destrüktif değişiklikler vardı. Her iki akciğer apeksinde büllöz değişiklikler izlenmekteydi. Sağ akciğer üst lob anterior segmentte, orta lobda, sağ alt lobda dağınık yerleşimli kistik bronşektazi alanları saptandı (Şekil 4a ve b). Yatışının birinci gününde bilinç bulanıklığı ve kan gazında respiratuvar asidozu (pH:7,27 PCO<sub>2</sub>: 72 mmHg PO<sub>2</sub>: 52 mmHg ve O<sub>2</sub>sat: %87) gelişmesi üzerine hasta yoğun bakım ünitesine (YBÜ) sevk edildi. YBÜ'nde on gün entübe olarak izlenen hasta, ekstübasyon sonrası kliniğimize devir alındı. YBÜ'nde yattığı sırada yapılan bronkoskopik incelemede endobronşial lezyon izlenmedi. Alınan materyal benign bronş aspirasyon sitolojisi olarak geldi. Kliniği düzelen hastanın beyin MR ve spinal BT tetkiklerinde patoloji saptanmadı.

Hastanın sırtındaki lezyondan doku biyopsisi yapıldı. İmmünohistokimya tetkikinde tümör hücrelerinde S100(+), CD34, CD45 ve Pansitokeratin (-) tespit edilerek nörofibroma olarak değerlendirildi (Şekil 5a, b ve c). Hastaya multidisipliner yaklaşımla Nörofibromatosis tip 1 tanısı konuldu. Olgunun 1997 tarihli toraks BT raporuna, 2006 ile 2009 tarihli toraks BT görüntülerine ve 2013 tarihli PA akciğer grafisine ulaşıldı (Şekil 6). Sol hemitoraks apekteki paravertebral yerleşmiş ve nörofibrom ile uyumlu yumuşak doku dansitesindeki lezyonun 1997 yılından beri aynı boyut ve yapı özelliklerini koruduğu görüldü. Semptomları gerileyen, laboratuvar ve radyolojik olarak stabil olan olgu taburcu edilerek 6 ay ara ile poliklinik kontrolüne çağırıldı.



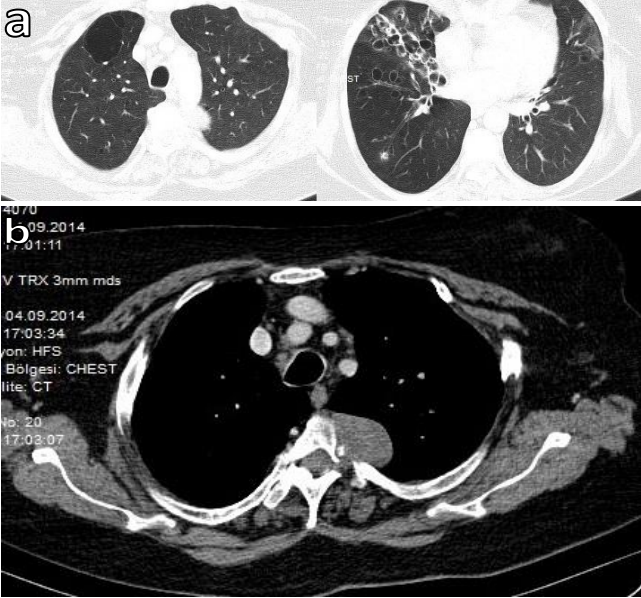
Şekil 1: 'Cafe au lait' lekeleri ve nörofibroma.



Şekil 2: Nörofibroma.



**Şekil 3:** Sol paratrakeal alanda homojen opasite artışı, bilateral üst zonlarda havalanma artışı, alt zonlarda da heterojen opasite artışı.

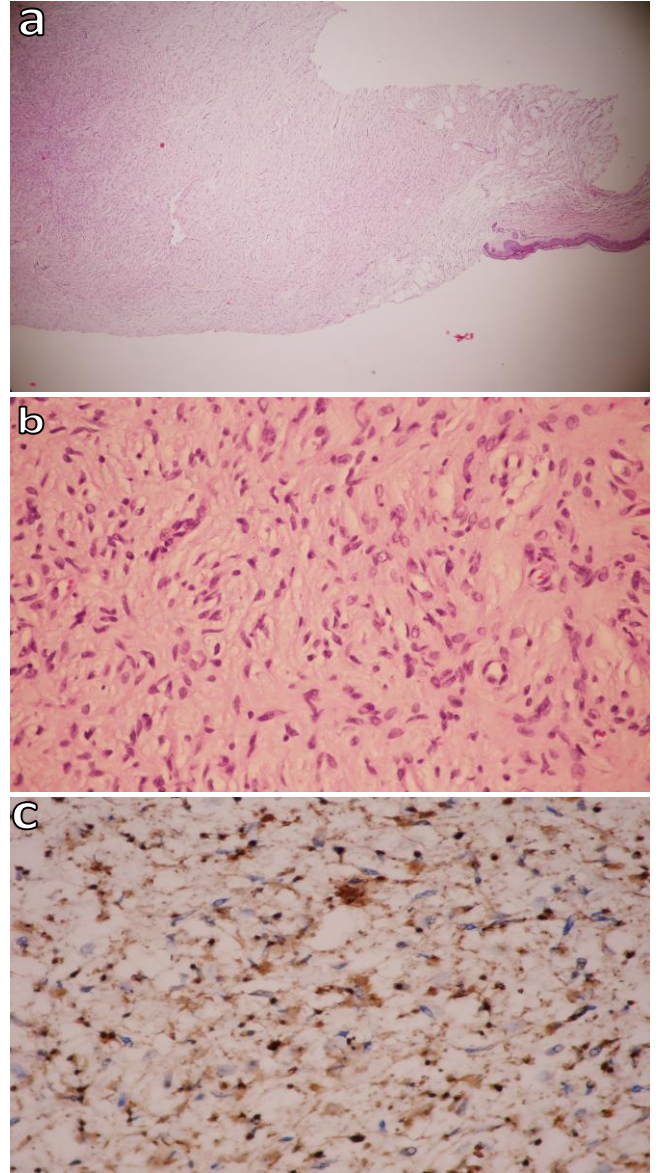


**Şekil 4a ve b:** Sol hemitoraks üst zon apekte paravertebral yerleşimli yumuşak doku kitlesi, bilateral apeksinde büllöz değişiklikler, kistik bronşektazi alanları.

## TARTIŞMA

Nörofibromatosis Tip 1 (von Recklinghausen Hastalığı) otozomal dominant geçiş gösteren deri, göz ve sinir sistemini tutan bir hastalıktır. Bu hastalığın gen mutasyonu 17. kromozomda gösterilmiştir. NF 1 gen mutasyonu nörofibromin düzeyinde düşmeye sebep olmaktadır. Nörofibromin tümör süpressörüdür. Melanosit ve keratinosit hücrelerinde bulunur (3). Tümöral lezyonların oluş sebebi DNA'da meydana gelmiş olan hatanın düzeltilememesidir (4). Dursun ve ark. (5), NF 1 olgularında DNA onarım sistemi ile ilişkili gen ekspresyon değişikliklerinin tümör gelişiminde rol alabileceğini bildirmişlerdir. POLB geni

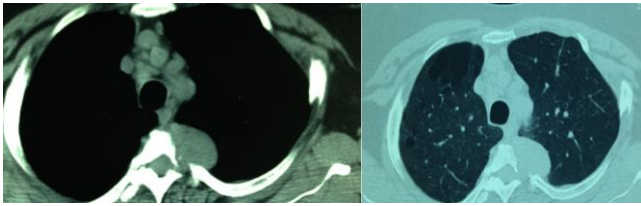
nörofibromlar için ve DDB2, MGMT, MLH1, POLB, UNG ve XPA genleri malign tümör riskini belirlemeye aday genler olarak sunulmuştur. NF 1 tanısı, 'cafe au lait' lekeleri, nörofibrom ve/veya pleksiform nörofibrom, aksiller-inguinal çiller, optik gliom, lish nodülü, kemik anomalileri ve 1. derece akrabalarında öykü olması kriterlerinden iki veya daha fazlası olduğunda konmaktadır (1). Bizim olgumuzda da ciltte 'cafe au lait' lekeleri ve nörofibromlar yanı sıra birinci derecede akrabalarında NF öyküsü mevcuttu.



**Şekil 5a, b ve c:** (a) Olağan epidermis materyalinde dermiste yerleşmiş mezenkimal hücrelerden oluşan atipi içermeyen tümör dokusu (HEX40). (b): Atipi ve pleomorfizm içermeyen, fibroblastlardan oluşmuş tümör dokusu (HEX100). (c): S-100 pozitif tümör hücreleri (HEX400).

İnsidansı 3500 de birdir (2). NF 1'e eşlik eden tümörler; nörofibromlar, glioma, malign periferik sinir kılıfı tümörü, lösemi ve feokromasitomadır (6). Nörofibromatosis Tip 1

hastalarında çeşitli intratorasik ve ekstratorasik tutulumlar bildirilmiştir. Bunlar mediastene ait: nörofibromlar, meningosel, frenik sinir tutulumu, vagal sinir tutulumu, rekürren sinir tutulumu, akciğer parankimine ait: interstisyel akciğer hastalığı, metastatik nöral tümörler, pulmoner fibrozis, amfizem, pnömotoraks, hemotoraks, endobronşial hamartom, göğüs duvarına ait: subkütan nörofibromlar, kostal deformasyonlar, kifoskolyoz, dev malign periferik sinir kılıfı tümörü ve apeks yerleşimli nörofibromlar olabilir (7,8). Nörofibromlar, mediasten ve göğüs duvarında gelişip büyük boyutlara ulaşabilir. Nörofibromlar benignedir ve yavaş büyürler, radyolojik olarak keskin sınırlı, sferik veya lobüle paraspinoz kitle olarak görülürler.



**Şekil 6:** Hastanın 2009 yılına ait BT' sinde sol paravertebral alandaki nörofibroma ile uyumlu yumuşak doku lezyonu.

Apikal yerleşimli nörofibromlar Pancoast tümörü ile karışabilen semptomlara yol açabilir, fakat malign dönüşüm %2–16 olarak bildirilmiştir. (9-11). Bizim olgumuzda da ciltteki nörofibromlar dışında akciğerde paravertebral yerleşimli ve 1997 yılından beri büyüme gözlenmeyen nörofibroma ile uyumlu lezyon mevcuttu. Nörofibromatosis eşlik eden malign akciğer lezyonları da vardır (12,13). Şen ve ark. (14) plevra da nörofibroma saptadıkları bir olguyu bildirmişlerdir. Gene intratorasik meningosel olgularının %68,8'inin NF tip 1 ile uyumlu olduğu saptanmıştır (15). NF1'de erişkinde sıklıkla rastlanan akciğer bulguları; pulmoner fibrozis ve büllöz akciğerdir (%10-20). Bunun dışında amfizem, pnömotoraks ve toraks duvarında her hangi bir yerden köken alan nörofibromlar diğer tutulumlar arasındadır (13). Bu hastalarda parankimde amfizematöz değişiklikler, büller ve buna bağlı spontan pnömotoraks da görülmektedir (16). İnterstisyel akciğer fibrozisi NF1'de %10–20 oranında bildirilmiştir. İnterstisyel değişikliklere büller eşlik edebilir (17,18). Ofluoğlu ve ark. (8) nörofibromatosisli bir olguda her iki akciğer parankiminde interstisyel patern ile uyumlu görünüm tespit ettiklerini belirtmişlerdir. Spontan hemotoraks, hipervasküler nörofibromun dejenerasyonuna veya tümörün torasik venleri invazyonuna bağlı olarak görülebilir (19). Olgumuzda da literatürde bahsedildiği üzere parankimde amfizematöz değişiklikler, büller ve bronşektazi mevcuttu. NF1'de semptomlara yönelik tedavi yapılmaktadır. Sebe-

be yönelik tedavisi yoktur. NF1'li hastalar zaman içerisinde farklı klinik bulgular göstermesi nedeniyle ömür boyu düzenli takip edilmelidir. Ayrıca malign transformasyon gösterebilecekleri de unutulmamalıdır. Sonuç olarak, NF1'in geniş bir yelpazede pulmoner ve göğüs duvarı patolojileri ile karşımıza çıkabileceği unutulmamalı, özellikle malignite gelişme riski açısından hastalar yakın takibe alınmalıdır.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

## YAZAR KATKILARI

Fikir - M.Y.Y., C.A., D.D., H.H., A.G.Y.; Tasarım ve Dizayn - M.Y.Y., C.A., D.D., H.H., A.G.Y.; Denetleme - M.Y.Y., C.A., D.D., H.H., A.G.Y.; Kaynaklar - M.Y.Y., C.A., D.D., H.H., A.G.Y.; Malzemeler - M.Y.Y., C.A., D.D., H.H., A.G.Y.; Veri Toplama ve/veya İşleme - M.Y.Y.; Analiz ve/veya Yorum - M.Y.Y.; Literatür Taraması - M.Y.Y.; Yazıyı Yazan - M.Y.Y.; Eleştirel İnceleme - M.Y.Y.

## KAYNAKLAR

1. Friedman JM. Neurofibromatosis 1: clinical manifestations and diagnostic criteria. J Child Neurol 2002; 17:548-54.
2. Viskochil D, White R, Cawthon R. The Neurofibromatosis type 1 gene. Annu Rev Neurosci 1993; 16:183-205. [\[CrossRef\]](#)
3. Harper JL. Familial multiple tumour syndrome. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. Textbook of Dermatology. 6th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd 1998; 378-84.
4. Whiteside D, McLeod R, Graham G, Steckley JL, Booth K, Somerville MJ, et al. A homozygous germ-line mutation in the human MSH2 gene predisposes to hematological malignancy and multiple café-au-lait spots. Cancer Res 2002; 62:359-62.
5. Dursun D, Aktaş S, Erçetin AP, Altun Z, Mutafoğlu K, Olgun N. Nörofibromatosis tip 1 olgularında DNA tamir genlerinin ekspresyonunun klinik önemi. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2013; 27:15–23.
6. Korf BR. Malignancy in neurofibromatosis type 1. Oncologist 2000; 5:477-85. [\[CrossRef\]](#)
7. Çamsarı G, Gür A, Özkan G, Bakan ND. Nörofibromatosisde torasik bulgular. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2006; 54:267-72.

8. Ofluoğlu R, Şimşek A, Canbakan S, Ertürk A, HocaN, Çapan N. Nörofibromatoziste interstisyel akciğer tutulum: olgu sunumu ile literatürün gözden geçirilmesi. Solunum Hastalıkları 2011; 22:17-21.
9. Fortman BJ, Kuszyk BS, Urban BA, Fishman EK. Neurofibromatosis type 1: a diagnostic mimicker at CT. Radiographics 2001; 21:601-12. [\[CrossRef\]](#)
10. Kloos RT, Rufini V, Gross MD, Shapiro B. Bone scans in neurofibromatosis: neurofibroma plexiform neuroma and neurofibrosarcoma. J Nucl Med 1996; 37:1778-83.
11. Gök M, Börüban C, Toy H. Akciğer kanseri ile nörofibromatozis birlikteliği. Tıp Araştırma Dergisi 2006; 4:48-51.
12. Çiğil R, Çıraklık H, Karslıgil A, Oltulu P, Yenibertiz D, Sayar H ve ark. Nörofibromatozis tip 1 ile akciğer karsinosarkom birlikteliği: olgu sunumu. Türk Patoloji Dergisi 2012; 28:90-4.
13. Oikonomou A, Mikroulis D, Mintzopoulou P, Lukman L, Prassopoulos P. Lung cancer associated with neurofibromatosis type I. Case Reports in Radiology 2013, Article ID 869793. [\[CrossRef\]](#)
14. Şen HS, Aydın A, Abakay A, Şenyiğit A. Nörofibromatozis ve plevral nörofibroma. Göztepe Tıp Dergisi 2011; 26:93-5.
15. Dinç C, İplikçioğlu AC, Nanruz Y, Çakabay M, Tufan A, Koşdere S. Nörofibromatozis tip 1 ile birlikte görülen intratorasik meningesel: olgu sunumu. Türk Nörosürji Dergisi 2006; 16:114-7.
16. Yazkan R, Güneş S. Akciğer amfizeminin nadir bir sebebi: nörofibromatozis. J Clin Anal Med 2012; 3:474-6.
17. Sagel SS, Forrest JV, Askin FB. Interstitial lung disease in neurofibromatosis. South Med J 1975; 68:647-9. [\[CrossRef\]](#)
18. Torrington KG, Ashbaugh DG, Stackle EG. Recklinghausen's disease. Occurrence with intrathoracic vagal neurofibroma and contralateral spontaneous pneumothorax. Arch Intern Med 1983; 143:568-9.
19. Pulivarthi S, Simmons B, Shearen J, Gurram MK. Spontaneous hemothorax associated with neurofibromatosis type I: A review of the literature. J Neurosci Rural Pract 2014; 5:269-71. [\[CrossRef\]](#)