

NÖROFİBROMATOZİSLİ HASTALARDA MERKEZİ SINIR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ

CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUMORS IN NEUROFIBROMATOSIS

Özcan BİNATLI
Celal İPLİKÇİOĞLU
Yusuf KUYUCU

SUMMARY

Neurofibromatosis is an autosomal dominant hereditary disease affecting central nervous system. CNS tumors is common feature of neurofibromatosis. In this paper central nervous system tumors associated with neurofibromatosis are reviewed.

(Key Words: Acoustic neuroma, hamartoma, neurofibroma, neurofibrosarcoma, optic glioma)

ÖZET

Bu yazımızda Nörofibromatozisin klinik bulguları ve tipleri ele alınarak nöroşirürjiyi ilgilendiren sinir sistemi tümörleri gözden geçirilmiştir.

(Anahtar Sözcükler: Akustik Nörinom, Hamartom, Nörofibrom, Nörofibrosarkom, Optik Gliom.)

Beyin Cerrahi Kliniği (Doç.Dr.C İplikçioğlu, Kli. Şefi,
Op.Dr.Ö Binatlı, Dr.Y Kuyucu)
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi 35120 İZMİR

Yazışma: Op.Dr.Ö Binatlı

Nörofibromatozis, fakomatöz ve kalıtsal otosomal dominant hastalıklar arasında sinir sistemini en sık etkileyenidir. Nöroşirürji ise genellikle bu hastalığın merkezi sinir sisteminde geliştirdiği tümörler ile ilgilendirilir. Çok gelişmiş görüntüleme yöntemleri ile klinisyen tümörlerin büyüme hızını ve yeni lezyonları özel ve duyarlı olarak saptayabilir. Tümörün tanı ve moleküler biyolojisiindeki gelişmeler asemptomatik evredeki hastaların tedavisi kolaylaştırmıştır. Bu makalede nörofibromatozis hakkında klinik ve moleküler düzeyde bilinenler, tanı ve tedavi sınırları ve bunları destekleyen görüşler tartışılmıştır.

Nörofibromatozis, sekiz alt tipine karşılık çevrel veya merkezi olarak sınıflandırılmıştır. Ancak ileri moleküler analiz temeline göre ise hastalar NF- 1 ve NF- 2 diye iki ana gruba ayrılmaktadır (11. 16).

NF -1 (PERİFERAL NÖROFİBROMATOZİS VEYA VON RECLİNGHAUSEN):

NF- 1; nispeten daha sıktır ve Von Reclinghausen tarafından tanımlanmıştır (13). Daha sonraki çalışmalar NF- 1'in her 4000 canlı doğumun birinde görüldüğünü ve otosomal dominant bir hastalık olduğunu göstermiştir (19. 20). Bu tipin genetik anormalliği 17 inci kromozomun uzun kolundadır. Aynı kromozomun pek çok gliomda aberan olarak bulunduğu görülmüştür (8, 13).

NF-1 geninin ekspresyonu çok değişkendir ve aynı ailede bir kişide ciddi durum varken diğerinde hafif hastalık görülebilir. Ayrıca anne-baba ile çocuk arasında tutulumun ciddiyeti açısından ilişki çok zayıftır. Hasta ebeveynin her çocuğa NF- 1 geninin geçme şansının % 50 olduğu, tutulumun yeri ve yayılımının bu verilerle tahmin edilemeyeceği söylenebilir.

Aşağıdaki bulgulardan en az ikisi varsa NF- 1 tanısı konur:

1. Oda ışığında, prepubertal bir hastada deride 5 mm veya üzerinde, 6 yada daha fazla

sayıda makül bulunması, postpubertal hastada 15 mm veya üzerinde, 6 yada daha fazla makül bulunması.

2. İki veya daha fazla sayıda herhangi bir tipte nörofibroma veya bir pleksiform nörofibroma bulunması

3. Aksiller veya inguinal bölgelerde pullanma.

4. Optik glioma

5. İki veya daha fazla Lisch nodülleri (İris hamartomları)

6. Psödoartrozla birlikte görülen veya psödoartrozsuz sfenoid displazi veya uzun kemik korteksinin incelenmesi gibi belirgin kemik lezyonları.

7. Yukardaki kriterlerle birlikte birinci derece akraba NF- 1 varlığı

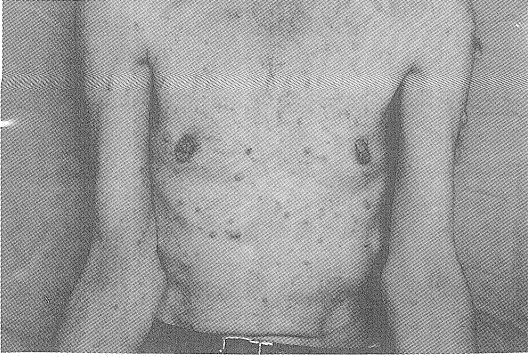
NF -1'li hastaların tümünde bu kriterler yoktur. Bazılarında başka bulgu olmaksızın sadece bir kaç sütlü kahve lekesi bir iki deri nörofibromu bulunabilir. Bunlar olasılıkla NF- 1 geni taşırlar ama zayıf gen ekspresyonuna sahiptirler.

Değerlendirmenin zor olduğu diğer grup hastalarda nörofibromatozis belitilerinin bir segmentte sınırlı olduğu hastalardır. Daha önce segmental nörofibromatozisin non-germ hücre mutasyonuna bağlı olduğu düşünülüyordu (17). Gen sadece unilaterale dermatomların sınırlı kısmında eksprese olur ve yeni kuşaklara geçmez. Ancak segmental nörofibromatozlu hastadan NF- 1 geçişi sadece bir vücut bölgesinde eksprese olmakla, germ hattında mutasyon olabileceğini gösterir (23). Böyle vakalarda çocuğun riski %50 dir. Şu anda bu iki olasılığı ayırtma şansı yoktur, bu da hastalara anlatılmalıdır.

Nf-1'de Nöroşirürjikal Sorunlar

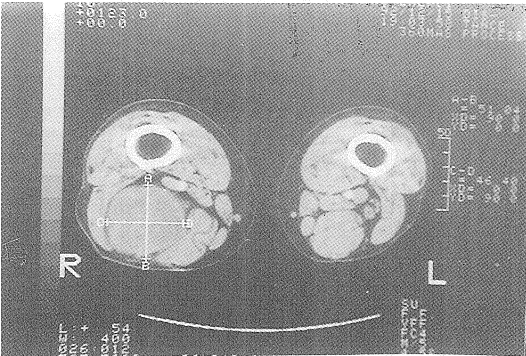
Deri Nörofibromları: Bunlar NF- 1'in işaretleridir (Resim 1) Fibroblast, kollagen ve bazı mast hücrelerinin karıştığı Schwann hücre tümörleridir ve ciltteki sinir uçlarında oluşurlar. Bunlar primer olarak kozmetik bir

problemdir. Cerrahi yolla çıkarma kozmetik amaçlarla veya irrite olmuş veya ağrılı lezyonlar için uygulanır. Hızlı büyüyen lezyon hemen çıkarılmalıdır. Ancak bu lezyonlarda belirgin neoplazm seyrek (13).



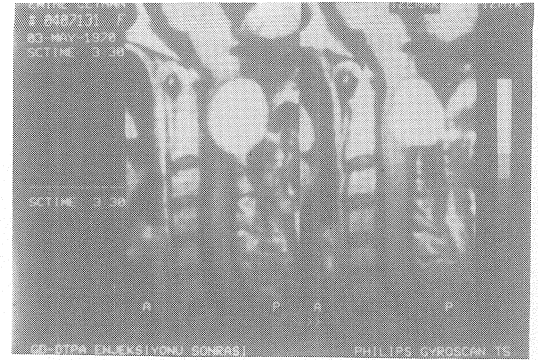
RESİM 1: Nörofibromatozisli bir hastamızın derisindeki cafe au lait ve deri nörofibromları

Pleksiform Nörofibromlar: Herhangi sinir boyunca oluşabilirler. Travmatize olmuş, büyüyen veya malin dejenerasyon gösteren lezyonlarda ağrı oluşur. Asemptomatik lezyonların rutin olarak çıkarılması önerilmez. Küçük semptomatik lezyonlar genellikle beyin cerrahisince çıkarılır ve çoğu duysal semptomatik fasiküller oluşturur. Pek çok vaka lezyonun çıkartılması ile çok az motor kayıp veya hiçbir motor kayıp olmaz. Buna karşın özellikle brakial plexusu tutan büyük lezyonlar motor sinirleri etkiler ve total rezeksiyonları anlamlı nörolojik defisit riski taşır. Malinite tanısı için en uygun ve güvenceli yol biyopsidir.



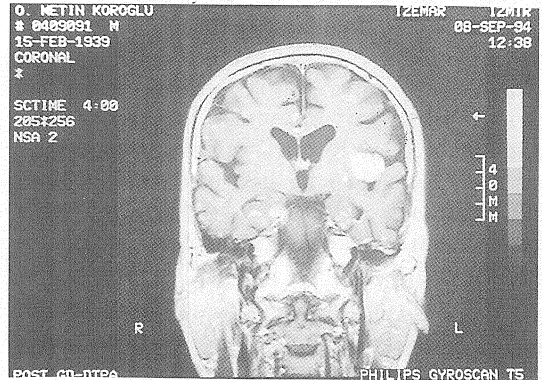
RESİM 2: Nörofibrosarkomlu bir hastamızın BT'sindeki kitle görünümü

Nörofibrosarkom: NF- 1'in en ciddi komplikasyonudur (Resim 2). Ancak hastaların sadece % 5'inde görülür. Tedavilerinde genellikle geniş eksizyon veya amputasyonla birlikte radyoterapi ve kemoterapi önerilmektedir (25). Ancak tedavi sonuçları kötüdür ve 5 yıllık yaşam % 23 dır.



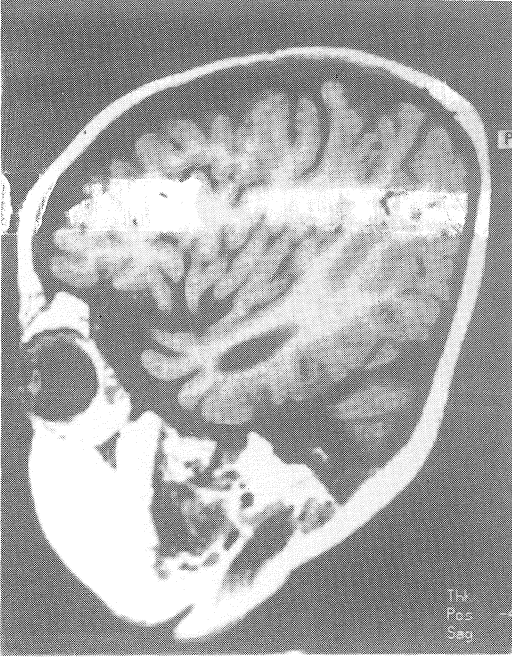
RESİM 3: Nörofibromatozis 1'li bir hastamızın servikal MR'ında C2 nörofibromunun görünümü

Spinal Nörofibromalar: Bunlar ventral motor köklerden çok, dorsal duyu köklerden kaynaklanırlar ancak her ikisi de tutulabilirler (Resim 3). Genellikle çok sayıda lezyon vardır. En sık servikal ve lomber bölgede bulunurlar. Çoğu küçük ve asemptomatiktir ve cerrahiye gerek yoktur. Ancak ağrı fazla ise, dorsal kök ganglion tutulumu veya foramen içinde tümörün büyümesinden şüphelenilir. Spinal kord kompresyonu veya radiküler semptomlara neden olan lezyonlar veya büyüme hızı çok fazla olduğu için operasyon riskini arttıran lezyonlar için cerrahi endikasyon vardır (5, 13, 27).



RESİM 4: Nörofibromatozis 1'li bir hastamızın kranial MR'ında multipl hamartomların görülmekte

Hamartomlar: NF- 1'li hastalarda MR'da en sık görülen anormallik T2 ağırlıklı görüntülerde küçük alanlarda yüksek yoğunluklu olanlardır (Resim 4). Bu anormallikler bazal



RESİM 5: Nörofibromatozis 1'li bir hastamızda sfenoid kanat displazisinin BT görünümü

ganglionlarda (T1 ağırlıklı görüntülerde daha belirgin), beyin sapında ve serebellumda izlenir. Genellikle çapları 1.5 cm'nin altındadır ve kitle etkileri yoktur (2, 6, 9, 14). Doğal gelişimleri bilinmemektedir. NF- 1'li hastaların glial tümör geliştirmeye genetik eğilimi bilindiği için bu lezyonlar her yıl MR'la izlenmelidir. Boyut değişikliği veya kitle etkisi görülürse stereotaksik biyopsi yapılmalıdır.

Optik gliomlar: NF- 1'li hastaların görüntülenmesinde izlenen ikinci sıklıktaki anormallik ve en sık kafa içi tümör optik yolların ve hipotalamusun gliomasıdır. Bu lezyon hastaların yaklaşık % 10'unda görü-

lür ve genellikle 10 yaşın altında ortaya çıkar. Tanıda soluk optik disk, proptozis veya NF- 1'li hasta çocukta görme bozukluğu semptomları işe yarar. Görsel uyarılmış cevap testi olabilir. Genellikle MR' da sinyal anormallikleri optik yol boyunca korpus genikulatumlara kadar uzanır (4, 5).

Optik gliomların büyüme hızı çok değişkendir. Bazıları hamartom gibi seyrederek ve uzun süre sessiz kalır, tedaviye gerek görülmez. Diğerleri agresif olarak optik traktusa, hipotalamusa ve çevre beyin dokusu içine büyür. Hastanın hangi kategoriye girdiğini gösterecek radyolojik bir kriter yoktur. Ancak yeni radyolojik tekniklerle nörofibromatozisli hastalarda optik gliom tanısında nadiren biyopsiye gerek duyulur. İlerleyen proptozis, kötüleşen görme ve tümör dağılımı tedavi için endikasyondur. NF'i olmayan hastalarda bazı unilaterale optik gliomları çıkarmak mümkündür ama NF'li pek çok hastada tanı konulduğunda lezyonlar iki taraflıdır ve tam çıkarılmaları mümkün olmamaktadır. İlerleyen tümörlerin tedavisinde amaç, tümör boyutlarını küçülterek büyümesini durdurmak ve minimal riskle fonksiyonu korumaktır. Yeni cerrahi seriler, belirgin tümör kitlesinin kabul edilebilir bir morbidite oranı ile çıkarılabileceğini göstermiştir. (3, 21, 28) Ancak radyasyon standart ek tedavidir ve bazı vakalarda tümör boyutu küçülür ve görme iyileşir. Çocuklarda beyin olgunlaşmaya kadar kemoterapi ile tümör gelişimi durdurulup, radyasyonla tedaviye devam edilir.

Optik gliomalı hastalarda uzun süreli takiplerde, yaşam süresinin NF varlığından bağımsız olduğu görülmüştür. Optik gliomalı hastaların çoğunda gliom kalırken ikinci bir kafa içi lezyonla durum kötüleşmektedir (10, 11, 28).

Sonuç olarak optik gliomalı hastalarda tedavi çok kişisel olmalı ve fonksiyon değişimleri ve görüntüleme bulguları yakından izlenmelidir.

Beyin sapı gliomları: Bu tip tümörleri başarılı bir şekilde tedavi etmek zordur.

(12). BT' de kontrast uygulamasında izodens görünümü olan, dorsal olarak 4. ventriküle ekzofitik olan tümörlerle servikomedüller bileşkede bulunan tümörler prognoz açısından daha iyidir. Ancak beyin sapında geniş alanları tutan hipodens lezyonlarda **kranial sinir disfonksiyonları da erken ortaya çıkmışsa prognoz çok kötüdür** (1, 7, 26). NF- 1' deki beyin sapı lezyonlarının anlamlı bir yüzdesi, ağrısız veya statik olsa ve klinik veya MR bulgusu olmasa bile tedaviye alınmaları önerilmektedir (18).

Beyin sapı lezyonlarında doku tanularına gerek duyulması tartışılmalıdır. Küçük doku örnekleri tüm tümörü temsil etmez, bu yüzden patolojik tanı ile iyi ilişki göstermez (1, 26). Ancak bazı kilinisyenler Rosenthal lifleri ve kalsifikasyonun varlığının iyi prognozu, mitoz varlığının ise kötü prognozu gösterdiğine inanmaktadırlar (1).

NF- 1'de varlığında beyin sapı tümörlerinin en iyi tedavisinde öğrenilecek çok şey vardır. Sıkı ve dikkatli bir takip tedavi planının temelini oluşturur.

NF- 1'de görülen diğer sinir sistemi lezyonları; sfenoid kanat displazisi (Resim 5), Akvadukt stenozu, skolyoz, makrosefali, bayılmalar ve öğrenme bozukluğu sıklığında artmadır. Ancak NF- 1'li hastaların çoğunda ependimoma, medulloblastoma ve menegioma gibi santral sinir tümörleri de vardır. Bu tür tümörler NF yokluğunda tedavi edildikleri gibi tedavi edilirler.

NF- 2 (BİLATERAL AKUSTİK NÖROFİBROMATOZİS VE SANTRAL NÖROFİBROMATOZİS) VE NÖROŞİRÜRJİKAL SORUNLAR:

NF- 2 yeni kullanılan bir isimdir ve karışıklığı önlemek için yeni tanımlanmıştır. NF- 1' den farklıdır ve farklı bir gen neden olur. Her iki hastalıkta otozomal dominanttır. Yapılan rekombinan DNA tetkikleri, NF- 2' de 22 kromozomun bir kopyesinin olmadığını göstermiştir (24).

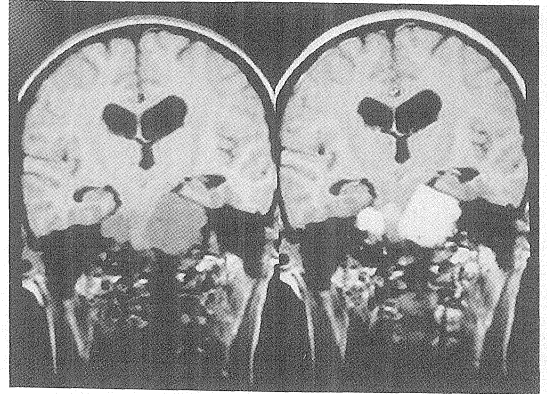
NF- 2' de, akustik nöroma, meningioma

ve spinal nörofibromların gelişmesinde son model, 22. kromozomun bir kopyesinde kalıtsal mutasyondur. Ancak bu küçüktür ve standart karyotipleme teknikleri ile saptanamaz. İkinci olay, daha önce normal olan 22. kromozomun kopyasını delesyon, nokta mutasyonu, translokasyon ve kromozom kaybı ile etkilemesi ve tümör oluşumuna yol açmasıdır. 1987' de geniş bir ailede yapılan çalışmada, kalıtsal gen anormalliğinin kromozom 22' de olduğu gösterilmiştir (22).

NF- 2 tanısı aşağıdaki kriterler kullanılır:

1. CT ve MR ile bilateral akustik kanal kitlesi saptamak veya
2. Birinci derecede akraba NF- 2 ve
 - a. Tek taraflı akustik nöroma veya
 - b. Alttakilerden ikisinin bulunması
 - Nörofibrom
 - Meningioma
 - Glioma
 - Schwannom
 - Juvenil posterior subcapsuler lens opasitesi

Çift taraflı akustik nörinomlar bu hastalığın özelliğidir. Yine de 30 yaşın altında tek taraflı akustik nörinomda NF- 2 tanısı düşündürür (Resim 6). Bu tümörlerin ortaya çıkışı 15 yaşından sonra olduğu için pek çok çocuk beyin cerrahlarınınca tedavi edilmemiş olur.



RESİM 6: Nörofibromatozis 1'li hastamızda bilateral akustik nörinomun MR görüntüsü

Akustik nörinomların tedavisi işitmeyi korumak için lezyonu çıkartmaktır (5, 13, 15). Eğer hasta tek taraflı işitme kaybına uğraşmışsa ikinci lezyona cerrahi girişim er-telenir. Ancak tümör beyin sapı bulguları oluşturmuş ve hidrosefali geliştirmiş ise mutlaka cerrahi girişim yapılmalıdır. İşit-mesi sağlam kalmış küçük lezyonlar ise bu fonksiyon korunarak mikrosürürijikal yön-temlerle çıkarılmalıdır.

Tüm hastalar ve NF- 2 riskinde bulunan aile üyeleri beyin sapı duyal uyarılmış cevap testleri ile takip edilmelidirler. Eğer retrokoklear lezyonla uyumlu bir anomali saptanırsa MR veya IV kontrastlı BT yapılmalıdır. Ayrıca NF- 2'li hastalarda başka tümör olup olmadığını anlamak için tüm kranial radyolojik araştırmalar yapılmalıdır. Pek çok cerrah akustik nöroma tedavisinde NF- 2 ile birlikte olan tümörleri çıkarmanın işitmeyi koruyarak sağlanmasının zor oldu-ğunu görmüşlerdir. Ancak cerrahi teknikler ilerledikçe küçük lezyonların çıkarılmasın-dan sonra işitmenin korunma oranı art-mıştır.

SONUÇ

Bir çok nedenden dolayı NF (Özellikle NF- 1)li hastaların tedavisi tartışmalıdır. İlk neden NF- 1 de izlenen merkezi sinir sistemi tümörlerinin cerrahi girişime uygun olma-yan yerlerde olmasıdır. Böylece tümörleri küçülten veya tedavi edici cerrahi uygulanamamaktadır. Ayrıca çok büyük lezyonları olan çocuklar bile nörolojik olarak sağlam-dır. Bu durum belirgin olmayan doğal seyir-le birleşince ilk basamakta agresif tedaviyi tartışmalı hale getirir.

Bilinen yada kuşku duyulan Nörofibro-matozisli hastalarda sık aralıklarla inceleme-ler yapılmalıdır. MR ve fizik muayeneye ek olarak elektrofizyolojik incelemeler (Beyin sapı duysal uyarılmış cevap veya görsel uyarılmış potansiyeller gibi) de yapılma-lıdır.

Hastalara NF testlerinin kesin olmadığı ve bu geni çocuklarına geçirme şanslarının be-

lirsiz olduğu eğer geni taşıyorsa çocuk-larına geçirme şansının % 50 olduğu ve çocuktaki seyrinin hafif veya şiddetli ola-bileceği söylenmelidir.

KAYNAKLAR:

1. Albright L, Guthkelch AN, Packer R, et al. Prognostic factors in pediatric brain stem gliomas. *J Neurosurg* 1986 ; 65 : 751-5.
2. Aoski S, Barkovich AJ, Nishimura K, et al. Neurofibromatosis types 1 and 2: Cranial MR findings. *Radiology* 1989 ; 172 : 527-34.
3. Caimcross JG, Laperriere NJ. Low- grade glioma- to treat or not treat. *Arch Neurol.* 1989 ; 46 : 1238-9.
4. Cohen ME- Duffner PK. Visual evoked responses in children with optic gliomas, with and without neurofibromatosis. *Childs Brain.* 1983 ; 10 : 99-111.
5. Cohen BH, Rother AD. Incidence, types and management of cancer in patients with neurofibromatosis. *Oncology* 1989 ; 3 : 23-38.
6. Duffner PK, Cohen ME, Seidel G. The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis. *Neurology.* 1989 ; 39 : 373-8.
7. Epstein F, Mc Cleary EL. Intrinsic brain-stem tumors of childhood: Surgical indications. *J Neurosurg.* 1986 ; 64 : 11-5.
8. Fults D, Tippets RH, Thomas GA. Loss of he- terozygosity for locion chromosome 17 p in human ma- lignant astrocytoma. *Cancer Research .* 1989 ; 49 : 6572-7.
9. Goldstein SM, Curless RG, Donovan Post MJ. A new sign of neurofibromatosis on MRI of children. *Arch Neurol ,* 1989 ; 46 : 1222-4.
10. Imes RK, Hoyt WF. Childhood chiasmal gliomas: Update on fate of patients in the 1969 San Francisco study. *Br J Ophthalmol.* 1986 ; 70 : 179-82.
11. Listernick R, Charrow J. Neurofibromatosis types 1 in childhood. *J Pediatr.* 1990 ; 116 : 845-53.
12. Mapstone TB. Neurofibromatosis and central ner- vous system tumors in chidhood. *Neurosurg Clin North Am.* 1992 ; 3 : 771-9.
13. Martuza SA, Rouleau G. *Genetic Aspects of Neurosurgical Problems in Neurol Surg.* Vol 2. W.B. Saunders Company, 1990 ; 1061-80.
14. Mirowitz SA, Sartor K, Gado M. High- intensity basal ganglia lesions on T1 weighted MR images in neurofibromatosis. *AJR.* 1990 ; 154 : 369-73.
15. Muyorato RT, Campbell RL, Roos KL. Con- temporary management of neurofibromatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991 ; 100 : 38-43.
16. Mulvill JJ, Parry DM, Sherman JL. NIII Conferance: NF 1 (Recklinghausen disease) and NF 2 (Bilateral acoustic neurofibromatosis) An Update. *Ann Intern Med.* 1990 ; 113 : 39-52.

17. Nickolls EM. Somatic variation and multiple neurofibromatosis *Hum. Hered.* 1969 ; 19 : 473-9

18. Rafel C, Mc Comb JG, Bodner S. Benign brain-stem lesions in pediatric patients with neurofibromatosis *Neurosurgery.* 1989 ; 25 : 959-64.

19. Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N. Engl. J. Med.* 1981 ; 305 : 1617-27.

20. Riccardi VM, Mulvihill JJ. Neurofibromatosis (Von Recklinghausen disease). *Genetics, Cell Biology and Biochemistry. Advances in Neurology.* Vol 29. New York. Raven Press. 1981

21. Rodriguez LA, Edwards MSB, Levin VA. Management of hypothalamic gliomas in children: An analysis of 33 cases. *Neurosurgery.* 1990 ; 26 : 242-7.

22. Rouleou GA, Wertelecki W, Haines JL. Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker chromosome 22. *Nature.* 1987 ; 329 : 246-8.

23. Rubenstein AW, Bader JL, Aron A, Wallece S. Familial transmission of segmental neurofibromatosis. *Neurology.* 1983 ; 33 (Suppl 1): 78.

24. Seizinger BR, Rouleou G, Ozelius LJ. Common pathogenetic mechanism for three tumor types in bilateral acoustic neurofibromatosis. *Science.* 1987 ; 236: 317-319.

25. Storm IK, Eilber FR, Mirra J, Morton DL. Neurofibrosarcoma *Cancer.* 1980 ; 45 : 126-9.

26. Stronik AR, Hoffman HJ, Handrick EB. Diagnosis and management of pediatric brain-stem Gliomas *J. Neurosurg.* 1986 ; 65 : 745-50.

27. Van Aken II, Scherer R, Lawin P. A rare intraoperative Complication in a child with von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Anaesthesia.* 1982 ; 37 : 827-9.

28. Wiisoff JH, Abbott R, Epstein F. Surgical management of exophytic chiasmatic-hypothalamic tumors in childhood. *J. Neurosurg.* 1990 ; 73 : 661-7.

Dergimize

ABONE OLDUNUZ MU?

Not: Abone formu
derginin sonundadır.