

Nörofibromatozis tip 1 zemininde gelişen parotis bezi yerleşimli habis periferik sinir kılıfı tümörü olgusu

Malignant peripheral nerve sheath tumor in the parotid gland developed on the basis of neurofibromatosis type 1

Dr. Bora Başaran,¹ Dr. Kadir Serkan Orhan,¹ Dr. Beldan Polat,¹ Dr. Özgür Mete,² Dr. Nermin Başerer¹

¹*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye;*

²*Department of Pathology, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada*

Parotis bezi kökenli malign periferik sinir kılıfı tümörleri oldukça nadirdir. Olgular sporadik veya nörofibromatozis tip 1 zemininde gelişebilir. Parotis bezinden köken alan neoplaziler genel olarak kolay palpe edilebilir ve masif karakterlidir. Tümör habis karakterde dahi olsa, tanı esnasında fasiyal paralizi görülme olasılığı çeşitli çalışmalarda %15 civarındadır. Halbuki sinirin kendisinden köken alan bir habis tümör, erken dönemde fasiyal paralizi yapmasına rağmen uzun bir süre fizik muayenede fark edilmeyebilir ve fasiyal paralizi etyolojisinde rol alan diğer neoplazi dışı hastalıklarla karışarak tanı ve tedavinin gecikmesine yol açabilir. Özellikle tip 1 nörofibromatozis olguları habis periferik sinir kılıfı tümörü gelişimi açısından yüksek riskli olgulardır. Bu yazıda nörofibromatozis tip 1 zemininde gelişen bir habis periferik sinir kılıfı tümörü olgusu bildirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Fasiyal paralizi, habis periferik sinir kılıfı tümörü, parotis, nörofibromatozis.

Malignant peripheral nerve sheath tumors arising from the parotid gland are very rare. They can develop as sporadic cases, or on the basis neurofibromatosis type 1. Tumors originating from the parotid gland are generally easy to palpate and have a solid characteristic. Even if the tumor is malignant in character, the incidence of facial paralysis at the time of diagnosis is around 15% in various studies. However, a malignant tumor originating from the nerve itself may not be noticed during the physical examination for a long period time although it causes facial paralysis and may be mistaken with other non-neoplastic diseases involved in the etiology of facial paralysis leading to a delay in the diagnosis and treatment. Especially patients with type 1 neurofibromatosis have a great tendency to develop malignant peripheral nerve sheath tumors. In this article a case of malignant peripheral nerve sheath tumor developed on the basis of neurofibromatosis type 1 was reported.

Key Words: Facial paralysis, malignant peripheral nerve sheath tumor, parotid, neurofibromatosis.

Habis periferik sinir kılıfı tümörleri (HPSKT), yanlış bir şekilde nörofibrosarkom, nörojenik sarkom, malign nörolemmoma veya malign schwannom olarak adlandırılmaktadır. Bu tümörlerin

kesin olarak sinir kılıfının Schwann veya perinöral fibroblast hücrelerinin hangisinden köken aldığı saptanamamıştır. Baş-boyun bölgesinde selim nörofibromlar ve schwannomlar oldukça sık

görülmelerine rağmen, bu tümörlerin habis tipte olanlarına nadiren rastlanır.^[1] Habis periferik sinir kılıf tümörleri tüm yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %5-10'unu oluşturur,^[2] ancak sadece %20'si baş boyun bölgesinden köken alır ve diğer yumuşak doku sarkomlarına benzer şekilde lokal nüks ve hematogen metastaz yapmaya meyillidir.^[3] Bu tümörler oldukça agresif seyirlidir ve prognozları genellikle kötüdür. Farklı çalışmalarda beş yıllık toplam sağkalım oranları %48-58 olarak bildirilmiştir.^[3]

Habis periferik sinir kılıf tümörlerin %50'si nörofibromatozis tip 1 [(NF1) (von Recklinghausen)] hastalarında görülür; geri kalan grup radyoterapi sonrası veya sporadik olarak gelişir.^[1,4] Von Recklinghausen sendromlu hastalarda HPSKT gelişme olasılığı çeşitli çalışmalarda %2-29 arası saptanmıştır; nadiren "de-novo", genellikle de mevcut pleksiform nörofibromun habis dejenerasyonu sonucu gelişir. En sık 15-40 yaş arası hastalarda görülür ve prognoz diğer hasta gruplarına nazaran daha kötüdür.^[5]

Habis periferik sinir kılıf tümörlerde radyoterapi ve kemoterapi etkili değildir. Tüm yumuşak doku sarkomları içinde en yüksek lokorejyonel nüks oranına sahip oldukları için küratif tedavi geniş cerrahi eksizyondur.^[6,7] Diğer fasiyal siniri tutan habis tümörlere benzer şekilde, cerrahi esnasında eş seanslı sinir greftlemesi de önerilir.^[8]

Bu yazımızda sunulan olgunun özelliği, daha önceden NF1 tanısı konulmuş olmasına rağmen, fasiyal paralizi nedeniyle başvurduğu kliniklerde idiyopatik fasiyal paralizi şeklinde tedavi edilmeye çalışılması, tedaviye yanıt alınamamasına ve hastanın NF1 olduğu bilinmesine rağmen sinir trasesi boyunca bir tümör varlığından şüphelenilmemiş olması ve ancak 4. ay sonunda parotis bezi içindeki tümörün fark edilmesidir.

OLGU SUNUMU

Yirmi iki yaşında erkek hasta dört aydır devam eden yüzün sol tarafına yerleşik yüz felci, sol kulağa vuran ağrı ve son bir aydır fark ettiği sol yanakta sertlik yakınmalarıyla kliniğimize başvurdu.

Hastanın öyküsünden, beş yaşında atriyal septal defekt kapatılması ameliyatı geçirdiği, dokuz yaşında akut lenfoid lösemi için kemoterapi aldığı ve hastalığının 10 yıldır remisyonda olduğu, 1998 yılında da hidrosefali için şant ameliyatı olduğu, akut lösemi için tedavi aldığı dönemde, annesinde de mevcut olan cilt lekeleri nedeniyle yapılan

incelemelerde hastanın NF1 olduğunun saptandığı öğrenildi.

Ayrıca fasiyal paralizi gelişimini takiben bir dış merkeze başvuran hastanın burada kraniyal bölge manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'sinin yapıldığı, sinirin temporal ve intrakraniyal segmentinde herhangi bir patoloji görülmediği, NF1 tanısına rağmen tümör araştırması yapılmaksızın idiyopatik fasiyal paralizi (Bell paralizi) olarak kabul edilen hastanın, üç hafta boyunca sistemik steroid ve antiviral ajan kullanıldığı öğrenildi.

Hasta kliniğimize başvurduğunda yapılan fizik muayenesinde, solda periferik tipte komplet fasiyal paralizi ve sol parotis kuyruğunda 5x1 cm boyutlarında, sert, derin dokulara fiksasyon gösteren kitle saptandı. Fasiyal elektromiyelografi (EMG)'de total aksonal kayıp gözlemlendi. Godolinium kontrastlı MRG incelemede de sol parotis bezinde yoğun kontrast tutan ancak çevre yumuşak doku invazyonu yapmamış kitle saptandı. Hastaya ultrason altında ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Sitolojik incelemesinde kesin tanı konulamaması üzerine hastaya kesin tanı ve tedavi amaçlı parotidektomi ameliyatı planlandı.

Ameliyata "modifiye Blair" insizyonuyla başlandı. Cilt altı planda diseksiyon sonrası, hemen stilomastoid foramen distalinden başlayıp parotis parenkimi içine uzanan, tüm trunkus boyunca fasiyal siniri çepeçevre tutmuş, 5x1 cm ebatında, fuziform yapılı bir kitle gözlemlendi (Şekil 1, 2). Parotis parenkiminde makroskopik olarak tümöral infiltrasyon yoktu. Kitlenin tanısı için "frozen-section" yapıldı. Öntanı habis mezenkimal tümör olarak bildirilince kitle fasiyal sinirle birlikte total eksize



Şekil 1. Tümör parotis bezi içinde.



Şekil 2. Tümörün eksize edilmiş hali.

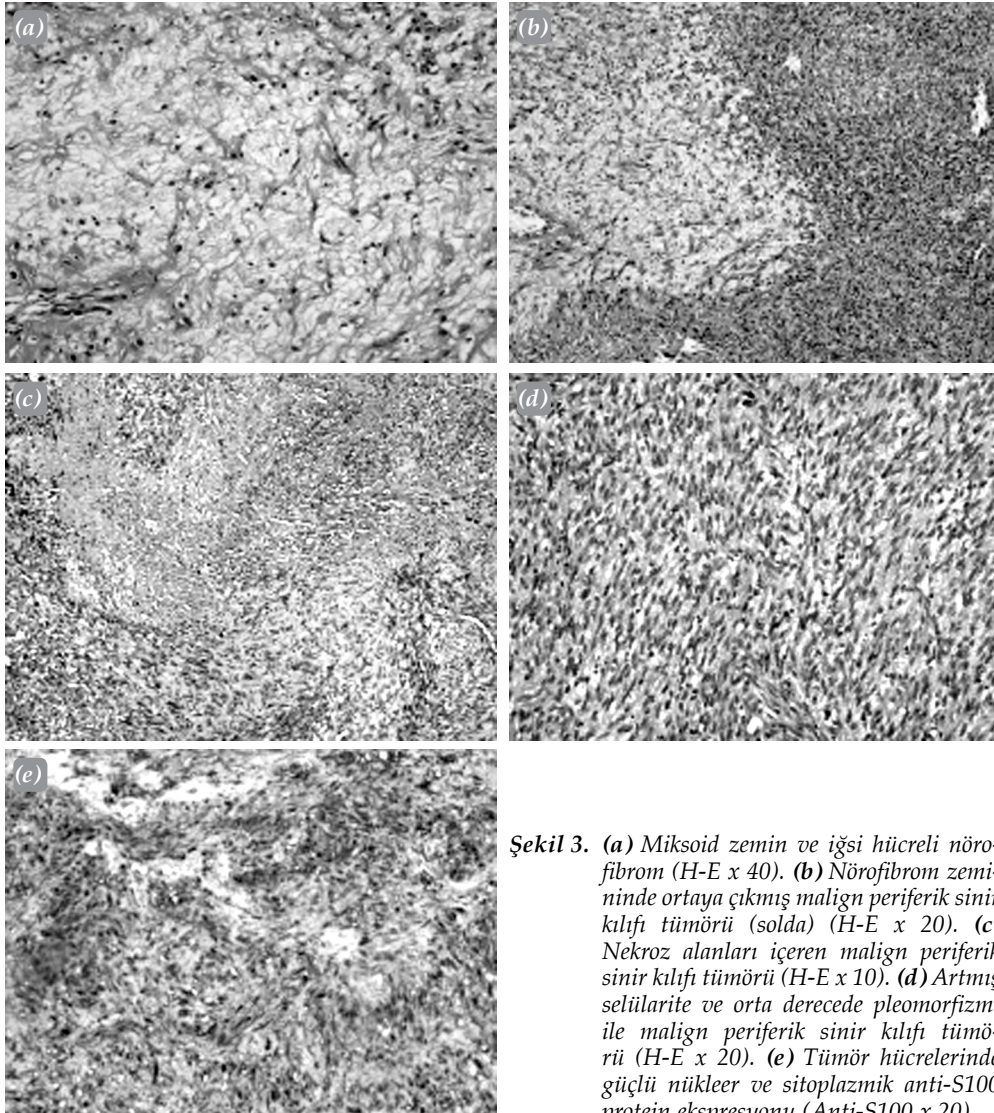
edildi. Ameliyat öncesi EMG incelemesinde total aksonal kayıp gözleendiği için fasiyal sinir greftlemesi yapılmaksızın ameliyata son verildi. Patolojik

inceleme sonucu tümörün ince bir psödokapsülle çevrili olduğu, fokal pleomorfik alanların mevcut olduğu, yer yer belirgin selülaritesi olan, palizatlaşma şeklinde nekroz alanlarının bulunduğu, immünofenotipik olarak S-100 boyanan malign periferik sinir kılıfı tümörü olarak bildirildi (Şekil 3a-e).

Hastanın ameliyat sonrası altı aylık takibinde lokorejyonel rekürens veya sistemik metastaz görülmedi.

TARTIŞMA

Fasiyal paraliziye neden olan tümörler fasiyal sinirin kendisinden veya çevre dokulardan kaynaklanabilirler. Akut fasiyal paralizilerin sadece %5'i neoplastik etyolojiye bağlıdır.^[9] Paralizinin yavaş bir şekilde belirmesi, dört aydan daha uzun süre devam etmesi, aynı tarafta tekrarlayan fasiyal



Şekil 3. (a) Miksoid zemin ve iğsi hücreli nörofibrom (H-E x 40). (b) Nörofibrom zemininde ortaya çıkmış malign periferik sinir kılıfı tümörü (solda) (H-E x 20). (c) Nekroz alanları içeren malign periferik sinir kılıfı tümörü (H-E x 10). (d) Artmış selülarite ve orta derecede pleomorfizmi ile malign periferik sinir kılıfı tümörü (H-E x 20). (e) Tümör hücrelerinde güçlü nükleer ve sitoplazmik anti-S100 protein ekspresyonu (Anti-S100 x 20).

Tablo 1. Nörofibromatozis tip 1 tanı kriterleri (tanı için 2 ve üzeri bulgu gerekir)

1. Altı ya da daha çok sayıda *café au lait* benekleri, ergenlik öncesi çocuklarda en az 5 mm, ergenlik sonrası en az 15 mm çap
2. İki ve üstü sayıda nörofibrom
3. Bir ağımsı nörofibrom,
4. Koltukaltı ya da kasıklarda çiller,
5. Karakteristik iskelet anomalileri: Sfenoid displazisi, psödoartroz, ağır kifoskolyoz
6. İriste iki ve üstü sayıda Lisch nodülü
7. Optik sinirde gliyom
8. Birinci derece akrabada NF1

paralizi, eşlik eden sensörinöral tip işitme kaybı, diğer kranyal sinirlerde tutulum ve geçirilmiş karsinom öyküsü olan olgularda olası tümöral etyolojiyi düşünmek gerekir. Fasiyal paraliziye neden olan tümörler intrakranyal veya ekstrakranyal olabilir. İntrakranyal lezyonlar arasında fasiyal nörinom, akustik nörinom, meninjiyom, doğuştan kolesteatom, hemanjiyom, adenoid kistik karsinom metastazları ve araknoid kistler sayılabilir. Bu tümörler içerisinde en sık karşılaşılanı ise akustik nörinomlardır.^[10] Ekstrakranyal kitlelere bağlı fasiyal paralizilerin en sık nedeni ise parotis maligniteleridir.^[10] Habis parotis tümörlerinin yaklaşık %15'inde tanı sırasında fasiyal paralizi mevcuttur.^[10] Parotis bezinin en sık habis tümörü mukoepidermoid karsinom olmasına rağmen adenoid kistik karsinomun nöral tutulumuna yatkınlığı nedeniyle fasiyal paralizi ile prezente olma ihtimali daha yüksektir ve histolojik tipten bağımsız olarak tümöre bağlı fasiyal sinir paralizisi daima kötü prognozu işaret eder.^[11] Habis periferik sinir kılıf tümörleri doğrudan sinir kökenli olduklarından, muhtemelen en yüksek paralizi insidansına sahip tümörlerdir. Olgumuzda olduğu gibi, tümör klinik olarak fark edilemez evredeyken bile paralizi gelişmiş olabilir. Bu durum, fasiyal paralizi ile gelen ve palpasyonla parotis lojunda kitle saptanamayan hastalarda dahi topografik testlerin gerekliliğini vurgulamaktadır: eğer patolojinin sinirin ekstratemporal segmentinden kaynaklandığı düşünülüyorsa, mutlaka parotis dokusuna yönelik detaylı radyolojik incelemeler yapılmalıdır.

Habis periferik sinir kılıf tümörlerinde tedavi yöntemi, negatif cerrahi sınıra ulaşıncaya kadar sinir rezeksiyonu ve aynı seansta sinir greftlemesidir. Olgumuzda, tümör kapsüller yapıda ve oldukça iyi

sınırlı olmasına rağmen sağlam sınır elde edilene kadar proksimalden rezeksiyon yapıldı ve frozen-section ile kontrol edildi.

Nörofibromatozis tip 1 otozomal dominant geçişli, en sık rastlanan kalıtsal hastalıklardan biridir, görülme sıklığı 1:2500-3000 olarak bildirilmiştir.^[12] Nörofibromatozis tip 1'de neurofibromin geninin 17q11.2 kromozomunda heterozigot mutasyon saptanır, ancak olguların yarısında "de novo" mutasyonlar gözlenir.^[13] Bu hastalığın en karakteristik bulgusu olan multipl kütanöz sütlü kahverengi lekeler (*café au lait*) olguların %95'inde gözlenir; bu lekeler doğum sırasında dahi mevcut olabilir, ancak yaş ilerledikçe sıklıkları da artar. Diğer cilt bulguları sırasıyla, aksiller ve inguinal bölgelerde daha belirgin olmak üzere çok sayıda çillenme ve hayvan postu nevüsü "Trierfell-nevus" denilen pigmente nevüsler, sinir traseleri boyunca uzanan değişik büyüklükte fibromatöz tümörlerdir. Ayrıca büyüme gelişme geriliği, iriste "Lisch nodülleri", serebral konvülsiyon atakları, makrosefali ve olguların yarısında değişik derecelerde mental retardasyon saptanır.^[14-16] Daha nadir ama potansiyel olarak daha fazla önem taşıyan patolojiler ise pleksiform nörofibromlar, optik sinir ve diğer santral sinir sistemi gliyomları, skolyoz, tibial displazi, vaskülopatiler ve habis periferik sinir kılıfı tümörleri gelişimidir. Tanıda moleküler genetik testler gereksizdir, klinik bulgulara göre tanı konulur (Tablo 1). Olgumuz ALL tedavisi aldığı sırada café-au-lait lekeleri saptanmış, anne ve anneannesinde de benzer kütanöz lezyonlar görülmesi üzerine NF1 tanısı konulmuştur.

Sonuç olarak, günlük pratikte fasiyal paralizili bir hastaya yaklaşımda öncelikle olası periferik patolojiler ekarte edilmektedir. Sinir trasesi boyunca palpabl herhangi bir oluşum saptanmazsa, kranyal MRG çekilir ve sinirin temporal ve intrakranial segmentlerinde herhangi bir patoloji olup olmadığı araştırılır. Paralizin periferik veya santral ayrımını sağlayan topografik testler ise klinik uygulamadan neredeyse kalkmıştır. Bu olguda da söz konusu olduğu gibi, standart Bell paralizisi tedavisine yanıt vermeyen bir hastada mutlaka daha detaylı incelemeler yapılmalıdır, ki bunların arasında topografik testler ihmal edilmemelidir. Çok nadir görülmelerine rağmen, fasiyal sinirin kendi tümörleri de ayırıcı tanı içinde düşünülmelidir. Nörofibromatozis tip 1 1:3000'lik çok yüksek insidansıyla günlük pratikte KBB hekimlerinin çok sık karşılaşılabileceği bir hastalıktır. Beyin tümörü ve HPSKT gelişiminin, hastalığın

komplikasyonlarına bağlı ölümlerin en sık nedeni olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- Colmenero C, Rivers T, Patron M, Sierra I, Gamallo C. Maxillofacial malignant peripheral nerve sheath tumours. *J Craniomaxillofac Surg* 1991;19:40-6.
- Enzinger FM, Weiss SW. Malignant tumors of the peripheric nerves. In: Enzinger FM, Weiss SW, editors. *Soft tissue tumors*. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 1995. p. 889-929.
- Stark AM, Buhl R, Hugo HH, Mehdorn HM. Malignant peripheral nerve sheath tumours-report of 8 cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2001;143:357-63.
- Zadeh G, Buckle C, Shannon P, Massicotte EM, Wong S, Guha A. Radiation induced peripheral nerve tumors: case series and review of the literature. *J Neurooncol* 2007;83:205-12.
- Wanebo JE, Malik JM, VandenBerg SR, Wanebo HJ, Driesen N, Persing JA. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 28 cases. *Cancer* 1993;71:1247-53.
- Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer* 1986;57:2006-21.
- Sordillo PP, Helson L, Hajdu SI, Magill GB, Kosloff C, Golbey RB, et al. Malignant schwannoma-clinical characteristics, survival, and response to therapy. *Cancer* 1981;47:2503-9.
- Cornelius JF, Sauvaget E, Huy PT, George B. Surgical treatment of facial nerve schwannomas. *Prog Neurol Surg* 2008;21:119-30.
- May M, Klein SR. Differential diagnosis of facial nerve palsy. *Otolaryngol Clin North Am.* 1991;24:613-45.
- Jackson CG, Glasscock ME 3rd, Hughes G, Sismanis A. Facial paralysis of neoplastic origin: diagnosis and management. *Laryngoscope* 1980;90:1581-95.
- Spiro RH, Armstrong J, Harrison L, Geller NL, Lin SY, Strong EW. Carcinoma of major salivary glands. Recent trends. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:316-21.
- Tonsgard JH. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:2-7.
- Fountain JW, Wallace MR, Brereton AM, O'Connell P, White RL, Rich DC, et al. Physical mapping of the von Recklinghausen neurofibromatosis region on chromosome 17. *Am J Hum Genet* 1989;44:58-67.
- Hyman SL, Arthur Shores E, North KN. Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:973-7.
- Packer RJ. Neurocognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6:119-20.
- Günes D, Çeçen E, Özgüven AA, Gümüş İ, Toka A, Eroglu ME, et al. Nörofibromatozis tip 1 tanılı çocukların klinik karakteristik özellikleri. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2008;9:27-32.