

## NÖROFİBROMATOZİS İLE AKCİĞER KANSERİ BİRLİKTELİĞİ: OLGU SUNUMU

### NEUROFIBROMATOSIS TOGETHER WITH LUNG CANCER: CASE REPORTS

**Berna KÖMÜRÇÜOĞLU**

**Burak EŞKUT**

**Kadri A. ÇIRAK**

**Serpil TEKGÜL**

**Semra BİLAÇEROĞLU**

Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, İzmir

**Anahtar sözcükler:** Von Reclinghausen nörofibromatozis, akciğer kanseri

**Key words:** Von Reclinghausen neurofibromatosis, lung cancer

Geliş tarihi: 24 / 11 / 2011

Kabul tarihi: 22 / 03 / 2012

#### ÖZET

Von Reclinghausen nörofibromatozis (NF-1), otozomal dominant geçişli nörocütanöz sistemi tutan bir hastalıktır. Ana klinik bulguları; multipl nörofibromlar ve ciltte cafe- au- lait lekeleridir. NF-1 kansere yatkınlık yaratan sendromlar içinde en sık rastlanıdır ve özellikle de nöral crestten köken alan tümörlere yatkınlık yaratır. Malign schwannoma, neurofibrosarkom, intrakranial gliom ve feokromasitoma NF-1'li hastalarda en sık görülen nörolojik sistem kanserleridir. NF-1'de olguların yaklaşık %10-20'sinde akciğer tutulumu izlenir. En sık rastlanan akciğer tutulumu özellikle üst zonlarda ince duvarlı büllöz lezyonlar ve fibrozisdir. Ancak NF-1' de primer akciğer kanseri nadirdir ve literatürde olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir (%2-5) . 43 yaşında bir erkek olguda NF-1 ve primer akciğer karsinomu birlikteliği sunuldu ve NF-1'de akciğer kanseri gelişimine neden olabilecek risk faktörleri tartışıldı.

#### SUMMARY

Von Reclinghausen neurofibromatosis (NF-1) is an autosomal dominant disease which targeted neurocutaneous system. Cardinal features are multiple neurofibromas and cafe-au-lait spots. NF-1 is the most common inherited syndrome predisposing to neoplasia, specially neural crest derived tumors. Malignant schwannoma, neurofibrosarcoma, intracranial glioma and pheochromocytoma were most frequently seen neurologic malignancies in NF-1 patients. Pulmonary involvement was seen 10-20% of the NF-1 cases. The most common pulmonary manifestations in NF-1 were thin walled bullae formation and fibrosis predominantly in upper zones. However occurrence of primary lung carcinoma in association with NF-1 is very rare. 43 years old male patient with NF-1 and primary lung epidermoid carcinoma is presented. This case is presented to discuss the risk factors of the patient with NF-1 to develop lung carcinoma.

### GİRİŞ

Von Recklinghausen nöro fibromatozis yada nörofibromatozis Tip-1 (NF-1), otozomal dominant geçişli, hem cilt hemde nörolojik lezyonlarla seyreden neurokütanöz bir sendromdur (1). NF-1, 17. kromozomun uzun kolundaki NF-1 geninde mutasyona neden olarak, "neurofibromin" adlı RAS onkogenin negatif regülatuar proteinin kodlaması bozulmaktadır (2).

NF-1 her iki cins de eşit oranda, yaklaşık 1/3.000 sıklıkta izlenir ve % 85 sıklıkla en sık görülen tiptir (1,2). Ana klinik bulguları; multipl nörofibromlar ve ciltte cafe- au- lait lekeleridir. Puberte öncesinden itibaren ciltte 5 mm üzerine altı ve üzeri sayıda cafe- au- lait lekесinin bulunması ve puberte sonrasında lekelerin 15mm aşması NF-1 için tanısaldır. Bunların yanı sıra irisde pigmente hamartomlar (Lish nodülleri), aksiler-inguinal çillenme, optik gliom, sfenoid displazi ve tibia pseudoartriti gibi çeşitli kemik lezyonları en sık eşlik eden lezyonlardır. Bu kriterlerden iki ve fazlasının bulunması tanı koydurucudur (1-3).

NF-1 nörokütanöz sendromlar içinde en sık rastlanan ve ensık kansere yatkınlık yaratan sendromdur. NF-1'in özellikle de nörolojik kanserlere yatkınlık yarattığı bilinmektedir. (%1-29). Ancak bunların dışındaki kanserler ve akciğer kanseri (akciğer Ca) ile NF-1 birlikteliği nadir olarak bildirilmiştir (1-4).

### OLGU

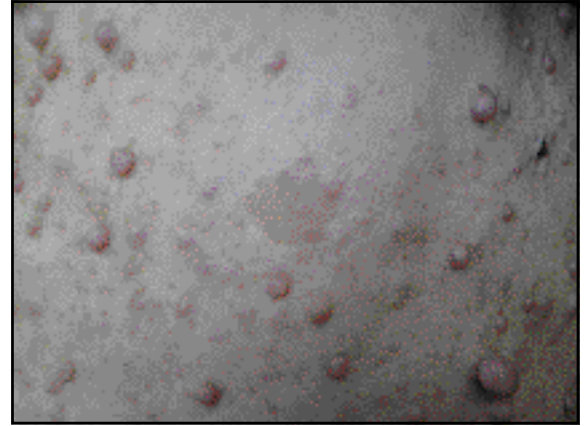
43 yaşında erkek hasta, bir aydır devam eden kuru öksürük ve kanla karışık balgam çıkarma yakınması vardı.

Özgeçmişinde; Çocuklukta nörofibromatozis tanısı konmuştu, 10 yaşında bacakta kırık öyküsü mevcut. 40 paket/yılı sigara kullanmış. Soygeçmişinde özellik yok.

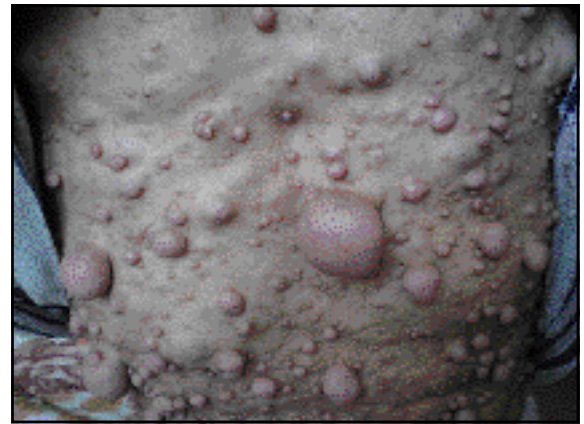
Hastanın fizik muayenesinde; tansiyon arteriyel: 120/80 mmHg, nabız: 76/dak, ateş: 36.4°C, solunum sayısı: 16/dak. Tüm vücutta, özellikle gövdede çapları 5 santimetreye kadar ulaşabilen papiller lezyonlar (nörofibrom – Resim 1), yine özellikle gövdede sıklığı artan keskin sınırlı hiperpigmente maküler lezyonlar (cafe-au-lait lekeleri – Resim 2) mevcuttu. Solunum sistemi muayenesinde dinlemekle sol akciğer bazalinde raller saptandı.

Hastanın rutin hematolojik ve biyokimyasal incelemeleri; hemoglobinin 9.7 g/dL olması dışında normaldi.

Posteroanterior (PA) akciğer grafisinde; sol diafragma yükselmiş, solda paratrakeal 1



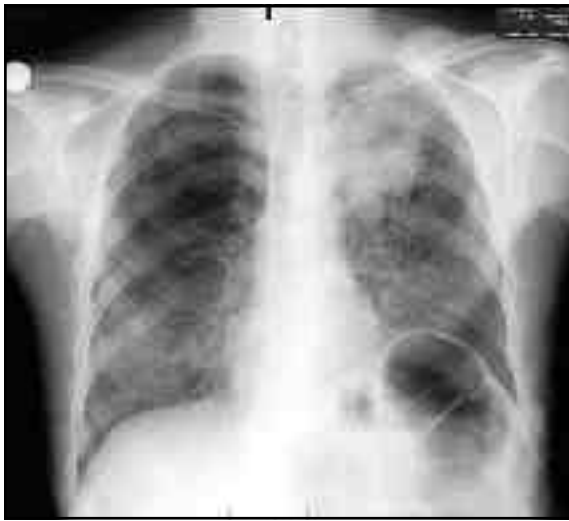
Resim 1.



Resim 2.

ve 2. ön kotları ile süperpoze yaklaşık 6\*5 cm çapında sınırları düzensiz homojen dansite artımı, sağ hemitoraksta üst zonda en büyüğü 3 cm çapında sınırları düzenli multipl nodüler lezyonlar ve sağda orta ve alt zonda cilt ve cilt altı dokuda multipl milimetrik nodüller izlendi (Resim 3). Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT); Sol akciğer üst lob bronşu proksimalini sararak daraltan, hiler vasküler yapılarca invaze, en geniş yerinde 6 cm çapa ulaşan yumuşak doku kitlesi ve bu kitlesel lezyon komşuluğunda buzlu cam tarzında infiltrasyonlar izlendi. Her iki akciğerde özellikle üst zonlarda yaygın hava kistleri vardı. Ayrıca kesitlere dahil toraks duvarında cilt-cilt altında nörofibromlara ait olduğu düşünülen nodüler oluşumlar görüldü (Resim 4-5). Sol sürrenal lojunda 2x4 cm (kistik komponent içeren) lezyon saptandı.

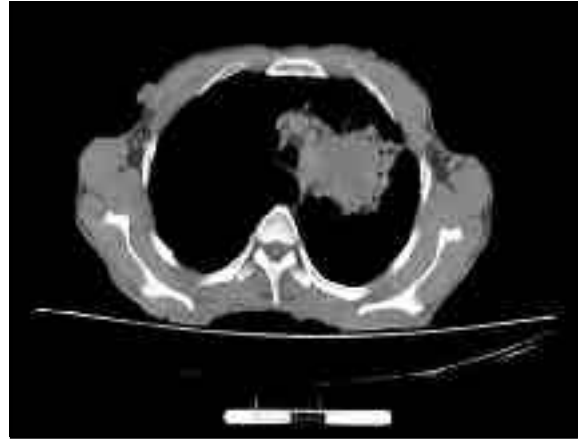
Hastanın fiberoptik bronkoskopi incelemesinde; sol üst lob lingula ve üst lob segment girişleri supmukozal infiltrasyon ve dıştan bası ile ileri derece daralmış olarak izlendi. Yapılan endobronşiyal biopsi sonucu "epidermoid karsinom" olarak bildirildi.



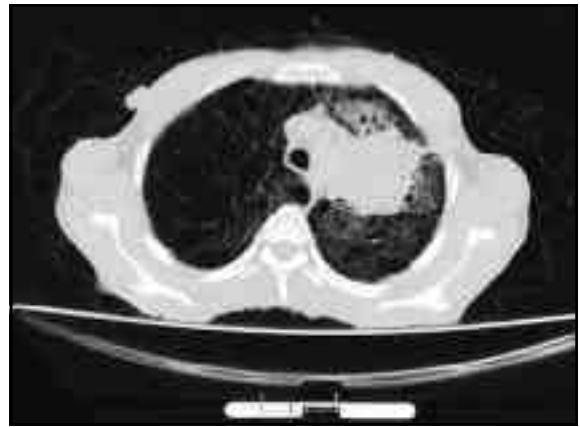
Resim 3.

Sürrenal lojundaki kitlenin böbrek veya sürrenal kaynaklı olup olmadığının net ayrımı için batın magnetik rezonans görüntülemesi (MRI) yapıldı; solda perirenal bölgede sol böbreği anteromediale itmiş sürrenal gland lojunda lobüle kontürlü 10x5 cm'lik kitle saptandı. Beyin BT de metastaz saptanmadı.

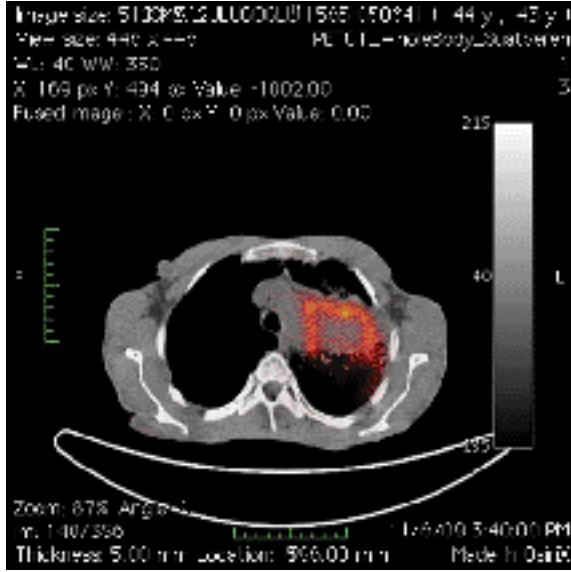
Evreleme amaçlı PET-CT: Sol akciğer üst lobda mediastinal ve lateral kotal yüzde plevraya invaze 6.5x8.5 cm çaplı yumuşak dokuda (suv max 12.6) ve aortikopulmoner lenf nodlarında (Suv max4.7) ve sol sürrenal lojunda 1.5 cm nodüler lezyonda (Suv max: 4.8) patolojik düzeyde artmış 18 FDG



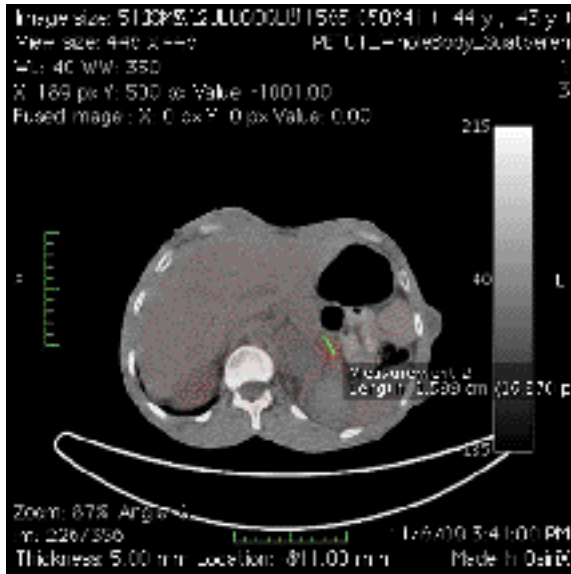
Resim 4.



Resim 5.



Resim 6.



Resim 7.

tutulumu saptandı (Resim 6-7). Nörofibromatozis tanı hastada kesit alanına giren ilgili cilt lezyonlarında hafif düzeyde artmış FDG tutulumu izlendi.

T3 N2 M1b (Evre 4) Epidermoid Ca olarak evrelendirilen hastaya kemoterapi başlandı.

## TARTIŞMA

NF-1'de olguların yaklaşık %10- 20'sinde akciğer tutulumu izlenir. En sık rastlanan akciğer tutulumu özellikle üst zonlarda ince duvarlı büllöz lezyonlar ve fibrozistir. Ayrıca amfizem, pnömotoraks ve toraks duvarında herhangi bir yerden köken alabilen nörofibromlara rastlanabilir (4).

NF-1 de mutasyona uğrayan "NF-1 geni" hücre içi proto onkogenleri regüle eden ras gen ailesine ait bir GTPase'dir ve tümör süpresör bir gendir (5). NF-1 kansere yatkınlık yaratan sendromlar içinde en sık rastlanılanlardan biridir ve özellikle nörolojik sistem kanserleriyle birlikteliği sıktır. Malign swanoma, neurofibrosarkom, intrakranial gliom ve feokromasitoma NF-1'li hastalarda en sık görülen nörolojik sistem kanserleridir (1-5).

Ancak NF-1'de primer akciğer kanserleri nadirdir ve literatürde olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir (%2-5) (3-10).

Brasfield ve arkadaşları 110 NF-1 hastasında bir akciğer kanseri bildirmiştir. Yine bir Japon derlemesinde NF-1 li olgularda 1992 yılına kadar sadece 11 primer akciğer kanseri olan olgu saptanmıştır ve olguların 8'i kötü diferansiye tümördür (6). Literatürde bildirilen akciğer kanserli olguların büyük çoğunluğu da "adeno kanser" histolojisine sahiptir ancak az sayıda olgumuzda gibi "epidermoid akciğer kanseri" bildirilmiştir (6).

NF-1 ile akciğer kanseri birlikteliğinde iki olasılık söz konusudur; ya NF-1 akciğer kanserine de yatkınlık yaratmaktadır yada bu rastlantısal bir ko-insidansdır (7-9).

Akciğer kanseri dünyada en sık rastlanan kanser türlerinden biridir, tüm kanserlerin yaklaşık %12sini oluşturmaktadır (10), NF-1 ise 1/3.000 görülmektedir (1,2) ve olgular bu iki hastalığın ko-insidansı sonucu izlenebilir.

İkinci olasılık ise NF-1'e bağlı akciğer kanseri gelişimde yatkınlık yaratabileceğidir. Özellikle adeno kanserlerin skar zemininden köken alan kanserler olması nedeniyle, NF'e bağlı üst zonlardaki bül veya fibrozis odaklarında skar zemininden adeno kanser gelişebilir (12). Ya da NF-1 sinir sistemi tümörlerine yatkınlık yarattığı gibi primer akciğer karsinomu gelişimini de kolaylaştırabilir. Gen haritasında mutasyona uğrayan NF-1 in "17q" bölgesinde yer aldığı gösterilmiştir (5,6,7,12). Nörofiosarkomlarda 17p (17q değil) delesyon saptanmış ve bu lokasyonun aynı zamanda "p53" akciğer kanserine yatkınlık yarabilen diğer bir geni içerdiği gösterilmiştir. p53 mutasyonu ve 17p delesyonu birlikteliğinin nonsmall cell akciğer kanseri patogeneziyle ilişkisi gösterilmiştir (5-8). Shimizu NF-1 ve KHAK olguda 17p kromo-

zomunda tümör süpressör gen inaktivasyonunun "p53" gibi küçük hücreli akciğer kanseri gelişiminde rol oynayabileceği ve 17p kolunda artmış delesyonu olan NF-1'li olgularda primer akciğer karsinomu riski artabileceği öne sürülmüştür (8,12).

Olgumuzda histolojisi "epidermoid tip" akciğer kanseri saptandı. Epidermoid kanser ülkemizde en sık görülen histolojidir, akciğer epitelinden köken almaktadır ve sigarayla ilişkilidir ancak skar dokusuyla ilişkisi adeno kanser kadar net değildir (13). Hastamızda uzun süren sigara öyküsü ve ülkemizde en sık görülen akciğer kanseri histolojisi olması nedeniyle NF-1 ve akciğer kanseri ko-insidansı olabileceği, ancak olgunun 43 yaşında olduğu düşünüldüğünde genetik kolaylaştırıcı faktörlerinde kanser oluşumunda etiyojolojiye katkısı olabileceği düşünüldü.

#### KAYNAKLAR

1. Dunn HG. Neurology. In: Kelly WN, ed. Text book of international medicine. Philadelphia. Lippincott-Raven;1997: 2398-9.
2. Riccardi VM. Von Reclinghausen neurofibromatosis. N Engl J Med 1981; 305: 1617-27.
3. 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: 201-4.
4. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Donnelly EF. Thoracic manifestations of neurofibromatosis-1. AJR 1999; 173: 1631-8.
5. Shimizu E, Shinohara T, Mor N, Yokota J, Tani K, Izumi K, et al. Loss of heterozygosity on chromosome arm 17p in small cell lung carcinoma, but in neurofibromatosis in a patient with von Recklinghausen neurofibromatosis. Cancer 1993; 71: 725-8.
6. Okada E, Shozawa T. Von Reclinghausen' disease associated with malignant pheochromocytoma. Acta Pathol Jpn 1984; 65: 623-6.
7. Ito K, Yanagihara K, Okubo K, Kuwabara M. A case of lung cancer in a patient with von Recklinghausen's diseases. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1992; 30: 317-21.
8. Dikensoy Ö, Tunçözgür B, Erbağlıcı Z, Filiz A. Primary adenocarcinoma of the lung in a case of von Reclinghausen neurofibromatosis. Turkish Journal of Cancer 2002; 32(1): 32-6.
9. Gupta KB, Kumar V, Tandon S, Gill M. Primary carcinoma of the lung in von Recklinghausen neurofibromatosis. Lung India 2009; 26(4): 130-2.
10. Gök M, Börüban C, Toy H, Kanat F, Kurt E, Uzun K. Akciğer kanseri ile nörofibromatozis birlikteliği. Tıp Araştırma Dergisi 2006; 4 (1): 48-51.
11. Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Cancer Clin 1999; 49: 33-64.
12. Shimizu Y, Tsuciya S, Watabe S. Von Reclinghausen's disease with lung cancer derived from the wall of emphysematous bullae. Intern Med 1994; 33:167-71.
13. Halilçolar H, Tatar D, Ertuğrul G, Çakan M, Gayaf M, Kömürçüoğlu B. Epidemiyoloji.

Akkoçlu A, Öztürk C ed. Akciğer kanseri multidisipliner yaklaşım. (Toraks Kitapları-Sayı 1). Ankara: Bilimsel Tıp Kitapevi; 1999: 17-22.

---

**Yazışma Adresi:**

Dr. Bena KÖMÜRCÜOĞLU  
Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları  
Kliniği, İZMİR  
e-posta : bernaeren@hotmail.com

---