

NÖROFİBROMATOZİS EŞLİĞİNDE NON-SPORADİK ADRENAL KOMPOZİT FEOKROMOSİTOM (FEOKROMOSİTOM-GANGLİONÖROM BİRLİKTELİĞİ) (OLGU SUNUMU)

Dr. Zuhâl GÜCİN, Dr. Melih Özgün GEÇER, Dr. Bilgin AKSOY

ÖZET: Kompozit feokromositomlar çoğu adrenal yerleşimli olan ve baskın komponenti feokromositoma ek ikincil olarak ganglionörom, ganglionöroblastom ya da nöroblastom gibi alanlar taşıyan tümörlerdir. Sporadik ya da non-sporadik olabilirler. Nonsporadik olgular genellikle multipl endokrin neoplazi sendromları, von Hippel Lindau ya da von Recklinghausen sendromu gibi durumlarda ortaya çıkar. Olgumuz 35 yaşında erkek hastadır. Hipertansiyon ve buna bağlı ikincil ya-kınmalarla başvurmuş, klinik, laboratuvar ve radyolojik inceleme sonunda feokromositom ön tanısı ile opere edilmiştir. Patolojik incelemede klasik feokromositom alanları ile ganglionörom komponenti de saptanmış ve kompozit feokromositom tanısı almıştır. Hastada yaygın kafeola lekeleri ve biri iki yıl önce eksize edilmiş olan kutanöz nörofibromlar mevcuttur. Bu durumda olgu nonsporadik (nörofibromatozisli) kompozit bir feokromositom olarak kabul edilmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: Feokromositom, kompozit feokromositom, nörokristopati

SUMMARY: NON-SPORADIC COMPOSITE ADRENAL PHEOCHROMOCYTOMA WITH NEUROFIBROMATOSIS (PHEOCHROMOCYTOMA-GANGLIONEURO-MA) (A CASE REPORT). Composite pheochromocytomas are tumors mostly located in adrenal gland and have a secondary component such as ganglioneroma, ganglioneuroblastoma and neuroblastoma in an additionally predominant component pheochromocytoma. They may occur sporadically or non-sporadically. Non-sporadic cases appear generally in multiple endocrine neoplasia syndromes, von Hippel Lindau and von Recklinghausen syndromes. Our case is 35-year-old male. He admitted with hypertension and secondary complaints due to hypertension and operated on clinical diagnosis as pheochromocytoma respect to clinical, laboratory and radiological results. At pathological examination classical pheochromocytoma and also ganglioneuroma areas were found and diagnosed as composite pheochromocytoma. Patient had disseminated Cafe au lait spots and cutaneous neurofibromas, one of them had been excised two years ago. As a result of these situations the case is a non-sporadically occurring (with Neurofibromatosis) composite pheochromocytoma.

KEY WORDS: Pheochromocytoma, composite pheochromocytoma, neurocristopathy

GİRİŞ

Çoğu adrenal medullada bazen de adrenal dışı paragangliyalarda yerleşen kompozit tümörler nadirdir. Sıklıkları %1,5-3 arasındadır (1-5). 1985'e kadar 3 olgu bildirilmiş (3), 1998'de Japon literatüründeki dördüncü olgu yayınlanmış (6), daha sonra çeşitli formlarda tek ya da küçük gruplar şeklinde başka olgular da eklenmiştir (1,7).

Kompozit tümörler nöral krestten köken alan ancak farklı yönlerde diferansiye olan yapıların birarada bulunduğu tümörleridir. Embriyoda nöral krest hücreleri göç ve farklılaşma yoluyla adrenal medullayı, adrenal dışı paragangliyalı, otonom sinir hücrelerini, Schwann hücrelerini, melanositleri oluştururlar. Adrenal medulla yönünde farklılaşan hücrelerden feokromositom, otonom ganglionlar yönünde diferansiye olan hücrelerden ganglionörom, ganglionöroblastom, nöroblastom, Schwann hücresi yönünde diferansiye olan hücrelerden ise schwannom ve malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPNST) meydana gelir (1, 3-9).

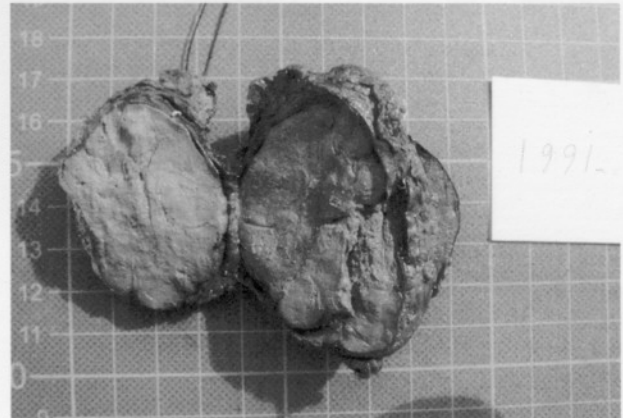
Kişide çeşitli nöronal tümörlerin varlığı nörokristopati kavramı ile açıklanmaktadır (8,10,11). Buna göre nöral krest hücrelerinin göç ve diferansiasyonu sırasında bir bozukluk ya da kesintiye uğrama çeşitli tipte neoplaziler ile sonuçlanır. Aynı mekanizma ile kranial krest mezodermine ait kraniofasial sendromlar, displastik nevus sendromu ve nörofibromatozisteki cilt ve iskelet patolojileri gelişebilir (10,12).

Klinik: Asemptomatik olgular dışında feokromositomda klinik genellikle katekolamin yüksekliğine bağlı semptomlardan oluşur. Hipertansiyon, palpasyon, baş ağrısı ve az sayıda hastada VIP sekresyonuna bağlı sulu diare, hipoka-

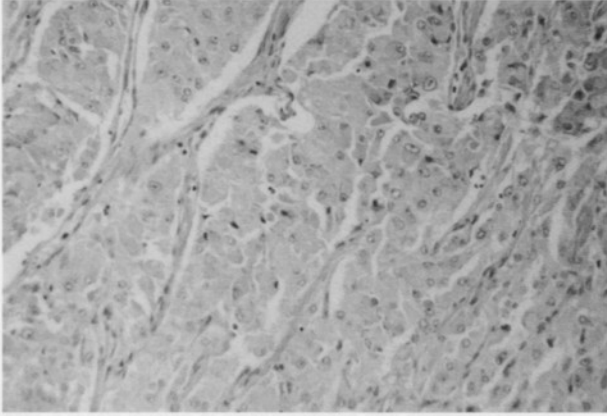
lemi gibi belirti ve bulgular olabilir (4,5,13,14). Ayrıca ekto-pik ACTH salgılamasına bağlı olarak Cushing sendromu da gelişebilir (4,5,14).

OLGU

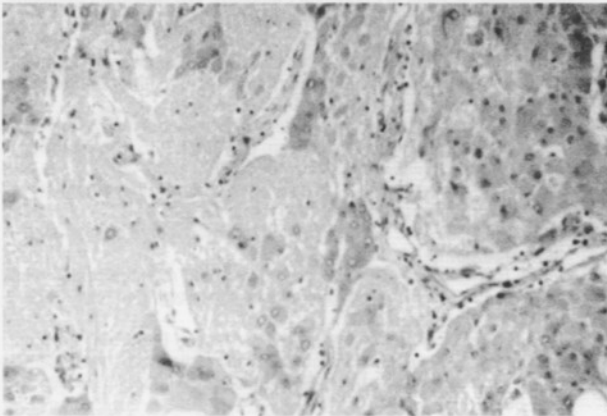
35 yaşında erkek. Baş ağrısı, halsizlik, çarpıntı yakınmalarıyla başvurmuş, fizik muayenesinde kan basıncı 170/100 mm Hg bulunmuş. Ciltte yaygın kafeola lekeleri ve biri daha önceden eksize edilen yaygın nörofibromlar, ekokardiografide asimetrik septal hipertofi ve aort halkasında genişleme tespit edilirken, serumda katekolamin ve idrarda metabolitleri yüksek, renin düzeyi normal, batin ultrasonografisinde ise sol sürrenalde 8x7x6 cm ölçülerinde kitle saptanmış. Tüm bu klinik ve laboratuvar verilere göre hasta feokromositom ön tanısı ile opere edilmiştir.



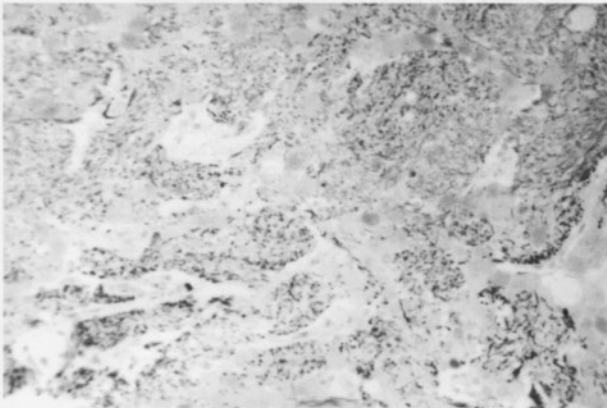
Resim 1: Tümör dokusunun kesit yüzü.



Resim 2: Klasik feokromositom alanları (HE x 200)



Resim 3: Feokromositom alanların yanında Ganglionörom komponenti (HE x 200).



Resim 4: Ganglionörom alanlarında fibriler matriks ve aralarındaki amfofil büyük hücrelerde anti-nörofilament ile (+) boyanma (Nörofilament x 200).

Patoloji laboratuvarına gönderilen materyal 7 cm çapta kapsüllü, kesit yüzü esmer sarı renkte solid yapıda kitlen idi (Resim 1).

Mikroskopik incelemede poligonal şekilli, geniş eozinofilik granüllü sitoplazmalı hücre yuvaları (Resim 2) ile bazı alanlarda nöropil benzeri fibriler bir matriks ve bu matriks içinde belirli bir organizasyon göstermeyen poligonal geniş bazofil ya da amfofil sitoplazmalı hücreler ve

ara formda daha ufak hücreler görüldü (Resim 3).

İmmunhistokimyasal incelemede yuvalanmalar yapan hücrelerde NSE ve kromogranin A boyanması, bunları çevreleyen hücrelerde ise S-100 pozitifliği saptandı (sustantaküler hücreler). Fibriler matriks GFAP ile negatif, nörofilament ile pozitif, amfofil büyük hücreler kromogranin A ile zayıf pozitif, nörofilament ile daha belirgin pozitif boyanma gösterdi (Resim 4).

Bu bulgular ışığında: NSE ve Kromogranin (+) olan S-100 (+) hücrelerle kuşatılı yuvalar oluşturan kısım feokromositom olarak değerlendirildi. Fibriler matriks içindeki büyük geniş sitoplazmalı amfofil hücreler otonom ganglion hücreleri, fibriler zemin bu hücrelerin uzantıları, arada yer alan daha ufak hücreler ise ganglion hücresine geçiş aşamasındaki hücreler olarak yorumlandı, ancak nöroblastom denecek selülarite ve rozet formasyonuna sahip olmadıkları düşünüldü. Bu ikinci komponent ganglionörom olarak tanı aldı. Sonuçta olgu feokromositom ve ganglionörom komponentleri içeren kompozit feokromositom olarak değerlendirildi. Diğer sistem taramalarında patoloji saptanmayan hasta bir yıldır takip edilmektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kompozit feokromositomlar baskın bileşen olarak feokromositom, bunun yanında da ganglionörom, ganglionöroblastom, nöroblastom, Schwannom, MPNST gibi ikinci bir bileşen içeren tümörlerdir (1,9). Ayrıca malign melanom ve nöroendokrin karsinom ile birlikteliği de bildirilmiştir (1,9).

Adrenal feokromositomlar sporadik olabildikleri gibi nonsporadik olgular da vardır. 71 olguluk seride 7 olgu (%11,5) nonsporadik bulunmuştur. Bu 7 olgunun 2'si MEN 2a, 1'i Nörofibromatozisli olup aileseldir. Diğerlerinden birinde Maffucci sendromu, diğer bir olguda Carney triadı, ikisinde de metakron gelişen malign melanom söz konusudur. Ayrıca serideki diğer bazı olgularda sıradışı özellikler saptanmıştır. Bunlar sekiz olguda adrenal kortikal hiperplazi, üç olguda tümör hücrelerinde vakuoler dejenerasyon, bir olguda kompozit tümör, bir olguda kalkosferitler, iki olguda melanin pigmentasyonu ve dört olguda insüler büyüme paterni şeklinde tanımlanmıştır (2). Feokromositomlar %10 oranda familiyaldir (4). Familiyal olgular MEN IIa ve IIb ile %30-50 oranda, von Hippel-Lindau hastalığı ile %10-20, von Recklinghausen (Nörofibromatozis tip 1) ile %1-5 oranında birlikte görülür (4).

Kompozit feokromositomlar da MEN sendromları ve fakomatozlarla (en sık da nörofibromatozis ile) birlikte olabilmektedir (3,4,12). Bazı yayınlar hipertansiyon ile birlikte gelen hastalarda von Recklinghausen birlikteliğinin sık olduğunu bildirmektedir. VIP (vasoaktif intestinal polipeptid) yüksekliği sulu diare ve hipokalemi nedeni olabilir. VIP genellikle ganglionörom komponentine ait bir üründür (13,15).

Birçok tümörde ortak bir orijinden farklılaşan değişik yapılar görülebilir. Kompozit tümör de nöral krestten gelişen değişik dokular yönünde farklılaşan bileşenler içermektedir (1, 3-8, 14-16). Olgumuzda da adrenal tümör kitlesi içinde klasik feokromositom alanları ve ganglionörom alanları mevcuttur.

Ayrıca ilk defa 1974'te Bolande tarafından nörokristopati kavramıyla açıklanan ve nöral krestten gelişen doku ve

organların tümörlerinin senkron veya asenkron olarak bir arada bulunması durumu da olgumuzda söz konusudur. MEN sendromları ile von Hippel-Lindau ve von Recklinghausen sendromları (NF1) bunun en iyi bilinen örnekleridir (15). MEN'lerde tiroid, paratiroid, pankreas, adrenal tümörleri, von Recklinghausen sendromunda selim ya da habis periferik sinir kılıfı tümörleri, feokromositomlar, astrositom, ependimom, meningiomlar ile gastrointestinal otonom nöron tümörleri, von Hippel-Lindau sendromunda ise feokromositom, endokrin pankreas tümörleri ile renal hücreli karinom ve hemanjiomlar görülebilmektedir (4,10,15). Nörofibromatozisler farklı genetik geçişli, farklı klinik ve prognostik özelliklere sahip bir grup bozukluktur. Günümüzde farklı 7 tipten söz edilmektedir. En çok bilinen von Recklinghausen hastalığı da denen tip 1'dir. Nörofibromatozis 2 olarak tanımlanan grupta ise Schwann hücresi ve meningositlere ait tümörler gelişir. Benzer şekilde familial malign melanom, displastik nevüs sendromları ile Hirschprung hastalığı ve giderek artan benzer bazı durumlar da nörokristopati ile açıklanmaktadır (11,12, 17- 20) .

Genetik çalışmalarla MEN'de 11. kromozom ekzon 10-11 de lokalize ret protoonkogen mutasyonu saptanırken, nörofibromatoziste 17. kromozomda NF1 geni ile 22. kromozomda NF2 geni, von Hippel-Lindau'da 3. kromozomda lokalize mutant VHL geni, bazı familial malign melanom/displastik nevüs sendromlarında p16 geni bulunmuştur (14,11,18,19).

NF1 geni GTTaz aktive edici bir proteini kodlayarak ras-onkogenin p-21 üzerindeki aktivitesini kontrol etmekte ve böylece birçok dokuda hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunda etkili olmaktadır (3,9,11). Kromozom 3p de lokalize mutant VHL geni ise cmyc, nmyc, cfos onkogenlerini regüle etmektedir (3,9). Burada da birçok regülasyon mekanizması etkilenmekte, böylece değişik doku-larda tümoral oluşumlara yol açabilecek proliferasyon-diferansiasyon bozulmaları meydana gelmektedir.

Sonuç olarak, sunduğumuz olgu nörofibromatozisin eşlik etmesi nedeniyle non-sporadiktir. Hipertansiyon ve buna bağlı baş ağrısı, çarpıntı şeklinde sekonder belirtiler ile kardiyak septal hipertrofi, mitral yetmezlik gibi komplikasyonları olan semptomatik bir olgudur. Klasik feokromositom alanları ile ganglionörom alanları taşımaktadır. Bu nedenle kompozit bir tümördür. Hem kompozit hem non sporadik oluşu nedeniyle daha da ender bir olgu haline gelmektedir.

KAYNAKLAR

1. Juarez D, Brown R.W, Ostrowski M, Reordan M.J, Lechago. J. Pheochromocytoma associated with neuroendocrin carcinoma: A new type of composite pheochromocytoma. Arch Pathol Lab Med 1999; 123: 1274-1279.
2. Lamovec J, Frkovic-Grazio S, Bracho M. Non-sporadic cases and unusual morphological features in pheochromocytoma and paraganglioma. Arch Pathol Lab Med.1998; 122:63-68.
3. Guiu X.M, Gairastazu M.T. Composite pheochromocytoma-ganglioneuroma in a patient with multipl endocrine neoplasia Type IIA. Histopathology 1998; 32: 281-2.
4. Lack Ernest E. Tumors of the Adrenal Gland and Extraadrenal Paraganglia. In: Atlas of Tumor Pathology, 3rd series, Washington D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1997: 223-259.
5. Bloodworth's Endocrine Pathology. 3 rd edition. Ed.: Juan Lechago, Victor E.Gould. Williams and Wilkins. Baltimore, Philadelphia, London, Paris, 1997: 423-455.
6. Umemoto Y, Ho T, Tsugaya M, Sakakura T, Sasaki S. Composite pheochromocytoma with ganglioneuroma in adrenal gland: A case report. Hinyokika Kyo 1998; 44(8): 575-7.
7. Wenig Bruce W, Heffess Clara S, Adair Carol F. Neoplasm of the adrenal gland. in: Atlas of Endocrine Pathology. WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. 1997: 313 - 327.
8. Min K.W, Clemens A, Bell J, Dick H. Malignant peripheral nerve sheath tumor and pheochromocytoma : A composite tumor of the adrenal. Arch Pathol Lab Med 1988; 112: 266-270.
9. DeLellis Ronald A, Dayal Yogeshwar : Neuroendocrine System. in: Histology for Pathologist. 2nd edition. Ed: Stephen S. Sternberg. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, 1997: 1133-1151.
10. Bolande RP. Neurocristopathy: its growth and development in 20 years. Pediatr Pathol Lab Med 1997; 17(1): 1-25.
11. Nakamura T. Genetic markers and animal model of neurocristopathy. Histol Histopathol 1995; 10(3): 747-59.
12. Cohen BH, Rohtner AD: Incidence, types, and management of cancer in paatient with neurofibromatosis. Oncology (Hunting)1989; 3 (9): 23-70.
13. Nigawara K, Suzuki T, Tazawa H. et al. A Case of Recurrent malignant pheochromocytoma complicated by watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria syndrome. J Clin Endocrinol and Metabol 1987; 65 (5): 1053-56.
14. Dellelis Ronald A. The Adrenal Glands. in: Diagnostic Surgical Pathology. Ed: Sternberg S.S. Lippincott - Raven, Philadelphia, Baltimore, New York, London; 1997: 589-623.
15. Kragel P.J, Johnston C.A. Pheochromocytoma-ganglioneuroma of the adrenal. Arch Pathol Lab Med 1985; 109: 470-2.
16. Tischler A.S. Divergent differentiation in neuroendocrine tumors of the adrenal gland. Semin Diagn Pathol 2000; 17(2): 120-6.
17. Amiel J, Lyonnet S. Hirschprung disease, associated syndromes, and genetics: a review. J Med Genet 2001; 38(11): 729-39.
18. Badiu C, Sefananche F. Neurofibromatosis. Nosological considerations. Rev Med Chir Soc Med Nat Lab 2000; 104(2): 39-44.
19. Nakao K, Itoh H, Takaya K. Current topics in pheochromocytoma. Biomed Pharmacother 2000; 54 Suppl 1: 124s-128s.
20. Roth MJ, Medeiros LJ, Kapur S, Wexler LH, Mims S, Horowitz ME, Tsokos M. Malignant schwannoma with melanocytic and neuroepithelial differentiation in an infant with congenital giant melanocytic nevus: a complex neurocristopathy. Hum Pathol 1993; 24(12): 1371-5