

MERKEZİ SINIR SİSTEMİNİN PRİMER MELANOMLARI

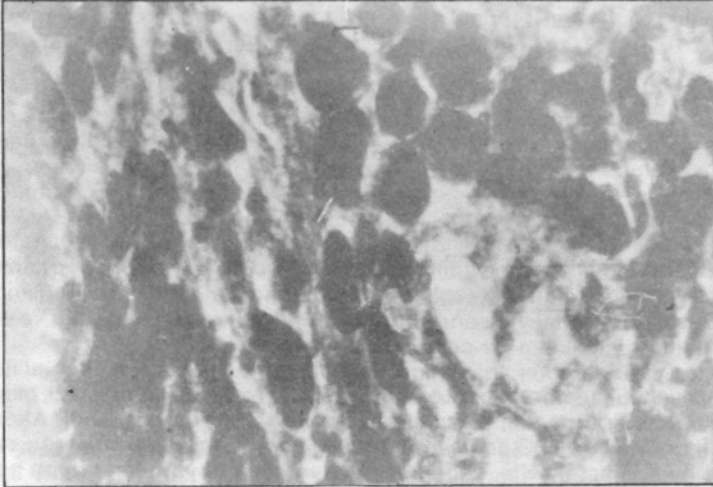
Prof. Dr. Beyhan ÖZDEN*

Merkezi sinir sisteminde oldukça nadir görülen melanomlar piamaterin melanotik elemanlarından kaynaklanırlar. Neoplastik süreç beyin ve omuriliğin yüzeysel örtüsü olan leptomeninkslerin fizyolojik ve selim hiperpigmentasyonundan habis melanomasına kadar değişik şekillerde görülür. Bugüne kadar merkezi sinir sisteminde değişik formda 300'e yakın primer melanom vakası yayınlanmıştır (14). Çok defa tek otopsi veya vaka bildirileri şeklinde olan bu yayınları gözden geçirerek toplayan çeşitli yazarlar (Omodie ve Zorini - 1924, Akelaitis - 1935, Touraine - 1949, Gibson ve ark. - 1957, Kiel ve ark. - 1961, Savitz ve ark. - 1974) sinir sisteminin bu pigmentli lezyonlarının terminolojisi, sınıflaması, embriyolojisi, teşhis kriterleri ve metastaz ihtimali konularında bir fikir birliğine varamamışlardır.

Bu yazıda, kendimize ait dört ilginç vakayı bildirerek, merkezi sinir sisteminin primer melanomları konusundaki bilgileri özetlemeye ve tartışmaya çalışacağız.

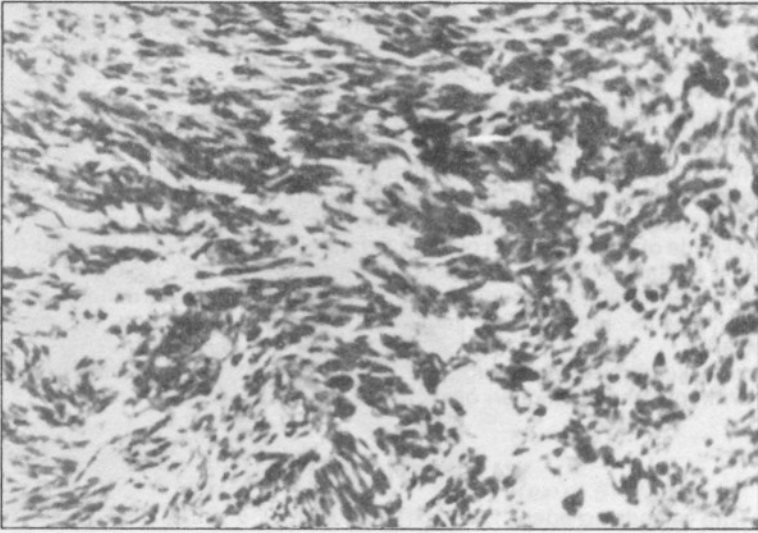
VAKA BİLDİRİLERİ

Vaka 1: 15 yaşında kız çocuk 25 Şubat 1972'de 4 ay önce başlayan ilerleyici kuadriparezi ile başvurdu. Nörolojik muayenesinde alt ekstremitelerde tam motor fonksiyon kaybı, spastik kuadriparezi, artmış kemik-veter refleksleri, bilateral Babinski ve Hoffmann belirtisi saptandı. Duyu ve sfinkter kusuru yoktu. Düz servikal vertebra grafisi normaldi. Myelografi 6. servikal vertebra düzeyinde tam blok gösterdi. C₁-C₆ arası laminektomi uygulandı. Dura mater açıldığında duranın iç ve dış yaprakları arasında 1-3 mm çapında koyu kahverengi nodüller görüldü. Dekompresyon amacı ile servikal duranın arka bölümü çıkarıldı. Piyesin patolojik incelemesi melanom olarak belirlendi (Resim 1). Retina, mukozaların ve cildin fizik muayenesinde melanotik bir lezyon saptanmadı. Hasta ameliyat sonrası 18 ay süre ile symptomsuz olarak takip edildi.



Resim 1: I. vakanın mikrofotografisi (H.E. x 600)

* İstanbul Tıp Fakültesi Nöroşirürji Kliniği, Çapa, İstanbul

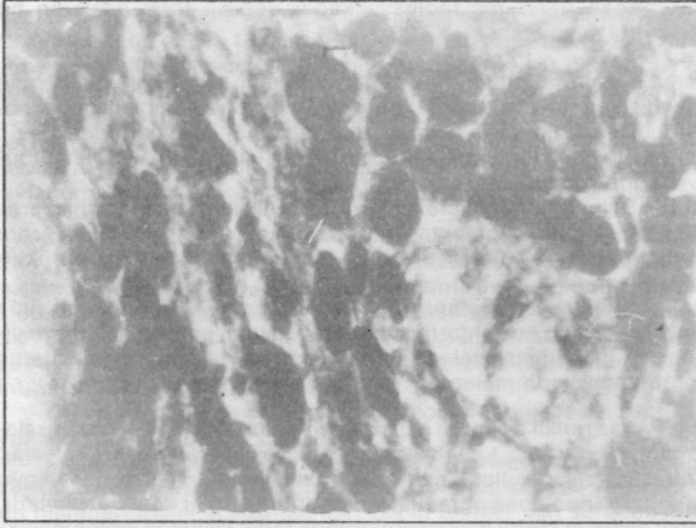


Resim 2: II. vakanın dura'dan alınan materyelin mikrofotografisi Melanotik proliferasyon ve aşırı pigmentasyon ile duranın melanozisi. (H.E. x 150)

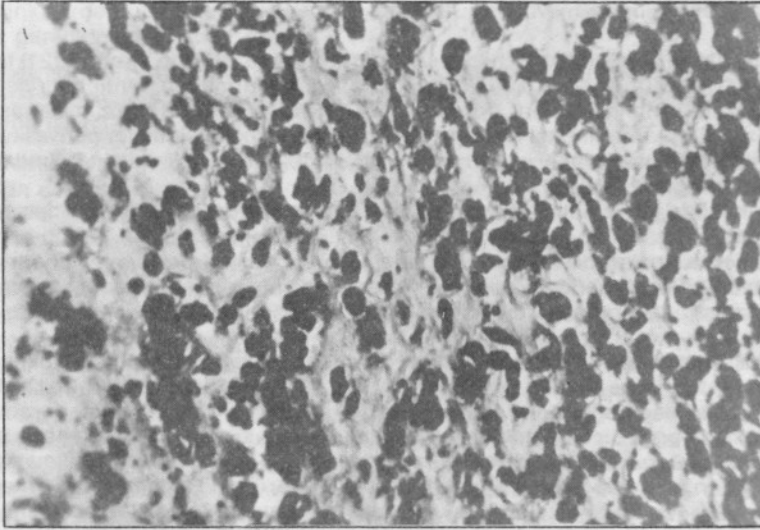
Vaka 2: 30 yaşında kadın 25 Eylül 1981'de yürüme güçlüğü ile başvurdu. Nörolojik muayenesinde spastik paraparezi, artmış kemik-veter refleksleri, bilateral Babinski belirtisi, bilateral Patella ve Achille klonusu, Th₇ dermatomuna uyan duyu kusuru saptandı. Myelografi 9. dorsal vertebra düzeyinde tam blok gösterdi. Th₇ - Th₁₀ arası tam laminektomi uygulandı. Ekstradural yerleşimli 1,5 cm çapında koyu kahverengi bir kitle görüldü ve kitle çıkarıldı. Duramaterin dış yaprağı siyah ve duramaterden alınan materyelin patolojik muayenesi melanoma olarak belirlendi (Resim 2). Fizik muayenede retina, mukoza ve ciltte melanotik bir lezyon bulunmadı. Ameliyat sonrası dönemde kemoterapi (BCNU, Dacarbazin, Prednison, Levamizol) uygulandı. Hasta 4 yıldır semptomsuz ve halen nüks belirtisi yok.

Vaka 3: 60 yaşında kadın 28 Mayıs 1985'de ilerleyici yürüme güçlüğü ile başvurdu. Nörolojik muayenesinde spastik kuadriparezi, tüm ekstremitelerde distale doğru gittikçe artan kuvvet kaybı, bilateral Babinski ve Hoffmann belirtisi, C₇ dermatomundan itibaren duyu kusuru saptandı. Düz servikal vertebra grafisi sağ C₆ - C₇ intervertebral foramende genişleme gösterdi. Bilgisayarlı tomografide C₆ - C₇ sağ intervertebral foramenden kanal içine ve paravertebral alana gelişen kitle (nörinom ?) bulundu (Şekil 1). Fizik muayenede sağ supraklavikuler bölgede kitle saptandı. Retina, mukoza ve ciltte melanotik bir lezyon yoktu. C₆ - C₇ arası laminektomi yapıldı. Ekstradural yerleşimli siyah-koyu kahverengi kitle intervertebral foramene kadar çıkarıldı. Piyenin patolojik incelemesi melanoma olarak belirlendi (Resim 3). Ameliyat sonrası dönemde kemoterapiye başlandı ve ekstrapinal kitlenin çıkarılması için ikinci bir cerrahi girişim önerildi.

Vaka 4: 54 yaşında erkek, baş ağrısı, bulantı, kusma ve bayılma nöbeti ile başvurdu. Nörolojik muayenede temporal tipte epilepsi, sol yarı bedende hemiparezi, bilateral rektus lateralis felci, bilateral papilla stazı, solda Babinski belirtisi saptandı. Akciğer ve düz kafatası grafisi normaldi. EEG sağ hemisferde ağır organizasyon bozukluğu, sintigrafi sağ temporal bölgede hiperaktivite, anjiyografi sağ temporal boya tutan lezyon gösterdi. Sağ temporal kraniotomi yapılarak sağ temporal yerleşimli ur subtotal olarak çıkarıldı. Materyelin patolojik muayenesi melanoma olarak belirlendi. Fizik muayenede önden pubis, arkadan gluteusları yaygın şekilde, yüz, kol ve bacakları lokalize tutan pigmente nevüsler saptandı. Bu nevüslerde aktif bir gelişme tesbit edilmedi. Hasta kontrol muayenelerine gelmediğinden takib edilemedi.



Şekil 1: III. vakanın bilgisayarlı servikal tomografisinde intra ve ekstrapinal yerleşimli ur.



Resim 3: IV. vakanın mikrofotografisi. (H.E. x 300)

TARTIŞMA

Çeşitli yazarlar tarafından leptomeninkslerin selim ve habis pigmentli lezyonlarına 20'ye yakın isimler verilmiş ise de, bugün için ancak bunlardan 3'ü sık olarak kullanılmaktadır.

Merkezi sinir sisteminin belirgin fakat asemptomatik pigmentasyonunun Touraine tarafından önerilen melanism, leptomeninkslerin yaygın infiltratif patolojik pigmentasyonun Bruns ve Plewes'in melanomatosis, pigmentli urların ise melanoma terimi ile isimlendirilmesi kabul edilmiştir (18).

Fizyolojik pigmentasyondan habis melanomaya kadar değişik form gösteren bu neoplastik süreç aşağıdaki gibi sınıflanabilir (5,7,13,14,18).

Fizyolojik Pigmentasyon: Melanin pigmenti ihtiva eden hücreler cildin korium (derma) tabakası dışında gözün silier cismi, koroid ve iris tabakasında, spinal ve sempatik ganglionlarda, erişkin kişilerin bulbusunun ön-yan yüzünü örten piamater'de bulunurlar. Beyin sapı, pons, beyin kaidesi ve omiriliğe kadar değişik boyutlarda uzanırlar. Çok defa otopside bulbusun ön-yan yüzünde gümüşü-gri renkte görülürler.

İlk defa 1836'da VALENTIN pigmentli hücreleri leptomeninkslerin bir elemanı olarak tanımlamış ve koyu renkli şahıslarda bu pigmentasyonun arttığını belirtmiştir. Daha sonra BAADER habis melanomların bu fizyolojik pigmentasyon bölgelerinde daha sık görüldüğüne değinmiştir.

Fizyolojik meningeal pigmentasyon melanositleri stimüle eden hormon seviyesinin yükseldiği hamilelik dönemi, Addison hastalığı, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, yaşlılık ve sirengomyeli de artar. Buna rağmen istatistikler hamile ve doğum yapmış kadınlarda ve diğer durumlarda leptomeninkslerin melanotik ularının sık olmadığını göstermiştir.

Herodofamilial Melanizm: Beyaz renkli ailelerde özellikle koyu renk gözlü ve saçlı kimselelerin baldır, yanak, göz kapağı, meme başı, koltuk altları, uyluk ve kasık kıvrımları, kalçalar, anogenital ve lomber bölgeleri melanositlerin aşırı bulunmasına bağlı olarak daha koyu renklidirler. Bu durum Mendel kanunlarına göre düzenli ve dominant bir karakter gösterir. Herodo-familial melanizmlı ailelerin çeşitli jenerasyonlarında farklı kişilerde leptomeninkslerin asemptomatik pigmentasyonu birlikte olabilir. Bu ilişki ilk defa 1948'de Van Bogaert (20) tarafından bildirilmiştir.

Leptomeningeal Melanomatozis: Bu patolojik süreç ilk defa 1859'da Virchow (21) tarafından bildirilmiştir. Bir otopsi vakasında kraniospinal aks boyunca pigmentli hücrelerin bütün leptomeninksleri infiltre ettiğini görmüş ve bu durumu primer diffüz melanosis olarak tanımlamıştır. Leptomeningeal melanomatoziste histolojik incelemeler perivasküler sahaların, kranial sinir köklerinin ve subdural aralığın pigmentli hücreler tarafından yaygın infiltrasyonunu gösterir.

Bu vakalarda klinik belirti çok defa tıkayıcı hidrocefaliye bağlı kafa içi basınç artması sendromudur (baş ağrısı, bulantı, kusma, papilla ödemi veya stazi, görme bozukluğu). Kranial sinir tutulmaları bu tabloya eşlik edebilir. Tıkayıcı hidrosefalinin nedeni pigmentli hücreler tarafından Magendi ve Luschka deliklerinin, kaide sisternalarının, serebral hemisferlerin yüzeyindeki araknoidal villilerin infiltrasyonudur.

Dural Melanomatozis: Literatürde sadece duramateri tutan melanoma oldukça nadirdir. 1907 yılından bu yana 7 vaka yayınlanmıştır (1,2,9,11,14,20). Bunların 2'si bizlere aittir (Özden, Barlas, Hacıhanefioğlu). Yayınlanan vakaların 6'sında melanom, duranın iç veya dış yaprağına yapışık bir kitle halinde olup, 3'ünün beraberinde dural melanosis izlenmekteydi. Bizim vakalarımızın birinde ise duranın iç ve dış yaprağında bir kitle olmayıp, sadece dura yaprakları arasında yaygın pigmentli nodüller görülmüş ve literatürde örneği bulunmayan bu vaka leptomeninkslerin yaygın infiltratif melanomatozisine benzediği için, bu gibi durumlarda tarafımızdan dural melanomatozis teriminin kullanılması önerilmiştir.

Nörokütane Melanozis: Bu patolojik süreç ise, ilk defa 1861'de ROKITANSKY tarafından bildirilmiştir. Kıllı ve pigmente nevüslerin genellikle duyu dermatomlarına uygun bir yerleşme eğilimleri vardır. Bu nevüslerin yerleşimi pelerin, ceket kolu, şoşet çorap, mayo ve yelek gibi bir yerleşim gösterirler. Üst servikal dermatomların büyük pigmente nevüslerle tutulduğu durumlarda leptomeningeal melanomatozis ve hidrosefali sık olarak bu tabloya eşlik eder.

Intrakranial Melanoma: Primer solid intrakranial melanoma ilk defa 1899'da bir otopsi bulgusu olarak OGLE (12) tarafından bildirilmiştir. Bu yazarın vakasında pigmentli urun yerleşimi pineal gland ve civarı idi. O tarihten bugüne kadar ancak 70'e yakın primer intrakranial melanoma vakası yayınlanmıştır. Intrakranial melanomalar serebral hemisferlerde, pons-serebellum açısında, cisterma magna ve pineal gland ve civarında sık görülür-

ler. 1957'de GIBSON ve ark. (3) literatürden topladıkları 66 merkezi sinir sistemi melanomunun ancak 18'i serebral yerleşimli idi. Bunların 10'u serebral hemisferlerde, 2'si pons serebellum açısında, 2'si sisterna magna, 4'ü pineal gland ve civarında yerleşim gösteriyordu. İntrakranial melanomalar en sık 30-40 yaş gurubunda görülürler. Klinik belirtiler çok defa urun yerleşimine bağlı fokal nörolojik belirtilerdir. Ancak pineal gland ve çevresinde yerleşen urlar aquaduktus sylvii'nin tıkanması sonucu gelişen hidrosefali nedeni ile kafa içi basınç artmasının belirti ve bulgularına sebep olurlar. İntrakranial solid melanomaların prognozu diffüz melanomatizisten daha iyidir.

Omurilik Melanomu: İlk defa 1906'da HIRSCBERG ve PICK tarafından bildirilmiştir. SAVITZ ve ark. (18) 1974'de yaptıkları literatür araştırmasında omuriliği tutan 61 primer melanom vakası toplamışlardır. Bu pigmentli urların omurilikte yerleşimi çoğunlukla intramedullerdir. Ekstrameduller, özellikle ekstradural yerleşim çok daha enderdir. Örneğin SAVITZ ve ark. (18) serisinde urların 36'sı intrameduller, 31'i intradural, 2'si ekstradural yerleşimli idi. PAPPENHEIM ve ark. (15) topladığı 31 omurilik melanomu vakasının 17'si intrameduller, 4'ü ekstrameduller idi.

Çok defa önde gelen semptomatoloji omurilik basısı sendromudur. İntrakranial lezyonlara oranla prognoz daha iyidir.

Pigmentli hücrelerin orijini bugüne kadar kesin olarak aydınlanmamıştır. Bu nedenle çeşitli yazarlar tarafından pigmentli hücreleri ve onlardan husule gelen melanotik tümörlerin histogenozisini açıklamak için çeşitli teoriler ileri sürülmüştür (8,9,11,16,17).

1- Kromatofor veya Mezodermal Teori: Melanositler, mezodermden husule gelirler, normalde leptomeninkslerde bulunurlar ve pial kan damarlarının adventisiası vasıtasıyla beyin ve omurilik parenkimine erişirler (8).

2- Ektodermal Teori: Bu teoriye göre sadece epitelial (epineural) hücreler pigment husule getirebilirler. Merkezi sinir sistemi melanomaları abberant, embriyonik ektodermal hücrelerden doğarlar (7).

3- Nörojenik Teori: Melanoma veya nevüsler ciltteki sinir uçlarından doğarlar. En son çalışmalar ise melanositlerin nöral krestlerden husule geldiğini göstermiştir. Şöyleki; nöral krest çıkarıldığı zaman cilt ve saçlar yapı olarak normal gelişmekle beraber pigment ihtiva etmemesi melanositlerin neural krestten oluştuğunu doğrular niteliktedir (16). Ektodermal teoriyi savunan yazarlar, embriyo devresinde ayrılan abberant pial hücrelerden bu urların doğduğunu ileri sürmüşlerdir. Hatta LINDBÖM (9), NARAYAN ve ark. (11) dural melanomların heterotopik dural melanositlerden husule geldiğini belirtmişlerdir. Bu yazarlar savlarında haklı olabilirler, çünkü normalde durada pigmentli hücre bulunmamaktadır. Buna karşı olan, mezodermal teoriyi savunan yazarlar ise piamaterde bulunan melanositlerin beyin, omurilik veya duramateri penetre ederek bu oluşumlara girdiğini ve dolayısı ile pigmentli urların gelişiminde rol oynadığını ileri sürmüşlerdir.

Merkezi sinir sistemi melanomalarının teşhis kriterleride tartışmalıdır. Çünkü önceden literatürde yayınlanan vakaları gözden geçiren bazı yazarlar bu vakaların bir kısmının primer olmadığı gerekçesi ile dışlamışlardır. Bu teşhis kriterlerinin farklılığı nedeni ile aynı vaka değişik yazarlar tarafından primer veya sekonder melanom olarak değerlendirilmiştir.

Yazarların bir kısmı primer melanoma tanısının konulması için göz dahil etrafılı bir otopsi incelenmesinin şart olduğunu, bir kısmı ise daha ılımlı davranarak merkezi sinir sistemi dışında melanotik bir lezyonun olmamasının yeterli olduğunu belirtmektedir (3,4,10,21).

Primer melanomaların merkezi sinir sistemi dışına metastaz olasılığı çoğu yazar tarafından kabul edilmemektedir. Beyinin lenfatiklerinin yokluğu melanotik tümörlerde venöz invazyonun mutad olmayışı nedeni ile metastaz olasılığı kabul edilmemektedir. Bunun yanı sıra visserlerde bir pigmentli lezyonun varlığı primer odağın merkezi sinir sistemi dışında olduğu lehindedir. Ancak meninkslerin pigmentli tümörlerinde kraniospinal aks boyunca yayılım olabilir.

Primer melanomalar genellikle iki yaş gurubunda daha sık görülür. Bunlar 1.ci ve 4.cü dekatlardır. GIBSON ve arks. (3) literatürden topladığı 66 vakanın en genci 11 aylık, en yaşlısı ise 84 yaşında idi. Kadın erkek oranında belirgin bir fark yoktur. 77 vakalık bir seride

hastaların 42'si erkek, 35'i kadındır. Buna rağmen GIBSON ve ark. (3) ilk 10 yaş gurubundaki kız çocuklarda bu patolojinin daha sık olduğuna değinmiştir.

Klinik belirtiler, diğer kafa içi yer kaplıyan lezyonlara benzerdir. Kafa içi melanomalara otopsi veya cerrahî girişimden önce belirleyecek özel belirti ve bulgular yoktur. Keza omurilik melanomalarında diğer urlarda olduğu gibi omurilik basısı sendromu ile kendileri belli ederler.

Primer melanomalarda teşhis ölümden ve cerrahî girişimden önce mümkün değildir. Çok defa konulan ön tanı beyin uru, omurilik uru, ensefalit, myelit meninjit, tüberküloz veya artero sklerozdur. Melanomaları, klinik incelemelerde merkezi sinir sisteminin diğer urlarından ayırmak güçtür. Nadir olarak beyin omurilik sıvısı taniya yardımcı olabilir. Bazı defa lomber ponksiyon ile alınan BOS serbest olarak ihtiva ettiği melanin pigmenti nedeni ile maden kömürü rengindedir. Sedimentte melanin hücreleri görülür. Ayırıcı tanıda genellikle şu 3 ihtimali gözönünde bulundurmak gerekir (pigmentli meningioma, hematoma ve metastatik melanoma).

Pigmentli meningiomada uniform hücre yapısı; hücre çekirdeklerinde anomalinin bulunmayışı melanomalarda görülmeyen bir bulgudur. Cerrahî girişimlerde koyu renkli yumuşak bir kitle görüldüğünde hematoma sık konulan bir teşhistir. Histolojide pigmantasyonun görülmesi melanom tanısı koydurucu niteliktedir.

Merkezi sinir sisteminde pigmentli bir tümör daha sık olarak metastatik melanomadır. Bu gibi durumlarda bütün vücut sathı, görünen mukozalar, anal bölge ve gözün araştırılmasını gerektirir.

Ciltte pigmentli lezyonu olan vakaların % 10-50'sinde beyine veya omuriliğe metastaz olabileceği belirtilmiştir.

Prognoz: Merkezi sinir sistemi melanomalarının mutatt seyri pek iyi değildir. Leptomeninkslerden başlayan infiltrasyon sinir kökleri ve komşu nöral parenkime yayılma eğilimi gösterir. Hatta bütün subaraknoid aralık boyunca yayılarak tümöral infiltrasyonla menenjit oluşmasına sebep olabilirler. Hayatı önemi haiz yapıların erken dönemde tutulması nadir görülür. Literatürde bildirilen vakalarda yaşam süresi 6 hafta ile 3 yıl arasında değişmektedir, ortalama süresi 7-8 ayı geçmez.

Leptomeningeal melanomatozisli vakaların prognozu intrakranial veya intramedüller melanomaya oranla daha kötüdür. Spinal melanomaların prognozu oldukça iyidir. Özellikle dural melanomalarda yaşam süresi yüksektir.

Primer melanomaların tedavisi bugün için pek başarılı değildir. Radioterapi pek az etkili veya tamamen etkisizdir. Ekstirpasyonu mümkün olan vakalarda lezyon çıkarılması yaşam süresini uzatabilir.

Bugün için cerrahî girişimden sonra yegâne geçerli silah kemoterapidir.

KAYNAKLAR:

1. Boit H: Ein Fall ve Chromatophoroma durae matris spinalis: Beitrag zur Kenntnis des Chromatophoroma piale. Frank Z Pathol 1:248-267,(1907).
2. Esser P: Über eine seltene Rückenmarkshautgeschwulst (Chromotophorom). Dtsch Nervenheilk 32: 118-123,(1907).
3. Gibson JB, Burrows D, Weir WP: Primary melanoma of the meninges. J Pathol Bacteriol 74:419-438,(1957).
4. Hayward RD: Malignant melanoma and the central nervous system: A guide for classification based on the clinical findings. J Neurol Neurosurg Psychiatry 39:526-530,(1976).
5. Hirano A, Carton CA: Primary malignant melanoma of the spinal cord. J Neurosurg 17:935-944,(1960).
6. Kawashima K: Über ein Sarkom der Dura mater spinalis und dessen Dissemination in Meningealraum mit diffuser Pigmentation der Leptomeningen. Virchows Arch (Pathol Anat) 201:297-311,(1910).
7. Kiel FW, Starr LB, Hansen JL: Primary melanoma of the spinal cord. J Neurosurg 18:616-629,(1961).
8. Lemire RJ, Loeser JD, Leech RW, Alvord EC Jr: Normal and abnormal Development of the Human Nervous System. Hagerstown MD, Harper and Row, p 287, (1975).
9. Lindbom O: Ett fall af Chromatophoroma durae matris spinalis. Hygiea (Stockh) 74:197-217, (1911).
10. Lubarsch O: Zur vergleichenden Pathologie der melanotischen Geschwülste. Med Klin 16:195-199, (1920).
11. Narayan RK, Rosner MJ, Povlishock JT, Girevendulis A, Becker DP: Primary dural melanoma: A clinical

and morphological study. *Neurosurgery* 9: 710-717, (1981).

12. Ogle C: Sarcoma of pineal body, with diffused melanotic sarcoma of the surface of cerebrum. *Trans Pathol Soc London* 1:4-6, (1899).

13. Omodei-Zorini A: Zur Kenntnis der primären Melanocyctoblastome der Pia mater. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 250:566-578, (1924).

14. Özden B, Barlas O, Hacıhanefioğlu U: Primary dural melanomas: Report two cases and review of the literature. *Neurosurgery* 15:104-107, (1984).

15. Pappenheim E, Bhattacharji SK: Primary melanoma of the central nervous system. *Arch Neurol* 7:101-113, (1962).

16. Rawles ME: Origin of melanophores and their role in development of color patterns in vertebrates. *Physiol Rev* 28:383-408, (1948).

17. Roca de Vinals R, Elizalde-Armendariz C, Coma-Fabrés A: Tumores melanicos del sistema nerviosa central: A proposito de tres casos clinicos. *Med Clin Barcelona* 22:304-311, (1954).

18. Savitz MH, Anderson PJ: Primary melanoma of the leptomeninges: A review. *Mt Sinai J Med NY* 41:791, (1974).

19. Touraine A: Les melanoses neuro-cutanées. *Ann Dermatol Syphiligr* 9:489-524, (1949).

20. Van Bogaert L, Verbrugge J: Sur un meningoblastome rachidien à inclusion mélaniques. *J Belge Neurol Psychiatrie* 33:813-817, (1933).

21. Virchow R: Pigment und diffuse Melanose der Aracnoides. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 16:180-182, (1859).

22. Winkelmann NW, Gotten N, Silverstein A: Primary melanoblastosis of the meninges. *Arch Neurol Psychiatry* 35:919-920, (1936).