

# *İnfantlarda Gelişme Bozuklukları ve Nöroblas- toma İn Situ\**

Dr. N. Göksu (Doğruel)\*\* / Dr. N. Kural\*\* / Dr. M. Çağlar\*\*\*

Nöroblastoma in situ, nöroblastomanın histogenezisinde erken safha-  
yı temsil eden ve tesadüfi olarak bulunan bir adrenal tümördür. Bu  
tümörler hücre yapısı bakımından tipik olarak malign nöroblastomaya  
benzerlerse de mikroskopik hacimda olmaları ve gösterilebilen metas-  
tazlarının bulunmayışı gibi bazı ayırt edici özellikleri vardır.<sup>1,4</sup> Şimdiye  
kadar infantlarda konjenital gelişme bozukluklarıyla birlikte nöroblas-  
toma literatürde az sayıda bildirilmiştir. Biz de bu yazımızda konjenital  
anomalilerle birlikte postmortem muayenede tesadüfi olarak bulduđu-  
muz nöroblastoma in situ gösteren 3 yenidoğan bebeđi takdim ederek  
literatürdeki vakalarla karşılaştırmak, çeşitli etiyolojik nedenlerini tartış-  
mak istiyoruz.

## *Vakaların Sunulması*

**Vaka 1:** B. A. (Protokol No: 584107) 3 günlük erkek çocuğu  
makadının kapalı oluşu şikâyeti ile 9.1.1975 yılında Hacettepe Çocuk  
Hastanesine yatırıldı. Ailenin 4. çocuğu olup normal bir hamileliği  
takiben spontan zamanında doğmuştu. Anne 25 yaşında, baba 27 yaşında  
olup hastalıkları yoktu. Aralarında akrabalık tarif edilmiyordu. 1. çocuk-  
ları 6 yaşında kız, 2. çocukları 4 yaşında erkek sağ ve hastalıkları yoktu.  
3. çocuk ise 20 günlükken bilinmeyen nedenle ölmüştü.

Fizik muayenesinde genel durumu iyi değildi. Ateş: 36°C, nabız: 170  
dak., solunum: 52/dak., ağırlık: 2500 gr., boy: 44 cm., solunum sıkıntısı  
mevcuttu. Kalpte 4. interkostal aralıkta 1/6° sistolik suflı duyuluyordu.  
Diğer sistem bulguları normaldi.

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Bölümü Çalışması.

\*\* Aynı Fakülte Pediatri Öğretim Görevlisi.

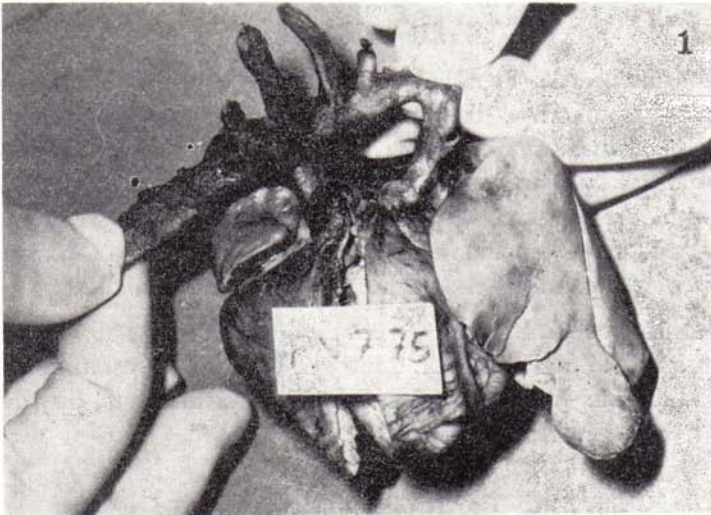
\*\*\* Aynı Fakülte Pediatri Öğretim Üyesi ve Patolog.

Laboratuvar Muayenesi: Hb: % 23.42 gr./dl., BK: 14200/mm<sup>3</sup>. CO<sub>2</sub>: 16.31 mEq/lit., Na: 137 mEq/lit., K: 5.4 mEq/lit., Cl: 100 mEq/lit. bulundu.

Klinikte 3 gün kalan hasta solunum bozukluğu ve siyanozu nedeniyle 2. gün ameliyata alınabildi. Kolostomi yapıldı. Ancak ameliyattan sonra siyanozu arttı. Solunumu daha çok bozuldu. 3. gün yapılan müdahalelere cevap vermiyerek hasta kaybedildi.

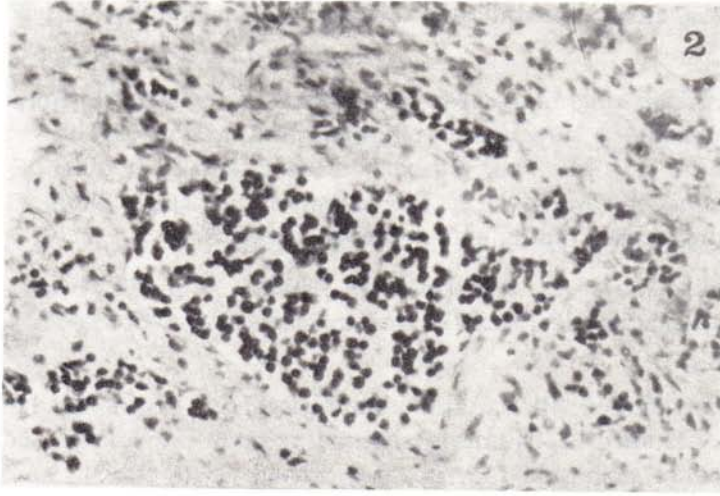
Postmortem muayenesinde patolojik makroskobik bulgular şunlardır. Anal atrezi, (kör ucun dimpl'a olan uzaklığı 2 cm.) Fallot Tetralojisi ve aortanın dekstrapozisyonu saptanan konjenital kalp hastalığı (Şekil 1), pulmoner izomerizim, (akciğerin bilateral simetrik 2 şer loplolu oluşu) sağ akciğerin üst lobuna ait bronşun trakeadan ayrılışı, bilateral kistik böbrek, (sağ böbrekte; ekstrarenal pelvis, sağ megaloureter ve inkomplet multipl valvler) ince barsakta 1.5 x 1 cm boyutlarında Meckel divertikülü bulundu. Ayrıca sağ adrenalde medüllada 0.2 cm çapında nodüler oluşum vardı.

Histopatolojik muayenede bu makroskobik bulguların dışında böbreklerin kistik displastik Potter tip III'e uyduğu, karaciğerin safra kanalı proliferasyonu ile birlikte fibröz doku artımı sebebi ile kistik görünüm aldığı, sağ adrenal medüllada nodüler oluşumun embriyonik nöroblast adacıkları olduğu saptandı. (Şekil 2)



Şekil 1

Bu resimde aortanın dekstrapozisyonu görülmektedir



Şekil 2

Adrenal medullasında nöroblastların meydana getirdiği nöroblastoma in situ görülmektedir. H+E X 250

**Vaka 2:** A. Ö. (Protokol No: 247012) 4 aylık erkek çocuğu 20 gündür beri su gibi yeşil ishal ve 3 gündür kusma şikayeti ile 9.7.1973 yılında Hacettepe Çocuk Hastanesine yatırıldı. Ailenin 5. çocuğu olup normal bir hamileliği takiben spontan zamanında doğmuştu. Anne 35 yaşında, baba 38 yaşında olup hastalıkları yoktu. Anne ve baba kardeş çocuklarıydı. Birincisi kız diğer 3 erkek kardeşi sağlam ve hastalıkları yoktu.

Fizik muayenesinde genel durumu iyi değildi. Ateş: 35.5°C, nabız: 84/dak., solunum: 20/dak., ağırlık: 3100 gr, boy: 57 cm, turgor azalmıştı. Fontanel 2x3 cm ve çöküktü. Gözler çöküktü. Ağız kuruydu. Diğer sistem bulguları normaldi.

Laboratuvar muayenesinde: Hb: % 10 gr./dl., BK: 13.200/mm.<sup>3</sup>, periferik yaymasında trombositler 4-5 li kümeli, alyuvarlar hipokrom, normositer olup parçalılar hakimdi. Na: 120 mEq/lt., K:1.9 mEq/lt., Cl: 92.5 mEq/lt. bulundu. Gaita kültüründe E. Coli agg. (-), boğaz kültüründe kandida üredi.

Klinikte 5 gün kalan hastaya elektrolit defisit tedavisi uygulandı. 150 mg/kg. ampisiline başlandı. Ancak ishalinde hiçbir düzelme kaydedilmedi. Kusması olmadığı için ağızdan başlandı. Dehidratasyonu azaldı. 5. gün beslenmeden 30 dakika sonra aniden respiratuar ve kardiak arrest oldu. Yapılan müdahalelere cevap vermiyerek hasta kaybedildi.

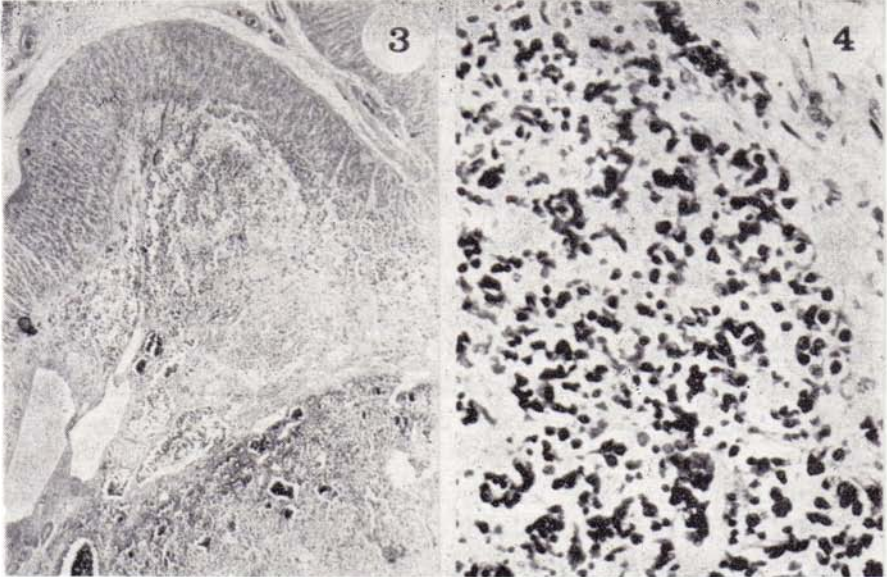
Postmortem muayenesinde patolojik makroskobik bulgular şunlardır. 4. dereceden malnütrisyon, 9.5x7x0.5 cm boyutlarında solda fronto-pariyetal bölgede subdural apse, solda fronto-pariyetal kemikte üst üste

binme, sağ adrenal medullasında 0.3 cm. çapında nodüler oluşum saptandı.

Histopatolojik muayenede bu makroskopik bulguların yanında malnütrisyonu ikincil karaciğerde yağlanma, timusta involusyon, yerel bronkopnömoni görüldü. Sağ adrenal medullasındaki nodüler lezyonun mikroskopik muayanesinde ise nöroblastoma in situ olduğu ve nadir rozet formlarının bulunduğu saptandı. (Şekil 3-4)

**Vaka 3:** (D. B. Protokol No: 593299) 3 günlük erkek çocuğu morarma şikayeti ile 13.2.1975 tarihinde Hacettepe Çocuk Hastanesine yatırıldı.

Hikayesinden 40 haftalık komplikasyonsuz geçen bir hamileliği takiben hastanede 2800 gm. ağırlığında spontan baş gelişile doğduğu, morluğunun doğumda mevcut olup gittikçe arttığı, bir gün devamlı oksijen almasına rağmen morluğunun açılmadığı öğrenildi. Ailenin ilk çocuğu, anne 23 yaşında, baba 35 yaşında sağlam, aralarında akrabalık yok. Ailevi hastalık tarif edilmiyor. Hastaneye müracaatındaki fizik muayenesinde genel durum iyi değil. Ateş: 36.5°C, nabız: 144/dak.,



Şekil 3

Bu resim adrenal medullasında nöroblastların meydana getirdiği nodüler yapıyı göstermektedir. H+E X 25

Şekil 4

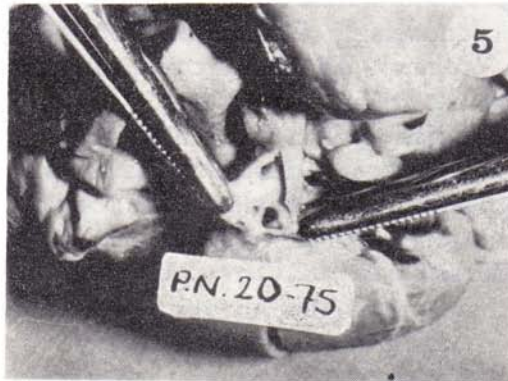
Şekil 3 deki nodüler yapının orta büyütmadaki görünümü temsil edilmektedir. H+E X 250

solunum: 44/dak., baş çevresi: 33 cm, göğüs çevresi: 33 cm, boy: 46 cm, ağırlık: 2100 gr, periferik ve perioral siyanozu vardı. Solunum sıkıntılı, interkostal retraksiyonları mevcut, burun kanatları solunuma iştirak ediyordu. Ön fontanel 1.5x1.5 cm açık normal bombelikte, prekordiumda sol 3. interkostal aralıkta en iyi duyulan 3/6° den pansistolik üfürüm ve sistolik thril alınıyordu. Karaciğer kosta kenarında 3 cm palpe ediliyordu.

Laboratuvar Muayenesinde: İdrar tetkiki normaldi. Hb: 20.32 gr/dl., beyaz küreleri 8200/mm<sup>3</sup>, periferik yaymada % 4 genç, % 40 parçalı, % 1 monosit, % 55 lenfosit, trombositleri bol. Alyuvarları normokrom, normositerdi. E.K.G de sağ aks deviasyonu, sağda daha fazla olmak üzere biatrial dilatasyon, sağ prekordial derivasyonlarda derin Q dalgaları, V4-V5'e kadar QR paterni sonra R hakimiyeti ST ve T değişiklikleri mevcuttu. Teledede kalp global olarak büyüktü.

Klinikte hasta küvöze konuldu. 65 cc/kg serum fizyolojik (1/5) takıldı. Penicillin kristalize 100.000 Ü/kg., I.M. kanamisin 10 mg/kg. başlandı. Digoxin ile 0.05 mg/kg dan digitalize edildi. Direkt oksijen verildi. Siyanozu hafif azaldı. Rengi pembeleşti. Solunumu düzeldi. Hasta kardiak kateterizasyona alındı. Kateter esnasında devamlı oksijen verildi. Kateterden genel durumu çok kötü olarak gelen hastanın solunumu ve nabızı giderek yavaşladı. Yapılan resussitasyona cevap vermiyerek exitus oldu.

Hastaya tam bir postmortem muayene uygulandı. Muayene sonucu saptanan patolojik bulgular şunlardır. Siyanotik kongenital kalp hastalığı. (Ebstein anomalisi, septal ve posterior yaprak, atrial septal defekt septum sekundum) sağ atrial dilatasyon, komplet pulmoner valvuler ostiyum atrezisi ve hipoplastik pulmoner arter (Şekil 5), açık ductus arteriozus, adrenalde tek taraflı nöroblastoma in situ bulundu. Diğer



Şekil 5

Pulmoner ostium atrezisi ve hipoplastik pulmoner arter görülmektedir.

patolojik bulgular da şöyle: Langerhans adacığı hiperplazisi, amnion mayii aspirasyonu, simetrik akciğer (2 şer loblu), aksesuar dalak (hilusta 0.4 cm çapında 1 adet).

### *Tartışma*

Literatürde gelişme anomalileriyle birlikte rastlanan nöroblastoma in situ oldukça seyrekdir. 1940 yılında Wells yaptığı çalışmada konjenital malign neoplazmaları gözden geçirerek otopside insidental olarak bulunan 3 nöroblastoma in situ bildirmiştir.<sup>7</sup> Congenital anomaliler 3 infantın 2 sinde vardı. 1963 de Beckwith ve Perrin 13 nöroblastoma in situ bildirdiler. 13 vakanın 9 unda şiddetli gelişme anomalileri vardı.<sup>1</sup> O zamandan beri sadece bir kaç vaka bildirilmiştir. Chatten ve Voorhess'in bildirdikleri 4 nöroblastomalı kardeşten ikisinde congenital anomaliler vardı. Bu kardeşlerden birindeki adrenal lezyonu otopside saptanan nöroblastoma in situ şeklinde idi.<sup>2</sup> Guin ve arkadaşlarının 1968 senesindeki çalışmalarında 11 vakalık serilerinde konjenital anomalilerle birlikte nöroblastoma insitu tesbit edilmiştir.<sup>3</sup>

Bizim yaptığımız çalışmalarımızda 3 vakamız da başka nedenlerle kaybedilmiş ve postmortem muayene esnasında tesadüfi olarak nöroblastoma in situ bulunmuştur. Birinci vakamız hastaneye makadının kapalı oluşu şikayeti ile yatırılmış kolostomiden sonra genel durumu düzelmemiş ve kaybedilmiş, postmortem muayenede ayrıca Fallot tetralojisi ve adrenalde nöroblastoma in situ tesbit edilmiştir.

İkinci vakamız ise durdurulamıyan ishal nedeniyle yatırılmış; yapılan sıvı, elektrolit ve antibiyotik tedavisine rağmen hasta kurtarılamamıştır. Postmortem muayenede gros olarak sağ adrenal medullasında 0.3 cm çapında bir nodül bulunmuş, mikroskopik muayenede ise nöroblastoma in situ tanımlanmıştır. Bu vakamızın bir özelliği de durdurulamıyan ishalinin oluşudur. Durdurulamıyan ishaller ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma ve nöroblastomanın % 8 nisbetinde görülen komplikasyondur. Diare sıklıkla çok miktarda, ağır elektrolit kaybı alınan tedbirlere rağmen devam eden ağır bir şekildedir. Tümörün çıkarılmasıyla diare birden kesilebilir. Tümör tarafından salgılanan katekolaminlerin bu diareye sebep olduğu ileri sürülmektedir. Nöral krest orijinli tümörlerin durdurulamıyan ishallerine sebep olduğu bildirilmiştir.<sup>5</sup> Klinikte katekolaminler tayin edilseydi; yüksek bulunabileceğini düşünüyoruz. Burada bir bulgu olarak kaydetmek istiyoruz.

Üçüncü vakamız da konjenital kalp hastalığına eşlik eden bir nöroblastoma in situ vakasıdır.

Erken çocukluk devrinde neoplazma eşlik eden bir veya daha fazla konjenital anomali görülen durumlarda, konjenital anomalinin meydana gelmesinde rolü olan etkenin, tümörün gelişmesinde de rol alabileceği fikrini telkin etmektedir. Fakat ispat edilmiş değildir. Nöroblastoma ile birlikte görülen konjenital anomaliler çeşitli organları tutmaktadır.<sup>6,8</sup> Özel bir şekli yoktur. Kardiovasküler anomalilerle nöroblastoma arasındaki ilişkinin sebepleri bilinmemektedir. Tümör metabolitlerinin ductus arteriosusun açık kalmasına pulmoner hipertansiyona sebep olduğu ileri sürülmekle beraber bunun zıddı kardiovasküler bozukluğa bağlı anoksik uyarımın sempatik sisteme tesirle tümör gelişmesinde etkili olduğu da iddia edilmiştir.<sup>2</sup> Nöroblastoma in situ hastalarının ölüm sebebi birlikte bulunan diğer kongenital anomalilerdir.

### Özet

Postmortem muayenede adrenalde rastlantı sonucu bulunan konjenital anomalilerle birlikte görülen 3 nöroblastoma in situ bebekte takdim edildi. Birinci bebekte nöroblastoma in situ ile konjenital kalb hastalığı, kistik displastik böbrek, ikinci bebekte durdurulamayan ishale birlikte nöroblastoma in situ, üçüncü bebekte de konjenital kalb hastalığı ile birlikte nöroblastoma in situ saptandı. Gelişme bozuklukları ile nöroblastoma in situ arasındaki ilişki tartışıldı ve literatür gözden geçirildi.

### Summary

Three infants who have in situ neuroblastomas in adrenal glands associated with congenital anomalies were presented. First case had in situ neuroblastomas associated with congenital heart disease and cystic dysplastic kidneys. Second case had intractable diarrhea. Congenital heart disease associated with in situ neuroblastoma was noted in the third case. Relation of in situ neuroblastoma to congenital anomalies were discussed and the literature were reviewed.

### KAYNAKLAR

1. Beckwith, J. B., and Perrin, E. V.: Insitu neuroblastomas A contribution to the natural history of neural crest tumours. Am. J. Pathol., **43**: 1089-99, 1963.
2. Chatten, J., and Voorhess, M. L.: Familial neuroblastoma, New Engl. J. Med., **277**: 1230-6, 1967.
3. Guin, G. H., Gilbert, E. F., and Jones, B.: Incidental neuroblastoma in infants. Am. J. Clin. Pathol., **51**: 126-35, 1969.
4. Kissane, J. M., M. D.: Endocrine Glands-Adrenal Glands, Section IX (28): 746-83. Pathology of infancy and childhood, second edition. The C. V. Mosby Company, St. Louis, 1975.

5. Mitchell, C. H., Sinatral, F. R., Crest, F. W.: Griffen, R., and Sunshine, P.: Intractable watery diarrhea, ganglioneuroblastoma, and vasoactive intestinal peptide. *J. Pediat.*, **89**: 593-5, 1976.
6. Tubergen, D. G., Heyn, R. M.: Insitu neuroblastoma associated with an adrenal cyst. *J. Pediat.*, **76**: 451-3, 1970.
7. Wells, H. G.: Occurrence and significance of congenital malignant neoplasms. *Arch. Pathol.*, **30**: 535-601, 1940.
8. Wilfrido, M. Sy, and Edmonson, J. H.: The developmental defects associated with neuroblastoma etiologic implications. *Cancer*, **22**: 234-8, 1968.