



Feokromositomanın Nadir Bir Sebebi; Nörofibromatozis Tip 1-Noonan Sendromu

A Rare Cause of Pheochromocytoma; Neurofibromatosis Type 1-Noonan Syndrome

Mazhar Müslüm Tuna, Mehtap Navdar Başaran, Berçem Ayçiçek Doğan, Ersen Karakılıç, Büşranur Çavdarlı*, Yasemin Tütüncü, Dilek Berker, Serdar Güler**

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Ankara, Türkiye

*Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara, Türkiye

**Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

Özet

Nörofibromatozis Tip 1 (NF-1); otozomal dominant geçişli ve yaklaşık 1/3000 sıklığında görülen bir hastalıktır. Hastalık cafe au lait lekeleri, nörofibromlar, optik gliom, lisch nodülleri ve diğer sistem tutulumları ile giden nörokutan bir sendromdur. Noonan sendromu dismorfik yüz bulguları, konjenital kalp hastalığı, boy kısalığı, boyun anomalileri ve göğüs deformiteleri ile karakterize heterojen bir sendromdur. NF-Noonan sendromu ise her iki klinik tablonun bir arada bulunduğu oldukça nadir görülen bir durumdur. Feokromositoma eşlik etmesi nadir görülmekle birlikte tedavi edilmediğinde mortal seyretmektedir. Sağ üst kadranda kitle nedeni ile başvuran ve feokromositoma ve NF 1-Noonan sendromu birlikteliği tanısı alan hastayı sunduk. (*Haseki Tıp Bülteni* 2014; 52: 227-31)

Anahtar Sözcükler: Von Recklinghausen hastalığı (nörofibromatozis 1), feokromositoma, Noonan sendromu

Abstract

Neurofibromatosis (NF) Type 1 (NF-1) is an autosomal dominant disease with a prevalence of about 1/3000. NF-1 is a neurocutaneous syndrome characterized by cafe au lait macules, neurofibroma, optic glioma, lisch nodules, and symptoms involving other systems. Noonan syndrome (NS) is a clinically heterogeneous disorder predominantly characterized by dysmorphic facial features, congenital heart disease, proportionate post-natal short stature, neck abnormalities, and chest deformities. NF-NS is a very rare overlapping syndrome sharing many features of both syndromes. Coexistence of pheochromocytoma, which can be life-threatening if not treated properly, is also a very rare complication of this disorder. Here, we report a patient who was admitted with a mass in the right upper quadrant and was diagnosed with pheochromocytoma and NFNS. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2014; 52: 227-31)

Key Words: Neurofibromatosis 1, pheochromocytoma, Noonan syndrome

Giriş

Nörofibromatozis Tip 1 (NF-1, von Recklinghausen's hastalığı) otozomal dominant kalıtım gösteren 1/3500 sıklıkta görülen nörokutan bir sendromdur (1). Café-au-lait lekeleri, nörofibromlar, optik sinir gliomları ile karakterizedir. Feokromositoma görülme sıklığı %5'in altındadır. Genellikle adrenal kaynaklı olmakla birlikte hemen daima benignedir. NF-1-Noonan sendromu (NS) ise her iki sendromun tipik özelliklerinin bir arada görüldüğü

oldukça nadir olarak görülen otozomal dominant kalıtım gösteren bir sendromdur. Nadir görülmesi ve feokromositoma ile birlikteliği nedeni ile olguyu sunduk.

Olgu

Otuz beş yaşında erkek hastada sağ üst kadranda ağrı şikayeti ile başvurduğu merkezde yapılan batın ultrasonunda karaciğerde kitle saptanmış. Yapılan biyopsi sonucu paraganglioma saptanması üzerine kliniğimize

yönlendirilmiş. Anamnezinden karın ağrısı dışında bir yıldır var olan ara sıra çarpıntı ve baş ağrısı şikayetleri olduğu ancak bu nedenle hastane başvurusu olmadığı öğrenildi. Ayrıca kitleden yapılan biyopsi işlemi sırasında tansiyon arteryel (TA) değerinin 190/100 düzeylerine kadar yükseldiği öğrenildi. Soy geçmişinde babada 42 yaşında ani kardiyak ölüm dışında özellik yoktu. Fizik muayenede vücutta ve ekstremitelerde yaygın café-au-lait lekeleri (>1,5 cm, >6 adet), yaygın nörofibrom (Şekil 1), aksiller çillenme (Şekil 2) saptandı. Ayrıca üçgen yüz yapısı, aşağı çekik palpebral fissürler, hafif hipertelorizm, yüksek burun kökü ve köprüsü, malar hipoplazi, yüksek damak, arkaya dönük düşük kulak (Şekil 3), boyunda hafif yelesenme, pectus ekskavatum, eklem sertliği, açıklığı sola bakan skolyoz (Şekil 4), hafif kifoza, geriden yerleşimli ayak 4. ve 5. parmakları tespit edildi. Kardiyovasküler ve solunum sistemi muayenesinde patoloji saptanmadı. Batın muayenesinde sağ üst kadranda hassasiyet vardı. Mevcut fizik muayene bulguları ile NF-1-NS tanısı kondu. Göz muayenesinde bilateral lisch nodülü saptandı ancak optik glioma rastlanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde açlık plazma glukozu, böbrek, karaciğer, tiroid fonksiyon testleri, elektrolitler normaldi. Biyopsi sonucu paraganglioma olarak raporlanan hastanın kitle orijini ve olası diğer odaklar açısından çekilen torax BT de kitle saptanmadı. Batın MR'sinde sağ sürrenal glandda karaciğer içinde indentasyon gösteren 64×62×68 mm boyutlarında T1a serilerde hipointens, T2a serilerde heterojen hiperintens izlenen, vena cava inferioru posteriordan baskılayan kitle saptandı (Şekil 5). Feokromositoma öntanısıyla 24 saatlik idrarda bakılan metanefrin 52 kat, normetanefrin 6 kat, adrenalin 8 kat, noradrenalin 9 kat yüksek saptandı (Tablo 1). ¹²³MIBG sintigrafisinde sağ sürrenal gland dışında tutulum saptanmadı (Şekil 6). NF-1'e eşlik eden feokromositoma tanısı konan hastanın ailesi bu açıdan araştırıldı. Babası erken yaşta kaybedilmişti. Anne sağ ve sağlıklıydı. Beş kız kardeşi ve iki oğlu vardı. Kız kardeşlerinin ve çocuklarının anamnezinde bilinen herhangi bir sağlık sorunu yoktu. Bireylerin tümü normotansifti, yapılan fizik muayenelerinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Sporadik NF-1-NS olarak değerlendirildi. Kardiyak tutulum açısından çekilen ekokardiografisinde atrial septal defekt, hafif derecede triküspit ve mitral yetmezliği ve hafif-orta düzeyde pulmoner hipertansiyon saptandı. Hematolojik patolojiler açısından bakılan trombosit sayısı, kanama zamanı ve koagülasyon testleri normaldi. Dispeptik yakınmaları olan hastanın gastroskopisinde gastrit dışında patoloji saptanmadı. Kemik grafilerinde osteoporotik görünüm olması nedeni ile çekilen kemik mineral dansitometrede lomber bölgede Z skor -2,5 saptandı. Kalsiyum, fosfor, parathormon ve D vitamini normal sınırlardaydı. Hipogonadizm kliniği yoktu ve bakılan



Şekil 1. Yaygın nörofibromlar ve bir adet cafe au lait lekesi



Şekil 2. Aksiller çillenme



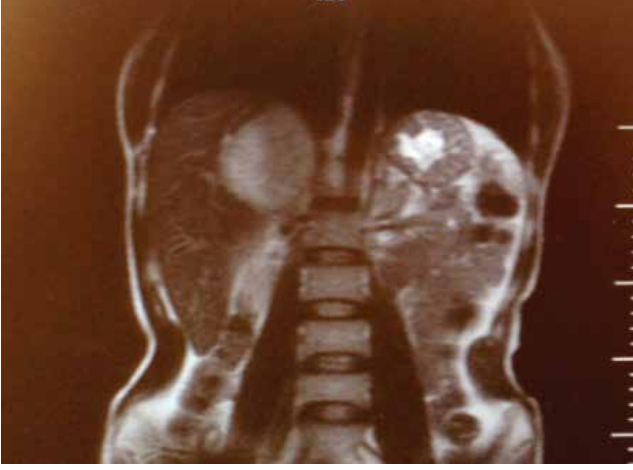
Şekil 3. Üçgen yüz yapısı, aşağı çekik palpebral fissürler, hafif hipertelorizm, yüksek burun kökü ve köprüsü, arkaya dönük düşük kulak

gonadal hormonları normaldi. Yaşa göre beklenen düşük kemik dansitesinin feokromositoma ile ilişkili olduğu düşünüldü. Feokromositoma operasyonu hazırlık amaçlı doksazosin 6 mg/gün tedavisi başlandı. Takiplerinde halen

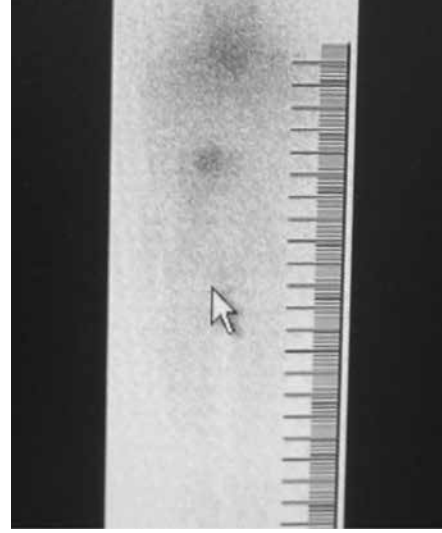


Şekil 4. Açıklığı sola bakan skolyoz

TA yüksekliği ve taşikardi olması nedeni ile metoprolol 100 mg/gün başlandı. Bu tedavi altında TA değerleri normal, nabız 60-80/dk arasında seyretti. Operasyon öncesi iki gün intravasküler volümü genişletme amaçlı 3000 cc sıvı hidrasyonu yapıldı. Preoperatif hazırlığın 10. gününde laparoskopik sağ adrenalectomi amacıyla operasyona verildi. Olası feokromositoma atakları için anestezi kliniği uyarılıp operasyon sırasında fentolamin ve nitroprussid hazırda bulunduruldu. Sürekli tansiyon ve nabız takibi yapıldı. Anestezi indüksiyonu sırasında hipertansif atak gelişmesi üzerine fentolamin infüzyonu uygulandığı öğrenildi. Ancak morbidite ve mortaliteye yol açan komplikasyonu olmadı. Postop dönemde antihipertansif ilaçlar kesildi. TA değerleri normal düzeylerde seyretti. Patoloji sonucu feokromositoma olarak raporlandı. Postoperatif ikinci haftada bakılan 24 saatlik idrar katekolamin ve metanefrin düzeyleri normal aralıkta saptandı. Nörofibromin gen analizi için hastanın izni alınarak periferik kanı genetik merkezine gönderildi.



Şekil 5. Batın MR: Sağ sürrenal glandda karaciğer içinde indentasyon gösteren 64x62x68 mm boyutlarında T1a serilerde hipointens, T2a serilerde heterojen hiperintens izlenen, vena cava inferioru posteriorndan baskılayan kitle



Şekil 6. I123 MIBG sintigrafisi: Sağ surrenal glandda yoğun aktivite retansiyonu

Tablo 1. Yirmi dört saatlik idrarda bakılan idrar katekolamin ve metabolitleri

	Preoperatif	Postoperatif	Normal değerler
VMA (mg/24 saat)	31	<9	<9
Metanefrin (µg/24 saat)	17230	280	52-341
Normetanefrin (µg/24 saat)	2580	320	88-444
Norepinefrin (µg/24 saat)	960	54	8-100
Epinefrin (µg/24 saat)	174	15	0,5-20

Tartışma

NF-1, otozomal dominant geçiş gösterir ancak olguların yarıya yakını olgumuzda olduğu gibi sporadik olarak görülebilir. Tanı; 6 ve üstü cafe 'au-lait lekeleri, ikiden fazla nörofibrom, ikiden fazla Lisch nodülleri, kemik lezyonları (sfenoid displazi, psödoartroz, skolyoz), pleksiform nörofibrom, aksiller veya inguinal çillenme, optik gliom ve birinci derece yakınının hastalıktan etkilenmesi bulgularından iki veya daha fazlasının bulunmasıyla konulmaktadır (2). Bizim olgumuz aile öyküsü ve optik gliom dışındaki diğer beş kriteri taşımaktaydı.

NF-1 geni 17. kromozomda (17q11.2) yer alır ve en az 59 ekzon' da 11-13 kb mRNA'ları kodlayarak nörofibromin adlı proteini oluşturur (3). Nörofibrominin tümör baskılayıcı potansiyeli olduğu bildirilmektedir (4). Bunun sonucu olarak tanımlanan gende ortaya çıkan mutasyon NF-1'de çeşitli tümöral oluşumlara neden olur (nörofibromlar, optik gliom, feokromositoma) (5).

NF-1'de feokromositoma sıklığı %0,1-%5,7 arasında görülmektedir. Hipertansiyonlu NF-1 olgularının ise %30-%50'sinde feokromositoma görülmektedir. NF-1 ile ilişkili feokromositomanın genel özellikleri sporadik feokromositomalar ile benzerdir (%90 benign ve adrenal kökenlidir) (6). Bizim hastamızdaki feokromositoma özellikleri literatürdekine benzer şekilde benign ve adrenal yerleşimliydi.

Kifoskolyoz, klavikula displazisi, psödoartroz, pektus karinatus gibi kemik eklem sistemine ilişkin patolojiler daha önce bildirilmiştir (7). NF-1'de tanımlanan dural anomaliler sıklıkla torasik bölgede görülürken, lumbosakral bölgede nadiren görülmektedir (8). Bizim olgumuzda iskelet deformitesi olarak pektus ekskavatum, açıklığı sola bakan skolyoz, hafif kifoz, geriden yerleşimli ayak 4. ve 5. parmakları tespit edildi.

NS, boy kısalığı, ensede düşük saç çizgisi, düşük yerleşimli, arkaya dönük kulaklar, epikantus, strabismus, yele boyun, kubitus valgus, pektus ekskavatum ile karakterizedir. Otozomal dominant kalıtım gösteren veya sporadik görülebilen genetik bir sendromdur. Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür. Dış görünümü nedeniyle Turner sendromu ile karıştırılabilir (9,10). Karakteristik dış görünümün yanısıra kardiyak defektler, torakal patolojiler, pulmoner stenoz, kriptorşidi, kanama bozuklukları görülebilir. Vakaların %50'sinde PTPN11 mutasyonu görülmektedir (11).

Büyüme geriliği, NS olguların çocukluk döneminde en sık başvuru nedenlerinden biridir. Büyüme geriliğinin nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. İnsulin benzeri büyüme faktörü 1 düzeyinin düşük veya alt sınırda olduğu öne sürülmesine rağmen ön hipofiz fonksiyonları ve büyüme hormon salınımı normal olarak bulunmuştur (12). Bizim olgumuzda büyüme gelişme geriliği yoktu ancak

hafif derecede ailesel boy kısalığı mevcuttu. İnsulin benzeri büyüme faktörü 1 değeri ve diğer ön hipofiz hormonları normal aralıktaydı.

Konjenital kalp hastalığı sıklığı çeşitli çalışmalarda %50-%80 arasında gösterilmiştir (13,14). Pulmoner kapak stenozu genellikle kapak displazisi ile birliktedir, NS'li bireylerde en sık (%20-%50) görülen kalp anomalisidir. İzole olarak ya da diğer kardiyak anomaliler ile birlikte (atrial septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt, fallot tetralojisi) görülebilir (13,15). Bizim olgumuzda ASD, hafif derecede triküspit ve mitral yetmezliği ve hafif-orta düzeyde pulmoner hipertansiyon saptandı.

NS davranış bozuklukları ve psikopatolojik durum ile ilgili bir sendrom değildir. Birçok çocuk normal okul gelişimini sağlar ancak hastaların %25'inde öğrenme güçlükleri görülebilir (16). Hafif mental retardasyon hastaların 1/3'ünde görülebilir. Erkeklerin yaklaşık %77'sinde doğumda inmemiş testise rastlanmıştır. Erkeklerde pubertal gelişim ve takiben fertilizasyon normal, bozulmuş veya eksik olabilir (12,17). Bizim olgumuzda inmemiş testis yoktu, iki çocuklu olan hastanın hipogonadizm semptom ve laboratuvar bulgusu yoktu. NS'li birçok hastada kanama ve ciltte morluk öyküsü vardır (18). Hastaların 1/3'ünde bir ya da daha fazla koagülasyon bozukluğu olduğu belirtilmiştir. Vakamızın trombosit sayısı, kanama zamanı ve koagülasyon testleri normaldi.

NF-1-NS her iki sendromun özelliklerinin bir arada görüldüğü hibrit bir sendromdur. Oldukça nadir görülmektedir. Watson sendromu olarakta adlandırılmaktadır. Etiyolojide genetik mutasyonlar gösterilmiştir. Bu hastalara tanı konmadığında beklenen yaşam normal bireye göre 15 yıl kısalmaktadır. Erken dönemde tanı konması, eşlik eden patolojilerin zamanında sağaltımı ile mortalite ve morbiditede önemli iyileşme sağlanabileceğinden hastalığın akılda tutulması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Goldberg Y, Dibbern K, Klein J, Riccardi VM, Graham JM Jr. Neurofibromatosis type 1—an update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr (Phila) 1996;35:545-61.
2. National Institute of Health Consensus Development Conference: Neurofibromatosis Conference Statement. Arch Neurol 1988;45:579-88.
3. Özmen M. Nörokütan hastalıklar. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. Pediatri, İstanbul: Nobel; 2002. p. 1368-72.
4. Steen RG, Taylor JS, Langston JW, et al. Prospective evaluation of the brain in asymptomatic children with neurofibromatosis type 1: relationship of macrocephaly to T1 relaxation changes and structural brain abnormalities. AJN Am J Neuroradiol 2001;22:810-7.
5. Van Es S, North KN, McHugh K, De Silva M. MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study. Pediatr Radiol 1996;26:478-87.
6. Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. J Urol 1999;162:1582-6.

7. Crawford AH, Schorry EK. Neurofibromatosis in children: the role of the orthopaedist. *J Am Acad Orthop Surg* 1999;7:217-30.
8. Zehra Işık Haşiloğlu, Ayşe Seda Ergin, Murat Aşık, Atilla Süleyman Dikici, Sait Albayram. Dural Ektazi ve Dev Lateral Meningoseller ile Prezente Olan Nörofibromatozis Tip 1 Olgusu. *Haseki Tıp Bülteni* 2013;51:135-8.
9. Lemire EG. Noonan syndrome or new autosomal dominant condition with coarctation of the aorta, hypertrophic cardiomyopathy, and minor anomalies. *Am J Med Genet* 2002;113:286-90.
10. Nyström AM, Ekvall S, Allanson J, et al. Noonan syndrome and neurofibromatosis type I in a family with a novel mutation in NF1. *Clin Genet* 2009;76:524-34.
11. Noordam K. Expanding the genetic spectrum of Noonan syndrome. *Horm Res* 2007;68(Suppl 5):24-7.
12. Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 1992;67:178-83.
13. Allanson JE. Noonan Syndrome. *J Med Genet* 1987;24:9-13.
14. Patton MA. Noonan syndrome: a review. *Growth Genetics and Hormones* 1994;10:1-3.
15. Ishizawa A, Oho S, Dodo H, Katori T, Homma SI. Cardiovascular abnormalities in Noonan syndrome: the clinical findings and treatments. *Acta Paediatr Jpn* 1996;38:84-90.
16. Lee DA, Portnoy S, Hill P, Gillberg C, Patton MA. Psychological profile of children with Noonan syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:35-8.
17. Mendez HM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1985;21:493-506.
18. Sharland M, Patton MA, Talbot S, Chitolie A, Bevan DH. Coagulation-factor deficiencies and abnormal bleeding in Noonan's syndrome. *Lancet* 1992;339:19-21.