

NF1 OLGUSUNDA İLGİNÇ KARDİAK VE PULMONER PATOLOJİ

Yrd. Doç. Dr. Recep FEDAKAR^{1,2}, Uzm. Dr. Okan AKAN², Dr. Bülent EREN¹, Uzm. Dr. Nursel TÜRKMEN^{1,2}, Prof. Dr. Oktan EROL³

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Bursa

² Adli Tıp Kurumu Bursa Grup Başkanlığı, Bursa

³ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Bursa

Özet

Adli otopsilerde nörofibromatozis (NF1) olgularına nadir olarak rastlanmaktadır. Kalp, akciğer ve pankreasında ilginç histolojik bulgular saptanan NF1 olgumuz 40 yaşında kaplıcada ölen bir erkektir. Vücudun tüm kısımlarında yaygın nörofibromlar, her iki kalça dış yan ve uyluk bölgesinde sütü kahverenginde cafe au lait deri lezyonları dışında herhangi bir bulgu saptanmadı. Otopsi incelemesinde akciğerlerde konjesyon, barsaklarda değişik bölgelerde yerleşmiş çok sayıda nörofibromlar dışında özellik izlenmedi. Mikroskopik incelemede kalpte adale liflerinde hipertrofi, endokartta kapiller damarlanma, akciğerlerde amfizematöz değişiklikler, alveol duvarlarında kalınlaşma, pnömoni ve pankreasta pankreatit bulguları olduğu görüldü. Toksikolojik incelemelerinde ise herhangi bir özellik saptanmadı. Bu çalışmada NF1 olgularında ölüm üzerine etkili olduğu düşünülen son yıllarda üzerinde çalışılan kardiovasküler ve pulmoner hastalıkların patogenezi, medikolegal ve klinik açıdan anlamını tartışmayı amaçlamaktayız.

Anahtar Kelimeler: Nörofibromatozis tip 1, kalp, akciğer, ölüm, otopsi.

INTERESTING CARDIAC AND PULMONARY PATHOLOGY IN A NF1 CASE

Summary

Neurofibromatosis (NF1) cases are rarely seen in forensic autopsy practice. Our case was 40 year old man died in a Turkish bath, presented with interesting cardiac, pulmonary and pancreatic findings. In physical examination there were only widespread neurofibromas and cafe au lait spots on buttocks and thighs. In the autopsy only lung congestion, numerous neurofibromas located in different segments of the bowel determined, on microscopic evaluation heart muscle hypertrophy, alveolar wall thickening, pneumonia and pancreatitis were observed. In toxicologic study no substance was detected. We aimed to discuss pathogenesis of investigated cardiac and pulmonary findings effected on death in NF1 cases in recent years in the clinical and medicolegal aspects.

Key words: Neurofibromatosis type 1, heart, lung, death, autopsy.

Giriş

Nörofibromatozis 1 (NF1, von Recklinghausen hastalığı) 3700 olguda 1 sıklıkta görülen, NF1 gen ürünü nörofibrominin tümör süpresör özellikler gösterdiği, otozomal dominant geçen bir hastalıktır(1,2). Klinik manifestasyonları arasında nöral krest kökenli melanosit ve Schwann hücre anomalileri sonucu ortaya çıkan cafe au lait lekeleri ve dermal nörofibromlar sayılabilir. Çok sayıda ilginç klinikopatolojik bulguları gösteren olguların sunulmasının yanında, NF1 olgularında ani ölümlere neden olduğu düşünülen kardiyak ve pulmoner patolojiler üzerine son yıllarda önemli çalışmalar yapılmaktadır (3,4,5). Bu bulgular arasında çok az sayıda olguda gösterilen kardiyak fibrozis ve pulmoner interstisyel fibrozis, olguların küçük bir kısmında erken semptom vermektedir. Lehrenbeher ve ark. (6) ile Salyer ve Salyer (7) çalışmalarında yeni araştırmalarla bu tip olguların sıklık ve patolojilerinin daha iyi ortaya konacağını vurgulamıştır.

Son yıllarda NF1 olgularında ölüm üzerine etkili olduğu düşünülen ve üzerinde çalışmalar yapılan kardiyovasküler ve pulmoner hastalıkların patogenezi, medikolegal ve klinik açıdan anlamını, olgumuzu sunarak tartışmayı amaçlamaktayız.

Olgu Sunumu

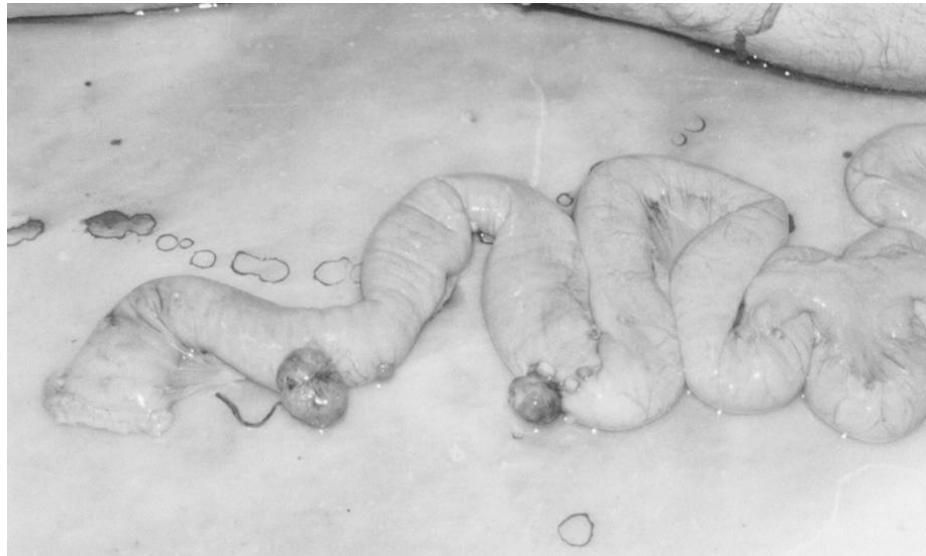
Olgumuz 40 yaşında, önceden bir rahatsızlığı olmadığı, bildirilen, kaplıcada aniden ölen bir erkektir. Nörofibromatozis 1'in klasik olgularında olduğu gibi vücudun tüm kısımlarında yaygın nörofibromlar ile her iki kalça dış yan ve uyluk bölgesinde sütlü kahve renginde cafe au lait deri lezyonları (Resim 1) saptandı.

Bu bulgular dışında dış muayenede farklı özellik izlenmedi. Otopside trakea ve her iki ana bronşta köpüklü kırmızı renkte mayi, akciğerlerde konjesyon izlenirken, kalpte ise herhangi bir makroskopik bulguya rastlanılmadı. Pankreas kesitlerinde makroskopik özellik izlenmedi, barsaklarda değişik bölgelere yerleşmiş seroza dışına kabarıklılar oluşturan farklı boyutlarda çok sayıda nörofibrom (Resim 2) olduğu görüldü, diğer organların incelenmesinde makroskopik patolojik bir bulguya rastlanmadı. Mikroskopik incelemede kalpte adale liflerinde hipertrofi, subendokardiyal ve interstisyel alanda fibrozis ve kapiller damarlanma (Resim 3-4), akciğerlerde bazı alveollerde genişleme, alveol duvarlarında kalınlaşma, bir alanda septal kapillerlerde konjesyon, septumda mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu ile amfizem ve pnömoni bulguları, pankreasta bir alanda nekroz ve akut iltihabi elamanlar ile birlikte akut pankreatit bulguları olduğu görüldü. Laboratuvar incelemelerinde ise kanda alkol, kan ve idrarda uyutucu uyuşturucu, mide muhtevası ve iç organ parçalarında toksik bir maddeye rastlanmadı.

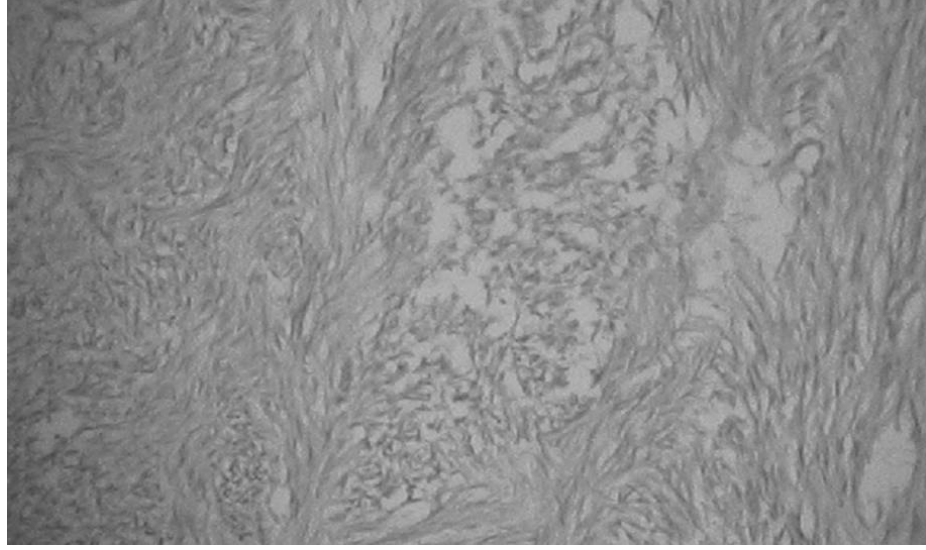
Ölümünün kalp yetmezliği, pnömoni ve pankreatite bağlı olarak meydana geldiği rapor edildi.



Resim 1. Multiple nörofibromlar ve cafe au lait lekeleri



Resim 2. İnce barsaklarda nörofibromlar



Resim 3. HEx10 Nörofibrom kesitleri



Resim 4. HEx40 Kalp adale liflerinde hipertrofi, interstisyel alanda fibrozis

Tartışma

Vakamızda saptanan kutanöz ve gastrointestinal trakt nörofibromları NF1 olgularında karakteristiktir (1,2,3,4). Literatürde yaşla birlikte olgularda nörofibromlarda malignite gelişme potansiyeli üzerinde durulmasının yanında gastrointestinal, santral sinir sistemi gibi çok sayıda farklı organ sistemi malignitelerinde artıştan bahsedilmekte ve ölümler maligniteler ile ilişkilendirilmektedir (2,3). Nörofibromatozis tip 1 vakalarında pulmoner stenoz, aort koarktasyonu gibi kardiyak anomaliler, kardiyomiyopatik değişiklikler ve farklı özelliklerde vaskülopatik değişiklikler ile ilgili araştırmalar yapılmıştır (2,3,4). Vakalarda saptanan miyositlerin düzeninde bozulma, hipertrofi, intramiyokardiyal interstisyel ve perivasküler fibrozisin kardiyomiyopatik süreci gösterdiği vurgulanmış, erken yaştaki ölümlerden sorumlu olabileceğinin altı çizilmiştir (5,6,7). Hayvan modellerinde bu bulguların NF1 genindeki ekspresyon bozuklukları sunucunda fibroblastlar üzerinde mitojenik etki gösterdiği, değişik organ sistemlerinde fibrozis gelişimi ile karakterize olduğu bildirilmiştir (8,9). Sunduğumuz olguda saptanan miyosit hipertrofisi subendokardiyal ve interstisyel fibrozisin şahsın ani ölümü üzerinde etkili olabilecekleri düşünülmüştür. NF1 olgularında komplikasyon olarak gelişen pnömoniler (10), bunun

yanında alveol duvarlarında ve damarlarında fibrozis saptanan olgular üzerine bildirimler vardır (11,12,13). Alveol duvar değişiklikleri ve interstisyel pnömoni bulgularının birbirinden ayrılmadığına yönelik saptamalar yapılmış olmasına karşın olgumuzda saptanan alveol duvarı değişikliklerinin kalpte saptanan fibrozisle birlikte olması muhtemel ilişkili bir patoloji olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulguların yanı sıra rekürren pankreatit ataklarının görülebileceği de bildirilmektedir (14,15). Farklı çalışmalarda ortaya konduğu gibi NF1 olgularında değişik sistemlerdeki bulgularının yanında interstisyel ve intimal fibrozis ile karakterize pulmoner ve kardiyovasküler sistem patolojilerinin anlaşılması ile NF1 olgularındaki ani ölümlerin patogenezini aydınlatılabileceğine inanmaktayız. Medikolegal otopsilerde kesin ölüm sebebinin saptanmasına yönelik yapılan rutin histopatolojik incelemelerin yanı sıra kalpte damar sisteminin ayrıntılı olarak incelenmesinin yararlı olacağını düşünmekteyiz.

* Olgumuzun sunumu Adli Tıp Kurumunun izni ile yapılmıştır.

** 28-30 Mayıs 2004 tarihleri arasında İstanbul'da yapılan VI. Adli Bilimler Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Kaynaklar

- 1) Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. Am J Med Genet, 1999; 89:1-6.
- 2) Friedman JM, Birch HP. Type 1 neurofibromatosis: A descriptive analysis of disorder in 1.728 patients. Am J Med Genet, 1997; 70:138-43.
- 3) Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: An analysis using U.S. death certificates. Am J Hum Genet, 2001; 68:1110-8.
- 4) Lin AE, Birch PH, Korf BR, Tenconi R, Niimura M, Poyhonen M, Armfield Uhas K, Sigorini M, Virdis R, Romano C, Bonioli E, Wolkenstein P, Pivnick EK, Lawrence M, Friedman JM. Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis type 1. Am J Med Genet, 2000; 1995:108-17.
- 5) Hamilton SJ, Allard MF, Friedman JM. Cardiac findings in an individual with neurofibromatosis 1 and sudden death. Am J Med Genet, 2001; 100:95-9.
- 6) Lehnbecher T, Gassel AM, Rauh V, Kirchner T, Huppertz HI. Neurofibromatosis presenting as a severe systemic vasculopathy. Eur J Pediatr 1994;153:107-9.
- 7) Salyer WR, Salyer DC. The vascular lesions of neurofibromatosis. Angiology, 1974; 25:510-9.
- 8) Atit RP, Crowe MJ, Greenhalgh DG, Wenstrup RJ, Ratner N. The Nf1 tumor suppressor regulates mouse skin wound healing, fibroblast proliferation, and collagen deposited by fibroblasts. J Invest Dermatol, 1999; 112:835-42.
- 9) Hamilton SJ, Friedman JM. Insights into the pathogenesis of neurofibromatosis vasculopathy. Clin Genet, 2000; 58:341-4.
- 10) Yokoyama A, Kohno N, Sakai K, Kondo K, Hirasawa Y, Hiwada K. Distal acinar emphysema and interstitial pneumonia in a patient with von Recklinghausen disease: five year observation following quitting smoking. Intern Med, 1997; 36(6):413-16.
- 11) Yamamoto S, Hishinuma S, Tachibana K, Hamada H, Hara H, Sakatani M, Ueda E, Akira M, Yamamoto S. Two cases of von Recklinghausen disease with diffuse pulmonary changes. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi, 1996; 34(2):226-30 (Abstrakt).
- 12) Samuels N, Berkman N, Milgalter E, Bar-Ziv J, Amir G, Kramer MR. Pulmonary hypertension secondary to neurofibromatosis: intimal fibrosis versus thromboembolism. Thorax, 1999; 54:858-9.
- 13) Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, Gutmann DH, Huot SJ, Lin AE, McManus B, Korf BR. Cardiovascular disease in neurofibromatosis type 1: report of the NF1 cardiovascular task force. Genet Med, 2002; 4(3):105-11.
- 14) Mayoral W, Salcedo J, Al-Kawas F. Ampullary carcinoid tumor presenting as acute pancreatitis in a patient with von Recklinghausen's disease: case report and review of the literature. : Endoscopy, 2003; 35(10):854-7.
- 15) Hall Pde L, Wilentz RE, de Klerk W, Bornman PP. Premalignant conditions of the pancreas. Pathology. 2002; 34(6):504-17.

İletişim Adresi: Yrd. Doç. Dr. Recep Fedakar
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adli Tıp Anabilim Dalı
Görükle 16059 BURSA
e-mail:recepfedakar@yahoo.com