

Nörofibromatoziste Anemi ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Yusuf BOZKUŞ, Mehmet BEKTAŞ, Ali ÖZDEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Nörofibromatozis tip-1 (NF-1) otozomal dominant geçişli nörokutanöz sendrom olup Von Reckling Hausen hastalığı olarak da bilinir ve insidansı yaklaşık 1/3000'dir. NF-1, nörofibromatozislerin yaklaşık %85'ini oluşturur. Hastalığın karakteristik lezyonları multiple cafe-au-lait lekeleri ve kutanöz nörofibromlardır. Multiple nörofibromlar vücudun her bölgesinde olduğu gibi gastrointestinal sistemde de görülebilir. Nörofibromatoziste gastrointestinal sistem tutulumu nadir olup genellikle intestinal hemoraji veya kronik anemi saptandığı zaman şüphelenmek gerekir (1).

Nörofibromatozisli hastalarda kronik aneminin en sık nedeni intestinal nörofibromların yol açtığı hemorajiye bağlı demir eksikliği anemisi'dir. Bu yazıda ise vitamin B12 eksikliğine bağlı kronik anemisi olan nörofibromatozis olgusu irdelenmektedir.

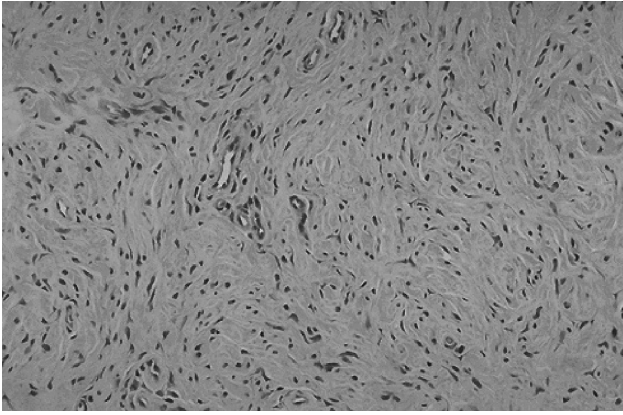
OLGU

54 yaşında erkek hasta iki aydan beri var olan halsizlik yakınmalarıyla başvurduğu merkezde anemi tespit edilmesi üzerine kliniğimize sevk edilmişti. Hastanın özgeçmişinde 40 yıldan beri tüm vücudunda, ciltten kabarık, yumru şeklinde kahverengi lezyonlar ve cilt-

ten alınan biyopsilerle nörofibromatozis tanısı mevcuttu (Resim 2). Soy geçmişinde özellik saptanmadı. Fizik muayenesinde konjunktivalarda solukluk, tüm vücutta en büyüğü 1-3 cm çaplı nodüler cilt lezyonları mevcuttu (Resim 1). Laboratuvar incelemelerinde (Tablo 1) Hb: 9.1g/dL, Hct: %26.5, MCV: 123fL, MCH: 42pg/cell, WBC: 4300/İL, Plt: 124000/İL, serum demir düzeyi: 215 İg/dL, ferritin düzeyi: 325 ng/ml, total demir bağlama kapasitesi: 278 İg/dL, transferrin saturasyonu: %77,3 bulundu. Biyokimyasal incelemelerde ise LDH: 1862 UI/L, vitamin B12 80 pg/mL, folik asit düzeyi 10,7 ng/mL saptandı. Periferik yaymada anizositoz, makrositoz, hiperseg-



Resim 1. Tüm vücutta nodüler lezyonlar



Resim 2. Nörofibrom. Çekirdeği küçük koyu renkli olan; uzamış dalgalı iğsi hücre grupları arasında çok sayıda pembe boyanan kollajen lif grupları izlenmektedir.

mente nötrofiller görüldü. Serum gastrin düzeyi 517pg/mL (normali: 25-111) saptandı.

Üst gastrointestinal endoskopide kardial-ösofajial bileşkede çepeçevre 2-3 mm çaplı sarımtırak renkli mamiller lezyonlar izlendi. Korpus, antrum ve kardial-ösofajial bileşkeden alınan biyopsi örneklerinde anlamlı patoloji saptanmadı. 4 saatlik mide pH ölçümünde, zamanın %100'ünde mide pH>4 saptandı. CLO test, sitolojik inceleme ve kültürde *H. pylori* pozitif saptandı. Kolonoskopik inceleme, ince barsak grafisi normaldi.

Hastaya vitamin B12 eksikliğine bağlı anemi teşhisi konuldu. İntramuskular vitamin B12 replasmanı yapıldı ve aynı zamanda *H. pylori* eradikasyon tedavisi verildi. Vit B12 replasman tedavisinin 1. ayında Hb değeri 14,9g/dL, MCV: 89,9 fL MCH: 29,4 pg, MCHC: 32,7 g/dL, LDH 377 ölçüldü. Hastada klaritromisin (Klacid 2x500 mg), lansaprazol (Lansor 30 mg 2x1), amoksisilin (Largopen 2x1 gr) ile *H. pylori* eradikasyon tedavisi yapıldı. Tedavi sonrası 6. haftada C14 üre nefes testinde *H. pylori* negatif saptandı. Hastanın halsizlik şikayeti tedavinin 4. ayında düzeldi.

TARTIŞMA

Nörofibromatozis (NF) sık görülen bir nörokutanöz sendrom olup olguların %85'ini NF tip 1 oluşturur. Otozomal dominant bir hastalık olup insidansı yaklaşık 1/3000 dir. Olguların yaklaşık yarısı familyaldır ve kalanlarda yeni mutasyonlar saptanmıştır (2). NF1 geni 17q11.2 kromozomunda olup, genin ürünü olan nörofibromin adlı protein beyin, böbrek, dalak ve timus gibi pek çok organda eksprese olabilir (3). NF1 genindeki mutasyonlar, fonksiyonel nörofibromin proteininde kayıplara yol açar ve sonucunda NF1 ilişkili tümörler dahil geniş klinik bulgu spektrumu ile kendini ortaya koyan hastalık tablosu ortaya çıkar.

Tablo 1. Hastanın başvuru esnasındaki ve tedavinin 1. ayındaki laboratuvar sonuçları

	Başvuru	Tedavinin 1.ayı
Beyaz küre (/ \bar{L})	4300	5800
Kırmızı küre (106hücre/ \bar{L})	2,16	5,07
Hgb (g/dL)	9,1	14,9
Hct (%)	26,5	45,6
MCV (fL)	123	89,9
MCH (pg/hücre)	42	29,4
MCHC (gHb/dLErcs)	34,1	32,7
PLT (/ \bar{L})	124000	383000
LDH	1862(100-190 UI/L)	377(220-450U/L)
Vitamin B12 (160-970pg/mL)	80	1401
Ferritin	325(30-400ng/mL)	27,1(24-336ng/mL)
Demir	215(59-158 \bar{g} /dL)	63(49-167 \bar{g} /dL)
Total demir bağlama kapasitesi	278(169-488 \bar{g} /dL)	251(150-300 \bar{g} /dL)

NF1 tanı kriterleri (4);

- 1) Ailede NF1 hastası bulunması
- 2) Ciltte 6 ya da daha çok sayıda sütlü kahve leke bulunması
- 3) Ciltte 2 yada daha fazla nörofibrom olarak adlandırılan bezelye büyüklüğünde kabartıların bulunması veya ciltte bir adet pleksiform nörofibrom olarak adlandırılan, geniş alana yayılmış yumuşak şişlik bulunması
- 4) Koltuk altında yada kasıklarda çillenme
- 5) İriste 2 yada daha fazla hamartom (Lisch nodülü)
- 6) İskelet sistemindeki anomaliler bacaklarda eğilme, omurgada eğilme (skolyoz) gibi
- 7) Göz sinirlerinde görmeyi engelleyen tümör gelişmesi (optik glioma). Bu kriterlerden 2 ya da daha fazlasının bulunması NF1 Tanısı koydurur. Sendrom bir çok benign ve malign tümör ile ilişkilidir. Bunlar arasında nörofibromlar, optik sinir gliomu, astrositom, pleksiform nörofibromların malign dönüşümü ile oluşan periferik sinir kılıfı tümörleri (nörofibrosarkom veya schwannom olarak da bilinir), feokromasitoma, rabdomyosarkom sayılabilir (5). Pigmente lezyonlar ve pleksiform nörofibromlar çocuklarda daha sık görülürken, nörofibromlar yetişkinlerde daha sık görülür. Yapılan bir çalışmada segmental nörofibromatozis tip1 tanısı olan 124 hastada en sık izole pigmentasyon değişikliği ve izole nörofibrom görülmüştür (6). Bizim hastamızda da yetişkinlerdeki en sık segmental nörofibromatozis tip1 prezentasyon şekli olan izole nörofibromlar bulunmaktadır.

Literatürde NF vakalarının %10-25'inde gastrointestinal tutulum olduğu belirtilmektedir (7-10). NF-1'in gastrointestinal manifestasyonları 4 grupta toplanır: nöronal displazi; gastrointestinal stromal tümörler; duodenum ve periampuller bölgenin endokrin hücreli tümörleri; diğer çeşitli tümörleri (2, 10). İntestinal tümörlerin çoğunluğunu nörofibromlar oluşturur ve çoğunluğu jejunumda lokalizedir. Nörofibromatozis tip 1 hastalarında intestinal malignitelerin toplam in-

sidansı yaklaşık %10 civarındadır (11). Bizim vakamızda olası bir ileal nörofibroma bağlı vitamin B12 eksikliği ekarte edilmiştir.

Gastrointestinal nörofibromatoziste gastrointestinal kanama ve obstrüksiyona bağlı semptomlar görülebilir. Nörofibrosarkomlara malign transformasyon ise nadirdir (12). En sık semptomlar hematemez, melena ve karın ağrısıdır (1). Çoğunlukla okült kanamaya bağlı kronik anemi şeklinde prezente olsa da ciddi kanama ve obstrüksiyon nedeni ile acil cerrahi müdahale yapılan vakalar da bulunmaktadır. Literatürde hemorajik şok ile acile başvuran nörofibromatozis olgusu bulunmaktadır (13). Nadir de olsa perforasyona bağlı semptomlar görülebileceği gibi ender vakalarda tümör karın içinde palpe edilebilir. İntestinal tümörler asemptomatik olup genellikle ülserasyona bağlı kanama ve demir eksikliği anemisi ile prezente olurlar. Olgumuzda yapılan görüntüleme ve laboratuvar incelemelerinde intestinal tümör veya demir eksikliği saptanmamıştır.

Literatürde NF olgularında kanamaya bağlı aneminin yanında otoimmün hemolitik anemi de rapor edilmiştir (14). Bizim vakamızda coombs testi negatif, retikülösit düzeyi ve idrarda ürübilinojen düzeyi normaldi.

Literatürde gastrik karsinoid tümör ve pernisyöz anemi ile birlikte olan NF1 vakası bildirilmiştir (15). Gastrik karsinoid tümör ile NF arasındaki bağlantı ilk olarak 1970 yılında Lee ve Garber tarafından tanımlanmıştır (16). Her iki hastalığın eş zamanlı bulunması nedeni ile her ikisinin de nöral krestin hücrelerinden orijin almış olduğu yorumu yapılmaktadır (17). Olgumuzda ösefagus, mide, kolon ve rektumda karsinoid veya nöroendokrin neoplazi saptanmamıştır. 4 saatlik mide pH ölçümünde anasidite, gastrin düzeyindeki yükseklik ve serum vitamin B12 düşüklüğü nedeni ile pernisyöz anemi düşünülmüştür. Olgumuzdaki vitamin B12 eksikliği pernisyöz anemiye bağlı olabileceği gibi var olan *H. pylori* enfeksiyonu ile de ilişkili olabilir. Türkiye'den yapılan bir çalışmada (18) serum B12 düzeyi düşük olan 138 hastanın 77'sinde endoskopi ile *H. pylori* enfeksiyonu tespit edilmiş ve bunların 31 tanesinde enfeksiyon era-

dike edildikten sonra vitamin B12 replasmanı yapılmadan anemi tablosu düzelmiş ve serum B12 vitamini seviyesi normalleşmiştir.

SONUÇ

NF gastrointestinal sistemi tutan bir hastalık olup, genellikle intestinal hemoraji veya kronik demir eksikliği anemisi ile prezente olmaktadır. Bununla birlikte ciddi kanama ve obstrüksiyon nedeni ile acil cerrahi müdahale yapılan vakalar da bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hahn JS, Chung JB, Han SH, et al. Intestinal neurofibromatosis in von Recklinghausen's disease: presenting as chronic anemia due to recurrent intestinal hemorrhage. *Korean J Intern Med* 1992; 7: 137-42.
2. Riccardi, VM. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis. Johns Hopkins University Press, Baltimore 1992.
3. Ledbetter, DH, Rich, DC, O'Connell, P, et al. Precise localization of NF1 to 17q11.2 by balanced translocation. *Am J Hum Genet* 1989; 44: 20.
4. Gutmann, DH, Aylsworth, A, Carey, JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997; 278: 51.
5. Zoller, M, Rembeck, B, Akesson, HO, Angervall, L. Life expectancy, mortality and prognostic factors in neurofibromatosis type 1. A twelve-year follow-up of an epidemiological study in Goteborg, Sweden. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 136.
6. Ruggieri, M, Huson, SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology* 2001; 56:1433.
7. Lie AK, Lindboe CF, Tommerup N, Johnsen G. Gastrointestinal manifestations in neurofibromatosis *Tidsskr Nor Laegeforen* 1993; 113: 454-6.
8. Pinsk I, Dukhno O, Ovnat A, Levy I. Gastrointestinal complications of von Recklinghausen's disease: two case reports and a review of the literature. *Scand J Gastroenterol*, 2003; 38: 1275-8. Review.
9. Bakker JR, Haber MM, Garcia FU. Gastrointestinal neurofibromatosis: an unusual cause of gastric outlet obstruction. *Am Surg* 2005; 71: 100-5. Review.
10. Fuller CE, Williams GT, Gastrointestinal manifestations of type 1 neurofibromatosis. *Histopatology* 1991; 19: 1-11.
11. Rizzi M, Spanghero S, Fontana A, et al. Von Recklinghausen's disease and intestinal neurofibromatosis: a case report *Chir Ital* 2003; 55: 261-5.
12. Martinez-Ordaz JL, Esmer-Sanchez DD, Suarez-Moreno R, et al. Gastrointestinal neurofibromatosis. A rare cause of abdominal surgery (*Rev Gastroenterol Mex*) 2000; 65: 34-6. Spanish.
13. Kramer K, Siech M, Strater J, et al. GI hemorrhage with fulminant shock induced by jejunal gastrointestinal stromal tumor (GIST) coincident with duodenal neuroendocrine carcinoma (NET) + neurofibromatosis (NF) -- case report and review of the literature *Z Gastroenterol* 2005; 43: 281-8.
14. Tekin F, Ozutemiz O, Carcugan S, Ilter T. Autoimmune haemolysis as an unusual cause of anaemia in von Recklinghausen's disease. *Neth J Med* 2004; 62: 337-9.
15. D'Alessandro A, Fongano E, Peronato G, Bernardini D. Gastric carcinoid tumor associated with pernicious anemia and Von Recklinghausen's disease *Minerva Dietol Gastroenterol* 1987; 33: 369-72.
16. Lee HY, Garber PE: Von Recklinghausen's disease associated with pheochromocytoma and carcinoid tumor. *Ohio State Med J* 1970; 66: 583-6.
17. Jager RM, Polk HC: Carcinoid apudomas. *Curr Pobl Cancer* 1997; 1: 1-53.
18. Kaptan, K, Beyan, C, Ural, AU, et al. Helicobacter pylori Is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? [In Process Citation]. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1349.

Nadiren literatürde otoimmün hemolitik anemi, pernisyöz anemi, gastrik karsinoid tümör ile birlikte olan pernisyöz anemi olguları da bildirilmiştir. Bu nedenle anemi saptanan bireylerde öncelikle demir eksikliği anemisi ve GIS kaynaklı okült hemoraji nedenleri araştırılmalı, demir eksikliği olmayan bireyler ise pernisyöz anemi başta olmak üzere, *H. pylori* enfeksiyonu ve diğer tüm anemi nedenleri yönünden tetkik edilmelidirler.