

Juvenil miyelomonositik lösemi ön tanısı alan nöroblastom olgusu

A neuroblastoma case misdiagnosed as juvenile myelomonocytic leukemia

Gül Nihal ÖZDEMİR,¹ Tiraje CELKAN,¹ Ömer DOĞRU,¹ İbrahim ADALETLİ,² SebuK KURUOĞLU,² İnci YILDIZ¹

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, ²Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Nöroblastom çocukluk çağının en sık görülen ekstrakraniyal solid tümürüdür. Nöroblastom, nörofibromatozla birlikte görülebilir. Olgu bir yaşında erkek çocuk ateş, anemi, cilt altı yumuşak doku kitleleri, ekzoftalmus, horizontal nistagmus, *café-au lait* lekesi, hepatosplenomegali, lenfadenomegali ve lökositoz nedeniyle tetkik edilerek pediatrik hematoloji-onkoloji ünitesine yönlendirilmişti. Bulguları ile öncelikle nörofibromatoz zemininde gelişen juvenil miyelomonositik lösemi düşünülen hastaya, nöroblastom tanısı konuldu. Nörofibrom ve nöroblastomun her ikisinde nöral krest hücrelerinden köken alır ve ortak patogenezi olduğu düşünülmektedir. Nörofibromatoz düşünülen tüm çocuklarda, özellikle hızlı büyüyen kitle varlığında, nöroblastom açısından görüntüleme yöntemleri ve idrarda katekolamin tayini ile değerlendirme yapılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Çocuk; juvenil miyelomonositik lösemi; nöroblastom; nörofibromatoz.

Neuroblastoma is the most common extracranial solid tumour in childhood. Neuroblastoma is sometimes seen with neurofibromatosis. A one year old boy was investigated for fever, anemia, subcutaneous soft tissue nodules, exophthalmus, horizontal nystagmus, *café-au lait* spots, hepatosplenomegaly and lymphadenomegaly and was referred to Pediatric Hematology-Oncology clinic. The patient was initially diagnosed as neurofibromatosis and juvenile myelomonocytic leukemia but his final diagnosis was neuroblastoma. Neurofibroma and neuroblastoma both originate from neural crest cells and they share a common pathogenesis. It is important to evaluate children who are diagnosed as neurofibromatosis for neuroblastoma especially when there is a fast growing mass. Radiology and urine catecholamine levels may be helpful in diagnosis.

Key words: Child; juvenile myelomonocytic leukemia; neuroblastoma; neurofibromatosis.

Nöroblastom primordial nöral krest hücrelerinden köken alan çocukluk çağının en sık görülen solid tümörlerindedir.^[1] Primer, metastatik hastalık ve paraneoplastik sendromlar şeklinde farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabileceği için diğer maligniteler ve malign olmayan durumlarla karışabilir. Nöroblastom, nörofibromatozla (NF) birlikte görülebilir.

Bu sunumda, ilk planda juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) düşünülen bir metastatik nöroblastom olgusu tartışıldı.

OLGU SUNUMU

Bir yaşında erkek olgu, 2 aydır var olan ateş yüksekliği ve öksürük yakınmasıyla başvurduğu dış merkezde makrosefali ve anemisi tespit edilmesi üzerine tetkik edilerek tarafımıza gönderildi. Fizik muayenesinde makrosefali, kısa boy, sağ frontalde 4x3 cm, sol frontalde 2x1 cm cilt altında yumuşak doku kitlesi, ekzoftalmus, horizontal nistagmus, bir adet *café-au lait* lekesi (>6 cm), hepatomegali (kot altı 4 cm), splenomegali (kot altı 5

cm) ve yaygın çok sayıda mikrolenfadenopatileri mevcuttu.

Yapılan tetkiklerinde hemoglobin: 6.6 g/dl, lökosit: 56.600/mm³, nötrofil 6500/mm³, trombosit: 90.000/mm³, sedimentasyon: 159 mm/s, LDH: 715 IU/L, ürik asit: 5.1 mg/dl idi. Periferik yaymasında %9 kemik iliğinde %4 atipik hücre görüldü; periferik kan yaymasında monositozu (mutlak monosit sayısı 11320/mm³) vardı. İmmünotiplemde CD45-SS grafiğinde lenfosit %43, blast %4, granülosit %29 oranında bulunarak nondiagnostik olarak değerlendirildi. Bu bulgularla hastada ön planda JMML düşünüldü.

Hastanın çekilen batın ultrasonografisinde (USG) dalak boyutları artmış, dalak mediyalinde 6x4x3 cm boyutlarında LAP, batın bilgisayarlı tomografisinde (BT) ise sürrenaller doğal form ve boyutta, hiperplazi ve kitle görülmemekte, dalak mediyalinde sol böbrek önündeki 4 cm çapında solid kitle dış merkezde ilk planda nörofibrom olarak değerlendirilmişti. Kranial BT'sinde subkalvaryal 2 cm çapında kontrast tutan lezyon, supratentoryal kesitlerde beyin parankimine uzanan kontrast tutan kitlesel lezyonlar, kemik taramasında sklerotik litik alanlar ve pariyetal hafif hiperdens şüpheli kitle mevcuttu. Hastanın makrosefalisi, *café-au-lait* lekesi ve cilt altı kitleleriyle (nörofibrom) hastada Nörofibromatöz tip 1 (NF-1) olabileceği düşünüldü. Lökositöz ve kan yaymasında %20 saptanan monositoz, NF zemininde JMML gelişimini düşündürdü. Bu nedenle bakılan hemoglobin F %9 (yaşı için çok yüksek olmayan bir değer), monozomi 7 ise negatif olarak saptandı.

Hasta tekrar değerlendirmeye alındı ve batın USG hastanemizde tekrarlandığında, sol sürrenal lojda 54x50 mm boyutlarında saptanan heterojen kitle ön planda nöroblastom olarak değerlendirildi. Hastanın dış merkezde çekilen BT'leri radyoloji bilim dalında tekrar değerlendirildi, kranial kitlelerin nöroblastom metastazı olabileceği yorumlandı. Nöroblastom araştırmak amacı ile bakılan NSE: 128 ng/ml, ferritin: 528 ng/ml ve idrarda VMA ++++ bulundu, kemik metazoz olduğu için evre 4 nöroblastom tanısı konuldu. Evre 4 nöroblastomlarda kemik iliği tutulumu sık saptandığı için kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi tekrarlan-

dı, ancak kemik iliği tutulumu yoktu ve rozet formasyonu görülmedi.

TARTIŞMA

Nöroblastom erken çocukluk çağı tümörleri içinde en sık görülenidir.^[1] Sürrenal medulla ve sempatik gangliyonlardan kaynaklanır. Hastaların %10'unda kaynağı bilinmeyen yaygın hastalık izlenir. Metastatik nöroblastomda beyin parankimi ve leptomeningeal metastaz görülebilir. Kranial metastazlarında da kemikte fokal litik ve sklerotik lezyonlar bulunur.^[2]

Nörofibromatoz, ailesel bir tümör sendromudur. Nörofibromatöz tip 1 için belli tanı ölçütleri kullanılmaktadır ve tanı için bu ölçütlerden en az ikisi bulunmalıdır.^[3] Altı ya da daha fazla *café-au-lait* lekesi, 2 ya da daha fazla nörofibrom veya bir ya da daha fazla pleksiform nörofibrom, aksillada ya da kasıkta çillenme, optik gliom, iki ya da daha fazla Lisch nodülü, sfenoid kemik displazisi veya uzun kemiklerin korteksinde displazi veya incelmeye ve birinci derece akrabalarda NF olması tanıyı destekler. Makrosefali ve kısa boy tanı ölçütleri içinde olmasa da hastalarda sıklıkla görülür.^[4] Bu bulguların bir çoğu 3 yaşından sonra ortaya çıkar. Çocukluk çağında ve erişkinlerde sinir sistemi ve sinir sistemi dışı malign tümörleri görülebilir. En sık malign periferik sinir kılıfı tümörleri gelişir.^[5] Juvenil miyelomonositik lösemi gelişme riski 100 kat artmıştır.^[4] Nöroblastom, rabdomiyosarkom ve diğer sarkomların görülme sıklığı da fazladır. Hastalığın en önemli özelliği periferik ve pleksiform nörofibromlardır. Periferik nörofibromlar genellikle ergenlik çağından önce görülmezken, pleksiform nörofibromlar doğumsaldır ve yaşamın ilk yıllarında görülebilir. En sık kraniospinal, paraspinal, mediastinal ve retroperitoneal yerleşimlidir.^[6]

Nörofibrom ve nöroblastomun her ikisinde nöral krest hücrelerinden köken alır ve ortak patogenezi olduğu düşünülmektedir.^[5] Klinik bulgular bu iki tümörü ayırt edemez, bu nedenle nörofibromatoz düşünülen tüm çocuklarda özellikle de hızlı büyüyen kitle varlığında nöroblastom açısından görüntüleme yöntemleri ve idrarda katekolamin tayini ile değerlendirme yapılmalıdır. Hastada *café-*

au lait lekesi ve pleksiform nörofibromları dışında NF için geçerli başka destekleyici kriter yoktu, ancak hastanın yaşı küçük olduğundan diğer bulguların henüz ortaya çıkmamış olabileceği düşünüldüğü için NF tanısı dışlanamadı. Hasta kaybedildiğinden genetik tektik yapılamadığı için bu düşüncemiz sadece hipotez olarak kaldı.

Kemik iliği aspirasyonunda morfolojik olarak nöroblastom tümör hücreleri, küçük, mavi-mor renkli, yuvarlak hücrelerdir. Ayırıcı tanıda non-Hodgkin lenfoma, akut lösemi, Ewing sarkom, rabdomiyosarkom ve medulloblastom yer alır. Literatürde lösemi olarak tedavi verilen nöroblastom olguları vardır, hatta bu olgularda kemik iliğini infiltre eden nöroblastların immün fenotiplemede lösemiye destekler şekilde pozitif bulunabileceği belirtilmektedir. Ancak akım sitometrisi nöroblastom tanısında rutin olarak kullanılan bir yöntem değildir.^[7]

Juvenil miyelomonositik lösemi, çocuklarda nadir görülen ve miyelodisplastik sendrom (MDS) ile benzerlik gösteren bir klonal miyeloproliferatif bozukluktur.^[8] Avrupa MDS çalışma grubu, çocuklarda JMML tanısı için birtakım klinik ve laboratuvar ölçütleri belirlemiştir.^[9] Klinik bulgular; hepatomegali, lenfadenopati, solukluk, ateş ve döküntüdür. Gerekli laboratuvar bulguları; Philadelphia kromozomunun negatif, periferik yaymada monosit sayısının $1000/\mu\text{L}$ 'den fazla olması ve kemik iliğinde %20'den az blast görülmesidir. Ayrıca ek ölçüt olarak fetal hemoglobin yüksekliği, periferik yaymada miyeloid öncüllerin görülmesi, beyaz kürenin $10.000/\mu\text{L}$ 'den fazla olması, klonal anomaliler (sıkça monozomi 7) ve *in vitro* olarak granülosit makrofaj uyarıcı faktöre hipersensitivite bulunmasıdır. Hastamızda tanı için gerekli bu klinik ve laboratuvar bulguların görülmesi (anemi, hepa-

tomegali, splenomegali, lökositöz, monositöz, Philadelphia kromozom negatifliği, kemik iliğinde az sayıda blast) nedeniyle tanıda ilk planda JMML düşünülmüş ancak ileri tetkikler sonucu nöroblastom tanısı konulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Neuroblastoma. In: Lanzkowsky P, editor. Manual of pediatric hematology and oncology. 4th ed. Burlington: Elsevier Academic Press; 2005. p. 530-47.
2. Olgun N, Aksoylar S. Nöroblastom. İçinde: Özkan A, editör. Pediatrik onkoloji. 1. basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2009. s. 763-92.
3. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Neurofibromatosis. Arch Neurol 1988;45(5):575-8.
4. Kebudi R. Nörofibromatoz ve kanser. Türk Ped Arş 2008;43(3):80-3.
5. Brems H, Beert E, de Ravel T, Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. Lancet Oncol 2009;10(5):508-15.
6. Pınarlı FG, Pınarlı FA. Çocukluk çağı kanserlerinin genetik özellikleri. İçinde: Özkan A, editör. Pediatrik onkoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2009. s. 15-63.
7. Bozzi F, Gambirasio F, Luksch R, Collini P, Brando B, Fossati-Bellani F. Detecting CD56+/NB84+/CD45-immunophenotype in the bone marrow of patients with metastatic neuroblastoma using flow cytometry. Anticancer Res 2006;26(5A):3281-7.
8. Clark JJ, Berman JN, Look AT. Myeloid leukemia, myelodysplasia and myeloproliferative disease in children. In: Orkin SH, editor. Oncology of infancy and childhood. 1st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 331-402.
9. Niemeyer CM, Arico M, Basso G, Biondi A, Cantu Rajnoldi A, Creutzig U, et al. Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a retrospective analysis of 110 cases. European Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood (EWOG-MDS) Blood 1997;89(10):3534-43.