

MORBUS RECKLINGHAUSEN SA FIBROLIPOSARKOMOM (GRADUS III)

Nebojša Krstić¹, Radojica Stolić²

¹ Centar za dermatovenerologiju, Klinički centar Kragujevac

² Medicinski fakultet Priština/Kosovska Mitrovica

MORBUS RECKLINGHAUSEN'S WITH FIBROLIPOSARCOMA (GRADUS III)

Nebojsa Krstic¹, Radojica Stolic²

¹ Centre of Dermatovenerology, Clinical Centre Kragujevac

² Faculty of Medicine Pristina/Kosovska Mitrovica

SAŽETAK

Uvod: Neurofibromatoza je autosomalno dominantno stanje s manifestnim promenama na koži, nervnom sistemu, kostima i endokrinim žlezdama. Ove promene uključuju različite kongenitalne malformacije, tumore i hamartome. Prepoznajemo dva glavna oblika neurofibromatoze: (1) klasični von Recklinghausen, označen sa NF 1 i 2 centralni, ili akustični tip neurofibromatoze, označen sa NF 2. Oba tipa imaju mrlje boje bele kafe i neurofibrome, ali samo neurofibromatoza tip 2, ima bilateralne akustične neurome. Značajan dijagnostički znak pojavljuje se samo u neurofibromatozi tip 1, pigmentnim hamartom na dužici oka (Lisch-ov nodul).

Prikaz slučaja: Bolesnicu B.M. 32 godine, iz Kragujevca više puta je ambulantno lečio dermatolog, početkom 2008 godine, a zatim su je pregledali i lečili patolog, hirurg i onkolog. Pacijentkinja sa Dg.Neurofibromatosis et Status post dermaliepectomiam dorsi lat.sin. javila se na pregled zbog tumora, na dorzumu trupa u lumbosakralnoj regiji, veličine 3x5 cm, praćen progredijencijom. Posle biopsije pored osnovne bolesti neurofibromatoze potvrđen je i Dg.Fibroliposarcom o gradus III.

Diskusija: Pacijentkinja se podvrgla hirurškom zahvatu, pa odstranjen je liposarcom. Posle ekscizije tumora konstatovano je da postoperativni tok protiče uredno, pacijentkinji je preporučeno da dalje redovno odlazi na kontrolu kod dermatologa i hirurga, zbog mogućnosti recidiva liposarcoma.

Gljučne reči: neurofibromatoze, liposarkom, prikaz slučaja, dijagnoza, terapija.

UVOD

Neurofibromatoza je čest neurokutani sindrom koji se nasleđuje autosomno dominantno. Promene se javljaju na koži i na unutrašnjim organima.

Udruženost neuroloških i kutanih oboljenja zasniva se na činjenici da i koža i nervni sistem imaju isto ektodermno-embrijsko poreklo. U ovu grupu spadaju mnogobrojna oboljenja kod kojih patološki proces zahvata prevashodno nervni sistem i kožu, pri čemu nisu retke ni promene na drugim sistemima koje su mezodermnog porekla. Većina neurokutanih oboljenja se nasleđuje, ali su česte i spontane mutacije (1).

ABSTRACT

Introduction: Neurofibromatosis is an autosomal dominant trait manifested by changes in the skin, nervous system, bones, and endocrine glands. These changes include a variety of congenital abnormalities, tumours, and hamartomas. Two major forms of neurofibromatosis are recognized as: (1) classic von Recklinghausen's, termed NF1; and (2) central, or acoustic neurofibromatosis type termed NF2. Both types have cafe-au-lait macules and neurofibromas, but only the NF2 type has bilateral acoustic neuromas. An important diagnostic sign, present only in NF1, is the pigmented hamartoma of the iris (Lisch nodule).

Case report: B.M. 32-year-old woman, from Kragujevac, treated ambulatory several times and followed up by dermatologists, surgeons, oncologists and pathologists during 2008. At a medical check-up the patient with previously confirmed diagnosis of Neurofibromatosis et status post dermaliepectomiam dorsi lat.sin. complained of tumour-like skin change, 3x5 cm in size, located in lumbosacral region, followed by progression. The biopsy confirmed, besides the primary disease-Neurofibromatosis, Fibroliposarcoma - gradus III.

Discussion: The patient underwent a surgical procedure, liposarcoma was removed, and we stated that postsurgical condition was normal and uneventful with recommendation for regular dermatologic and surgical check-ups due to liposarcoma recidivity.

Key words: Neurofibromatoses, liposarcoma, case reports, diagnosis, therapy.

Godine 1882. von Recklinghausen je dao definitivan klinički i patološki opis bolesti te je zaslužan za kompletnu identifikaciju NF1.

Neurofibromatoza tip 1 (NF 1) je jedna od najčešćih naslednih bolesti nervnog sistema. Oko dvatri miliona ljudi širom sveta boluje od NF 1. Godine 1887. vezanim genetskim analizama mapiran je gen za NF 1 na 17 hromozomu, a defektni gen je otkriven 1990. godine. Gen deluje kao „recesivni tumor supresor“ čiji gubitak funkcije izgleda da je udružen ne samo sa pojavom tipičnih tumora kod NF 1 već i sa mnogim sporadičnim tumorima u opštoj populaciji kao što su astrocitomi, neuroblastomi, maligni melanomi, kancer kolona i mezodisplastični sindrom (2).

Neurokutani sindromi su genetski uzrokovane malformacije, nastale tokom histogeneze u ranom embrionskom periodu. Izazvane su abnormalnim genom pleiotropnog potencijala koji je sposoban da simultano zahvati nekoliko vrsta tkiva i organa. Većina ovih sindroma nasleđuje se autozomno dominantno, sa kompletnom ili varijabilnom penetracijom. Abnormalan gen ili direktno deluje ne embrionske germinativne slojeve ili interferiše s indukcijom primarnih organizacijskih centara (3).

Zajedničke osobine neurokutanih bolesti su: hereditet, sklonost formiranju benignih tumora ili hamartoma, spora evolucija lezija u detinjstvu i adolescenciji, a u nekim slučajevima dispozicija ka fatalnoj malignoj transformaciji (4). Neurokutana oboljenja dele se na :

- I - Oboljenja sa autozomno dominantnim nasleđivanjem
- II - Oboljenja sa autozomno recesivnim nasleđivanjem
- III - Oboljenja sa nasleđivanjem vezanim za pol
- IV - Oboljenja nepoznatog ili višestrukog nasleđivanja
- V - Kongenitalne i vaskularne anomalije

Oboljenja sa autosomno dominantnim nasleđivanjem su:

1. Neurofibromatoza
2. Tuberozna skleroza
3. Von Hippel-Lindauovo oboljenje
4. Nevoid basal cell carcinoma sindrom
5. LEOPARD sindrom
6. Waardenburg-Kleinov sindrom
7. Itova hipomelanoza
8. Anhidrotska ektodermna displazija
9. Hidrotska ektodermna displazija
10. Melkersson - Rosenthalov sindrom
11. Porphyria variega

Neurofibromatosis von Recklinghausen (NF1) je familijarno oboljenje, koje uključuje karakteristične kožne lezije (*cafe au lait* makule, intertriginozne pege i neurofibrome) i druge kongenitalne i hamartomatозne lezije kostiju, endokrinih žlezda i centralnog nervnog sistema (CNS-a). Neurofibromatosis tip II (NF2) se karakteriše prisustvom bilateralnih akustičnih neurofibroma, tumora kranijalnih živaca i meningeoma i, retko, prisustvom kožnih lezija i drugih visceralnih i skeletnih abnormalnosti. Incidencija NF1 se kreće od 30 do 40 na 100 000 stanovnika. Treba očekivati jedan slučaj na svakih 2 500 - 3 300 novorođenčadi. Proporcija slučajeva koji se javljaju kao nova mutacija je 0,56. Sve etničke grupe zahvaćene su u istom stepenu. Incidencija za NF 2 je oko 1 na 20 slučajeva NF1 ili 1 na 50 - 120 000 stanovnika (5).

Kutane manifestacije su posebno zastupljene u tipu 1 bolesti (Morbus von Recklinghausen), koji je i najčešći-prevalencija se kreće između 1 : 3 000 i 1 : 5 000 osoba.

Obe forme se nasleđuju autozomno dominantno sa značajnim brojem novih mutacija. Korišćenje markera, koji su usko vezani za DNK klonskog gena za NF1, čini prenatalnu dijagnozu mogućom. DNK analize će takođe omogućiti karakterizaciju mutacija kod neurofibromatoze tipa 1 (6).

Tok i prognoza bolesti ne mogu se predvideti. Bolesnik može imati sasvim blage promene, ali su moguće i teške kliničke slike. Pored estetskih problema, postoje i komplikacije koje ugrožavaju život kao što su neurofibrosarcom i mijelomonocitna leukemija.

Cilj rada bio bi da se ukaže na učestalost i retku udruženost Neurofibromatoze tipa 1 sa Fibroliposarkomom gradus III, njegovu etiologiju, patogenezu, moguće kliničke komplikacije kod lečene bolesnice i opiše mogući dijagnostički i terapijski pristup u ranom otkrivanju i lečenju ovog tipa patološkog poremećaja.

PRIKAZ BOLESNIKA

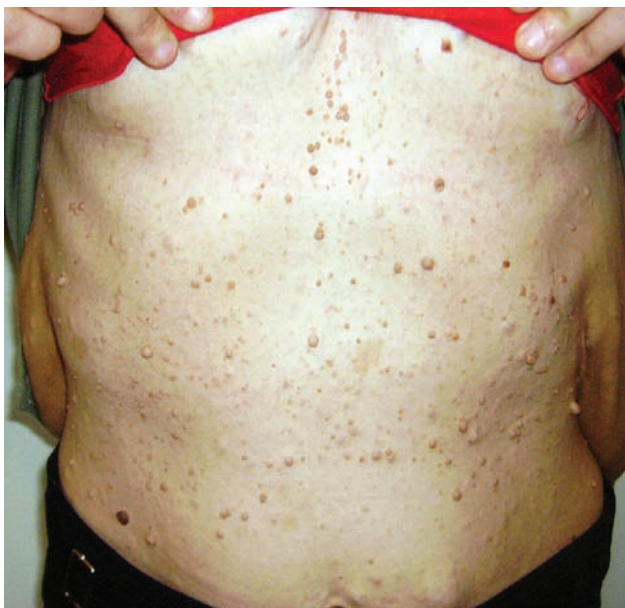
Bolesnicu B.M, 32 godine, iz Kragujevca više puta je početkom 2008. godine, ambulantno lečio dermatolog, u toku početka 2008 godine, a zatim su je pregledali i lečili patolog, hirurđ i onkolog.

Još u ranom detinjstvu došlo je do pojave manjih neurofibroma, kao i poremećaja pigmentacije tipa *cafe-au-lait*, lokalizovanih na trupu, manjeg prečnika oko 0,5 mm. U toku kasnog detinjstva i adolescencije ovi neurofibromi su se postepeno uvećavali a hiperpigmentacije sa se umnožavale do prečnika oko 15 mm i više.

Multipli kožni tumori pojavili su se na koži i potkožno. Smešteni su u dermu ili subepidermalno i formiraju diskretne, ali tvrde papule tzv. *molluscum fibrosum*. Različite su veličine od nekoliko mm do 1 cm i veće. Različitog su oblika: zaravnjeni, sesilni, konični, pendunkularni kao i lobularni, boje su kože ili ljubičasti a većina imaju i komedon na vrhu. Kada se pritisnu, meki tumori imaju tendenciju da se invaginišu kroz mali otvor u subkutanom tkivu, što ih razlikuje od drugih površnih tumora, npr., multiplih lipoma.

Multipli kožni tumori, neurofibromi sa hiperpigmentacijama tipa *cafe-au-lait*, različite veličine, od nekoliko mm do 1 cm, i veće. Dg. Morbus Von Recklinghausen's seu *Neurofibromatosis et Status post dermalipectomiam dorsi corporis* (multipli tumefakti).

Pacijentkinja sa Dg. *Neurofibromatosis et Status post dermalipectomiam dorsi lat.sin.* javila se na pregled zbog eritematoznog nodoziteta, na dorzumu trupa u



Slika 1. Neurofibromi sa makulama tipa "café au lait" (abdomen)



Slika 2 Multipli neurofibromi (dorzum trupa)

lumbosakralnoj regiji, veličine 1x1 cm, praćenog inflamacijom i kasnijom egzulceracijom, sa sve većim brojem neurofibromatoznih lezija u blizini promene, koja se sekundarno inficirala.

To je kod naše pacijentkinje bio solitarni tumefakt koji je relativno sporo rastao, prekriven eritematozno-lividnom kožom, čvrste konzistencije. U kasnijoj fazi razvoja tumora došlo je do egzulceracije istog.

I pored dermatološke antibiotske, i dezinfekcione terapije promena ne epitelizuje. Kasnije se razvija sve veći tumor veličine 3 x 5 cm, koji se stalno uvećavao i progredirao. Posle biopsije histopatološkim nalazom je pored osnovne bolesti Neurofibromatoze (NF 1), potvrđeno da se u pacijentkinje razvio fibroliposarkom - gradus III (12.3 2008. god.).

Pacijentkinja se podvrgla hirurškom zahvatu na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, posle pregleda konzilijuma za kožu i meka tkiva. Fibroliposarkom je odstranjen, a bolesnica je na tom institutu hospitalizovana (od 9.6 2008. god. do 30.6 2008. godine). Otpuštena je s dijagnozom: Excisio cutis et tumoris maximalis reg.lumbo-sacralis. (20.06 2008. god).

Neurofibromatosis von Recklinghausen (NF1), udružen sa fibroliposarcomom gradus III javio se na dorzumu trupa, u lumbosakralnoj regiji, veličine 3 x 5 cm, praćen inflamacijom i egzulceracijom.

Histopatologija: Histološki materijali predstavljaju fragmenti kože i potkožnog masnog tkiva, koji su infiltrirani tumorskim tkivom koje je u celini sagrađeno od proliferišućih lipoblasta u različitim stadijumima diferencijacije, relativno sitnih okruglih



Slika 3. Fibroliposarkom gradus III u lumbosakralnoj regiji

ćelija, vakuolizovane citoplazme, krupnih, atipičnih, pleomorfnih i hiperhromatičnih jedara, povećanog N/C odnosa. U pojedinim zonama uočavaju se mikroidne zone s nežnom pleksformnom kapilarnom

mrežom i obilnim miksoidnim matriksom. Imunofenotip: tumorske ćelije pokazuju S-100 protein pozitivnost. Ostali markeri negativni. Na osnovu morfološke slike i dobijenog imunofenotipa reč je o mešovitom miksoidnom - round cell liposarcomu, gradus II, koji se kasnije razvio u fibroliposarcomu gradus III.

Konstatovano je da postoperativni tok protiče uredno, da rana zarasta *per primam* i da se pacijentkinja otpušta u dobrom opštem stanju s preporukom da odlazi na redovne kontrole dermatologu i hirurгу, zbog mogućnosti recidiva fibroliposarcoma, jer je prvobitna dijagnoza ukazivala na raniju opsežnu dermalipektomiju koja je pacijentkinji urađena na njenu inicijativu radi otklanjanja viška kože posle mršavljenja, usled ranije prekomerne težine.

U diferencijalnoj dijagnozi u bolesnice je konstatovan dermatofibrosarcomu protuberans i amelanotični maligni melanom, što upozorava da tako nastale promene treba redovno pratiti, jer se posle mogu otkloniti jedino hirurškom ekscizijom sa širokim ivicama da bi se sprečila progredijencija tumora.

DISKUSIJA

Fibroliposarcomu je redak tumor vezivnog i masnog tkiva koji čine ćelije slične fibroblastima i lipoblastima. Kod obolele s ustanovljenom Dg. Morbus Von Recklinghausen nastao je solitarni tumor sa relativno sporim rastom, prekriven crveno-ljubičastom bojom kože, tvrd na dodir. Kasnije dolazi do razvoja tumora i do egzulceracije. Metastaze su mogle nastati hematogenim putem. Većina fibroliposarcoma potiče iz dubljih struktura, dubokih fascija i mišićnog tkiva, a retko iz potkožnog masnog tkiva. U naše bolesnice postojala je udruženost ta dva oboljenja.

Praktično svi neurofibrosarkomi kod NF 1 razvijaju se u desetoj ili posle 10. godine života. Najčešće je to u drugoj deceniji života (50%), a preostalih 50% u odrasloj dobi. Za pravovremeno prepoznavanje neurofibro-sarkoma bitno je uočiti sledeće znakove i simptome: bol, uvećanje tumorske mase i lokalni neurološki deficit, kao što su pojava visećeg stopala i lokalne dizestezije. Dok površni neurofibrom nikada maligno ne alteriše u neurofibrosarkomu, to se ne može tvrditi za duboke NF i difuzni pleksiformni neurofibrom (PNF). Dobro je poznat njihov prelaz u neurofibrosarkomu posle traume ili hroničnog mehaničkog nadražaja (2).

Terminom neurofibromatoza (NF) obuhvata se više oboljenja koja se razlikuju klinički i genetski.

Prepoznavanje kožnih lezija ima veliki dijagnostički značaj, s obzirom na to da različita neurokutana

oboljenja mogu imati slične neurološke simptome, kao i da kožne lezije mogu nastati i pre neuroloških poremećaja.

Varijabilnost kliničkog ispoljavanja neurokutanih sindroma, displazijska priroda, sklonost pojavljivanju tumora nervnog sistema, kože, unutrašnjih organa i mogućnosti genetske analize, nameću potrebu za multidisciplinarnim pristupom ovom oboljenju.

Croke i sar. našli su da 10 % normalne populacije ima jednu ili više lezija ovog tipa, ali osoba sa šest i više makula većih od 1,5 cm, skoro uvek boluje od neurofibromatoze (7).

Najčešći klinički znak NF2 je gubitak sluha zbog prisustva akustičkog neurofibroma, koji u početku može biti unilateralan, a kasnije može zahvatiti i drugu stranu. Povećanjem veličine mogu biti zahvaćeni i V i VII kranijalni nerv, a takođe i bočna strana moždanog stabla (pons i medula). Kožne lezije su ređe ili ih nema. Kod skoro 50% bolesnika sa NF 2 oftalmološko ispitivanje otkriva zadnju subkapsularnu kataraktu. Drugi simptomi su u vezi sa tumorima koji mogu, a ne moraju, biti prisutni (meningeomi, gliomi, ependimomi i švanomi) (8).

Tumori nerava sadrže i endoneurijumske fibroblaste i Schwannove ćelije, sem glioma optičkog nerva koji je kombinacija astrocita i fibroblasta (9).

Tok i prognoza bolesti se ne mogu predvideti. Bolesnik može imati sasvim blage promene, ali su moguće i teške kliničke slike. Pored estetskih problema, postoje i komplikacije koje ugrožavaju život kao što su neurofibrosarcomu i mijelomonocitna leukemija (10).

Varijabilne klasične manifestacije bolesti određuju tri faktora: specifični afinitet abnormalnog gena za germinativni sloj i njegove proizvode; period abnormalnog razvoja i period teratogene senzitivnosti multiplih embrionskih produkata koji su simultano oštećeni (4). Zato je teško prevenirati nastanak neurofibromatoze oboljenja Von Recklinghausen.

Potpunog izlečenja nema. Sprovodi se hirurško odstranjenje iz estetskih razloga kod bolnih tumora ili tumora maligne alteracije ili lokalizacije. Multidisciplinarni pristup bolesniku je neophodan, kao i preventivno genetsko savetovanje (11).

Svrab može da bude upadljiv simptom u neurofibromatozi, zbog povećanog broja mastocita u koži, a dijagnoza se postavlja na osnovu kliničkog pregleda, odnosno prisustva neurofibroma, café-au-lait makula, aksilarnih pega, Lischovih modula i drugih promena (12).

Kožni tumori koji odgovaraju ljubičastim papulama imaju posebne osobine. Ispod nešto istanjenog epiderma, čiji bazalni sloj ne mora biti pigmentovan,

kolagen i elastin u dermu su zamenjeni plavičasto-sivim vezivnim tkivom želatinoznog izgleda. Kožni tumori su sastavljeni od slobodno poređanih fibroblasta.

Endoneurijumski fibroblasti švanoma razlikuju se od fibroblasta u tipičnom fibroblastomu samo po sklonosti da formiraju palisade i po prisustvu Schwannovih ćelija i mijelina.

Iz prikaza bolesnice možemo zaključiti da je neophodno pacijentu objasniti važnost blagovremene dijagnostike, koja se postiže dobro uzetom anamnezom, traganjem za simptomima i znacima oboljenja, kao i uzimanjem biopsije i izradom patohistološkog preparata. Veoma je bitno da dva ili više sledećih nalaza podržavaju dijagnozu NF 1:

- prisustvo šest i više "cafe au lait" makula, dijametra većeg od 0,5 mm, kod dece mlađe od šest godina ili većeg od 15 mm kod starijih individua;
- dva ili više neurofibroma bilo kog tipa, ili jedan pleksiformni neurom;
- pege u aksilarnoj i ingvinalnoj regiji;
- gliom optičkog nerva;
- dva ili više Lischovih čvorića (iris hamartoma);
- displazija sfenoidne kosti ili istanjenje korteksa dugih kostiju, sa pseudoartrozom ili bez pseudoartroze; i da
- rođaci prvog stepena imaju ove promene.

U većini slučajeva terapija neurofibroma je hirurška intervencija, koja se smatra terapijom izbora za fibroliposarcom gradus III, a sve bolesnike sa Dg.Morbus Von Recklinghausen s udruženom sa ovim tipom tumora treba redovno pratiti zbog znatne verovatnoće da se kod obolelog mogu javiti novi tumori.

LITERATURA

1. Short MR, Adams RD. Neurocutaneous disease. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Friedberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology in general medicine*. New York: Mc Graw-Hill, 1993:2249–90.
2. Vranješević D, Karaklić D. *Neurokutana oboljenja*, Medicinski fakultet Univerziteta u Beograd, 1998.
3. Cunliffe WJ, Savin JA. The skin and the nervous system. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL, eds. *Textbook of dermatology*. Oxford: Blackwel Sci Publ 1988:2229–57.
4. Vranješević D. *Neurokutana oboljenja. Dijagnostika i značaj II: Zbornik radova Kongresa lekara Srbije: Vrnjačka Banja, 26.-30.05;1966:295.*
5. Neurofibromatosis Conference Statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988;45:575–8.
6. Mulvihill J, Parry DM, Sherman JL, Pikus A, Kaiser-Kupfer MI, Eldrige R.NIH conference. Neurofibromatosis 1 (Recklinghausen disease) and neurofibromatosis 2 bilateral acoustic neurofibromatosis). An update. *Ann Intern Med* 1990;113:39–52.
7. Johnson BL, Charneco DR. Cafe au lait spot in neurofibromatosis and in normal individuals. *Arch Dermatol* 1970;102:442–6.
8. Pastores GM, Michels VV, Jack CR Jr. Early childhood diagnosis of acoustic neuromas in presymptomatic individuals at risk for neurofibromatosis 2. *Am J Med Genet* 1991;41:325–9.
9. Gomez MR, eds. *Tuberous sclerosis*. New York: Raven Press,1988.
10. Lalević-Vasić BM. Benigni tumori, nevusi i neurokristopatije. U: Lalević - Vasić BM, Medenica LjM, Nikolić MM, *Dermatovenerologija sa propedeutikom*. V izdanje. Beograd: Savremena administracija, 2008: 281–98.
11. Paravina M, Spalević LJ, Stanojević M, *Dermatovenerologija*. Prosveta, Medicinski fakultet, Univerziteta u Nišu, 2003.
12. Karadaglić DJ, Pavlović M. *Dermatologija i Venerologija*. Beograd, Versalpress: 2002.