

بررسی ۱۷ مورد نوروفیبروماتوزیس نوع یک همراه با بدخیمی

دکتر مهدی سیلانیان طوسی^۱، دکتر فاطمه همائی^۱، دکتر حمیدرضا رضینی^۲

۱- استادیار، ۲- دستیار رادیوترابی انکولوژی؛ دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۲۳ سال بودند. بدخیمی‌های مشاهده شده شامل ۹ مورد تومور بدخیم غلاف عصبی محیطی، ۴ مورد بدخیمی‌های سیستم عصبی مرکزی، ۲ مورد رابدومیوسارکوما و یک مورد کارسینومای پستان بود.

نتیجه گیری: با در نظر گرفتن اهمیت تشخیص زودرس این بدخیمی‌ها و به خصوص سن جوان این بیماران، لازم است برنامه مدونی برای بررسی دوره‌ای این بیماران طرح ریزی شود. همچنین پزشکان بایستی این گروه از بیماران خود را از لحاظ علایم و نشانه‌های مشکوک بدخیمی تحت آموزش‌های لازم قرار دهند.

واژه‌های کلیدی: نوروفیبروماتوزیس نوع یک، بدخیمی، اتوزومال غالب

فصلنامه بیماری‌های پوست، تابستان ۱۳۸۳؛ ۲۸: ۲۴۶-۲۴۲

مقدمه: نوروفیبروماتوزیس نوع یک، بیماری ارثی نسبتاً شایع با انتقال اتوزومال غالب است. در میان عوارض بیماری از قبیل اختلالات عصبی، افزایش فشارخون و بدشکلی‌های اسکلتی، بدخیمی جدی‌ترین آن‌ها و علت عمده مرگ زودرس در این بیماران است.

هدف: بررسی موارد نوروفیبروماتوزیس نوع یک همراه با بدخیمی.

روش اجرا: در یک مطالعه توصیفی گذشته نگر، ۱۷ بیمار مبتلا به نوروفیبروماتوزیس نوع یک همراه با بدخیمی که بین سال‌های ۱۳۷۲ تا ۱۳۸۲ به بخش‌های انکولوژی بیمارستان‌های امید و قائم مشهد مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: این بیماران شامل ۱۱ مرد و ۶ زن با میانه سنی

مقدمه

نوروفیبروماتوزیس نوع یک یا بیماری فون رکلین هاوزن (Von Recklinghausen disease) یکی از شایع‌ترین اختلالات ارثی اتوزومال غالب با شیوع ۱ در ۴۰۰۰ نفر بوده و نیمی از موارد، حاصل یک جهش جدید است (۱). علایم عمده شامل لکه‌های شیرقهوه، نوروفیبرومای خوش‌خیم و ندول‌های لیش (Lisch Nodule) عنبیه هستند. اختلالات یادگیری و اختلالات اسکلتی

مؤلف مسئول: دکتر مهدی سیلانیان طوسی - مشهد، خیابان کوهسنگی، بیمارستان امید، بخش رادیوترابی

نیز شایع است (۲).

این بیماری به علت جهش در ژن نوروفیبروماتوزیس نوع یک واقع بر روی کروموزوم 17q11.2 رخ می‌دهد (۳). محصولات پروتئینی این ژن به نام فیبرومین (neurofibromin) دارای برخی فعالیت‌ها از جمله خصوصیت سرکوب‌گری تومور (tumor suppressor) است.

نوروفیبرومین با محصولات انکوژن رس (RAS oncogen) عمل متقابل دارد و به صورت منفی، تحریک تقسیم سلولی ناشی از محصولات این ژن با

پروتئین‌های محرک رشد مشابه را تنظیم می‌کند. در تومورهای بدخیم و نیز خوش خیم مرتبط با نوروفیروماتوزیس نوع یک، ژن این بیماری به صورت هموزیگوس غیرفعال می‌شود (۴،۵).

امید به زندگی در بیماران مبتلا به نوروفیروماتوزیس نوع یک، به صورت کلی، حدود ۱۵ سال کاهش دارد (۶،۷). بدخیمی و افزایش فشار خون، عمده‌ترین عوامل مرتبط با افزایش مرگ و میر و از کارافتادگی در این بیماران است. متأسفانه پیشگیری اولیه از این عوارض ممکن نیست، اما آگاهی از احتمال بروز و تشخیص زودرس آن‌ها بسیار کمک کننده است. شیوع بدخیمی در نوروفیروماتوزیس نوع یک، حدود ۵٪ تا ۱۰٪ ارزیابی می‌شود (۸).

روش اجرا

این مطالعه به صورت بررسی case-series به روش توصیفی و گذشته نگر در یک دوره ۱۰ ساله بین سال‌های ۱۳۷۲ تا ۱۳۸۲ بر روی ۱۷ بیمار با تشخیص نوروفیبروما توزیس نوع یک و مبتلا به بدخیمی، معرفی شده به بخش‌های رادیوتراپی بیمارستان‌های امید و قائم مشهد انجام شده است. با تشخیص بیماری به صورت اتفاقی در هنگام گرفتن شرح حال و نیز معاینات فیزیکی و بر اساس شاخص‌های NIH (National Institute of Health)

در همه این افراد قطعی بود. معیارهای اصلی تشخیصی در اکثر بیماران شامل وجود لکه‌های شیریقه‌ه، نوروفیروما و همچنین سابقه خانوادگی بیماری بوده و با توجه به طیف وسیع علائم و شدت آن در این بیماری، این احتمال وجود دارد که تعدادی از افراد مبتلا به خصوص با علائم خفیف جلدی تشخیص داده نشده باشند.

یافته‌ها

از ۱۷ بیمار مورد مطالعه ۱۱ نفر (۶۴/۷٪) مرد و ۶ نفر (۳۵/۳٪) زن بودند. سابقه فامیلی در ۱۰ نفر (۵۸/۸٪) وجود داشت و میانه سنی در کل بیماران ۲۳ سال (بین ۳ تا ۵۰ سال) بود. تومور بدخیم غلاف عصبی محیطی (نوروفیروسارکوما) در ۹ نفر (۵۲/۰۹٪)، تومورهای بدخیم سیستم عصبی مرکزی در ۴ بیمار (۲۳/۵٪)، رابدو میوسارکوما در ۳ مورد (۱۷/۶٪) و کارسینوما پستان در یک بیمار یافت شد (جدول شماره ۱).

در ۹ مورد تومور بدخیم غلاف عصبی محیطی، توزیع از نظر جنس تقریباً برابر بود (۵ زن و ۴ مرد). در ۵ نفر سابقه خانوادگی وجود داشت و میانه سنی در این گروه ۳۵ سال (بین ۱۷ تا ۴۹ سال) بود.

از ۳ مورد کودک، یک نفر با تشخیص آستروسیتومای مغزی و ۲ نفر با رابدومیوسارکومای ناحیه اورورژیتال درمان شده بودند.

جدول شماره ۱- مشخصات ۱۷ بیمار مبتلا به نوروفیبروماتوزیس نوع یک همراه با بدخیمی تشخیص داده شده در بیمارستان‌های امید و قائم مشهد طی سال‌های ۸۲-۱۳۷۲

بیمار	جنس	سن (سال)	سابقه فامیلی	آسیب شناسی	محل
۱.	مذکر	۲۰	پدر، برادر	تومور بدخیم غلاف عصبی محیطی	ناحیه پولیتال
۲.	مذکر	۴۲	مادر، خواهر	آناپلاستیک استروسیتوما	مغز
۳.	مذکر	۹	پدر، برادر	رابدومیوسارکوما	مثانه
۴.	مذکر	۸	مادر	استروسیتوما	مغز
۵.	مذکر	۴۹	--	تومور بدخیم غلاف عصبی محیطی	ساق
۶.	مذکر	۲۳	--	رابدومیوسارکوما	شانه
۷.	مذکر	۳۵	--	تومور بدخیم غلاف عصبی محیطی	بازو
۸.	مذکر	۵۰	--	داکتال کارسینوما	پستان
۹.	مؤنث	۱۶	مادر، خواهر	استروسیتوما	مخچه
۱۰.	مذکر	۱۶	مادر، برادر	آناپلاستیک استروسیتوما	طناب نخاعی
۱۱.	مذکر	۱۷	--	تومور بدخیم غلاف عصبی محیطی	داخل شکم
۱۲.	مؤنث	۴۰	پسر	تومور بدخیم غلاف عصبی محیطی	داخل لگن
۱۳.	مؤنث	۲۳	--	تومور بدخیم غلاف عصبی محیطی	ساق
۱۴.	مؤنث	۳۷	مادر، خواهر	تومور بدخیم غلاف عصبی محیطی	ران
۱۵.	مؤنث	۴۶	فرزندان	تومور بدخیم غلاف عصبی محیطی	اکسترااورال پشتی
۱۶.	مذکر	۳	--	رابدومیوسارکوما	پروستات
۱۷.	مؤنث	۲۷	پدر، خواهر	تومور بدخیم غلاف عصبی محیطی	اگزایلا

بحث

از آن جایی که ژن نوروفیبروماتوزیس نوع یک، ژن مهارکننده تومور است، اطفال و افراد بالغ مبتلا به این بیماری در خطر افزایش احتمال ابتلا به بدخیمی هستند. در یک مطالعه، احتمال نسبی ابتلا $2/5$ (با فاصله اطمینان ۹۵٪، $1/9$ تا $3/3$)، با موارد بدخیمی مشاهده شده ۵۳ نفر (در مقابل $20/8$ نفر مورد انتظار برای جمعیت مورد بررسی) به دست آمده است (۹).

در کودکان، غیر از نوروفیروما، شایع‌ترین نشویناسم‌ها گلیوم عصب اپتیک و تومور مغزی هستند. حدود ۵٪ از کودکان مبتلا ممکن است گلیومای عصب اپتیک

علامت‌دار داشته باشند (۱۰). تومور غلاف عصبی محیطی (malignant peripheral nerve sheat tumor) که قبلاً نوروفیبروسارکوما نامیده می‌شد، شایع‌ترین نشویناسم بدخیم همراه با نوروفیبروماتوزیس نوع یک است. شیوع تومور بدخیم غلاف عصبی محیطی در بیماران مبتلا بین ۲ تا ۵٪ ارزیابی می‌شود و بیش از ۵۰٪ بیماران مبتلا به تومور بدخیم غلاف عصبی محیطی نیز مبتلا به نوروفیبروماتوزیس نوع یک هستند. برخلاف نوروفیرومای پوستی، نوروفیرومای پلکسی فرم و نوروفیرومای ندولار زیر جلدی می‌توانند به این بدخیمی مبدل شوند (۱۱، ۱۲).

بر اساس مطالعه‌ای در شمال غرب انگلستان، میانه

سنی بیماران ابتلا به تومور بدخیم غلاف عصبی محیطی به همراه نوروفیبروماتوزیس، ۲۶ سال در مقابل ۶۲ سال برای موارد اسپورادیک این بدخیمی بود. به نظر می‌رسد که همراهی با نوروفیبروماتوزیس موجب بدتر شدن پیش‌آگهی این بدخیمی می‌شود، به طوری که در مطالعه کاپلان مایر، میزان بقای ۵ ساله برای بیماران مبتلا به تومور بدخیم غلاف عصبی محیطی همراه با نوروفیبروماتوزیس ۲۱٪ در مقابل ۴۲٪ برای موارد اسپورادیک این بدخیمی بوده است (۱۳).

تعدادی دیگر از بدخیمی‌ها نیز ممکن است همراه با نوروفیبروماتوزیس نوع یک، مشاهده شوند که شامل آستروسیتوما (شیوع کلی در نوروفیبروماتوزیس نوع یک بین ۰/۷٪ تا ۱/۵٪)، فتوکروموسیتوما، لوسمی میلوئید مزمن جوانان و رابدومیوسارکوما است (۱۴، ۱۵).

در این بررسی نیز شایع‌ترین بدخیمی مشاهده شده تومور بدخیم غلاف عصبی محیطی و سپس تومورهای بدخیم سیستم عصبی مرکزی بودند که اکثراً در سنین نوجوانی و جوانی مشاهده شدند. کشف بیشتر موارد در مردان احتمالاً یک یافته اتفاقی است و با توجه به حجم نمونه قابل اعتماد نیست. موردی از گلیوما عصب اپتیک در بین بیماران یافت نشده است که احتمالاً علت آن ارجاع

ندادن بیمار برای درمان تکمیلی به بخش رادیوتراپی است. از آن جایی که نوروفیبروماتوزیس نوع یک، معمولاً به عنوان یک عامل مساعدکننده برای کارسینوما پستان تلقی نمی‌شود، کشف یک مورد داکتال کارسینوما در یک مرد مبتلا ممکن است یک یافته اتفاقی باشد. به هر حال با توجه به شیوع بسیار پایین کارسینوما پستان در مردان، نقش بیماری نوروفیبروماتوزیس در این بیمار برای ابتلا به این بدخیمی دقیقاً مشخص نیست.

با توجه به اهمیت تشخیص زودرس عوارض بیماری نوروفیبروماتوزیس نوع یک به خصوص بدخیمی، این بیماران بایستی تحت پی‌گیری و مراقبت دوره‌ای قرار گیرند. آموزش بیماران نیز از لحاظ آگاهی نسبت به موارد هشدار دهنده بدخیمی به خصوص ایجاد درد یا علائم رشد یک تومور اهمیت دارد.

با توجه به نتایج این گزارش، شایع‌ترین بدخیمی مشاهده شده در بیماران ما تومور بدخیم غلاف عصبی محیطی و سپس تومورهای بدخیم سیستم عصبی مرکزی است. به هر حال برای ارزیابی احتمال دقیق بدخیمی در بیماران مبتلا به نوروفیبروماتوزیس نوع یک و سیر بالینی آن به مطالعات وسیع‌تر نیاز است.

منابع

- 1-Riccardi VM. Neurofibromatosis. N Engl J Med 1991; 324: 1283-85.
- 2-National Institutes of Health (NIH) consensus development conference statement: neurofibromatosis. Neurofibromatosis 1988; 1: 172-78.
- 3-Barker D, Wright E, Nguyen K, et al. Gene for Von Recklinghausen's neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. Science 1987; 230: 1100-02.
- 4-Colman SD, Williams CA, Wallace MR. Benign neurofibromas in type 1 neurofibromatosis (NFI) show somatic deletions of the NFI gene. Nat Genet 1995; 11: 90-92.
- 5-Glover TW, Stein CK, Legius E, et al. Molecular and cytogenetic analysis of tumors in Von recklinghausen neurofibro-

- matosis. *Genes Chromosomes Cancer* 1991; 3: 62.
- 6-Ziller M, Rembeck B, Akesson HO, et al. Life expectancy, mortality and prognostic factors in neurofibromatosis type 1. A twelve-year follow-up of and epidemiological study in Goteborg, Sweden. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 136-40.
- 7-Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Analysis of mortality in neurofibromatosis 1 using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1110-18.
- 8-Gutmann DH, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997; 278: 51-57.
- 9-Sorensen SA, Mulvinill JJ, Nielsen A. Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms. *New Engl J Med* 1986; 314: 1010-15.
- 10-Listernick R, Gutmann DII. Tumors of the optic pathway. In: Friedman JM, Gutmann DII, MacCollin M, et al (eds). *Neurofibromatosis: phenotype, natural history, and pathogenesis*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1999: 203-30.
- 11-Riccardi VM, Powel PP. Neurofibrosarcoma as a complication of Von Recklinghausen neurofibromatosis. *Neurofibromatosis* 1989; 2: 152-65.
- 12-Wanebo JE, Malik JM, Vanderberg SR, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Cancer* 1993; 71: 1247-53.
- 13-Evans DG, Baser ME, McGaughan J, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002; 39: 311-14.
- 14-Gutmann DII, Gurney JG, Shannon KM. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis 1 and juvenile chronic myeloid leukemia. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1390-91.
- 15-Matsui I, Tanimura M, Kobayashi N, et al. Neurofibromatosis type 1 and cancer. *Cancer* 1993; 72: 746-54.