

İki kardeşte gözlenen metakromatik lökodistrofi ve karaciğer tümörü ilişkisi

Osman Faruk ŞENYÜZ *, Egemen EROĞLU **, Cengiz YALÇINKAYA ***, Mehmet ELİÇEVİK *,
Sait ALBAYRAM ****, Sergülen DERVİŞOĞLU *****

* İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, ** Amerikan Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Bölümü, *** İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, **** Radyoloji Anabilim Dalı, ***** Patolojik Anatomi Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Metakromatik lökodistrofi ile beraber ender karaciğer tümörü olan iki kardeşi sunulmaktadır. Hepatektomi sonrası tümör mikroskopik incelemesinde metakromatik cisimciklerin saptanması durumunda, hastaların nörolojik durumları metakromatik lökodistrofi bulgu ve semptomları açısından yakından takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Hepatobiliyer musinöz kistadenom, metakromatik lökodistrofi, kardeşler, karaciğer tümörleri

Summary

Metachromic leukodystroph and liver tumor association in two sibilings

The authors present two sibilings with rare hepatic tumors in association with metachromatic leukodystrophy. The presence of metachromatic bodies in the microscopic examination of the tumour extirpated during hepatectomy dictates the close follow-up of neurologic status of these patients regarding the signs and symptoms of metachromatic leukodystrophy.

Key words: Hepatobiliary mucinous cystadenoma, metachromatic leukodystrophy, sibilings, hepatic tumors

Giriş

Metakromatik lökodistrofi (MLD), aril sülfataz A eksikliğinden kaynaklanan, çocukluk çağının ender bir hastalığıdır. Sülfatidlerin birikimi ilerleyici bir sinirsel bozulmaya neden olmakla beraber, bu birikim yalnızca merkezi sinir sistemine sınırlı kalmamaktadır. Sinir sistemi dışında kalan bulgular ayrıca detaylı olarak yayınlarda bildirilmiştir^(1,3,4,5,8,9). Daha önce rapor edilen hepatobiliyer sistem patolojileri hep tipik olarak safra yolları anomalileri olarak bulunmuştur. Burada farklı olarak, her ikisinde de MLD ve karaciğer tümörü saptanan bir ağabey ve kız kardeşi sunulmuştur.

Olgu Sunumları

Olgu 1: Bir buçuk yaşında erkek hasta kilo kaybı ve karın şişliği yakınması ile başvurmuştur. Kan testleri ve tümör belirteçleri (AFP, LDH, β hCG, ALF) normal

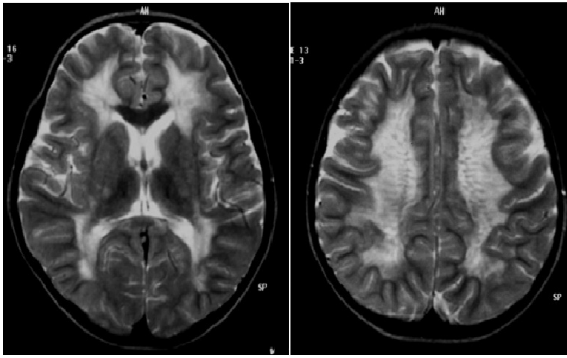
olan hastanın ultrasonografisinde her iki karaciğer lobundan kaynaklanan kistik bir kitle saptanmıştır. Abdominal bilgisayarlı tomografide (BT) 72x56x57mm boyutlarında, özellikle sol lobdan kaynaklanan, belirgin kapsüllü, multiloküle kistik bir lezyon görülmüş, mezenkimal hamartom tanısıyla cerrahiye alınmıştır. Cerrahi sırasında sıvı ve katı bölümleri olan, katı bölümleri özellikle sağ lobdan kaynaklanmakla beraber, her iki lobu da tutan, porta hepatitis, transvers kolon ve midenin büyük kurvaturunu içerisine alan lezyon bulunmuştur. Tamamen çıkarmanın mümkün olmaması üzerine, dondurulmuş biyopsi sonuçlarının hepsinin iyi huylu olduğunun öğrenilmesiyle, kısmi olarak çıkarılmış, sıvı içerikli bölümlere de çatisizlaştırma yapılmıştır. Kitlenin daha sonra patolojik inceleme sonucu hepatobiliyer kistadenom olarak gelmiştir.

Ameliyat sonrası 6. ayda karın boşluğunda sıvı birikmeye başlamış, 19. ayda hepato-kolo-kütanöz fistül gelişmiştir. Fistülden gelen miktar 1600-1800 ml seviyelerine ulaşarak çocuğun genel durumunu bozmaya başlayınca tümörü besleyen damarlara seçici tıkkama yapılmıştır. Fistülden gelen miktar belirgin olarak azalmış, kitlenin boyutları % 50 azalmıştır.

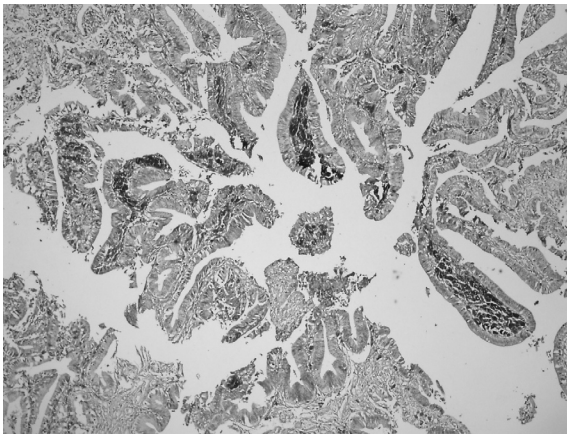
Adres: Prof. Dr. Osman Faruk Şenyüz, Bakır Sok. No:2 C9, Zuhuratbaba-Bakırköy-34740-İstanbul
Alındığı tarih: 06.09.2012
Kabul tarihi: 08.10.2012

Ameliyat sonrası 23. ayda kitlenin ve fistülün tamamını çıkarma amacıyla yine cerrahi uygulanmış, patolojik inceleme sonucu hepatobiliyer musinöz kistadenom olarak gelmiştir. Hastanın bu döneme gelinceye kadar olan bilgileri ve detaylı görüntüleme sonuçları daha önce rapor edilmiştir ⁽⁶⁾.

Sorunsuz geçen üç yılın ardından hastada huzursuzluk, hiperaktivite, kazanılmış becerilerin gerilemesi gibi davranış bozuklukları ortaya çıkmıştır. Bu bulgular son altı ayda iyice belirginleşmeye başlamış, çekilen merkezi sinir sistemi manyetik rezonans incelemesinde (MRI), T1 ve T2 de birbiriyle birleşen simetrik lezyonlar, subkortikal U-liflerini içerisine almayacak şekilde periventriküler ve hemisferik beyaz madde uzaması görülmüştür. T2 ağırlıklı MRI görüntüleri, anormal beyaz madde içerisinde noktasal ve yayılan (tigroid) bir şekil göstermiştir (Resim 1).



Resim 1. 1. Olgunun 7 yaşında MRI görüntüsü; aksiyal T2 görüntüsü periventriküler ve hemisferik beyaz maddenin bilateral, yaygın sinyal yoğunluğunu gösteriyor. Korpus kallosumun U-lifleri ve genusu ayrılmış. Supratentorial beyaz maddede kaplans (tigroid) dağılım dikkat çekici.



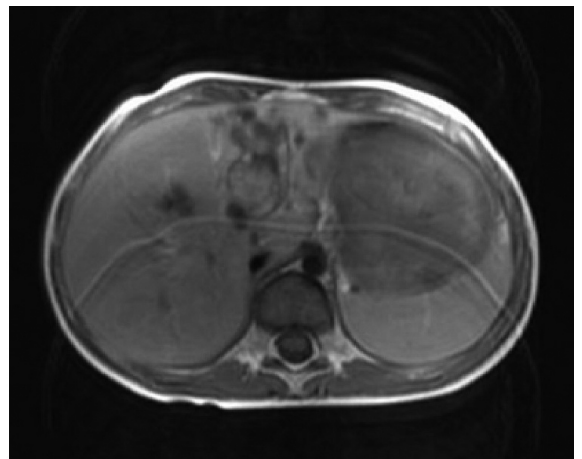
Resim 2. Safra kesesi patoloji piyesi. Safra kesesi lamina propria, makrofaj sitoplazmaları içerisinde toluidin mavisiyle metakromatik reaksiyon görülüyor.

Lökositlerde Aril sülfataz A eksikliğinin gösterilmesiyle MLD tanısı konulmuştur.

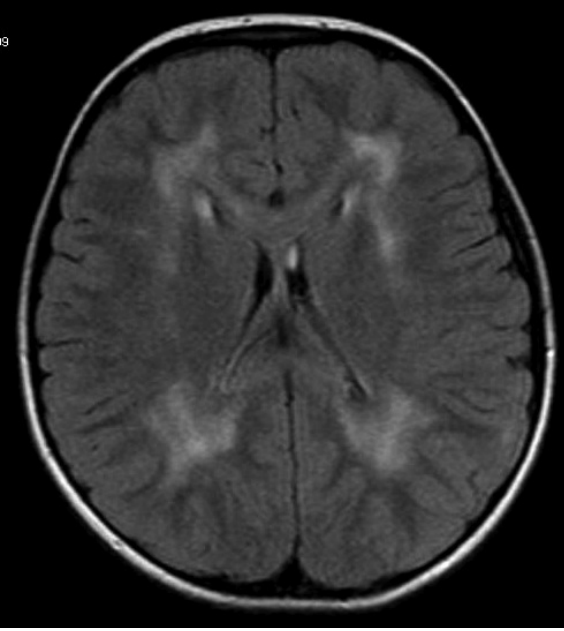
Bu bulgular ışığında hastanın daha önceki safra kesesi ve lenf nodu patolojileri yine değerlendirilmiş, makrofajlar içerisinde metakromatik granüller saptanmıştır (Resim 2).

Hasta bugün 9 yaşındadır, destek olmadan oturamakta ve çevreyle iletişim kurmamaktadır.

Olgu 2: İlk olgunun 6 yaşındaki kız kardeşi, karın ağrısı, karın şişliği, kusma, kabızlık, halsizlik ve son iki yılda gittikçe artan yürüme bozulması yakınmaları ile hastaneye başvurmuştur. Sinir sistemi dışında fizik muayenesi normal olan hastada, derin tendon reflekslerinde azalma, ataksi ve zihinsel gerileme saptanmıştır. Karın US'de sol karaciğer medialinde, intrahepatik safra yollarında genişlemeye neden olan, 22 mm boyutlu katı bir kitle, safra kesesi duvarında kalınlaşma ve içerisinde çamur bulunmuştur. Karın MRI, karaciğer sol lob medialde keskin sınırlı, hafif kontrast madde tutan, 20x20 mm boyutlu, heterojen kitle göstermiştir (Resim 3). Komşu hepatik kanalda, intra ve ekstra safra yollarında genişlemeye neden olan benzer bir lezyon saptanmıştır. Beyin omurilik sıvısında protein normal yüksek bulunmuştur. Kranial MRI, FLAIR ve T2 ağırlıklı aksiyel kesitlerde, periventriküler ve lobar beyaz maddede yaygın sinyal yoğunluğu göstermiştir (Resim 4). Bu hastada da, lökositlerde aril sülfataz A aktivitesinde eksiklik saptanmış ve MLD tanısı konulmuştur.



Resim 3. 2. Olgunun 3 yaşındayken karın MRI görüntüsü. Karaciğer sol lob medial sektörde, kistik ve katı bölümler içeren kitle ve safra kesesinde çamur görülüyor.



Resim 4. 2. Olgunun 3 yaşında MRI bulguları. FLAIR görüntülerde periventriküler ve lobar beyaz maddede, korpus kallosumu da içerecek şekilde, bilateral, simetrik sinyal yoğunluğunda artış görülmekte. U-lifleri etkilenmemiş.

Ebeveynlere MLD tanısı ve prognozu hakkında bilgi verilmesinin ardından, çocuklar ile ilgili hiçbir ileri inceleme, girişim ve tedaviye izin verilmemiştir.

Yakın akraba evliliği (amca çocukları) yapmış olan ailenin ayrıca 18 yaşında, tamamen sağlıklı bir erkek çocukları daha bulunmakta, ancak izin verilmediği için hiçbir genetik çalışma yapılamamaktadır.

Tartışma

MLD aril sülfataz A eksikliğinde sfingolipid sulfatid birimiyle oluşan bir lizozom depo hastalığıdır. Metakromatik madde merkezi sinir sistemi ve içorganlarda birikmekte, yaygın ve ilerleyici myelin yıkımına neden olmakta, ciddi ve sonunda ölümcül nörolojik bulgular oluşturmaktadır ^(1-3,7). Hastalığın patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış, halen sülfatid birikiminin oligodendrosit metaboizmasını nasıl etkilediği çözümlenememiştir ⁽¹⁾. Sülfatid parçacıklarının birikiminin, böbrekler, safra kesesi ve bağırsaklar gibi sinir sistemine ait olmayan dokuları da etkileyebildiği bilinmektedir ^(1-5,8-10).

MLD hastalarında safra yolu anormalliklerinin olabileceği daha önce bildirilmiştir ^(1,3,4,5,8,9). Safra kesesi duvarında sülfatid birikimine bağlı olarak hiperplas-

tik polipler, papillomatoz, musin salgılayıcı villöz lezyonlar nedeniyle büyüme ve adenokarsinom gelişebilir ^(1,3,4,5). Safra kesesi tutulumu olanlar hemobili, karın ağrısı ve karında kitle yakınmaları gösterebilirler ^(3,5). Safra kesesi sıklıkla kalınlaşmış duvar nedeniyle kasılıp küçülebileceği gibi, musin salgılayan villöz bir lezyon veya kapakçık görevi gören bir polibin kanalı tıkamasıyla büyüyebilir ^(3,5). Kalınlaşmış duvar ve lumen içerisindeki maddeler sülfatid kürecikleri, kan pıhtıları, safra çamuru veya safra kesesi taşları içerebilir. İlk olgunun patoloji örneklerinin yine değerlendirilmesinde kese duvar kalınlığının metakromatik kürecikler nedeniyle olduğu bulunmuştur. İkinci olgunun ise radyolojik olarak içerisinde çamur olduğu saptanmış, ancak neden olduğu değerlendirilememiştir.

Bu makaledeki olguların özelliği, ilginç olarak her ikisinde de karaciğer tümörü olmasıdır. Safra kesesi adenokarsinomunun metastazına bağlı karaciğer kitlesi rapor edilmekle beraber ⁽⁶⁾, kaynak araştırmamızda daha önce MLD ile beraber birincil karaciğer tümörü birlikteliği bulunamamıştır. İlk olgunun karaciğer tümörü, çocuklarda çok ender olan ve daha önce rapor edilen, musinöz kistadenomdu ⁽⁶⁾. Bu tümörlerin tipik radyolojik karakteri kistik ve katı bölümlerinin beraber olması, kistik bölümler içerisinde yapışkan musinin doğasını andıran bulanık, tortulu, kalın sıvı bir maddenin olmasıdır. İkinci olgunun tümörü ise histopatolojik olarak değerlendirilememiştir.

Sonuçta, MLD ender bir hastalıktır ve ilk bulgusu, musin salgılayabilen bir kitlenin neden olabileceği karın şişliği olabilir. MLD ve karaciğer tümörü birlikteliğinin patofizyolojik açıklaması net olmasa da, ender karaciğer tümörü olan çocuklar, çıkartılan patoloji örneklerinde metakromatik cisimcikler saptandığında, olası MLD bulguları açısından yakın takip edilmelidirler. Karaciğer tümörü olan olgularda, nörolojik bulguların ortaya çıkması durumunda MLD eşlik edebileceği akla getirilmelidir.

Kaynaklar

1. Gieselmann V: Metachromatic leukodystrophy: recent research developments. *J Chil Neurol* 18: 591, 2003 <http://dx.doi.org/10.1177/08830738030180090301> PMID:14572136
2. Gieselmann V, Krägeloh-Mann I: Metachromatic leukodystrophy--an update. *Neuropediatrics* 41(1): 1, 2010

- <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1253412>
PMid:20571983
3. Oak S, Rao S, Karmarkar S, Kulkarni B, Kalgutkar A, Maide A, Naik L: Papillomatosis of the gallbladder in metachromatic leukodystrophy. *Pediatr Surg Int* 12: 424, 1997
<http://dx.doi.org/10.1007/BF01076957>
PMid:9244117
 4. Ries M, Deeg KH: Polyposis of the gallbladder associated with metachromatic leukodystrophy. *Eur J Pediatr* 152: 450, 1993
<http://dx.doi.org/10.1007/BF01955909>
PMid:8319717
 5. Simanovsky N, Ackerman Z, Kiderman A, Fields S: Unusual gallbladder findings in two brothers with metachromatic leukodystrophy. *Pediatr Radiol* 28: 706, 1998
<http://dx.doi.org/10.1007/s002470050446>
PMid:9732500
 6. Şenyüz OF, Numan F, Eroğlu E, Sarımurat N, Bozkurt P, Cantaşdemir M, Dervişoğlu S: Hepatobiliary mucinous cystadenoma in a child. *J Pediatr Surg* 39(1): E6, 2004
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2003.09.046>
PMid:14694397
 7. Tobias JD: Anesthetic considerations for a child with leukodystrophy. *Can J Anaesth* 39: 394, 1992
<http://dx.doi.org/10.1007/BF03009053>
PMid:1563064
 8. Vettoretto N, Giovanetti M, Regina P, Baronchelli C, Giulini SM: Hemorrhagic cholecystitis as a likely cause of nontraumatic hemobilia in metachromatic leukodystrophy: a case report. *Ann Ital Chir* 72: 725, 2001
PMid:12061226
 9. Wolf HJ, Pietra GG: The visceral lesions of metachromatic leukodystrophy. *Am J Pathol* 44: 921, 1964
 10. Yavuz H, Yüksekaya HA: Intestinal involvement in metachromatic leukodystrophy. *J Child Neurol* 26: 117, 2011
<http://dx.doi.org/10.1177/0883073810378166>
PMid:21212458