

## **1-es típusú neurofibromatosis (morbus Recklinghausen); alhasi tumor és hipertensio előfordulása fiatal nőbetegben**

Schuppert, F. és mtsai (Medizinische Klinik II. Krankenhaus Bad Oeynhausen, Wielendstraße 28, 32545 Bad Oeynhausen, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2000, 125, 1390.

A phaeochromocytoma a mellékvese velőállományának kromaffin sejtjeiből álló, jórészt benignus tumor és az esetek 80%-ában sporadikusan keletkezik, catecholaminokat, adrenalint, noradrenalint és dopamint termel. Alkalmilag genetikai szindrómákkal, így 1-es típusú neurofibromatosis (NF1, Recklinghausen kór) és multiplex endokrin 2-es típusú neoplasmával (MEN2) együtt fordul elő, valamint ismert asszociációja Hippel-Lindau típusú phakomatosisal is.

A 38 éves nőbeteg NF1 folyamata malignus alhasi haemangiopericytomával és magas vérnyomással együtt tulajdonképpen ismert volt és négy hónappal beutalása előtt jobb oldali petefészekműködés miatt megoperálták. Műtét alkalmával egy 15 cm-es daganatot távolítottak el, ami malignus haemangiopericytomának bizonyult, de ugyanakkor a jobb mellékvese tumorát is felfedezték. További vizsgálatok vetették fel a phaeochromocytoma határozott gyanúját. Mivel a betegnek nem volt magas a vérnyomása, kérésére nem történt adrenalectomia. NF1 betegsége 24 éves kora óta ismert. Ennek ismeretében röviddel a műtét után S1 gyöki szindróma vetődött fel neurofibroma következményeként, amit CT- és MRI-vizsgálatokkal igazoltak. Ettől eltekintve súlyos betegsége nem volt, családi anamnézise negatív volt.

Röviddel hazabocsátása után 20 kilót fogyott és az alhasban a haemangiopericytoma lokális recidíváját állapították meg, amiért újabb vizsgálatra került sor. A beteg krónikus, időnként kólikaszerű alhasi fájdalmakról, fejfájásról és izzadákonyságról panaszkodott. Fizikális vizsgálata során vérnyomása mindkét karon 170/110 Hgmm, tachycardiás, hőmérséklete 37,8 °C volt. A test bőrén különösen a háton neurofibromák voltak láthatók. Jobb alhasában fájdalmas rezisztenciát tapintottak defense nélkül. Achilles-reflexe jobb oldalon renyhe volt, emellett S1 gyöki szindrómára utaló j. o. hypaesthesiát tapasztaltak.

A laboratóriumi leletek közül a vvs.-süllyedés és CRP magas volt, hgb. 119 g/l, vérkép, elektrolitok, enzimek, se. elektroforézis stb. mind a normális értéken belül voltak. A neuron-specifikus enoláz kissé emelkedett; vizeletében kevés hgb.-t és fehérjét mutattak ki, üledéke negatív lett. Táblázatban tüntetik fel az 1., 2. és 3. napon vizsgált catecholamin-koncentrációkat, melyek közül a plazma adrenalin-, noradrenalin- és dopaminszint meghaladta a normális értéket. A dopamin kivételével hasonló értékeket találtak a vizeletben is. A 24 órás vizeletben a kortizol, az aldosteron és az 5-hidroxindol-ecetsav szintje normális volt, akárcsak a parathormon, calcitonin, gasztrin, renin, aldosteron, inzulin és glükóz szintje a

szérumban.

Az NF1 diagnózisát a genetikai elemzés igazolta. Az NF1-gén 8-as exonjában 1185 pozícióban heterozigóta guanin-citozin báziscsere volt megfigyelhető szekvenciális alkalmával. Az EKG tachycardiát mutatott. A 24 órás vérnyomásmérés alkalmával kifejezett artériás hypertoniát találtak, ami az éjszakai órák alatt sem változott. A mellkas-rtg a jobb felső és középlebenyben emphysemát mutatott, a fibrózis jelei nélkül. Az UH-vizsgálat és az MRI viszont igazolta a maximálisan 5,5 cm átmérőjű haemangiopericytoma-recidivát, továbbá egy újabb, 10 cm-es átmérőjű daganatot j. o. praesacralisan a kismedencében, ami a jobb uretert beszűkítésénél komprimálta; ennek III. fokú vizelet pangás lett a következménye. Továbbá a jobb mellékvese helyén térszűkítő 4,1×4×3,5 cm-es méretű tumort találtak, ami T2 súlyozott rétegekben hypodensnek bizonyult. A koponya MRI-vizsgálata két tumorgyanús elváltozást mutatott ki, melyeket áttéteknek tartottak. Az anamnézis és a vizsgálati leletek alapján orthotop phaeochromocytoma vált bizonyossá. A tervezett műtét: a haemangiopericytoma-recidiva reszekciója j. o. adrenalectomiával együtt, vérnyomáscsökkentő szerek kíséretében. Később, már normotoniás állapotban újabb műtetre került sor a bal alhasi daganat eltávolítása céljából. A javulás elhúzódott, ezért a rtg-besugárzást és a kemoterápiát csak később fejezték be. A beteg végeredményben alapbetegségében halt meg, boncolás nem történt.

Az NF1 Recklinghausen-kór 1:3000 □ 1:4000 élveszületési incidenciával, a leggyakoribb familiáris tumor-szindróma, a 17-es kromoszóma NF1 mutációja az, ami a neurofibromin fehérjét kódolja. A neurofibromint GTPáz domén jellemzi, ami, mint tumorsuppresszor a jelátadást ras-onkogének útján modulálja. Az egyik allél hiánya klinikai tünetekben nyilvánul meg és az esetek felében autoszom-dominánsan öröklődik. A pontos diagnózist végeredményben a mutációanalízis igazolta a 8. exon utolsó bázisát érinti a lizin 395 aszparagin felcserélésével, aminek csökkent aminosav-tartalmú neurofibromin lesz a következménye, de instabilitása miatt a sejtekben nem mutatható ki. Újabb vizsgálatok szerint phaeochromocytomában (NF1-ben) hiányzik a neurofibromin-expresszió, éppen ezért elképzelhető, hogy az ismertett esetben nem sporadikus NF1-gyel asszociált phaeochromocytomáról van szó, ami gyakran bilaterális és nem egyszer az egyik eltávolítása után a másik oldalon alakul ki.

A 2a típusú MEN-ben phaeochromocytoma a pajzsmirigy C-sejtes carcinomájával és fakultatíve hyperparathyreoidizmussal együtt, a lényegesen ritkább 2b típusú MEN-ben mucosa-neuronokkal és marfanoid habitussal együtt fordul elő. Mindkettőnek a RET protoonkogén genetikai defektusa az oka, mely 10q11.2 kromoszómán található, s melynek során a receptor-tirozin-kináz aktivált mutációja jön létre.

Kérdés, hogy milyen összefüggés van a beteg haemangiopericytomája, tüdőemphysemája és az NF1 között? Tény, hogy NF1 nem csak idegrendszeri tumorokkal, hanem egyéb szervek nem daganatos elváltozásaival együttjárhat. Nehezebb összefüggést megállapítani a haemangiopericytoma és az NF1 között,

mivel eddig mindössze két esetet közöltek: az egyiket a retroperitoneumban, a másikat az ileumban. Mivel a Német Szövetségi Köztársaságban kb. 20 000 családban fordul elő NF1, valószínűleg inkább coincidiáról, mintsem tüneti asszociációról van szó.

*Bán András dr.*