

Neurofibromatosis, melanoma malignum és hyperthyreosis egy HCV-pozitív betegen

Folhoffer Anikó, Horváth Andrea, Csák Tímea, Nébenführer László, Telkes Márta, Iványi András, Szalay Ferenc

NEUROFIBROMATOSIS, MALIGNANT MELANOMA AND HYPERTHYROIDISM IN A HCV POSITIVE PATIENT

BEVEZETÉS – A neurofibromatosis és a melanoma malignum együttes előfordulása ritka. Tanulmányunkban annak a neurofibromatosisban és melanoma malignumban szenvedő, HCV-pozitív betegünknek az esetét ismertetjük, akinek jelentős fogyását nem a tumor metasztázisa, hanem hyperthyreosis okozta.

ESETISMERTETÉS – A 43 éves nőbeteg progresszív neurofibromatosis miatt 16 éve rendszeres bőrgyógyászati ellenőrzés alatt állt, amikor a kontrollvizsgálat során a szérumban magas γ -glutamyl-transzferáz- és alkalikusfoszfatáz-aktivitásra, valamint anti-HCV-pozitivitásra derült fény. A hát bőrén festékes daganatot vettek észre, ez szövettanilag melanoma malignumnak bizonyult. Interferonkezelést kezdtek. A beteg fél év alatt nyolc kilogrammot fogyott, ezt nem a tumor propagációja, hanem hyperthyreosis okozta. Thyreostaticus kezelésre a klinikai állapot és a laboratóriumi adatok javultak, a beteg visszanyerte korábbi testsúlyát. Egy évvel később köhögni kezdett, ennek hátterében tüdőtumor állt. A műtéttel eltávolított daganat szövettanilag a melanoma áttétjének bizonyult. A beteg cytostaticus kezelést kapott, panasz- és tünetmentessé vált. Két évvel később agyvérzésben halt meg. A boncolásnál sem májbetegség, sem melanoma jelét nem észlelték.

KÖVETKEZTETÉSEK – Régóta ismert, látványos tünetekkel járó neurofibromatosis esetén is fontos a bőr időnkénti gondos vizsgálata. A jelentős mértékű fogyás hátterében még tumoros anamnéziséű beteg esetében is gondolni kell további okokra – esetünkben például hyperthyreosisra –, főleg, ha a beteg interferont kap.

INTRODUCTION – Similar occurrence of neurofibromatosis and malignant melanoma is rare. We report a patient with neurofibromatosis, cutaneous melanoma, hyperthyroidism and HCV positivity.

CASE REPORT – A 43-year-old woman has been under care for neurofibromatosis for 16 years when she presented with increased serum γ -glutamyltransferase, alkaline phosphatase activity and anti-HCV antibody positivity at regular check-up. A pigmented lesion removed from her back histologically proved to be cutaneous melanoma. Interferon treatment was applied. She lost 8 kilograms in half a year which was caused not by the tumor progression, but hyperthyroidism. A rapid clinical and laboratory improvement was observed for thyreostatic treatment and she regained her bodyweight. One year later she presented with a cough caused by pulmonary tumor. The tumor was surgically removed and histologically diagnosed as metastasis of melanoma. Cytostatic treatment was applied and she became asymptomatic. Four years after the diagnosis of melanoma she died of apoplexy. During the autopsy there was no sign of either melanoma or liver disease.

CONCLUSIONS – The careful investigation of skin should be emphasised even in case of long established neurofibromatosis. The presented case shows an association of malignant melanoma and neurofibromatosis. In the background of loss of bodyweight even in a patient with history of malignant disease other causes should also be searched such as hyperthyroidism especially during interferon therapy.

neurofibromatosis, melanoma malignum, interferon, hyperthyreosis

neurofibromatosis, melanoma, interferon, hyperthyreosis

dr. Folhoffer Anikó (levelező szerző/correspondent), dr. Horváth Andrea, dr. Csák Tímea, dr. Szalay Ferenc: Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest/1st Department of Internal Medicine of Semmelweis University, H-1083 Budapest, Korányi S. u. 2/A. Fax: (1) 210-1007. E-mail: folani@bel1.sote.hu
dr. Nébenführer László, dr. Telkes Márta: Fővárosi Szent István Kórház, Onkodermatológia/Saint Istvan Hospital, Department of Oncodermatology, Budapest
dr. Iványi András: Fővárosi Szent István Kórház, Patológiai Osztály, Budapest/Saint Istvan Hospital, Department of Pathology, Budapest

Érkezett: 2004. március 30. Elfogadva: 2004. április 28.

Az I. típusú neurofibromatosis – első leírója után von Recklinghausen-kórnak is nevezett betegség – a leggyakoribb neurocutan szindróma; a populációban 1:2000-4500 gyakorisággal fordul elő (1, 2). Alapvető jelei a „café au lait” (tejeskávés) foltok, a cutan és subcutan neurofibromák és irishamartómák (3). A diagnózis a National Institutes of Health által leírt kritériumok alapján állítható fel (4) (1. táblázat).

Az I. típusú neurofibromatosis autoszomális domináns módon öröklődik; génje (NF-1 gén) a 17. kromo-

szóma hosszú karján helyezkedik el, és klasszikus tumorszuppresszor génként működik. A gén által termelt neurofibromin GTP-áz aktivitású, a sejtszintű tumorképződést, a sejtciklust, a sejt differenciálódást szabályozza. A neurofibromákon kívül ritkán egyes malignus tumorokban – például: neuroblastoma, vastagbélrák, melanoma esetén – is megfigyelték mutációk előfordulását az NF-1 gén területén (5).

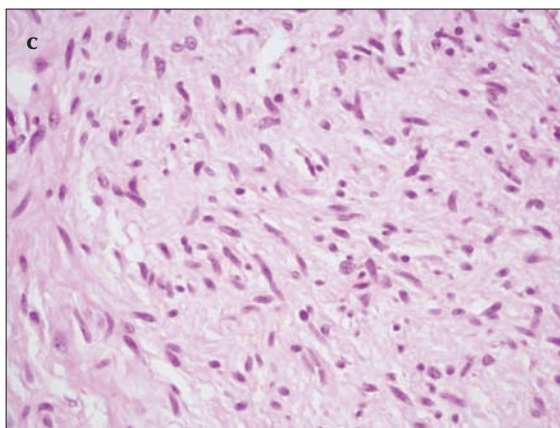
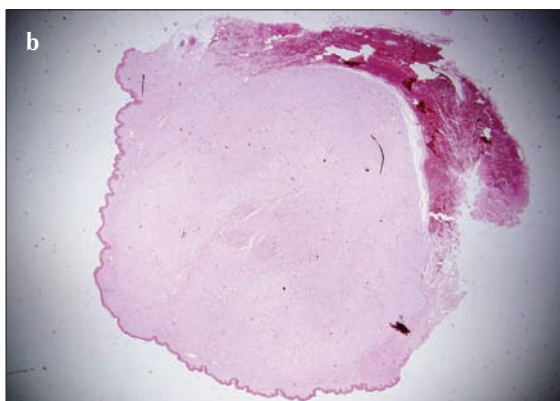
Ugyan a neurofibroma alapvetően benignus daganat, a Recklinghausen-féle kórban nem ritka a malignus transzformáció sem. Irodalmi adatok szerint a melanoma malignum incidenciája nem nagyobb I. típusú neurofibromatosisban (6). A két betegség együttes előfordulása érdekes elméleti kérdéseket vethet fel, hiszen mindkét kórképet az ectoderma eredetű idegi dúcléc rendellenessége okozza.

Esetünk különleges érdekességét az adja, hogy egy betegen együtt fordul elő neurofibromatosis, melanoma malignum, hepatitis C-vírus-pozitivitás és hyperthyreosis. Ismertetését azért is tartottuk fontosnak, mert felhívja a figyelmet, hogy minden új tünet esetén a differenciáldiagnosztika minden lehetőségére gondolni kell.

1. ÁBRA

Neurofibromatosis.

A hát bőrén a von Recklinghausen-féle betegség részeként számos neurofibroma látható (a). Neurofibroma átnézeti (b), és 60-szoros nagyítású szövettani képe (c). Malignitásra utaló szöveti jel nem látszik. Hematoxilin-eozin festés



Esetismertetés

A 43 éves nőbeteg testszerte szaporodó és növekvő, neurofibromatosisra jellemző, szövettanilag is igazolt elváltozásai miatt 16 éve rendszeresen ellenőrizték. Az

1. TÁBLÁZAT

A neurofibromatosis diagnosztikai kritériumai

I. típus

Az alábbi tünetek közül legalább kettő fennáll:

Hat vagy több café au lait folt (praepubertas korban

d >5 mm, postpubertas korban d <15 mm)

Kettő vagy több bármilyen típusú neurofibroma vagy egy plexiform neurofibroma

Szeplő az axillaris vagy inguinalis régióban

Opticus glioma

Kettő vagy több Sakurai-Lish-csomó (irishamartoma)

Jellegzetes csontelváltozás, például sphenoidalis

dysplasia, a hosszú csőves csontok cortexének

elvékonyodása pseudoarthrosisallal vagy a nélkül

Elsőfokú rokon a neurofibromatosis legalább egy fenti kritériumával rendelkezik

II. típus

Az alábbiak közül legalább egy teljesül:

MR- vagy CT-vizsgálattal igazolt kétoldali akusztikus neurinoma

Elsőfokú rokonban NF-2 és vagy egyoldali akusztikus neurinoma, vagy az alábbiak közül két kitétel:

– neurofibroma

– meningeoma

– glioma

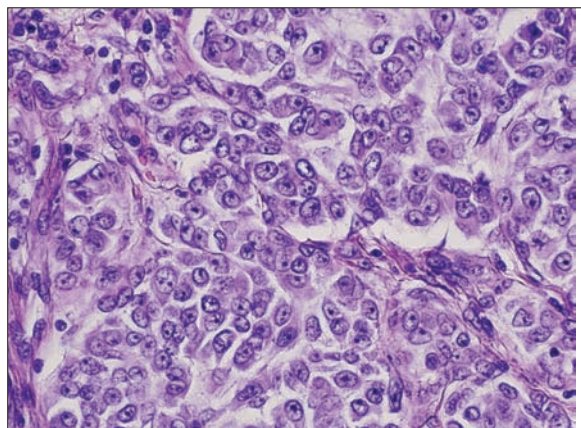
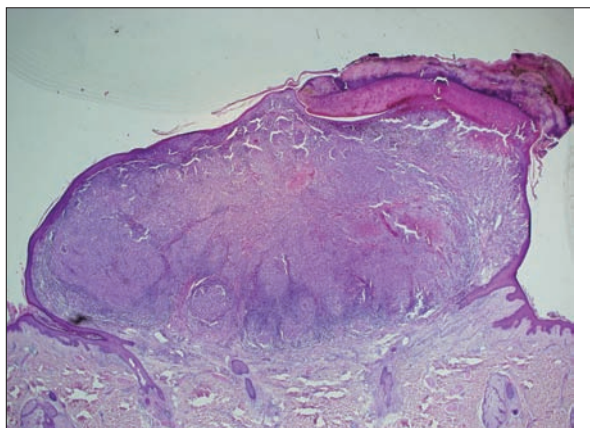
– schwannoma

– juvenilis posterior subcapsularis lencsehomály

NF-2: a neurofibromatosis II. típusa

2. ÁBRA

A hát bőréről eltávolított, polipoid típusú melanoma malignum szövettani képe. Bal oldalon tízszeres, jobb oldalon 60-szoros nagyítással készült felvételek láthatók. Jellegetesek a halvány cytoplasmájú, fészekbe rendeződött epitheloid tumorsejtek. Hematoxin-eozin festés



évek során számos neurofibromát távolítottak el kozmetikai célból, azonban azok száma így is meghaladta a több százat (1. ábra). Korábbi anamnézisében spontán abortusz, majd sectio caesarea és 30 éves korában epékő miatt cholecystectomy szerepelt. A családban neurofibromatosis nem fordult elő.

A bőrgyógyászati kontrollvizsgálat során kóros májfunkciós értékeket észlve, hepatológiai szakrendelésünkre irányították. Az itt elvégzett laboratóriumi vizsgálatok emelkedett GGT-szintet, hyperlipidaemiát és anti-HCV-pozitivitást mutattak. Anamnézisében transzfúzió nem szerepelt; korábban egy alkalommal vért adott. A hasi ultrahangvizsgálat során a normális nagyságú májban parenchymameszesedést és egy haemangiómának megfelelő képletet írtak le.

44 éves korában a jobb lapocka felett, a sok neurofibromatosisos növedék között, egy 17×10 mm-es, ovális pigmentált terület kifehélyesedett, ez szövettani vizsgálattal nodularis, polipoid típusú melanoma malignumnak bizonyult (2. ábra).

Interferonkezelést kezdtek (interferon α -2b egy éven át heti 3×5 ME dózisban), két indikáció alapján. Mind a melanoma malignum, mind a hepatitis C indokolta a kezelést. A beteg teljes remisszióba került, májfunkciós értékei normálisak lettek, a PCR tartósan negatívvá vált. Az interferonkezelés közben fél év alatt nyolc kilogrammot fogyott, s eközben az ALP 410-re, a GGT 575 U/l-re emelkedett. Felmerült a melanoma malignum recidívájának, illetve májmetasztázisnak a gyanúja, de ez nem igazolódott. A klinikai tünetek, a fogyáshoz társuló izzadákonyság, tremor és a hormonvizsgálatok [TSH 0,00 mIU/l (referenciaérték: 0,49–4,67 mIU/l), fT₄: 2,68 ng/dl (referenciaérték: 0,71–1,81 ng/dl)] alapján hyperthyreosiszt bizonyítottunk. Az aTPO antitest pozitív volt [>600 IU/l (referenciaérték: 0–63 IU/l)]. A szcintigráfias vizsgálaton hideg területet láttak a pajzsmirigy bal lebenyének alsó pólusában. A képalkotó vizsgálatok és a laboratóriumi adatok thyreoiditisnek feleltek meg. Thiamazolkezelés

közben a fogyás megállt, a panaszok megszűntek, a beteg visszanyerte eredeti súlyát, és eközben a májfunkció is normálissá vált.

Két évvel később a GGT-érték ismét emelkedni kezdett, a beteg ekkor euthyreoticus volt. Öt hónappal később a mellkas-röntgenfelvételen a jobb középlebenyben észlelt kerek árnyék alapján a melanoma pulmonalis propagációja, illetve primer tüdőtumor lehetősége merült fel. A thoracalis tübiopszia során vett mintában malignus sejteket láttak, de az eredetet nem lehetett megállapítani. Dacarbazinnal (DTIC) végzett kemoterápiát követően megoperálták; a műtét során ékreszekcióval eltávolított daganat szövettanilag melanoma malignum áttétjének bizonyult. További négy hónapon át havonta 5×400 mg DTIC-infúziót és hetente háromszor 5 ME interferont kapott. Panaszmentessé vált.

A bőrmelanoma eltávolítását követő negyedik évben hirtelen erős fejfájás, hányinger, hányás miatt került kórházba, ahol néhány órán belül meghalt. A boncolás kisagyi vérzést bizonyított, a halál közvetlen oka agyoedema, tonsillabekéklődés volt. Tumorrecidívát vagy -metasztázist sehol sem találtak, a máj sem mutatott makroszkópos eltérést.

Megbeszélés

A bőrből induló melanoma malignum meglehetősen ritkán társul von Recklinghausen-kórral; ez utóbbira a neurofibromatosis-1 (NF-1) recesszív hatású tumorszuppresszor gén hibája jellemző. Irodalmi adatok szerint a melanoma malignum incidenciája neurofibromatosisban ugyan nem emelkedett, e két betegség asszociációja mégis érdekes elméleti kérdéseket vethet fel, hiszen mindkét kórképet az ectoderma eredetű idegi dúcléc rendellenessége okozza (6).

Az általunk ismertett esetnek számos érdekes aspektusa van. Eddig nem közöltek olyan esetet, ahol

négy betegség: a neurofibromatosis, a melanoma malignum, a krónikus hepatitis C (HCV) és a hyperthyreosis együtt fordult elő. A neurofibromatosis tumorokkal való társulása nem ritka. A krónikus hepatitis C valószínűleg akcidentális jelenség; bár transzfúziót a beteg nem kapott, a számos neurofibroma eltávolítása során a hepatitis C-vírus-infekció nem zárható ki. Az eset kapcsán érdemes továbbá felhívni a figyelmet arra, hogy bármilyen kézenfekvőnek látszik egy tumoros anamnézisével beteg fogyását a korábbi malignus betegség recidívájával magyarázni, mindig gondolni kell egyéb lehetőségekre is. A mi esetünkben a jelentős fogyást nem a melanoma malignum recidívája, hanem hyperthyreosis okozta, amit az is jól bizonyított, hogy a thyreostaticus kezelés közben a beteg visszanyerte korábbi testsúlyát.

Ismert adat, hogy az interferonkezelés egyik mellékhatásaként felléphet hyperthyreosis (7). Az itt leírt esetben sem zárható ki ez a lehetőség, mert a pajzsmirigy-túlműködés tünetei az interferonkezelés közben jelentkeztek. Ez megerősíti az ismert szakmai ajánlás betartásának szükségességét, hogy interferonkezelés közben a pajzsmirigyműködést monitorozni kell (8). Megemlítjük, hogy az interferonkezelés önmagában is okozhat mellékhatásként fogyást, hyperthyreosis nélkül, azonban itt nem erről volt szó.

Esetünkben az interferonkezelés megkezdése két okból – a melanoma malignum és a krónikus HCV miatt is – indokolt volt. Az interferon- α hepatitis C-vírus-ellenes hatását sejtfelszíni receptoron keresztül, több úton fejti ki. Aktiválja a 2'-5'-oligo-adenilátszintetáz enzimet, ami a vírus eredetű mRNS degradációjához vezet. Aktiválja a proteinkinázát, ezáltal gátolja az új víruspartikulumok keletkezését. Mindezek eredményeként csökken a víruskiszabadulás (9). Melanoma malignumban – de például világos sejtes vesecarcinómában is – az interferon kedvező hatása tumorelles, immunmoduláló hatásának köszönhető. Ez a hatás a természetes ölüsejtek (NK-sejtek) aktiválása, a sejtfelszíni antigének (MHCI. és MHCII.) expressziójának fokozása, valamint a cytotoxicus T-lymphocyták antigén-felismerő funkciójának és az

antitestdependens celluláris cytotoxicitás (ADCC) elősegítésének révén jön létre (10). Ugyanezen immunmoduláló hatás játszhat szerepet a különböző autoimmun kórképek – például az autoimmun pajzsmirigybetegségek (thyreoiditis, Basedow-Graves-kór) – kiváltásában is.

Bár a beteg monoterápia formájában kapta az interferon- α -t, az kedvező hatásának bizonyult a májbetegségre, teljes remissziót és tartós vírusmentességet eredményezett. Talán az interferonkezelés hozzájárult ahhoz is, hogy a bőrön lévő melanomadaganat eltávolítása után viszonylag hosszú ideig nem következett recidíva. A tüdőmetasztázis műtéti eltávolítása, valamint a műtét előtt és után adott kombinált cytostaticus kezelés is kedvező hatásúnak tartható, mert a beteg agyvérzésben bekövetkezett halálakor a boncolás során nem találtak tumorrecidívát. Felmerülhetett a melanoma metasztázisának, illetve a neurofibromatosis agyi propagációjának lehetősége, bár a bevérzett, nehezen vizsgálható agyszövetben szövettani vizsgálattal sem találtak tumorsejtet. A neurofibromatosis centrális jellegére és hyperthyreosisal való társulására a nemzetközi irodalomban több példa is utal (11, 12). Az agynyomás-fokozódást és tonsillabékelődést okozó, subarahnoidalis térbe törő kisagyi vérzés a már korábban is fennálló hypertonia következményeként is feltehető.

Összegzés

A fizikális vizsgálat, a bőr időnkénti gondos megtekintése akkor is indokolt, ha a látványos eltérések – mint például a több száz neurofibroma – régóta ismertek. Festékes bőrelváltozások változása esetén mindig gondolni kell melanómára. Az interferon egyaránt kedvező hatású a krónikus hepatitis C és a melanoma malignum kezelésében. Jelentős mértékű fogyás hátterében még tumoros anamnézisével beteg esetében is gondolni kell további okokra, esetünkben például hyperthyreosisra. Interferonkezelés közben rendszeresen ellenőrizni kell a pajzsmirigy működését.

IRODALOM

1. Moore A. *Pediatric ophthalmology*. London: BMJ Books; 2000; p. 208-12.
2. Baráth B, Krenács L, Bodocsi M. Multiplex agy- és gerincvelődaganat neurofibromatosis részjelenségeként. *Ideggy Szle* 1993; 46:329-33.
3. Kósa É, Csákváry V. Az 1-es típusú neurofibromatosisban szenvedő gyermekek tünetei – különös tekintettel a szemészeti elváltozásokra. *Orv Hetil* 2004;145:473-8.
4. De Bella K, Szudek J, Friedmann JM. Use of the National Institute of Health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105:608-14.
5. Gutzmer R, Herbst RA, Mommert S, Kiehl P, Mataske F, Rutten A, et al. Allelic loss at the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene locus is frequent in desmoplastic neurotropic melanoma. *Hum Genet* 2000;107:357-61.
6. Gallino G, Belli F, Tragni G, Ferro F, Massone PP, Ditto A, et al. Association between cutaneous melanoma and neurofibromatosis type 1: analysis of three clinical cases and review of literature. *Tumori* 2000;86:70-4.
7. Prummel MF, Laurberg P. Interferon- α and autoimmun thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:547-51.
8. Bernard R. Practical management of patients treated with α interferon. *Acta Gastroenterol Belg* 1997;60:211-3.
9. Samuel CE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:778-809.
10. Dorr RT. Interferon α in malignant and viral diseases. A review. *Drugs* 1993;45:177-211.
11. Aoki S, Barkovich AJ, Nishimura K, et al. Neurofibromatosis types 1 and 2: cranial MR findings. *Radiology* 1989;172:527-34.
12. Mallory SB. Cowden syndrome (multiple hamartoma syndrome). *Dermatol Clin* 1995;13:27-31.