



Gebeliği komplike eden serebral tutulumlu nörofibromatozis tip 1 olgusu

Emre Zafer¹, Sündüz Özlem Altinkaya¹, Sümeyra Nergiz Avcıoğlu¹,
Yasemin Durum², Mehmet Turgut³

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Aydın

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Aydın

³Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Aydın

Özet

Amaç: Nörofibromatozis-1, klinik sunumu heterojen olan otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Çok ender rastlanmadığı halde ilgili branş uzmanlarınca değerlendirilmiş olgular dışında tanısı gözden kaçabilmektedir. Burada, gebeliği sırasında nörofibromatozis-1 tanısı alan bir olgu üzerinden hastalığın gebelikteki seyri ve komplikasyonlarını tartışmayı amaçladık.

Olgu: Yirmi sekiz yaşında ve 30 haftalık gebe olgu, hipertansiyon, proteinüri ve konvülsiyonlarla başvurdu. Preeklampsi/eklampsi tanısıyla doğumu gerçekleştirilen hastada postoperatif dönemde nörofibromatozis-1 tanısı kondu.

Sonuç: Gebelikte nörofibromatozis-1, nörofibromaların hızla büyümesi, karakter değiştirmesi veya yenilerinin eklenmesi ile ciddi problemlere yol açabilir. Gelişebilecek olası komplikasyonların öngörülebilmesi ve en aza indirgenebilmesi için gebe nörofibromatozis-1 olguları deneyimli ve multidisipliner bir ekip yaklaşımı içerisinde yönetilmelidir.

Anahtar sözcükler: Gebelik, nörofibromatozis, preeklampsi.

Abstract: Neurofibromatosis type 1 case with cerebral involvement complicating pregnancy

Objective: Neurofibromatosis-1 is a disease with an autosomal dominant inheritance pattern and heterogenous clinical presentation. Although it is not rare, its diagnosis may be overlooked except the cases evaluated by the specialists from related disciplines. In this report, we aimed to discuss the progress and complications of the disease during pregnancy over a case diagnosed with neurofibromatosis-1 during pregnancy.

Case: Twenty-eight-year-old case who was pregnant for 30 weeks admitted with hypertension, proteinuria and convulsions. The patient delivered with the diagnosis of preeclampsia/eclampsia was established the diagnosis of neurofibromatosis-1 during postoperative period.

Conclusion: Neurofibromatosis-1 during pregnancy may cause serious problems with the rapid growth of neurofibromas, changing characteristics or the addition of new ones. To predict possible complications that may develop and to minimize them, neurofibromatosis-1 cases should be managed with an experienced and multidisciplinary team approach.

Keywords: Neurofibromatosis, pregnancy, preeclampsia.

Giriş

Nörofibromatosis-1 (NF-1), *café-au-lait* lekeleri, iris hamartomları ve nörofibromalarla seyreden otozomal dominant bir hastalıktır.^[1] Tanı alması genellikle erişkin dönemde olur. Yaklaşık 1:3000 olan prevalansının gebe popülasyonda değişmediği bilinmektedir.^[2]

NF-1 tanısı olan kadınların gebeliklerinde görülen çeşitli ve bazen de ağır seyreden komplikasyonların bir kısmının normal popülasyona göre daha sık görüldüğü ileri sürülmüştür.^[3-6] Bu sunumda, olgumuz üzerinden NF-1'in gebelikteki seyri ve olası komplikasyonlarını gözden geçirmeyi amaçlıyoruz.

Yazışma adresi: Dr. Emre Zafer, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Aydın. e-posta: dr.emrezafer@gmail.com

Geliş tarihi: 1 Haziran 2015; **Kabul tarihi:** 12 Aralık 2015

Bu yazının atf künyesi: Zafer E, Altinkaya SÖ, Avcıoğlu SN, Durum Y, Turgut M. Neurofibromatosis type 1 case with cerebral involvement complicating pregnancy. Perinatal Journal 2016;24(1):41-46.

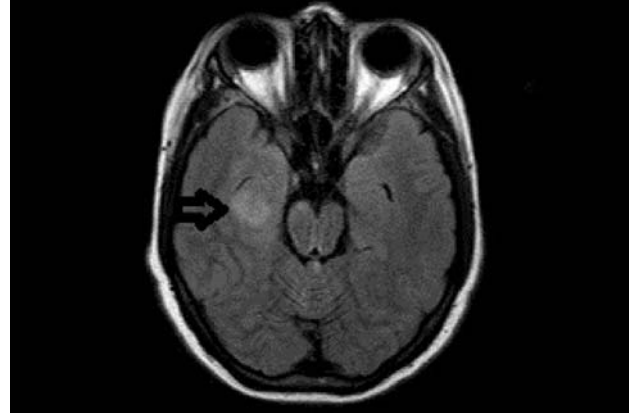
©2016 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20160241001
doi:10.2399/prn.16.0241001
Karekod (Quick Response) Code:



Olgu Sunumu

Yirmi sekiz yaşında ve geçirilmiş bir sezaryen doğum hikâyesi olan olgumuz, 30. gestasyonel haftasında konvülsiyonlar ve bilinç kaybı nedeniyle kliniğimize sevk edildi. İlk değerlendirmede konfüzyon, hipertansiyon (160/80 mmHg) ve taşikardi (155 atım/dk) not edildi. Afebril olan hastanın laboratuvar değerlerinde karaciğer fonksiyon testleri ile trombosit sayısı (170.000/dl) normal, üre ve kreatinin normal sınırlarda ancak gebeler için beklenen düşük değerlerin üzerinde (sırasıyla 38.7 mg/dl, ve 0.79 mg/dl) saptandı. Ayrıca +1 proteinüri ve hemokonsantrasyon (hemoglobin değeri, 14 g/dl) dikkati çekti. Letarji, hipertansiyon ve proteinürisi olan hastaya preeklampsi-eklampsi ön tanısıyla intravenöz magnezyum sülfat nöroprofilaksi protokolüne başlandı. Fetal kalp sesleri normal olarak değerlendirilen hasta eski sezaryen endikasyonu ile acil sezaryen doğuma alındı. Doğum ağırlığı 2345 g, birinci dakika APGAR skoru 5, beşinci dakika skoru 8 ve cinsiyeti kız olan yenidoğan, yoğun bakım servisinde izleme alındı. Sezaryen doğum sırasında hastanın cildinde yaygın cafe-au-lait lekeleri ve kutanöz nörofibromalarla uyumlu lezyonları dikkati çekti. Bulguların nörofibromatozis-1 tanısı ile uyumlu olduğu nöroloji uzmanı tarafından onaylandı.



Şekil 1. MR FLAIR ve T2A görüntüde sağ parahipokampal intensite artışı (ok).

Postoperatif ikinci günde yapılan beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) sağ serebral pedinkül anterior ve sağ temporal lob parahipokampal düzeyde 3.5×2 cm'lik FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) sinyal artışı ve ödem izlendi (**Şekil 1**). Bu alanın MR spektroskopisinde kolin (Cho) pikinin belirgin olmasıyla beraber N-asetil aspartat (NAA) miktarında azalmanın neoplaziyi desteklediği düşünüldü (**Şekil 2**).



Şekil 2. Lezyona yönelik MR spektroskopide neoplaziyi destekleyen belirgin kolin piki izlenmektedir.

Olgunun bu gebeliğine ait kayıtları incelendiğinde yüksek serbest tiroid hormon düzeyleri ve baskılanmış tiroid stimulan hormon seviyeleri (TSH 0.055 mIU/ml) ve buna ait tedavi başlanması dışında, rutin laboratuvar tetkiklerinin normal olduğu görüldü. Soy geçmişinde ise babası ve erkek kardeşinin cildinde de benzer yaygın lekeler (*cafe-au-lait*) olduğu anlaşıldı. Yoğun bakımdaki izlem sırasında nörolojik ve diğer klinik bulguları düzelen hasta komplikasyonsuz bir seyirle postoperatif beşinci günde taburcu edildi. Benzer şekilde postpartum izlemi sorunsuz seyreden yenidoğan, on ikinci günde taburcu edildi.

Bir ve üç ay sonra yapılan takip MRG tetkiklerinde sağ parahipokampal lezyonda boyut artışı (4.5×3 cm) ve kistik değişiklikler saptandı. Perfüzyon MRG'de belirgin perfüzyon artışı olan lezyonun MR spektroskopisi malign dejenerasyon içeren glial tümör olasılığını destekledi (Şekil 3 ve 4).

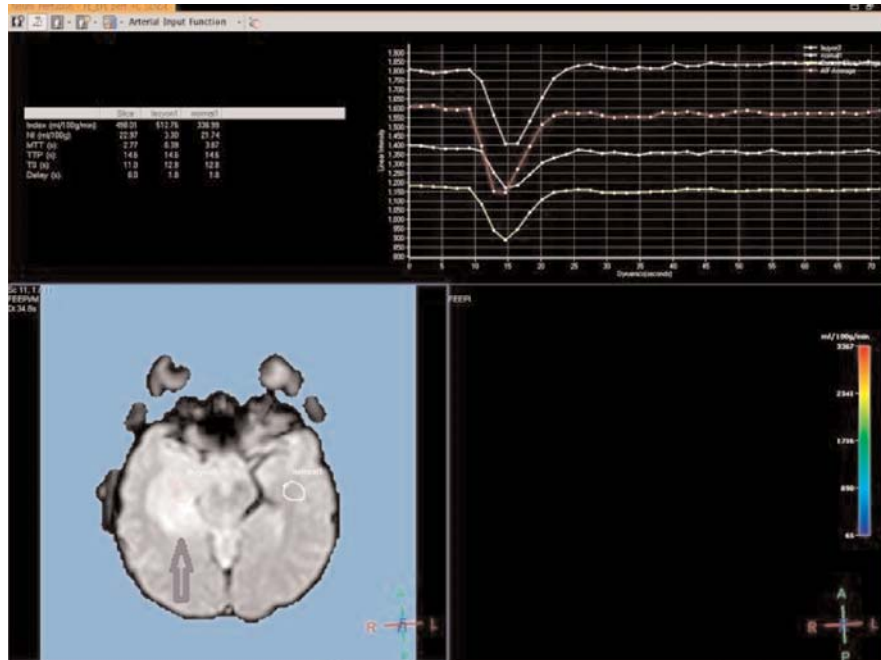
Tartışma

Nörofibromatozis, nörofibromin proteinini kodlayan NF1 geninin mutasyonları ile gelişen ve kliniğinde *cafe-au-lait* lekeleri, iris hamartomları ve nörofibromala-

rın dikkati çektiği otozomal dominant bir hastalıktır.^[1] Tam penetrans göstermesine rağmen kliniği hastalar arasında, hatta aile içerisindeki bireylerde bile önemli farklılıklar gösterir. Bazı bireylerde birkaç *cafe-au-lait* lekesi ile seyredebilirken, diğerlerinde ağır ortopedik ve vasküler bulgular önde olabilir. Fertiliteyi etkilediğine dair kanıt bulunmamaktadır ve gebelikte insidansının değişmediği bildirilmiştir.^[2,4]

Nörofibromatozisli hastaların gebeliklerine özgü sorunlarıyla ilgili bilgilerimiz bazı olgu serileri, geniş bir retrospektif kohort çalışması ve nadir komplikasyonları bildiren diğer olgu sunumlarına dayanmaktadır.^[7-11] Gebelik dönemlerinde oligohidramniyos, polihidramniyos, fetal büyüme kısıtlılığı, intrauterin fetal ölüm, gebeliğe bağlı hipertansiyon, preeklampsi, HELLP sendromu, kronik hipertansiyona süperempoze preeklampsi, düşük ve sezaryen sıklığında artış gibi komplikasyonlar bildirilmiş ve bunlardan bir kısmının NF-1 tanısı olmayan gebe popülasyona göre daha yüksek oranda görüldüğü ileri sürülmüştür.^[3-6] Ancak bazı serilerde ise obstetrik komplikasyonların arttığı görüşü desteklenmemiştir.^[12]

Nörofibromaların gebelik döneminde büyüdüğü ve sayılarında artış gözleendiği, doğumdan sonra ise gerileme olduğu bildirilmiştir.^[7,13] Bu noktada nörofibromala-



Şekil 3. Perfüzyon MR tetkikinde normal tarafa göre lezyon bölgesinde neoplaziyi düşündürür belirgin perfüzyon artışı (ok).

rın büyük kısmının (%75) progesteron reseptörü ekspres etmeleri nedeniyle progesteronun etkisi üzerinde durulmaktadır.^[14] Gebelikte tekrarlayan veya malign değişim ile morbiditelere, hatta maternal ve fetal kayıplara neden olan mediastinal ve abdominal tümörlerin varlığı bildirilmiştir.^[15,16] Bu nedenle NF-1 tanısı olan gebeler nörofibromalar açısından dikkatlice değerlendirilmeli ve özellikle inspeksiyonda görülemeyen lokalizasyonlardaki tümörlerin basıya ikincil komplikasyonlar geliştirebilecekleri akılda tutulmalıdır.^[15]

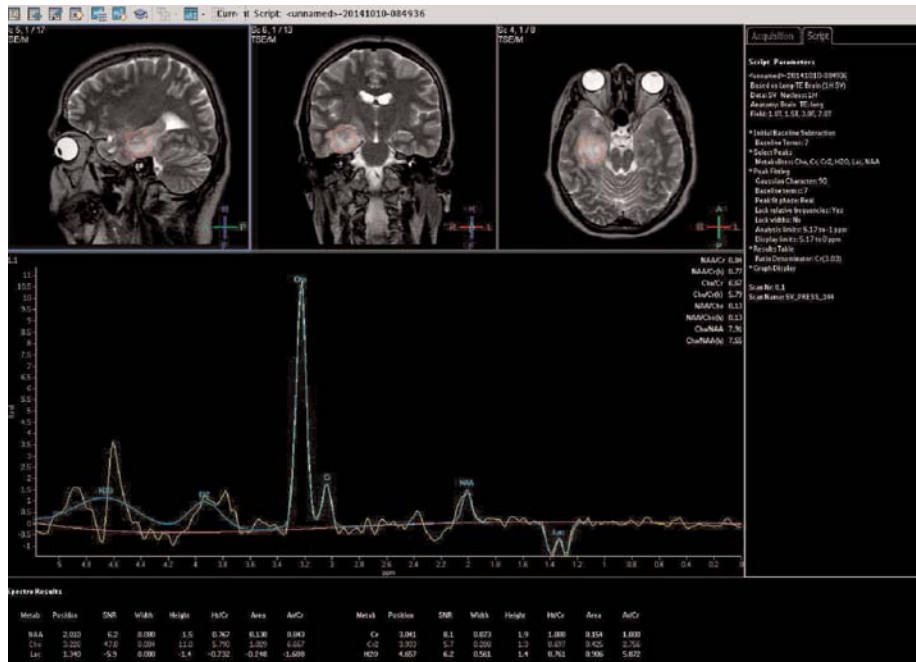
Gebelik öncesi nörolojik belirtileri olmayan olgumuzda, postpartum dönemde sağ temporal lob parahipokampal alan ve unkusta glial tümör benzeri lezyon saptandı. Spinal yerleşimli nörofibromaların da gebelik ve erken postpartum dönemde ciddi morbiditeye yol açabilecekleri bildirilmektedir.^[17] MR çalışmalarında çoğu asemptomatik olan NF-1'li hastaların yaklaşık %40'ında spinal nörofibromaların bulunduğu gösterilmiştir.^[18,19]

Anevrizma, arteriovenöz malformasyon ve stenoz gibi vasküler anomaliler NF-1'de ölümün en sık nedenlerindedir.^[20] Bunlardan renal arter stenozu gebelik döneminde ciddi komplikasyonlara neden olabilir.^[21] Hipertansif ataklarla seyreden feokromositomalara da

NF-1'de daha sık rastlandığı bildirilmiştir.^[22] Normal gebelik fizyolojisinde değişen hemodinamik dengeler, kardiyovasküler patolojiler konusunda daha dikkatli olunması gerektirmektedir.

Bazı hastalarda ise renal arter stenozu veya feokromositoma etiyojisi dışında ciddi hipertansif komplikasyonlar gelişebilir. Segal ve ark.'nın sekiz olguluk serisinde hipertansif hastalık sıklığında artış gösterilememişken, yakın zamanda yapılan ve yaklaşık 20 milyon gebe içerisindeki 1500 NF-1 olgusunun antepartum, intrapartum ve postpartum komplikasyonlarının araştırıldığı retrospektif bir kohort çalışmasında gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, IUGR, preterm doğum, sezaryen doğum ve serebrovasküler komplikasyonlarda artış gözlenmiştir.^[4,23] Ayrıca kronik hipertansiyon, diyabet ve renal hastalık gibi faktörler elimine edildikten sonra yapılan analizlerde de riskin devam ettiği vurgulanmıştır. NF-1'li gebelerde artmış morbiditeye ikincil nadir maternal ölüm olguları bildirilse de, mortalite oranların genel popülasyondan anlamlı derecede farklı olmadığı rapor edilmiştir.^[23]

Olgumuzda konvülsiyonlar, hipertansiyon ve proteinüri bulgularına dayanan preeklampsi-eklampsi tanısıyla magnezyum sülfat nöroprofilaksisine başlandı.



Şekil 4. 3 ay sonraki MR spektroskopide kolin pikinde belirgin artış ve kolin/NAA oranındaki neoplazi destekleyen artış izlenmekte.

Konvülziyonların sağ temporal lob tümör etkisine bağlı olabileceği düşünülebilirse de proteinüri ve hipertansiyonu açıklayamamaktadır.

Sezaryen oranlarında artış da NF-1'li gebelerde çok sık karşılaşılan bir problemdir. Bunun olası nedenleri arasında kifoskolyoz, başarısız doğum indüksiyonu, hipertansif komplikasyonlar, sefalopelvik uyumsuzluk ve endikasyonsuz yaklaşımlar sayılmaktadır.^[2,7] Olgumuzda ise eklampsi ve geçirilmiş sezaryen hikayesi nedeniyle preterm sezaryen doğum tercih edildi.

Obstetrik popülasyonda yaygın olarak gereksinim duyulan nöroaksiyel anestezi girişimi, NF-1 tanısı olan gebelerde özellik taşımaktadır. Santral sinir sistemi tutulumunun ekarte edilmesi, olası bir kanamanın önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Solunum yolları nörofibromlar açısından dikkatle değerlendirilmeli, acil veya planlı entübasyon ihtiyacı için önceden hazırlıklı olunmalıdır.

Nörofibromatozis gebeliğinde hipertansiyon ve nörofibromaların lokalizasyonuna bağlı komplikasyonlarla daha sık karşılaşıldığından, önlemlerin bu alanlara yönelmesi akılcı olacaktır. Basit görüntüleme modaliteleri ile saptanabilen önemli anatomik yerleşimlerdeki nörofibromaların gebelik öncesinde veya gebeliğin erken haftalarında saptanması, komplikasyonları önlemek için önemli bir adımdır. Asemptomatik bile olsa spinal nörofibromaların gebelikte hızla büyüebileceği akılda tutulmalıdır. Anamnezde daha önce medikal ya da cerrahi yöntemlerle tedavi edilmiş nörofibromaların sorgulanması, rekürrens veya malign transformasyonu öngörme açısından önemlidir.

Henüz prognostik etkinlik çalışmaları ve maliyet analizleri yapılmamış olsa da, hikayesinden şüphelenilen hastalarda renal arter stenozunun ve feokromositomanın dışlanması gerekebilir. Hipertansiyon saptanan olgularda renal arteriografi endikedir. Terleme, çarpıntı, baş ağrısı gibi ataklarla seyreden ani kan basıncı artışlarında ise idrarda katekolamin ve ilgili diğer metabolitlerin araştırılması gerekir.^[21] Hipertansiyon hikayesi olmayan olgularda, NF-1'deki artmış kardiyovasküler komplikasyon riskine dayanarak gelişebilecek preeklampsi açısından dikkatli olunması morbiditeyi düşürebilecektir. Olgumuzda feokromositoma tanısının dışlanması için gerekli testler, hastanın postoperatif yatış süresi kısalığı ve bazı sosyal nedenlerle uygulamadı ancak hasta bu konuda detaylı şekilde bilgilendirilerek takibe çağrıldı.

Sonuç

Gebelerin *cafe-au-lait* lekeleri ve nörofibroma açısından cilt muayeneleri ve aile hikayelerinin sorgulanması, NF-1 tanısı açısından önemlidir. NF-1 olgularına eklampsi eşlik edebilir. Ancak, bu olgularda feokromositoma ve beyin tümörü gibi diğer nedenler de araştırılmalıdır. Bu nedenle, gebelikte NF-1 tanısı ve takibinde disiplinler arası yaklaşım önem taşımaktadır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105:608-14.
2. Chetty SP, Shaffer BL, Norton ME. Management of pregnancy in women with genetic disorders: Part 2: Inborn errors of metabolism, cystic fibrosis, neurofibromatosis type 1, and Turner syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2011;66:765-76.
3. Weissman A, Jakobi P, Zaidise I, Drugan A. Neurofibromatosis and pregnancy. An update. *J Reprod Med* 1993;38:890-6.
4. Segal D, Holcberg G, Sapir O, Sheiner E, Mazor M, Katz M. Neurofibromatosis in pregnancy. Maternal and perinatal outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;84:59-61.
5. Wiznitzer A, Katz M, Mazor M, Pinku A, Hagay ZJ. Neurofibromatosis in pregnancy. Four case reports and review of the literature. *Isr J Med Sci* 1986;22:579-81.
6. Blickstein I, Lancet M. Fetal growth retardation as a complication of pregnancy in patients with neurofibromatosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:343.
7. Dugoff L, Sujansky E. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy. *Am J Med Genet* 1996;66:7-10.
8. Cesaretti C, Melloni G, Quagliarini D, Fogliani R, Zaina B, Bedeschi MF, et al. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy: maternal complications and attitudes about prenatal diagnosis. *Am J Med Genet A* 2013;161A:386-8.
9. Baker VV, Hatch KD, Shingleton HM. Neurofibrosarcoma complicating pregnancy. *Gynecol Oncol* 1989;34:237-9.
10. Agarwal U, Dahiya P, Sangwan K. Recent onset neurofibromatosis complicating eclampsia with maternal death: a case report. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268:241-2.
11. Hagymásy L, Tóth M, Szücs N, Rigó J Jr. Neurofibromatosis type 1 with pregnancy-associated renovascular hypertension and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:272-4.
12. Jarvis GJ, Crompton AC. Neurofibromatosis and pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:844-6.
13. Ansari AH, Nagamani M. Pregnancy and neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Obstet Gynecol* 1976;47:25S-29S.
14. McLaughlin ME, Jacks T. Progesterone receptor expression in neurofibromas. *Cancer Res* 2003;63:752-5.

15. Nelson DB, Greer L, Wendel G. Neurofibromatosis and pregnancy: a report of maternal cardiopulmonary compromise. *Obstet Gynecol* 2010;116 Suppl 2:507-9.
16. Posma E, Aalbers R, Kurniawan YS, van Essen AJ, Peeters PM, van Loon AJ. Neurofibromatosis type I and pregnancy: a fatal attraction? Development of malignant schwannoma during pregnancy in a patient with neurofibromatosis type I. *BJOG* 2003;110:530-2.
17. Dham BS, Kwa DM, Campellone JV. Postpartum paraparesis from spinal neurofibroma. *Spine J* 2012;12:e5-8.
18. Egelhoff JC, Bates DJ, Ross JS, Rothner AD, Cohen BH. Spinal MR findings in neurofibromatosis types 1 and 2. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992;13:1071-7.
19. Thakkar SD, Feigen U, Mautner VF. Spinal tumours in neurofibromatosis type 1: an MRI study of frequency, multiplicity and variety. *Neuroradiology* 1999;41:625-9.
20. Oderich GS, Sullivan TM, Bower TC, Gloviczki P, Miller DV, Babovic-Vuksanovic D, et al. Vascular abnormalities in patients with neurofibromatosis syndrome type I: clinical spectrum, management, and results. *J Vasc Surg* 2007;46:475-84.
21. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics* 2009;123:124-33.
22. Terry AR, Barker FG 2nd, Leffert L, Bateman BT, Souter I, Plotkin SR. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy complications: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:46.e1-8.
23. Cecchi R, Frati P, Capri O, Cipolloni L. A rare case of sudden death due to hypotension during cesarean section in a woman suffering from pheochromocytoma and neurofibromatosis. *J Forensic Sci* 2013;58:1636-9.