

# Ortopedik Semptomlarla Başvuran İki Nöroblastom Olgusu

## Two Neuroblastoma Cases Presenting with Orthopedic Symptoms

Mehmet Yavuz ÖZBEY<sup>1</sup>, Arzu AKYAY<sup>2</sup>, İsmail AKDULUM<sup>3</sup>

<sup>1</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

<sup>2</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

<sup>3</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye



### ÖZ

Nöroblastom sempatik sinir sisteminin ilkel nöroblastik hücrelerinden köken alan çocukluk çağı kanserlerinden biridir. Hastalar tümör lokalizasyonu ve metastazların varlığına göre çok çeşitli klinik semptomlarla başvurabilirler. Abdominal kitle, lokalize sırt ağrısı, alt ekstremitelerde güçsüzlük ve atrofi, parapleji, yürüme sorunları, mesane ve anal sfinkter disfonksiyonu, aksama, orbital-periorbital tutulum (rakun gözü), ekzoftalmus, pitozis, dispne, disfaji, lenfatik kompresyon, superior vena kava sendromu, Horner sendromu bunlardan bazılarıdır. Yazıda, alt ekstremitelerde ağrıları ve aksama şikayetleri ile başvuran ve daha sonra nöroblastom tanısı alan iki olgu sunulmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Nöroblastom, Ortopedik semptomlar

### ABSTRACT

Neuroblastoma is one of the childhood tumors that arises from primitive neuroblastic cells of the sympathetic nervous system. Neuroblastoma patients can present with several clinical symptoms according to the tumor localization and the presence of metastases. Abdominal mass, localized back pain, weakness and atrophy in the lower extremities, paraplegia, walking problems, bladder and anal sphincter dysfunction, limping, orbital-periorbital involvement (raccoon eyes), exophthalmos, ptosis, dyspnea, dysphagia, lymphatic compression, superior vena cava syndrome and Horner's syndrome are some of these symptoms. In this paper, two cases who presented with complaints of lower extremity pain and limping and were then diagnosed with neuroblastoma are presented.

**Key Words:** Neuroblastoma, Orthopedic symptoms

### GİRİŞ

Nöroblastom sempatik sinir sisteminin ilkel nöroblastik hücrelerinden köken alan, tüm çocukluk çağı kanserlerinin %8-10'unu oluşturan, süt çocuklarının en sık ekstrakranial solid tümörüdür ve çocukluk çağı kanser ölümlerinin %15'inden sorumludur. Prevalansı 7000 canlı doğumda 1 olup, erkek kız oranı 1:1'dir (1). Tanıda olguların %36'sı 1 yaş altında, %75'i 4 yaş altında, %90'ı 10 yaş altındadır (2). Nöroblastom; Ewing sarkomu, non-Hodgkin lenfoma, rabdomyosarkom ve periferik primitif nöroektodermal tümörlerin de bulunduğu küçük yuvarlak mavi hücreli tümörler grubundandır ve adrenal medulla veya boyundan pelvise kadar herhangi bir düzeydeki paravertebral sempatik gangliyonlardan kaynaklanabilir (3,4). Hastalar tümör lokalizasyonu ve metastazların varlığına göre çok çeşitli klinik semptomlarla başvurabilirler. Abdominal kitle,

lokalize bel, sırt veya karın ağrısı, alt ekstremitelerde güçsüzlük ve atrofi, parapleji, yürüme sorunları, mesane ve anal sfinkter disfonksiyonu, aksama, orbital-periorbital tutulum (rakun gözü), ekzoftalmus, supra-orbital kitle, pitozis, dispne, disfaji, lenfatik kompresyon, superior vena kava sendromu, Horner sendromu bunlardan bazılarıdır (4,5). Bu yazıda alt ekstremitelerde ağrıları ve aksama şikayetleri ile başvuran ve daha sonra nöroblastom tanısı alan iki olgu sunulmuştur.

### OLGU SUNUMU 1

Dört yaşında erkek hasta sağ dizde daha fazla olmak üzere her iki dizde ağrı, aksayarak yürüme ve bel ağrısı şikayeti ile genel pediatri polikliniğine başvurdu. Muayenesinde sağ alt

ekstremitelerini koruyarak ve topallayarak yürümekteydi. Lomber lordozu artmış olup, kas kuvveti normaldi ve artrit bulgusu yoktu. Lumbosakral direkt grafide herhangi bir patolojik bulguya rastlanmayan hastanın tetkiklerinde beyaz küre (BK) 7400/mm<sup>3</sup>, hemoglobin (Hgb) 12.1 g/dl, trombosit 338000/mm<sup>3</sup>, total nötrofil sayısı (TNS) 5200/mm<sup>3</sup>, C-reaktif protein (CRP) 3.6 mg/dl (0-0.35), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 47 mm/saat (1-20), romatoid faktör (RF) 0.99 mg/dl (0-20), laktat dehidrogenaz (LDH) 457 U/L (125-243), ASO 5.4 U (0-200) tespit edildi. Brucella aglutinasyon testi negatif bulundu. Bu bulgularla hasta reaktif artrit ön tanısıyla kliniğe yatırıldı. Hastanın diz ve kalça ultrasonografisi normaldi. Takibinde sırt ağrısında artış olması nedeniyle torakal manyetik rezonans inceleme (MRI) yapıldı. MRI'da T9 ve L4 korpuslarında T1 sekanslarda hipointens, T2 sekanslarda hiperintens fokal odaklar izlendi ve öncelikle tümör metastazı lehine değerlendirildi (Şekil 1). Hastanın abdomen MRI görüntülemesinde solda T2 ağırlıklı aksiyel kesitte sağ surrenal lojda 37x28x50 mm boyutlarda izo-hiperintens heterojen kitle lezyonu izlendi (Şekil 2). Bu bulgulara ek olarak tümör florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG PET) çalışmasında her iki iliak kanat posteriorunda asimetrik ve düzensiz aktivite tutulumu tespit edildi. Toraks ve kranial bilgisayarlı tomografi (BT)'leri normaldi. Sürenaldeki kitle nedeniyle kemik iliği tutulumunu değerlendirmek amacıyla yapılan kemik iliği aspirasyonunda "rozet" formasyonu gözlemlendi. Sağ sürenal lojdan yapılan eksizyonel biyopsi sonucu lenfovasküler invazyon saptanmayan, kalsifikasyon ve nekroz odakları içeren diferansiye nöroblastom ile uyumlu olarak geldi.

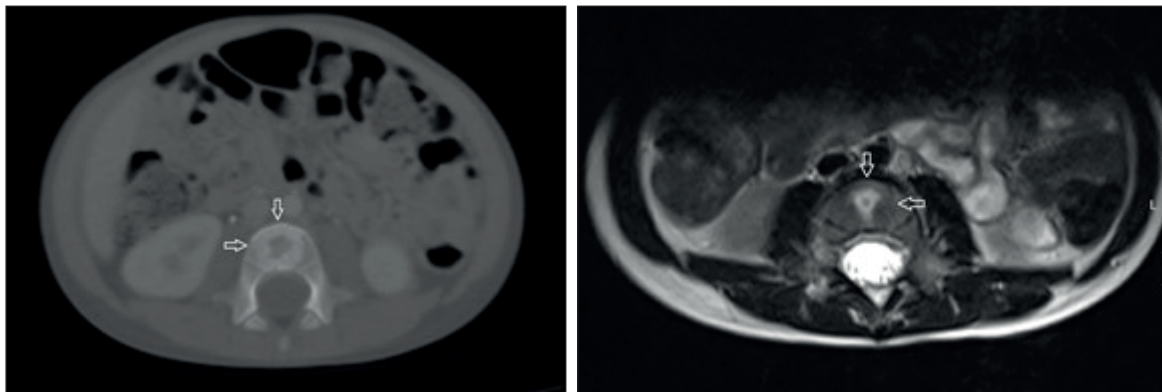
## OLGU SUNUMU 2

Dört yaşında erkek hasta sol uyluk ön yüzünde ağrı, aksama, 39°C ateş ve yemeklerden sonra olan karın ağrısı nedeniyle çocuk kliniğine başvurdu. Fizik muayenesinde orofarenks hiperemikti ve sol diz ve uyluk ön yüzünde hassasiyeti vardı. Sol dizini bükmeden, koruyarak yürüyebiliyordu. Hasta bu bulgularla artrit ön tanısıyla genel pediatri servisine yatırıldı. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde Hgb 7.2 g/dl, BK 7000/mm<sup>3</sup>, trombosit 261000/mm<sup>3</sup>, TNS 2400/mm<sup>3</sup>, CRP 6.5 mg/dl (0-0.35), ESR 49 mm/saat, LDH 373 U/L (125-243) ve Brucella aglutinasyon

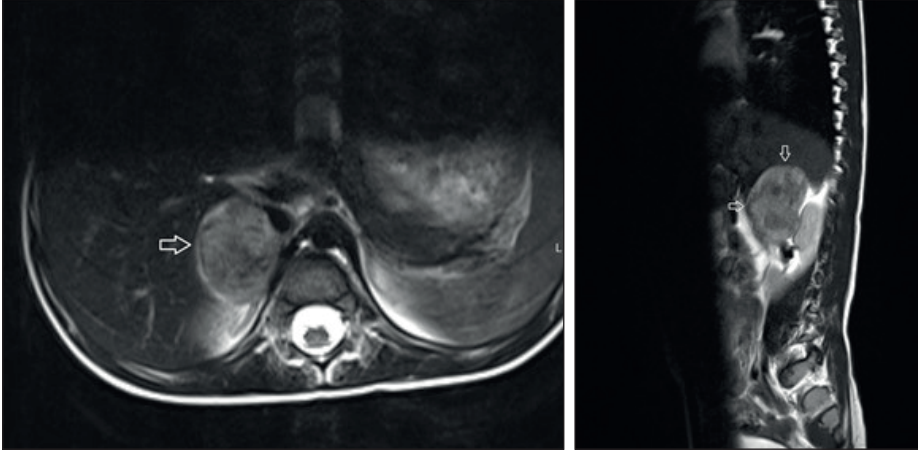
test sonucu negatifti. Hastanın kalça ultrasonografisinde en kalın yerde 5 mm olan her iki kalça ekleminde efüzyon mevcuttu. Eklem aspirasyonundan bakılan gram boyama ve boyasız mikroskopide hücreye rastlanmadı. Kültürde bakteri üremesi olmadı. Aksama ve ağrı şikayeti artan hastanın çekilen spinal MRI'nda sol sürenal bez ile bağlantılı pankreas gövde ve kuyruk kesimi ile sınırları net olarak ayırt edilemeyen, dalak ve sol renal vasküler yapıları çevreleyen 65x55x83 mm boyutunda kitle lezyonu saptandı (Şekil 3). Retroperitoneal bölgede 1 cm den küçük bir kaç adet lenf nodu mevcuttu. Hastanın toraks BT'si normaldi. 24 saatlik idrarda vanil mandelik asit (VMA) ve homovalinik asit (HVA) düzeyleri yüksek olarak geldi (VMA 22.5 (N 0.5-2.5) mg/24 saat ve HVA 52 (N 1.4-4.3) mg/24 saat. Kemik iliği aspirasyonunda rozet formasyonu izlenmedi. Tümör FDG PET çalışmasında sol sürenal bezi içerisinde 2x0.8 cm boyutta lezyon görünümü ile beraber pankreas kuyruk ve gövde kesimleri ile sınırları net ayırt edilemeyen, sol sürenal ile bağlantılı, dalak hilus ve sol böbrek boyunca anteromedialden inferiora doğru uzanım gösteren, renal ve dalak vasküler yapıları çevreleyen, yer yer kalsifikasyonlar içeren lobule konturlu, orta hattan sağ tarafa geçmemiş 6.5x5.5x8.3 cm boyutta (SUVmax 3.5) yer kaplayan lezyonda, sağ iliak kanat medialinde 2.1x0.3 cm boyutta (SUVmax 2.2), frontal kemik süperiorunda 1.2 cm'lik litik lezyona sebep olan intrakranial ve ekstrakranial alana taşan 3.5x2 cm boyutta (SUVmax 2.7) lezyon alanında; posterior singulat girus bölgesinde epidural alanda 5.2x1.7 cm boyutta (SUVmax 2.3) ve sağ frontoparietal bölge lateralinde 5.7x1.6 cm boyutta (SUVmax 2.2) patolojik F-18 FDG tutulumu tespit edildi. Kranial BT'de sfenoid kemik orta kesim posteriorunda ekspansif görünüme sahip, frontal, oksipital, bilateral paryatel kemiklerle ilişkili epidural mesafeye uzanım gösteren yer yer yumuşak doku dansitesinde metastatik lezyonlar saptandı (Şekil 4). Oksipitaldeki orta hat yerleşimli lezyon venöz sinüs yapıları da anteriora doğru itmiş görünümdeydi. Sol sürenaldeki kitleden yapılan eksizyonel biyopsi andiferansiye nöroblastom ile uyumlu bulundu.

## TARTIŞMA

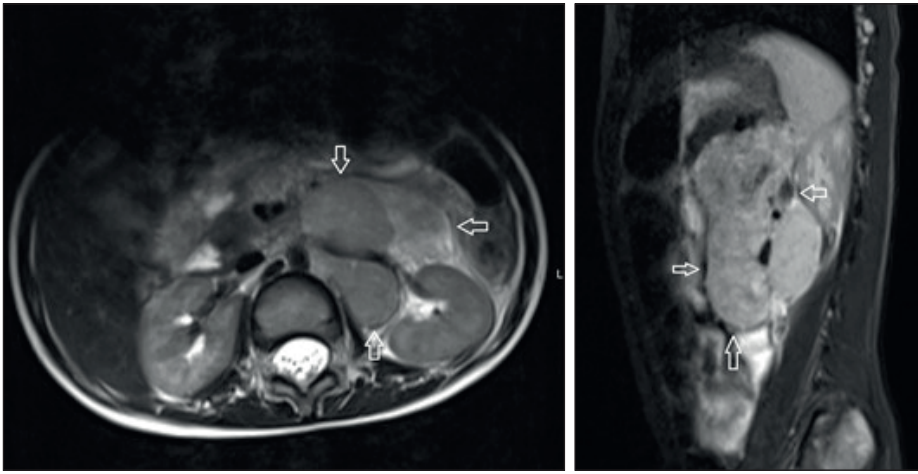
Nöroblastom sempatik sinir sistemi hücrelerinden köken



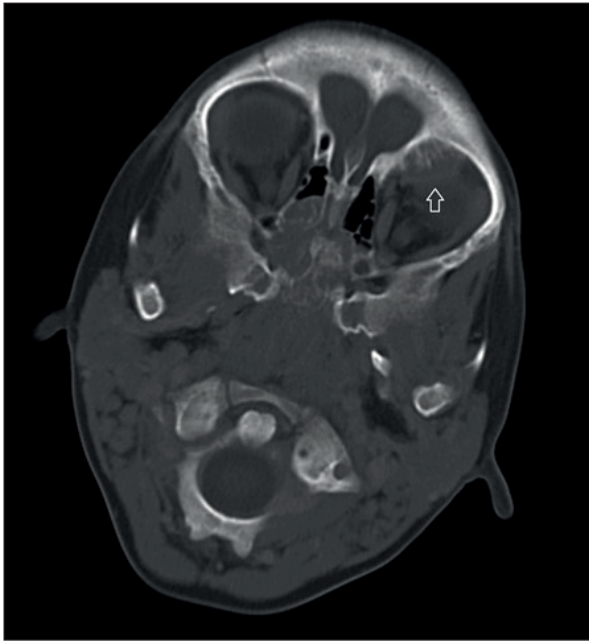
**Şekil 1:** Olgu 1'e ait L4 vertebra korpusunda periferi sklerotik nodüler lezyon görünümü.



**Şekil 2:** Olgu 1'e ait T2 ağırlıklı aksiyel ve sagittal MRI kesitlerde sağ sürenal lojda 37x28x50 mm boyutlarında heterojen kitle lezyonu görünümü.



**Şekil 3:** Olgu 2'ye ait solda aksiyel, sağda sagittal T2 ağırlıklı MRI görüntülerde 65x55x83 mm boyutlarında kitle görünümü.



**Şekil 4:** BT görüntülemeye sol orbita duvarı frontal kemikte içerisinde ışınsal matrix kalsifikasyonları bulunan nöroblastom metastazı ile uyumlu kitle lezyonu görünümü.

alan ve primer tümörün yerleşim yerine ve metastaz varlığına göre çok çeşitli klinik semptomlara yol açabilen bir tümördür. Primer tümörün yerleşim yerlerinin sıklığı yaş gruplarına göre farklılık gösterse de çoğunlukla (%65) abdomende yerleşir. Sürenal yerleşim infantlarda %25 iken, büyük çocuklarda %40'tır. Hastaların %1'inde ise primer tümör bölgesi tespit edilememektedir (1,5). Nöroblastomda lenfatik ve hematojen yolla olabilen uzak metastazlar olgularının yaklaşık %50'inde tespit edilir (2,4). Hastalığın tanısı tümör dokusundan alınan biyopsi örneğinde tipik histopatolojik bulguların olması, kemik iliğinde nöroblastoma ait hücrelerinin gösterilmesi veya serumda artmış katekolamin düzeylerinin tespiti ile konulur (5). Çocukluk çağıının tümör dışı hastalıklarını ve farklı tümöral hastalıkların klinik semptomlarını taklit edebilmesi nedeniyle nöroblastik tümörlerin epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin iyi tanınması önemlidir. Nöroblastomlu hastalar tümörün lokalizasyonuna göre değişmekle birlikte en sık karın şişliği, karın ağrısı, solukluk, halsizlik şikayetleri ile başvurur; kemik ağrısı, topallama ve yürümede zorluk yakınmaları olguların %21'inde saptanmıştır (1,6). Bizim her iki hastamızda da kemik ağrısı ve aksama şikayeti mevcuttu. Toraks, abdomen ve pelvik bölgede paraspinal sempatik zincirden gelişen tümör, vertebralarn nöral foraminallerinden spinal kanal içerisine uzanıp sinir kökleri ya da medulla spinalise bası yapabilir. Bu durumda lokalize sırt

ağrısı, subakut veya akut parapleji, mesane ya da anal sfinkter disfonksiyonu gibi bulgular ortaya çıkabilir (7). Yaygın kemik veya kemik iliği metastazı büyük çocuklarda kemik ağrıları ve buna bağlı topallama, bebeklerde ise huzursuzluk nedenidir (8). Kemik iliği tutulumuna bağlı sitopeniler solukluk, kanama ve enfeksiyonlara neden olabilir (5). Bizim de ilk hastamızda torakal ve lomber vertebra tutulumuna bağlı sırt ağrısı, kemik iliği ve iliak kemik tutulumuna bağlı aksama ve alt ekstremitelerde ağrı; ikinci hastamızda sağ iliak kanat tutulumuna bağlı reaktif artrit, ağrı ve aksama şikayetleri mevcuttu.

Çocukluk çağı hastane başvurularında kalça ağrısı ve diğer ortopedik şikayetler nadir değildir. Ancak burada toksik sinovit gibi geçici selim durumları septik artrit ve maligniteler gibi ağır ve önemli hastalıklardan ayırt etmek önemlidir (8). Ortopedik şikayetleri olan nöroblastomlu çocuklar ilk olarak ortopedi kliniklerine başvurabilirler. Bu da tanıda gecikmelere neden olabilir. Ortopedik problemlerle başvuran nöroblastomlu hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda hastaların ilk başvuru zamanı ile tanı arasındaki geçen süre 2.5-3 ay arasında bulunmuş ve yüksek ESR düzeyleri (>50 mm/st) ciddi hastalıklar için (juvenil romatoid artrit, osteomyelit, malignite, vb.) iyi bir gösterge olarak tespit edilmiştir (8-11). Bizim ilk olgumuzda eklem ağrısı, aksama ve bel ağrısı ikinci olgumuzda eklem ağrısı ve aksama şikayetleri mevcuttu ve her iki hastamızda da belirgin ESR artışı mevcuttu. Aston (12) kalça ağrısı, ekstremitelerde güçsüzlük ve bel ağrısı gibi ortopedik semptomlarla başvuran 109 hastadan 20'sinin (%18) nöroblastom tanısı aldığını ve bunlarda nöroblastom tanısı almayan hastalara göre hemogloblin düzeyinin anlamlı derecede düşük olduğunu tespit etmiştir. Sevinir ve ark.nın (6) yaptığı bir çalışmada nöroblastomlu hastaların %56'sında Hb değeri 11 gr/dl' den düşük, %25'inde ise 8 gr/dl'nin altında tespit edilmiştir. Bizim ikinci olgumuzun da ilk başvuruda hemogloblin düşüklüğü mevcuttu. Yine aynı çalışmada nöroblastomlu hastaların %80'nin serum LDH düzeyinin yüksek olduğu tespit edilmiş ve LDH'daki bu artışın tümör yükü ve ileri evre hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6). Bizim her iki hastamızda da serum LDH seviyelerinde artış mevcuttu. Bu nedenle özellikle ortopedik şikayetlerle başvuran hastalarda açıklanamayan anemi, artmış ESR ve LDH düzeyleri klinisyenlere neoplastik hastalıkları dışlamaları için ek araştırmalar yapmaları açısından uyarıcı olmalıdır (8,10).

Nöroblastom dışında lösemi, lenfoma, osteosarkom, Ewing sarkom, Rabdomyosarkom, histiyositik hastalıklar, karaciğer ve beyin tümörleri gibi tümörler de çocukluk çağında primer veya sekonder kemik tutulumu sonucu ortopedik semptomlara neden olabilirler (13). Postepski ve ark. (14) 1997 ve 2005 yılları arasında romatolojik şikayetlerle yatırılan 1560 çocuk hastayı retrospektif olarak incelemiş ve bu hastaların dokuzunun (3 akut lenfoblastik lösemi, 1 akut myeloid lösemi, 1 Hodgkin lenfoma, 2 kemik tümörü, 1 karaciğer tümörü, 1 merkezi sinir sistemi tümörü) neoplastik hastalık tanısı aldığını tespit etmişleridir. Bel ağrısı çocuk hastalarda oldukça nadir bir semptomdur. Juvenil ankilozan spondilit ve diğer spondiloartropatilerde bile

bel ağrısı ilk başvuru semptomu değildir ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar (13). Nöroblastom ve bel omurlarına metastaz yapan diğer tümörlerde ise spinal omur kemiklerinin tutulumu nadir olmadığı için bel ağrısı görece daha sık bir bulgu olarak karşımıza çıkar. Bu sebeple bel ağrısı, topallama, lokalize kemik ağrısı gibi ortopedik şikayetlerle başvuran hastalarda malignite şüphesine karşın tam kan sayımı, ESR, LDH, röntgen filmleri, kemik sintigrafisi, abdominal ultrasonografi, tutulan bölge kontrastlı BT veya MR incelemeleri, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi gerekebilir (1,2,5).

Sonuç olarak, nöroblastom olgularında primer tümör yerleşimine ve yaygınlığına göre klinik bulgular değişmektedir. Tanıda karında kitle, karın ağrısı, kas ve kemik ağrıları, solukluk uyarıcı bulgular olmalıdır. Hastalık ilk başvuruda kas-iskelet sistemine ait semptomlarla kendini gösterebileceğinden, bu belirti ve bulgularla başvuran hastalarda nöroblastom gibi neoplastik hastalıklar akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Brodeur GM, Hogarty MD, Mosse YP, Maris JM. Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7th ed. Philadelphia: Lippincott, 2015:886-900.
2. Park JR, Bagatell R. Neuroblastoma. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD (eds). Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 6th ed. Elsevier, 2016;473-90.
3. Yıldırım Ekin Z, Tosun Yıldırım H, Demirbağ B, Cayar S, Ekin RG, ve ark. Nöroblastom olgularımızın dökümantasyonu (49 olgu, retrospektif çalışma). İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi 2016;6:109-12.
4. Ahmed AA, Zhang L, Reddivalla N, Hetherington M. Neuroblastoma in children: Update on clinicopathologic and genetic prognostic factors. Pediatr Hematol Oncol 2017;34:165-85.
5. Aksoylar S. Noroblastom. Klinik Gelişim Dergisi 2007;20:62-72.
6. Sevinir B, Demirkaya M, Guler S, Hekim H, Akaltun F. Nöroblastomlu çocukların klinik özellikleri. Güncel Pediatri 2013;11:6-12.
7. Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: Biology, prognosis, and treatment. Hematol Oncol Clin North Am 2010;24:65-86.
8. Wong M, Chung C, Ngai WK. Hip pain and childhood malignancy. Hong Kong Med J 2002;8:461-3.
9. Gedalia A, Kassir I. Articular involvement as a presenting symptom of malignancy in childhood. Harefuah 1989;117:61-4.
10. Trapani S, Grisolia F, Simonini G, Calarbi GB, Falcini F. Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: A 10-year survey in a pediatric rheumatology unit. Semin Arthritis Rheum 2000;29:348-59.
11. Huttenlocher A, Newman TB. Evaluation of the erythrocyte sedimentation rate in children presenting with limp, fever, or abdominal pain. Clin Pediatr 1997;36:339-44.
12. Aston JW. The orthopaedic presentation of neuroblastoma. Orthop Rev 1990;19:929-32.
13. Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. J Pediatr 1999;134:53-7.
14. Postepski J, Majcher A, Opoka-Winiarska V, Stefaniak J, Kostrzewa M. Rheumatological symptoms masking neoplasm in children. Wiad Lek 2007;60:422-8.