

Nörofibromatozis Tip 1 Tanısı ile İzlenen Hastaların Klinik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi

Clinical Characteristics of Patients with Neurofibromatosis Type 1: A Single Center Experience

Canan ÜSTÜN, Mutluay ARSLAN

SBÜ, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Nörokutanöz sendromlar sinir sistemini ve cildi tutan bir grup hastalıktır. Bunların arasında en sık görülen nörofibromatozis tip 1'dir (NF1). Bu çalışmanın amacı Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Polikliniği'nde izlenen NF1 tanılı hastaların klinik özelliklerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Kasım 2016-Mart 2021 tarihleri arasında NF1 tanılı toplam 29 hastanın dosya kayıtları geriye dönük olarak gözden geçirildi. Hastaların aile öyküleri, demografik ve klinik özellikleri incelendi.

Bulgular: Hastaların 17'si (%59) erkek, 12'si (%41) kızdı. 10 hastada (%34.4) aile öyküsü mevcuttu. Hastaların 12'sinde (%41.3) NF1 geninde mutasyon saptanmıştı. Hastaların tamamında cafe au lait lekeleri mevcutken, aksiller ve/veya inguinal çillenmeye 18 hastada (%62) rastlandı. 10 hastada (%34.4) kognitif bozukluklar, 3 hastada (%10.3) epilepsi ve 2 hastada (6.9) makrosefali vardı. Lisch nodülü 10 hastada (%34.4) izlenirken, hiçbir hastada optik glioma rastlanmadı. Hastalar maligniteler açısından değerlendirildiğinde 3 hastada (%10.3) periferik nörofibrom, 1 hastada (%3.45) beyin sapı gliomu, 1 hastada (%3.45) akut miyeloid lösemi saptandı.

Sonuç: NF1 çoklu sistem tutulumu yapan geniş yelpazeli bir hastalıktır. Hastalar çok farklı klinik bulgular ile karşımıza çıkabilir. Makrosefali, öğrenme güçlüğü gibi nonspesifik nörolojik yakınmalarla çocuk nörolojisi polikliniğine başvuran hastalar dikkatli bir göz ve deri muayenesi ile NF1 tanısı alabilir. Hastalığın klinik özelliklerinin sıklığının bilinmesi tanı konulmasında yardımcı olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Genetik, Klinik özellikler, Nörofibromatozis tip 1

ABSTRACT

Objective: Neurocutaneous syndromes are a group of diseases involving the nervous system and skin. Among them, the most common is neurofibromatosis type 1 (NF1). The clinical course of NF1 can be heterogeneous and complex. The aim of this study is to evaluate the clinical features of patients with neurofibromatosis type 1 followed in the Gulhane Training and Research Hospital Pediatric Neurology Outpatient Clinic.

Material and Methods: File records of 29 patients with neurofibromatosis type 1 between November 2016 and March 2021 were retrospectively reviewed. Family histories, demographic and clinical characteristics of the patients were examined.

Results: Seventeen (59%) patients were male and 12 (41%) were female. There was a family history in 10 patients (34.4%). Twelve patients (34.4%) had mutations in the NF1 gene. While all patients had cafe au lait spots, axillary and/or inguinal freckling was observed in 18 patients (62%). 10 patients (34.4%) had learning difficulties and cognitive



0000-0002-5637-1148 :ÜSTÜN C
0000-0002-6520-1810 :ARSLAN M

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelere uygun olarak yapılmıştır. Çalışma için, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02.09.2021/2021-332 onay alınmıştır.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: ÜSTÜN C: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme. ARSLAN M: Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan, Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme, Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik malzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi, Sonuçların mantıksal olarak Yorumlanması ve sonuçlandırılması, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak, Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

Atıf yazım şekli / How to cite : Üstün C ve Arslan M. Nörofibromatozis Tip 1 Tanısı ile İzlenen Hastaların Klinik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2022;16: 507-511.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Canan ÜSTÜN

SBÜ, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: drcananustun@hotmail.com

Geliş tarihi/ Received : 03.11.2021

Kabul tarihi / Accepted : 10.02.2022

Elektronik yayın tarihi : 07.04.2022

Online published

DOI: 10.12956/tchd.984636

disorders, 3 patients (10.3%) had epilepsy and 2 patients (6.9%) had macrocephaly. While Lisch nodule was observed in 10 patients (34.4%), optic glioma was not found in any patient. When the patients were evaluated in terms of malignancies, peripheral neurofibroma was found in 3 patients (10.3%), brain stem glioma in 1 patient (3.45%), and acute myeloid leukemia in 1 patient (3.45%).

Conclusion: NF1 is a wide spectrum disease with multisystem involvement. Patients may present with very different clinical findings. Patients who presented to the pediatric neurology outpatient clinic with nonspecific neurological complaints such as macrocephaly and learning difficulties can be diagnosed with NF1 with a careful eye and skin examination. Knowing the frequency of the clinical features of the disease will help in making the diagnosis.

Key Words: Child, Genetics, Clinical features, Neurofibromatosis type 1

GİRİŞ

Nörofibromatozlar sinir kılıfı tümörlerinin görüldüğü bir grup hastalıktır. Nörofibromatozlar Nörofibromatozis Tip 1 (NF1), Nörofibromatozis Tip 2 (NF2) ve schwannomatozis olmak üzere 3 grup hastalıktan oluşur. Periferik form NF1 olarak adlandırılırken, bilateral vestibüler schwannomların eşlik ettiği santral form NF2 ve vestibüler sinir harici diğer kranial sinirlerde, periferik sinirlerde ve medulla spinaliste nörofibromların görüldüğü üçüncü form schwannomatozis olarak adlandırılır (1).

Nörofibromatozların en sık görüleni NF1'dir ve vakaların yaklaşık %90'nını oluşturur (2). NF1 otozomal dominant olarak kalıtlı ancak hastaların %50'sinde aile öyküsü mevcuttur, kalan %50 ise de novo mutasyonlar nedeniyle gelişir (3).

NF1 ile ilişkili tümörlerin gelişiminde birkaç yolun rol oynadığı düşünülmektedir. NF1 geni, vücuttaki birçok hücre sel süreci etkileyen çoklu sinyal yollarını etkileyen nörofibromin proteinini kodlar. Nörofibromin hücre büyümesi ve çoğalmasının negatif düzenleyicisi olarak hareket eder. Nörofibromin kaybı, sıçan sarkomu viral onkogen homolog (RAS) aktivitesini artırır. Nörofibromin ayrıca siklik adenosin monofosfat (cAMP) seviyelerinin düzenlenmesi ile de ilişkilidir. cAMP hayvan modellerinde santral sinir sisteminde özellikle optik yol gliomalarını gelişiminde sorumlu bulunmuştur (4). NF1'de tümör oluşumunun nedenlerinden biri de '2 vuruşlu hipotez' ile açıklanmaktadır. 'İlk vuruş' ile allellerden biri yapısal olarak etkisiz hale gelir. 'İkinci vuruş' ile ise diğer allelde somatik bir germ line mutasyon sonucu heterozigosite kaybı gelişir (5).

NF1, cafe au lait lekeleri, gözde Lisch nodülleri ve deri tümörleri ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalıkta çok sayıda tümörün yanı sıra bilişsel etkilenme, endokrin, kardiyak ve ortopedik problemler görülebilir (6). NF1'in doğru teşhisi, klinik izlem ve genetik danışmanlığın kişiselleştirilmesi için önemlidir.

Bu çalışmada geriye dönük olarak NF1 tanısı ile Çocuk Nörolojisi Polikliniği'nde takip edilmekte olan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmada; Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Polikliniği'ne Kasım 2016-Mart 2021 tarihleri arasında başvuran NF1 tanılı hastaların dosya bilgileri geriye dönük olarak incelendi.

Her bir hastanın demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), fizik muayene bulguları, beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), abdomen ultrason (USG), elektrokardiyografi (EKO) sonuçları ve laboratuvar verileri kaydedildi. NF1 tanısıyla takipli hastaların rutin kontrollerinde eşlik edebilecek endokrinolojik, kardiyolojik, ortopedik ve psikiyatrik patolojiler açısından yönlendirildikleri diğer polikliniklerin dosyaları da sistemden taranarak komorbidite varlığı araştırıldı. NF1'in tanısında Ulusal Sağlık Örgütleri (NIH) NF1 tanı kriterleri kullanıldı. Bu kriterlerden iki ve daha fazlasının varlığı ile hastaya NF1 tanısı konuldu (Tablo I) (7).

Çalışmaya dahil edilen NF1 hastaları kliniğimizde 6 ayda bir rutin muayene edilmişti. Hastalara yıllık göz muayenesi ve semptomu olması halinde endokrinolojik, kardiyak, ortopedik ve psikiyatrik kontroller eklenmişti.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 17'si erkek (%59), 12'si (%41) kızdı. Hasta yaşları 2-15 yaş arasında değişiyordu. 10 hastada (%34,48) aile öyküsü bulunurken, 19 hastada (%65,52) aile öyküsüne rastlanmadı (Tablo II).

Hastaların klinik özellikleri ve bu klinik bulguların en büyük ve en küçük saptanma yaşları incelendi (Tablo III-IV). Hastaların tamamında cafe au lait lekeleri, 18 hastada (%62) aksiller ve/veya inguinal çillenme mevcuttu. 10 hastada (%34,4) Lisch nodülü saptanırken, hiçbir hastada optik glioma rastlanmadı.

Hastalar nörolojik açıdan değerlendirildiğinde; 10 hastada (%34,4) öğrenme güçlüğü ve kognitif bozukluklar, 3 hastada (%10,3) epilepsi, 2 hastada (%6,9) makrosefali mevcuttu. 12 hastaya (%41) nörolojik muayenelerinin normal olması nedeniyle herhangi bir görüntüleme yapılmamıştı. Görüntüleme planlanan 1 hastanın henüz sonucu çıkmamıştı. Görüntüleme yapılan 16 hastanın 9'unda (%31) T2 hiperintens lezyonlar saptanırken, 1 hastada (%3,45) ventriküllerde genişleme, 1 hastada (%3,45) optik sinir kılıfında BOS mesafesinde belirginleşme, 1 hastada (%3,45) kavernoöz hemanjiom ve beyin sapı gliomu saptandı. Makrosefalisi olan iki hastanın birinde beyin MRG'de sağda optik sinir kılıfında BOS mesafesinde belirginleşme saptanırken, diğer hastada T2 hiperintens lezyonlar harici patoloji saptanmadı. Görüntüleme yapılan 5 hastada (%17,2) beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) herhangi bir patolojiye rastlanmadı.

Hastalar NF1'de sıklığı artan maligniteler açısından değerlendirildiğinde 3 hastada (%10,34) periferik nörofibrom,

Tablo I: Nörofibromatozis Tip 1 Tanı Kriterleri.

Altı veya daha fazla café au lait (sütlü kahve) makülleri (prepubertal hastalarda >5mm, postpubertal hastalarda >15 mm)
Aksiller ya da inguinal çillenme
İki veya daha fazla nörofibrom veya bir pleksiform nörofibrom varlığı
Optik glioma
İki veya daha fazla Lisch nodülü (iris hamartomu)
Ayırt edici kemik lezyonları (sfenoid displazi, uzun kemik kortekslerinde incelme)
Birinci derecede akrabada NF1 tanısının olması

NF1: Nörofibromatozis Tip 1**Tablo II: NF1 hastalarının sosyodemografik özellikleri.**

Özellik	Sayı (%)
Cinsiyet	
Erkek	17 (59)
Kız	12 (41)
Ortalama yaş	7.65 ± 4.25
Akrabalık	1 (3.44)
Pozitif aile öyküsü	10 (34.48)

Tablo III: NF1 hastalarının klinik özellikleri.

Klinik özellik	Hastalar (n=29)	≤8 yaş (n=17)	>8 yaş (n=12)
Café au lait lekeleri	29 (100)	17 (100)	12 (100)
Aksiller ya da inguinal çillenme	18 (62)	10 (58.8)	8 (66.6)
Nörofibrom	3 (10.3)	2 (11.7)	1 (8.3)
Optik glioma	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lisch nodülü	10 (34.4)	5 (29.4)	5 (41.6)
Kemik lezyonları	4 (13.79)	3 (17.6)	1 (8.3)
Bilişsel bozukluk	10 (34.4)	5 (29.4)	5 (41.6)
Epilepsi	3 (10.3)	2 (11.7)	1 (8.3)
Makrosefali	2 (6.9)	2 (11.7)	0 (0)
Boy kısalığı	4 (13.7)	2 (11.7)	22 (16.6)
Puberte prekoks	1 (3.45)	1 (5.8)	0 (0)

1 hastada (%3.45) beyin sapı gliomu, 1 hastada (%3.45) akut miyeloid lösemi saptandı. Olası gastrointestinal stromal tümör varlığı açısından hastaların 19'una (%65.5) abdomen USG yapıldığı ve hiçbir hastada patoloji saptanmadığı görüldü.

Endokrinolojik değerlendirmede 4 hastada (%13.7) boy kısalığı mevcutken, 1 hastada (%3.45) puberte prekoks saptandı. Kardiyak muayenesi yapılan toplam 9 hastanın 1'inde (%3.45) mitral valv prolapsusu (MVP) saptanırken, 8 hastada (%27.5) herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Ortopedik komorbiditeler tarandığında 4 hastada (%13.79) ortopedik patoloji bulunurken (skolyoz, pes planus, kemik displazisi), 25 hastada (%86.2) herhangi bir patoloji saptanmadı.

Yirmidokuz hastanın 12'sinde (%41) genetik inceleme yapılmamıştı. Genetik inceleme yapılan 17 hastanın 12 tanesinde (%70.5) NF1 geninde mutasyon saptanırken, 5 hastanın (%29.5) NF1 dizi analiz sonuçları henüz çıkmamıştı (Tablo V). Hastaların mutasyonları 4 çerçeve kayması (frameshift), 3 anlamsız

Tablo IV: Klinik bulguların en küçük ve en büyük saptanma yaşları.

Klinik Bulgu	En Küçük Saptanma Yaşı	En Büyük Saptanma Yaşı
Café au lait lekeleri	Doğum	2 yaş
Aksiller ya da inguinal çillenme	4 yaş	12 yaş
Nörofibrom	7 yaş	15 yaş
Optik glioma	-	-
Lisch nodülü	3 yaş	15 yaş
Kemik lezyonları	4 yaş	9 yaş

(nonsense), 2 kırılma bölgesi (splice site), 1 yanlış anlamlı (missense), 1 çerçeve içi (inframe), 1 başlangıç kaybı (start loss) olarak sıralandı. Bu mutasyonların 2 tanesi ClinVar ve dbSNP veritabanlarında bildirilmemiş olup yeni (novel) mutasyonlardı.

TARTIŞMA

En sık görülen nörofibromatozis NF1'dir ve vakaların yaklaşık %90'nını oluşturur. Sıklığı 3000 canlı doğumda 1'dir (2). NF1 otozomal dominant olarak kalıtılır ancak hastaların %50'sinin de aile öyküsü mevcuttur, kalan %50 ise de novo mutasyonlar nedeniyle gelişir (3). Bu çalışmada hastaların 10'unda (%34.48) aile öyküsü bulunurken, 19 hastada (65.52) aile öyküsüne rastlanmadı.

NF1 17q11.2'de lokalize NF1 genindeki mutasyonlara bağlı olarak oluşur (8). Her ne kadar kesin tanı için şart olmasa da klinik olarak şüphede kalınan vakaları doğrulamada genetik testler kullanılabilir. NF1'in klinik tanısını taşıyan hastaların yaklaşık yüzde 95'inde muhtemel patojenik varyantın bulunduğu bildirilmiştir (9). Bu nedenle, negatif bir test NF1 tanısını tamamen dışlamaz (10). Bu çalışmada 29 hastanın 12'sinde (%41) tanı klinik olarak konmuş ve genetik inceleme yapılmamıştı. Literatürde 78 NF1 hastasının incelendiği bir çalışmada toplam 52 mutasyon saptandığı bildirilmiştir. Bunların 30'u (%57.7) nokta mutasyon, 11'i (%21.2) splice site mutasyon, 8'i (%15.4) delesyon, 3'ü (5.8) insersiyon olarak bildirilmiştir (11). Bu çalışmada genetik inceleme yapılan 17 hastanın 12 tanesinde (%70.5) NF1 geninde mutasyon saptanırken, 5 hastanın (%29.5) NF1 dizi analiz sonuçları henüz çıkmamıştı. Hastaların mutasyonları 4 çerçeve kayması (frameshift), 3 anlamsız (nonsense), 2 kırılma bölgesi

Tablo V: Genetik incelemesinde mutasyon saptanan hastaların özellikleri.

	Mutasyon	Protein	Mutasyon tipi	Kalıtım şekli	CLINVAR	dbSNP
Hasta 1	c.2665delA	p.(Thr889HisfsTer13)	Çerçeve kayması	Heterozigot	Negatif	-
Hasta 2	c.6289delG	p.(Ala2097GlnfsTer14)	Çerçeve kayması	Heterozigot	Negatif	-
Hasta 3	c.499_502delTGTT	p.(Cys167GlnfsTer10)	Çerçeve kayması	Heterozigot	Pozitif	rs86201874
Hasta 4	c.1A>G	p.(Met1Val)	Başlangıç kaybı	Heterozigot	Pozitif	rs1060500252
Hasta 5	c.3113+1G>T	-	Kırılma bölgesi	Heterozigot	Pozitif	rs267606599
Hasta 6	c.1246C>T	p.(Arg416*)	Anlamsız	Heterozigot	Pozitif	rs764079291
Hasta 7	c.1318C>T	p.(Arg440*)	Anlamsız	Heterozigot	Pozitif	rs778405030
Hasta 8	c.1738dupT	p.(Tyr580LeufsTer8)	Çerçeve kayması	Heterozigot	Pozitif	rs786204255
Hasta 9	c.2288T>G	p.(Leu763Arg)	Yanlış anlamlı	Heterozigot	Pozitif	rs19974762
Hasta 10	c.7159_7164delTAACCTT	p.(Asn2387_Phe2388del)	Çerçeve içi delesyon	Heterozigot	Pozitif	rs864622639
Hasta 11	c.2990+1G>A	-	Kırılma bölgesi	Heterozigot	Pozitif	rs1135402836
Hasta 12	c.7909C>T	P(Arg2637*)	Anlamsız	Heterozigot	Pozitif	rs786201367

(splice site), 1 yanlış anlamlı (missense), 1 çerçeve içi (inframe), 1 başlangıç kaybı (start loss) olarak sıralandı. Bu mutasyonların 2 tanesi ClinVar ve dbSNP veritabanlarında bildirilmemiş olup yeni (novel) mutasyonlardı.

NF1'in en sık görülen bulgusu cafe au lait lekeleridir. Bu lekeler doğumdan sonraki ilk yıl içinde ortaya çıkan ve genellikle erken çocukluk döneminde artan düz, tekdüze hiperpigmente maküllerdir. Normal popülasyonun %15'inde 1-3 cafe au lait lekesi vardır; ancak ≥ 6 cafe au lait lekesi varlığı NF1 olma ihtimalini kuvvetle düşündürür (12). Bu çalışmada da literatürle uyumlu şekilde 29 hastanın tamamında cafe au lait lekeleri mevcuttu. Bu lekelerin en erken başlangıcı yenidoğan dönemiye en geç başlangıcı 2 yaş olarak tespit edildi. Aksiller ve/veya inguinal çillenme sıklıkla doğumda bulunmaz ancak 3-5 yaş arasında görülebilir ve özellikle inguinal bölgede izlenir. Bu çalışmada da literatürle uyumlu şekilde 29 çalışmada 18 hastada (%62) aksiller ve/veya inguinal çillenme mevcuttu. En erken çillenme tespit edilen hasta 4 yaşındayken, en geç tespit edilen hasta 12 yaşındaydı.

Lisch nodülleri irisin melanositik hamartomları olup NF1 için spesifiktir (6). Bu lezyonlar 2.5 yaşından itibaren iris yüzeyinde görülmeye başlar ve etkilenen erişkinlerin %90'undan fazlasında görülür (13). 162 NF1'li çocuk hastada yapılan bir çalışmada Lisch nodülü varlığı 3 yaşından küçük hastalarda %5, 3-4 yaş arasında %42, 4-5 yaş arasında %55 olarak saptanmıştır (14). Lisch nodülleri sıklıkla asemptomatik olup herhangi bir görme bozukluğuna yol açmaz ve tedavi gerektirmez (15). Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak 10 hastada (%34.4) Lisch nodülü saptandı. Lisch nodülünün en erken saptandığı yaş 3 yaşken, en geç Lisch nodülü tespit edilen hasta 15 yaşındaydı.

NF1'de Lisch nodülüne ek olarak optik gliomlar da görülebilir. NF1 tanılı 5 yaşından küçük çocukların yaklaşık yüzde 15'inde optik gliomlar görülürken, daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde görülme ihtimali oldukça düşüktür (16). Bu çalışmada hiçbir hastada optik glioma rastlanmadı.

Bilişsel eksiklikler ve öğrenme güçlükleri, kaba ve ince motor alanlarda gelişimsel gecikmeler gibi pek çok nörolojik bozukluğun sıklığı NF1'de artar (6). Hastalar nörolojik açıdan değerlendirildiğinde; 10 hastada (%34.4) öğrenme güçlüğü ve bilişsel bozukluklar saptandı. NF1 hastalarında epilepsi sıklığı da normal popülasyona göre yaklaşık 2 kat artmıştır (17). Bu çalışmada 3 hastada (%10.3) epilepsi vardı. Hastaların tamamında jeneralize tonik klonik nöbetler mevcuttu. Birinci hasta valproik asit ve clobazam, ikinci hasta valproik asit ve levetirasetam, üçüncü hasta valproik asit, levetirasetam ve fenobarbital kullanıyordu. Epilepsisi olan hastaların beyin MRG'de ventriküllerde genişleme, diğer iki hastada T2 hiperintens lezyonlar mevcuttu.

NF1 hastalarında sıklıkla baş çevresi normalden büyük saptanır (18). Bunun nedeni beyin volümünde artıştır. Nadiren bazı hastalarda Chiari malformasyonu ve akuaduktal stenoza ikincil hidrosefali görülebilir (19, 20) Bu çalışmada 2 hastada (%6.9) makrosefali saptandı. Bu hastaların birinde beyin MRG'de sağda optik sinir kılıfında BOS mesafesinde belirginleşme saptanırken, diğer hastada T2/FLAIR hiperintensite harici patoloji saptanmadı.

Nörolojik muayenesi normal olan NF1 hastalarında rutin beyin ve boyun görüntülemenin takip ve tedavide yeri yoktur bu nedenle önerilmez (21). Görüntüleme yapılan NF1 hastalarında T2 ağırlıklı beyin MRG'de hiperintens lezyonlar (eski adıyla tanımlanmamış parlak nesnelere / unidentified bright objects) kitle etkisi veya kontrast artışı olmaksızın hiperintens odak alanları olarak görünen iyi huylu ilerlemeyen lezyonlardır. En sık 8-16 yaş arası çocuklarda görülürler, yetişkinlikte kaybolma eğilimindedirler. Sayıları, büyüklükleri veya yerleşim yerleri öğrenme güçlüğü ve bilişsel bozukluğun varlığı ya da şiddeti ile korele değildir. En sık serebellumda, beyin sapında ve bazal ganglionlarda bulunurlar (22). Bu çalışmada 12 hastaya (%41) nörolojik muayenelerinin normal olması nedeniyle herhangi görüntüleme yapılmamıştı. Görüntüleme planlanan 1 hastanın henüz sonucu çıkmamıştı. Görüntüleme yapılan 16 hastanın

9 tanesinde (%31) T2 hiperintens lezyonlar saptanırken, 1 tanesinde (%3.45) ventriküllerde genişleme, 1 tanesinde (%3.45) kavernöz hemanjiom ve beyin sapı gliomu saptandı. 16 görüntüleme yapılan hastanın 5 tanesinde (toplam hastaların %17.2'si) beyin MRG'de herhangi bir patolojiye rastlanmadı.

NF1'de perieral nörofibrom, optik gliom, beyin sapı gliomları, malign sinir kılıfı tümörü, lösemi, gastrointestinal stromal tümörler gibi pek çok malignitenin sıklığı artmıştır (6). Bu çalışmada hastalar maligniteler açısından değerlendirildiğinde 3 hastada (%10.34) periferik nörofibrom, 1 hastada (%3.45) beyin sapı gliomu, 1 hastada (%3.45) akut miyeloid lösemi saptandı. Olası gastrointestinal stromal tümör varlığı açısından hastaların 19 tanesine (%65.5) abdomen USG yapıldığı ve hiçbir hastada patoloji saptanmadığı görüldü.

Endokrin, kardiyovasküler ve ortopedik pek çok komorbidite NF1'e eşlik edebilir (6). NF1'de boy kısalığı ve optik gliomlara bağlı puberte prekoks sıklığı artmıştır. NF'li hastaların %13'ünün boyu -2 standart sapmanın altında bulunmuştur (23, 24). Bu çalışmada 4 hastada (%13.7) boy kısalığı mevcutken 1 hastada (%3.45) puberte prekoks saptandı. Puberte prekoks olan hastanın optik gliomu ya da hipofizer adenomu bulunmuyordu. NF1 hastalarında konjenital kalp hastalıkları (özellikle pulmoner stenoz), hipertansiyon, renal arter steozu gibi hastalıkların sıklığı artmıştır (21). Çalışmada 20 hastanın (%68.9) herhangi bir kardiyak muayenesinin olmadığı görüldü. Kardiyak muayenesi yapılan toplam 9 hastanın 1 tanesinde (%3.45) MVP saptanırken, 8 hastada (%27.5) patolojiye rastlanmadı. NF1'de bir diğer sıklığı artan komorbidite ortopedik komorbiditeler olup skolyoz, kifoz, kemik displazisi, nonossifiye fibrom gibi patolojiler NF1'de daha sık görülür. Hastalar ortopedik komorbiditeler tarandığında 4 hastada (%13.79) ortopedik patoloji bulunurken (skolyoz, pes planus, kemik displazisi), 25 hastada (%86.2) herhangi bir patoloji saptanmadı.

Sonuç olarak, NF1 klinik olarak karışık ve heterojen bir hastalıktır. Pek çok sistemi tutması, hastalarda malignite riskinin olması, eşlik edebilecek komorbiditeler ve bunların hayat kalitesine etkileri nedeniyle NF1 hastalarının yakından takip edilmesinin gerekli ve önemli olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Schraepen C, Donkersloot P, Duyvendak W, Plazier M, Put E, Roosen G, et al. What to know about schwannomatosis: a literature review. *Br J Neurosurg* 2020;1-4. doi: 10.1080/02688697.2020.1836323.
- Ghalayani P, Saberi Z, Sardari F. Neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease): A family case report and literature review. *Dent Res J (Isfahan)* 2012;9:483-8.
- Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A* 2010;152A:327-32.
- Karaconji T, Whist E, Jamieson RV, Flaherty MP, Grigg JRB. Neurofibromatosis Type 1: Review and Update on Emerging Therapies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2019;8:62-72.
- Serra E, Puig S, Otero D, Gaona A, Kruyer H, Ars E, et al. Confirmation of a double-hit model for the NF1 gene in benign neurofibromas. *Am J Hum Genet* 1997;61:512-9.
- Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, et al. *Swaiman's Pediatric Neurology E-Book: Principles and Practice*: Elsevier Health Sciences; 2017.
- Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Med Clin North Am* 2019;103:1035-54.
- Gutmann DH, Ferner RE, Listerick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17004.
- Messiaen LM, Callens T, Mortier G, Beysen D, Vandenbroucke I, Van Roy N, et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat* 2000;15:541-55.
- Ishida C, Gupta V. *Genetics, Molecular Testing*. StatPearls. Treasure Island (FL) 2021.
- Ko JM, Sohn YB, Jeong SY, Kim HJ, Messiaen LM. Mutation spectrum of NF1 and clinical characteristics in 78 Korean patients with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Neurol* 2013;48:447-53.
- Anderson S. Cafe au Lait Macules and Associated Genetic Syndromes. *J Pediatr Health Care* 2020;34:71-81.
- Cassiman C, Legius E, Spileers W, Casteels I. Ophthalmological assessment of children with neurofibromatosis type 1. *Eur J Pediatr* 2013;172:1327-33.
- Lubs ML, Bauer MS, Formas ME, Djokic B. Lisch nodules in neurofibromatosis type 1. *N Engl J Med* 1991;324:1264-6.
- Maharaj A, Singh VR, Lalchan SA. Lisch and the Importance of His Nodules. *West Indian Med J* 2014;63:799-802.
- Campen CJ, Gutmann DH. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1. *J Child Neurol* 2018;33:73-81.
- Ostendorf AP, Gutmann DH, Weisenberg JL. Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. *Epilepsia* 2013;54:1810-4.
- Serdaroglu E, Konuskan B, Karli Oguz K, Gurler G, Yalnizoglu D, Anlar B. Epilepsy in neurofibromatosis type 1: Diffuse cerebral dysfunction? *Epilepsy Behav* 2019;98:6-9.
- Pozetti M, Belsuzarri TA, Belsuzarri NC, Seixas NB, Araujo JF. Neurofibromatosis type 1 and Chiari type 1 malformation: A case report and literature review of a rare association. *Surg Neurol Int* 2016;7:S469-72.
- Roth J, Ber R, Constantini S. Neurofibromatosis Type 1-Related Hydrocephalus: Treatment Options and Considerations. *World Neurosurg* 2019;128:e664-e8.
- Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007;44:81-8.
- Roy A, Barbarot S, Charbonnier V, Gayet-Delacroix M, Stalder JF, Roulin JL, et al. Examining the frontal subcortical brain vulnerability hypothesis in children with neurofibromatosis type 1: Are T2-weighted hyperintensities related to executive dysfunction? *Neuropsychology* 2015;29:473-84.
- Blackburn J, Didi M, Avula S, Senniappan S. Isolated premature menarche in two siblings with Neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020;33:813-6.
- Soucy EA, van Oppen D, Nejedly NL, Gao F, Gutmann DH, Hollander AS. Height assessments in children with neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol* 2013;28:303-7.