

Nörofibromatozis tip 1 hastalarının radyolojik ve fenotopik değerlendirilmesi

Phenotypic and radiological evaluation of neurofibromatosis type 1 patients

Olcaç Güngör¹, Gülay Güngör², Can Acıpayam³

¹Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Pediatrik Nöroloji Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

²Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

³Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Geliş Tarihi: 24.04.2018

Kabul Tarihi: 17.07.2018

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.417943

Öz

Amaç: Çocukluk çağı nörofibromatozis tip 1 olgularımızın klinik ve radyolojik bulgularının değerlendirilmesi

Gereç ve Yöntem: 2013-2016 yılları arasında Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda nörofibromatozis tanısı ile takip ve tedavileri yapılan hastaların klinik ve radyolojik özellikleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma grubuna 21 çocuk dahil edildi. Bunlardan 11'i erkek ve 10'u kızdı. Yaş ortalaması 10.41±3.05 yıl saptandı. On dört (%28,6) olguda aile öyküsü mevcuttu. On bir (%52,3) hastada Lisch nodülü ve 7 (%33,3) hastada koltukaltı çillenmesi görüldü. Olguların 5 (%23,8)'inde nörofibrom vardı. Olguların hiçbirinde pleksiform nörofibrom saptanmadı. Dört (%19) hastada skolyoz görülmüştür. Olguların 6'sında (%28,5) öğrenme güçlüğü vardı.

Sonuç: Nörofibromatozis tip 1'in erken tanısı; ailelerin hastalık hakkında bilgilendirilmesi ve bu çocukların düzenli klinik takibi ile tedavi edilebilir komplikasyonları önlemek açısından çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, manyetik rezonans görüntüleme, nörofibromatozis tip 1

Abstract

Aim: The aim of our study is to evaluate the clinical and radiological features of children with neurofibromatosis type 1.

Material and Method: The patients who were followed up and treated with neurofibromatosis type 1 in Department of Pediatric Neurology at Sutcu Imam University between the years of 2013-2016 were retrospectively evaluated clinically and radiologically.

Results: Twenty one children were included in this study. Of those, 11 were boys and 10 were girls. Fourteen cases (28.6%) had a family history. The mean age of the children was 10.41±3.05 years. Lisch nodules were observed in 11 patients, and axillary freckling in 7 patients. There were neurofibromas in 5 cases (23.8%). Plexiform neurofibromas were not detected in any of the cases. Scoliosis was seen in 4 patients (19%). Six of the cases (28.5%) had learning difficulties.

Conclusion: Early diagnosis of NF-1 is very important to inform families about the disease and prevent treatable complications with regular follow-up of these children.

Keywords: Child, magnetic resonance imaging, neurofibromatosis type 1

Giriş

Nörofibromatozis tip 1 (NF 1); deri, periferik ve santral sinir sistemi (SSS) yanında kemik endokrin, gastrointestinal sistem gibi birçok değişik sistemleri etkiler. Otozomal dominant geçişli olup görülme sıklığı 1/3000-1/4000 olarak bildirilmektedir [1,2]. NF-1 geni 17. kromozomun 11p12 bölgesindedir, bu gen Nörofibromin olarak adlandırılan tümör supresör bir proteini kodlamaktadır [3]. NF-1 tanısı 1987'de National Institute of Health (NIH) tanımlanan tanı kriterlerinden; I) Puberte öncesi 5 mm, puberte sonrası 15mm'den büyük 6 veya daha fazla sütlü kahve lekesi, II) Koltukaltı veya kasık bölgesinde çillenme, III) İki nörofibrom veya bir pleksiform nörofibrom, IV) Optik yolak gliomu, V) Kemik lezyonu, VI) En az iki iris hamartomu (Lisch nodülü), VII) NF-1 tanısı konulmuş birinci derece akraba olup bu kriterlerden en az ikisinin bir arada olması ile konur [4]. En çok görülen ortak özellikler; sütlü kahverengi lekeler, Lisch nodülleri, nörofibromlar, koltukaltı ve kasık çillenmesi ve beyindeki hamartomatöz değişikliklerdir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), NF-1'li hastalarda oluşan lezyonların tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması ve radyasyon etkisinin olmamasından dolayı tercih edilen bir yöntemdir [5]. Erken dönemlerden itibaren NF-1 hastalarının T2 ağırlıklı MRG'lerinde artmış fokal sinyal yoğunlukları gösterilmektedir [6].

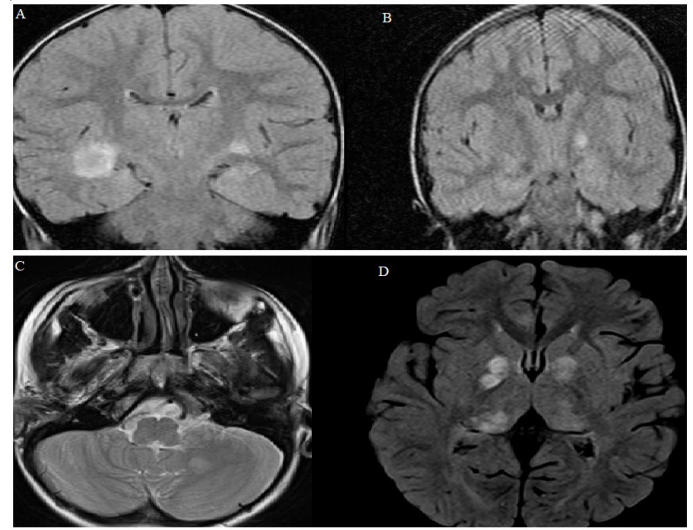
Gereç ve Yöntem

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada, Sütçü İmam Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı tarafından 2013-2018 tarihleri arasında başvuran ve NF-1 tanısı ile izlenen olgular değerlendirilmiştir. NF-1 tanısı NIH tarafında tanımlanan kriterlere göre konuldu [4]. Düzenli poliklinik kontrollerine gelmeyen ve dosyalardan klinik bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan NF-1 tanılı 21 çocuk hastanın 11'i erkek, 10'u kızdı. Çocukların yaş ortalaması 10.41±3,05 (4-17) yıl olarak saptandı. En sık başvuru şikayeti vücutta kahverengi lekelerin olması idi. En sık saptanan bulgu deride sütlü kahve lekesi idi. Olguların dördünde (%19) anne baba arasında akrabalık öyküsü mevcuttu. Birinci derece akrabada NF-1 öyküsü varlığı 8 (%38) çocukta saptandı. Fizik ve nörolojik muayenede; 2 (%9,5) olguda kilonun <3p olduğu, 1 (%4,7) olguda kilonun >97p, 2 (%9,5) olgunun makrosefalik, 3 (%14,2) olgunun boy ölçümlerinin <3p olduğu saptandı. Cilt muayenesinde

hastaların hepsinde çapı 15 mm'den büyük çok sayıda (>6 adet) sütlü kahve lekesi mevcuttu. Aksiller çillenme 7 (%33,3) olguda, lisch nodülü 11 (%52,3) olguda saptandı. Nörofibrom, 5 (%23,8) hastada gözlenirken olguların hiçbirinde pleksiform nörofibrom mevcut değildi. Ortopedik sorunlar incelendiğinde 4 (%19) olguda skolyoz saptandı. Hastaların hiçbirinde böbrek tutulumu yoktu. Epilepsisi olan 2 (%9,5) hasta vardı. Nöbetler monoterapi ile kontrol altındaydı. Retrospektif değerlendirmede hastaların tamamında kranial MRG tetkiki mevcuttu. MRG bulgularında santral sinir sistemi hamartomatöz lezyonları olan 8 hastanın lezyon yerleşimleri öncelikle bilateral globus pallidus olmak üzere mezensefalon, talamus, pons, medulla oblongata, korpus kallozum, temporal lob ve serebellum gibi bölgelerde yaygın ve çok sayıda izlenmiştir. Lezyonlar genellikle bilateral izlenmiştir (Resim 1). On beş hastaya EKO yapılmış ve normal olarak değerlendirilmiştir. Altı (%28,5) çocukta öğrenme güçlüğü, 1 (%4,7) çocukta dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve 5 (%23,8) çocukta zeka geriliği mevcuttu.



Resim 1. Nörofibromatozisli olgularımızın beyin MR görüntüleri

Tartışma

Çalışmamızda 21 NF-1 olgusunun klinik ve kranial MRG özellikleri değerlendirildi. Olgularımızın en sık başvuru şikayeti sütlü kahve lekesi olup bu lekeler genellikle yenidoğan döneminde saptanmaktadır. Sayı ve büyüklüklerinin yaşla birlikte artması tipik özellikleridir [5,7]. Görülen ikinci bulgu, genellikle deri kıvrım yerlerinde oluşan çillenmedir. [8A]. Yedi çocukta aksiller çillenme gözlemlendi. Olgularımızın 8'inde anne baba veya kardeşinde NF-1 tanısı mevcuttu. Yapılan çalışmalarda

%39-%54 arasında değişen oranlarda pozitif aile öyküsü saptanmıştır [6,9]. Kutanöz ve subkutanöz nörofibromlar NF-1 in önemli bir bulgusu olup aralıklı, yumuşak veya sert kabarcıklar şeklindedir. Herhangi bir zamanda ve herhangi bir yerde ortaya çıkabilir [1,7,8,10]. Çalışmamızda 5 olguda subkutan nörofibrom tespit edildi. Anjiomlar küçük yaşta görülebilen lezyonlardır. Bizim olgularımızda anjiom izlenmedi, bu durum vaka sayımızın az olmasına bağlı olabilir [1]. Lish nodülleri genellikle 6 yaş civarında görülmeye başlar. Beş yaşında %22, 20 yaş ve üzerinde %96 oranında görüldüğünü bildirmiştir [11]. Çalışmaya alınan 21 NF-1 olgumuzun %52,3'ünde Lisch nodülü görüldü. Literatürde nörofibromatozisli hastalarda yaklaşık %10-40 olarak bildirilen skolyoz, genellikle 6 yaşından sonra görülür. Lopez Pison ve ark.[12] yaptığı çalışmada skolyozu %19 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda olgularımızın 4'ünde (%19,4) skolyoz saptandı. Makrosefali NF-1'li vakalarda sık görülen bir bulgudur [8]. NF-1'li olgularda makrosefali sıklığı %40 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda makrosefali %9,5 oranında saptandı. Hastaların muayenelerinin düzenli yapılması, makrosefalinin tespit edilmesi bakımından çok önemlidir. Nörofibromatozis hastalarında nöbet sıklığı %6-10 olarak bildirilmektedir [1,5,6]. Yapılan bir çalışmada nöbetlerin %85'inin parsiyel, %15'inin jeneralize olduğu saptanmıştır [13]. Çalışma grubumuzdaki olgulardan 2'sinde epilepsi olup, ilaç tedavisi ile kontrol altındaydı. Nörofibromatozis tip 1 hastalarının %50'sinde öğrenme güçlüğü görülür. Ancak hastaların %10'dan azında mental retardasyon gelişir. Ayrıca dil problemleri, dikkat ve organizasyon eksikliği, psikososyal problemler normal popülasyona göre daha sıktır. Çalışmamızda 6 olguda öğrenme güçlüğü vardı. Kardiyak anomalisi bildirilen pek çok NF-1 olgusu olmasına rağmen bu konuda çalışma sayısı sınırlıdır ve %2,3-%2,7 arasında değişen oranlar bildirilmiştir [14]. Olgularımızın 15'ine EKO yapılmış olup hiçbirinde kardiyak anomali saptanmadı. Kardiyak tarama, daha çok hastaya yapılabileseydi kardiyak anomali saptama oranında artış olabileceğini düşünüyoruz. NF-1'de nöroradyolojik görüntüleme, hastalığın yaygınlığını tespit etmek, eşlik eden patolojileri saptamak ve komplikasyonların gelişmesini takip etmek için gerekli görülmektedir. Bu nedenle yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü olan MRG tetkiki tercih edilmektedir [5,15]. NF-1 hastalarının T2 ağırlıklı MRG'lerinde %43-93 arasında değişen oranda

hiperintens odaklar görülmekte olup [15-17], bu bulgu bazı araştırmacılara göre patognomonik kabul edilmektedir [5,15]. Erken dönemlerden itibaren NF-1 hastalarının T2 ağırlıklı MRG'lerinde artmış fokal sinyal yoğunlukları gösterilmektedir [5,18,]. Bu sınırları belirgin hiperintens lezyonlar literatürde "NF-1 bright objects (NBO)": NF-1 parlak objeler, "unidentified bright objects (UBO)": bilinmeyen parlak objeler olarak isimlendirilmektedir [5,15,17,19]. Hamartom olduğu kabul edilen bu lezyonların çoğu puberte dönemine kadar kaybolur [20]. Hastalarımızın MRG'lerinde, erken dönemlerden itibaren bilindiği gibi en sık bazal ganglionlarda, beyin sapı ve serebellumda yer alan lezyonlar bulunmaktaydı [21]. Bilateral globus pallidus tutulumu önceki yayınlarda da olduğu gibi en sık tutulum şekliydi [5]. Çalışmamızda da bazal ganglion tutulumu daha sık saptandı. Bir grup araştırmacı da malignite riskini değerlendirebilmek için her MRG'de kontrast madde verilmesini savunmaktadır [21]. Ayrıca hastalarda ani gelişen nörolojik defistlerde, kontrol beyin MR çekilmesi önerilir.

Sonuç olarak nörofibromatozis toplumda en sık görülen nörokutanöz hastalıktır. Bu olguların ailelerinin hastalık konusunda bilgilendirilmesi, genetik danışma verilmesi ve bu çocukların klinik takiplerinin farklı dal uzmanlarından meydana gelen bir ekip tarafından düzenli olarak yapılması hastalığın mortalite ve morbiditesinin azaltılmasında önemlidir.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkarı dayalı ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Carman K.B, Yazar C, Ekici A, et al. Nörofibromatozis tip 1: 49 olgunun değerlendirilmesi. Haydarpaşa Numune Med J 2017; 57: 157-60.
2. Kresak JL, Walsh M. Neurofibromatosis: A review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. J Pediatr Genet 2016; 5: 98-104.
3. Abramowicz A, Gos M. Neurofibromin in neurofibromatosis type 1 - mutations in NF1 gene as a cause of disease. Dev Period Med 2014; 18: 297-306.
4. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol 1988; 45: 575-8.
5. Saltık S, Dönmezer B, Yüksel E, Çakı S, Ergüven M. Nörofibromatozis tip 1 hastalarında klinik ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme özellikleri. Türk Pediatri Arşivi 2005; 40: 94- 101.

6. Cnossen MH, de Goede-Bolder A, van den Broek KM, et al. A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child* 1998; 78: 408–12.
7. Bernier A, Larbrisseau A, Perreault S. Café-au-lait macules and neurofibromatosis type 1: a review of the literature. *Pediatr Neurol* 2016; 60: 24–9.
8. Köse G, Özyayın E, Hasançebi B, Güven A. Neurofibromatosis type-1: clinical evaluation of 44 patients. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2008; 17: 89–95.
9. Khosrotehrani K, Bastuji-Garin S, Zeller J, Revuz J, Wolkenstein P. Clinical risk factors for mortality in patients with neurofibromatosis 1: a cohort study of 378 patients. *Arch Dermatol* 2003; 139: 187–91.
10. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014; 13: 834–43.
11. Abdolrahimzadeh S, Plateroti AM, Recupero SM, Lambiase A. An update on the ophthalmologic features in the phakomatoses. *J Ophthalmol* 2016; 2016: 3043026.
12. López-Pisón J, Cuadrado-Martín M, Boldova-Aguar MC, Muñoz-Mellado A, Cabrerizo de Diago R, Peña-Segura JL. Neurofibromatosis in children. Our experience. *Rev Neurol* 2003; 37: 820–5.
13. Vivarelli R, Grosso S, Calabrese F, et al. Epilepsy in neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2003; 18: 338–42.
14. Tedesco MA, Di Salvo G, Natale F, et al. The heart in neurofibromatosis type 1: an echocardiographic study. *Am Heart J* 2002; 143: 883–8.
15. Griffiths PD, Blaser S, Mukonoweshuro W, et al. Neurofibromatosis bright objects in children with neurofibromatosis type 1: a proliferative potential ? *Pediatrics* 1999; 104: 49.
16. DeBella K, Poskitt K, Szudek J, et al. Use of unidentified bright objects" on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Neurology* 2000; 54: 1646- 51.
17. Aoki SA, Barkovich AJ, Nishimura K. Neurofibromatosis types 1 and 2: cranial MR findings. *Radiology* 1989; 172: 527- 34.
18. Goldstein SM, Curless RG, Donovan Post MJ, et al. A new sign of neurofibromatosis on magnetic resonance imaging of children. *Arch Neurol* 1989; 46: 1222- 4.
19. Balestri P, Calistri L, Vivarelli R, et al. Central nervous system imaging in reevaluation of patients with neurofibromatosis type 1. *Childs Nerv Syst* 1993; 9: 448- 51.
20. Özmen M. Nörokütan hastalıklar. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (eds). *Pediatric İstanbul: Nobel*, 2002: 1368-72.
21. Rodrigues AC, Ferraz-Filho JR, Torres US, et al. Is magnetic resonance spectroscopy capable of detecting metabolic abnormalities in neurofibromatosis type 1 that are not revealed in brain parenchyma of normal appearance? *Pediatr Neurol* 2015; 52: 314-9.

Sorumlu Yazar: Olcay Güngör, Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye
E-mail: drgulaygungor@gmail.com Tel: +90 344 285 48 00 (Dahili:70 86)