

Nörofibromatozis Tip-1: 44 Olgunun Klinik Değerlendirilmesi

Neurofibromatosis Type-1: Clinical Evaluation of 44 Patients

Dr. Gülşen KÖSE,^a
Dr. Eda ÖZAYDIN,^a
Dr. Bengi HASANÇEBİ,^b
Dr. Alev GÜVEN^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
ANKARA

^bÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Özel Karadeniz Hastanesi, TRABZON

Geliş Tarihi/Received: 29.08.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 24.03.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Eda ÖZAYDIN
Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
ANKARA
eozaydin2001@yahoo.com

ÖZET Amaç: Nörofibromatozis Tip 1 (NF-1); otozomal dominant geçişli ve yaklaşık 1/3000 sıklığında görülen bir hastalıktır. Çalışmamızın amacı NF-1 tanısıyla izlenen hastaların geriye dönük olarak değerlendirilmesidir. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamıza NF-1 tanısıyla hastanemizde izlenen 44 olgu dahil edilmiştir. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. **Bulgular:** Olguların 23'ü erkek, 21'i kızdı. Yaş ortalaması 8.97±4.83 yıl idi. 10 (%22.8) olgunun ailesinde akrabalık öyküsü vardı. Lisch nodülü 17 hastada, koltukaltı çillenmesi 19 hastada görüldü. Olguların 3'ünde subkütan nörofibrom vardı. Pleksiform nörofibrom hiçbir olguda yoktu. Hastaların 1'inde hipertansiyon, 7'sinde spina bifida, 3'ünde skolyoz, 1'inde kifoz tespit edilmişti. Skolyoz ve kifozu olan hastalar 7 yaşın üzerindedir. Olguların 4'ünde tibiada psödoartroz, 1'inde ulnar psödoartroz ve tümünde erken yaşta kırık öyküsü mevcuttu. İki hastada epilepsi, 2 hastada migren saptanmıştır. Beyin MRG incelemesinde 20 (%45) olguda hamartamatöz lezyon, 2 (%4.5) olguda optik gliom görüldü. 28 hasta okula gidiyordu ve sadece 8'inin okul başarısı iyiydi. 23 hasta normal zeka düzeyine sahipti. Boy kısalığı 2 olguda tespit edildi. Otistik bozukluğu, makrosefali ve puberte prekozu olan olguya rastlanmadı. **Sonuç:** Çalışmamızdaki olguların semptom, bulgu ve komplikasyonları literatürle uygunluk göstermektedir. Komplikasyonların az olmasının olguların yaşlarının küçük olmasına bağlı olduğu düşünüldü. Bu çalışmada NF-1'in erken tanınmasının ailelerin hastalık hakkında bilgilendirilmesi ve bu çocukların düzenli klinik takibiyle tedavi edilebilir komplikasyonların önlenmesi açısından önemini vurguladık.

Anahtar Kelimeler: Nörofibromatozis tip 1; çocuk

ABSTRACT Objective: Neurofibromatosis type 1 (NF-1) is an autosomal dominant trait disease occurring with a prevalence of about 1/3000. The aim of our study is to evaluate the patients with NF-1 retrospectively. **Material and Methods:** 44 patients with the diagnosis of NF-1 followed in our hospital were included. The files of the patients were investigated retrospectively. **Results:** Twenty-three of the cases were boys and 21 of them were girls. The mean age of children was 8.97± 4.83 years. Lisch nodule in 17 patients and axillary freckling in 19 patients were observed. Subcutaneous neurofibroma was present in 3 cases. Hypertension was detected in one case. Seven patients had spina bifida, 3 scoliosis and one chyphosis. Four of cases had tibial pseudoarthrosis and one patient had ulnar pseudoarthrosis, all of these cases had the history of early bone fractures. Two patients had epilepsy and two patients had migraine. On magnetic resonance imaging, 20 cases had hamartamatus lesion and two cases had optic glioma. There were 28 patients attending to the school and 8 patients had good school performance. Short stature was detected in 2 patients. No case with autistic disorder, macrocephaly and precocious puberty were present. **Conclusion:** In conclusion, symptoms, findings and complications of cases with NF-1 in our study are compatible with the literature. It was thought that small number of complications in our study was related to the young age of the patients. In this study, we emphasized that early diagnosis of NF-1 is very important for informing families about the disease and preventing the treatable complications by regular follow-up of these children.

Key Words: Neurofibromatosis type 1; child

Nörokutanöz hastalıklar içerisinde en sık görülen ve üzerinde en fazla çalışma yapılan nörofibromatozis (NF), periferik ve santral sinir sisteminde nöral krest kaynaklı hücrelerin gelişimsel defektidir.¹ Genetik geçişi otozomal dominant olup %50'ye varan oranlarda yeni mutasyon olduğu bildirilmiştir.² İki tipi bilinmekte olup NF-1 ve NF-2 klinik bulguları ve genetik lokusları tamamen farklı iki sendromdur.³

NF-1; Von Recklinghausen Hastalığı veya santral tutulum yapabileceği halde periferik NF olarak isimlendirilir. Tüm NF vakaların %96-97'sini oluşturmakta ve görülme sıklığı 1/3000-1/4000 olarak bildirilmektedir.² NF-1 geni 17. kromozomun 11p12 bölgesinde klonlanmıştır.² Günümüzde NF-1 genine özgü 100'den fazla mutasyon bildirilmiştir.⁴

NF-2 santral NF olarak isimlendirilir ve vakaların %3'nü oluşturur. Toplumda görülme sıklığı 1/50 000 olup ilişkili gen 22. kromozomda klonlanmıştır.³

NF-1 tanısı 1987'de tanımlanan tanı kriterlerinden en az ikisinin bir arada olması ile konur (Tablo 1).⁵ Ancak NF-1 pek çok sistemi etkileyebilen bir hastalık olduğundan bulguları değişkenlik göstermektedir.⁶ En çok görülen ortak özellikler; sütlü kahverengi lekeler, Lisch nodülleri, nörofibromlar, koltukaltı ve kasık çillenmesi ve beyindeki hamartomatöz değişikliklerdir. Daha az sıklıkla makrosefali, hipertelorizm, toraks anormallikler, ortopedik problemler ve öğrenme güçlükleri görülür.⁷ Bu nedenle hastalar arasında olduğu gibi, aynı aile içinde de çok değişik klinik bulgular ortaya çıkabilmektedir. Bu farklılıklar mutasyon tiplerinin farklı olması ve çevresel etmenlere bağlanmaktadır.^{6,7}

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, T.C Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniğine Kasım 1997-Ekim 2004 tarihleri arasında başvuran ve NF-1 tanısı ile izlenen 44 olgu değerlendirilmiştir. Bu çalışma Helsinki deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır ve hastanemiz Etik Kurulundan onay alınmıştır. Her olgu için bir form düzenlendi. Hastanın yaşı, cinsiyeti, anne-baba arasında akrabalık ve aile öyküsü (ailede NF-1 hastası, NF-1 olmayan ancak kanser olan birey varsa kanserin tipi, sütlü kahverengi leke varsa sayısı ve çapı, genç yaşta hipertansiyon ve bel kemiği eğriliği) sorgulandı ve vücut ağırlığı, vücut boyu, baş çevresi, sütlü kahverengi lekelerin sayısı ve çapı, nörolojik muayeneleri kaydedildi. Hastada kutanöz, subkutanöz ve pleksiform nörofibrom, Lisch nodülü, koltuk altı ve kasık bölgesinde çillenme olup olmadığı not edildi. Kan basıncı, 12 aydan küçük hastalarda monitör yardımıyla, 12 aydan büyük hastalarda uygun boy ve genişlikte manşonu olan tansiyon aleti ile ölçüldü. Bulunan değer, yaş ve cinse uyan persentil tablosunda 90. persentilin üzerinde ise bu hastalara dört ekstremiteden kan basıncı ölçümü yapıldı. Bir hafta boyunca günde iki kez kan basıncı ölçümü yapılan bu hastalarda TOSHIBA SSA-270A markalı Ultrasonografi (USG) ve Doppler cihazı ile renal USG kimi yapıldı.

Nöbet veya şüpheli nöbet öyküsü olan hastalarda NEUROFAX NIHON KOHDEN CORPORATION 4421K markalı cihaz ile elektroensefalografi (EEG) çekildi. EEG'ler aynı Çocuk Nörolojisi Uzmanı tarafından değerlendirildi. Hastaların bazıla-

TABLO 1: NF-1 tanı kriterleri.*

1) Puberte öncesi 5 mm'den, puberte sonrası 15 mm'den büyük, 6 veya daha fazla sayıda sütlü, kahverengi leke
2) İki veya daha fazla sayıda nörofibrom (intrakutanöz veya subkutanöz) veya bir tane pleksiform nörofibrom
3) Koltukaltı veya kasık bölgesinde çillenme
4) Optik glioma
5) İki ya da daha fazla sayıda iris hamartomu (Lisch nodülü)
6) Karakteristik kemik lezyonları (sfenoid displazi, uzun kemiklerde psödoartrozla birlikte ya da psödoartroz olmaksızın kortikal incelleme)
7) Bu tanı kriterleri ile tanı almış NF-1'li birinciden akrabanın olması

*Tanı için en az 2 kriter bir arada olmalıdır.

rının dosyalarında bulunan beyin tomografi raporları kaydedildi ve tüm hastalara SIEMENS 1.5 TESLA MAGNETON VISION PLUS cihazı ile beyin MR görüntülemesi yapıldı.

Görme alanı ve göz muayenesi aynı Göz Hastalıkları Uzmanı tarafından yapıldı.

Kardiovasküler sistem muayenesinde üfürüm duyulan hastalarda telekardiografi ve elektrokardiografi çekildi. Sonuçlar aynı Çocuk Kardiyolojisi Uzmanı tarafından değerlendirilip gerekli görülen vakaların Ekokardiografileri yapıldı.

Olguların okul başarıları sözel olarak ailelerinden öğrenildi. Tüm olgulara aynı Uzman Psikolog tarafından yaşlarına göre üç gruba ayrılarak üç ayrı değerlendirme testi gerçekleştirildi. Otuz aylığa kadar olan hastalara Bayley bebekler için gelişim testi, otuz ay ile yedi yaş arasındaki olgulara Stanford Binet zeka testi ve yedi yaş üzerindeki olgulara Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği (WISC-R) uygulandı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 44 vakanın 23'ü erkek, 21'i kız olup yaş ortalaması 8.9 ± 4.8 yıl olarak bulundu. Olguların %22.8'inde akrabalık öyküsü mevcuttu. Olgulardan 5'inin (%11.3) NF-1 tanımlı kardeşi, 9'unun (%20.4) ise NF-1 tanısı almış anne veya babası vardı.

Olguların 8'inin aile öyküsünde kanser olduğu öğrenildi. Bunların 4'ü akciğer kanseri, 4'ü gastro-intestinal sistem kanseri idi. Aile öyküsünde beyin tümörü olan olgu yoktu. Ailesinde sütlü kahverengi leke olan 20 olgu vardı. Olgulardan hiçbirinin ailesinde genç yaşta hipertansiyon öyküsü yoktu. Ailesinde belkemiği eğriliği öyküsü olan 2 olgudan birinin babaannesinde, diğerinin amcasında kifoz mevcuttu.

Olguların hepsinde çapı 15 mm'den büyük olan 6'dan fazla sütlü kahverengi leke vardı. Kırk üç olguda sütlü kahverengi leke doğumda mevcut olup, sayıları ve büyüklükleri yaşla birlikte artmıştı. Olguların hiçbirinde pleksiform nörofibrom görülmedi, subkutan nörofibrom 3 (%6.8) olguda vardı. Lisch nodülü 17 hastada görüldü. En küçük

hasta 3 yaşında, en büyük hasta 17 yaşındaydı. Olguların 22'sinde koltukaltı, 11'inde kasık bölgesinde çillenme saptandı. 10 olguda her iki bölgede de çillenme mevcuttu.

Kan basıncı yaş ve cinsine uyan persentil tablosunda 90. persentilin üzerinde olan 5 olgunun 4 ekstremiteden kan basıncı ölçümleri yapıldı. Olguların sadece birinde hipertansiyon tespit edildi. Etiyolojisine yönelik tetkiklerin hepsi normal bulundu.

Vertebral kolon grafisi patolojik olan 11 olgudan 4'ünün vertebral kolon muayenesi de patolojiktir. 3'ü kız olan hastanın ikisi skolyoz nedeniyle opere olmuştu, birinde kifoz tespit edilmişti. Tek erkek olgunun skolyozu mevcut olup hiçbirine operasyon önerilmedi. Grafilerinde patoloji olan diğer hastalarda spina bifida mevcuttu.

Tibia grafilerinde patoloji olan 5 olgunun 4'ü kızdı ve tümünde psödoartroz ortaya çıkmıştı. Bir erkek olgunun sağ ulnasında psödoartroz vardı. Olgulardan 22'sinde göğüs deformitesi (pektus ekskavatus) mevcuttu. Üfürümü olan 5 hastadan birinde ventriküler septal defekt saptandı, geri kalan 4 olgunun EKG'leri ve kardiyolojik değerlendirmeleri normal bulundu.

Nöbet veya şüpheli nöbet öyküsü olan 13 olgunun EEG'si çekildi. Bunlardan 9'u normal olarak değerlendirilirken 2'sinde epileptik bozukluk, 1'inde zemin aktivite düzensizliği, 1'inde paroksizmal bozukluk saptandı.

Baş ağrısı yakınması olan 7 vakanın nörolojik muayeneleri ve nöroradyolojik incelemeleri normaldi. Bu olguların 2'sinde migren vasıflı ağrı olup diyet ve siproheptadin tedavisinden fayda gördüler.

Olguların 20'sinin başvuru anında beyin tomografileri çekildi ve tamamen normal bulundu. Tüm olgularda beyin MRG çekildi. 22 olgunun MRG sonuçları normalken 20 olguda hamartamatöz lezyonlar, 2 olguda optik gliom tespit edildi. Hamartamatöz lezyonu olan en küçük vaka 5 yaşında, en büyük olgu 14 yaşındaydı. Hamartomu olan 2 vakanın nöbet öyküsü vardı ve EEG'lerinde hamartomun yeri ile uyumlu fokal epileptik aktivite mevcuttu.

15 yaşında bir vakada tek taraflı optik gliom, 11 yaşında diğer vakada iki taraflı optik gliom saptandı.

Vücut boyu normalin %3'ünde olan 2 vaka mevcuttu. Kız olgunun intraeritrositer çinko düzeyi düşük bulundu. Oral çinko tedavisiyle 3 ayda 5 cm uzadığı tespit edildi. Erkek olgunun boy kısalığına yönelik yapılan tetkiklerinde büyüme hormonu eksikliği tespit edildi ve hormon replasman tedavisi planlandı.

Otistik davranış gösteren olgu yoktu. Olguların hiçbirinde puberte prekoz veya gecikmiş puberteye rastlanmadı.

Olgulardan 28'i okula gidiyordu. Beşinin okul başarısı kötü, 15'inin orta, 6'sının iyi, 2'sinin çok iyiydi.

Yirmioçte olguda normal zeka, 8 olguda donuk normal zeka, 5 olguda sınırda zeka, 6 olguda hafif mental retardasyon, 2 olguda orta mental retardasyon saptandı.

Olgularımızın klinik özellikleri literatürle karşılaştırılmalı olarak Tablo 2'de gösterilmiştir.

TABLO 2: NF-1 olgularının klinik özelliklerinin literatürle karşılaştırılması.

	Literatür (%)	Olgularımız (%)
Sütlü kahverengi lekeler	>99	100
Çillenme	85	63
Lisch nodülleri	>95	38.6
Kutanöz nörofibrom	>99	6.8
Pleksiform nörofibrom	26	0
Malign tümör	2-5	0
Skolyoz	10	6.8
Cerrahi gerektiren skolyoz	5	4.5
Tibia psödoartrozu	2	9
Renal arter stenozu	2	0
Feokromasitoma	2	0
Kognitif bozukluk		48
Öğrenme güçlüğü	30-60	71.2
Epilepsi	6-7	4
Optik gliom	15	4.5
Akuadakt stenozu	1-5	0
Makrosefali	45	0
Sfenoid kanat displazisi	1	0
Boy kısalığı	30 (10 th-25 thp)	4.5 (<3 thp)

39 No'lu Kaynaktan alınmıştır.

TARTIŞMA

Çalışmaya alınan 44 NF-1 olgusundan 9'unun anne veya babası, 5'inin ise kardeşi NF-1 tanısı almıştı. Yapılan çalışmaların çoğunda NF-1'li hastaların yarısına yakınında aile öyküsü olduğu gösterilmiştir. DeBella ve ark.⁸ NF-1'li hastalarda aile öyküsünü %54, Cnossen ve ark.⁹ %49.3, Khostehrani ve ark.¹⁰ %39 olarak bildirmişlerdir.

NF-1'li hastalarda ve ailelerinde normal popülasyona göre kanser gelişme riskinin arttığı bilinmektedir.¹¹ Çalışmamızda 8 hastanın ailesinde kanser öyküsü vardı. Bu sonuçlar normal popülasyondaki prevalansdan farklı olmadığı için olgularımızın ailelerindeki kanser öyküsünün NF-1 ile ilgisi olmadığı düşünüldü. Olgularımızın ikisinin ailesinde genç yaşta bel kemiği eğriliği öyküsü mevcuttu. Literatürde NF-1'li hastaların aile öyküsünde bel kemik eğriliğini sorgulayan çalışmaya rastlanmadı.

Sütlü kahverengi lekeler NF-1'in majör bulgularındandır. Sayı ve büyüklüklerinin yaşla birlikte artması tipik özellikleridir. North, ortalama yaşları 17 olan 200 vakalık çalışmalarında sütlü kahverengi lekeleri 6 ve daha fazla olan 191 olgu bildirmişlerdir.¹² Cnossen ve ark. 150 vakalık bir seride bu oranı %96.7 olarak rapor etmişlerdir.⁹ Bizim çalışmamızda 44 olgunun tamamında çapı 15 mm'den büyük, 6'dan fazla sütlü kahverengi leke vardı. Sadece bir olguda lekeler doğumda olmayıp hayatın ilk yılında ortaya çıkmıştı.

NF-1'li olgularda koltukaltı ve kasık çillenmesi sıklıkla geç çocuklukta, okul çağında ortaya çıkar. Nadir olmakla birlikte hayatın ilk 5 yılında hatta doğumda da görülebilir.¹³ Çalışmaya alınan vakalarda literatürdeki gibi koltukaltı ve kasıkta çillenmenin yaşla birlikte arttığı gözlenmiştir.

Kutanöz ve subkutanöz nörofibromlar benign tümörler olup NF-1'li olgularda görülme sıklıkları yaşla birlikte artar.¹⁴ Mc Gaughran ve ark.¹⁴ nın yaş ortalaması 19 olan 365 vakalık çalışmalarında olguların 217'sinde (%66.3) kutanöz ve subkutanöz fibrom, 32'sinde (%15) pleksiform nörofibrom olduğu bildirilmiştir.¹⁵ Çalışmamızda 3 olguda subkutan nörofibrom varken pleksiform nörofibrom hiçbir ol-

guda görülmedi. Sonuçlarımızın literatürdeki çalışmalarından daha düşük oranda olması olgu sayımızın azlığı, ortalama yaşın küçük olması, ve uzun süreli klinik izlemin olmaması ile açıklanabilir.

Makrosefali NF-1'li vakalarda sık görülen bir bulgudur.¹⁶ North, NF-1'li olgularda makrosefali sıklığını %40 olarak bildirmiştir ancak bizim çalışmamızda makrosefali olan olgu yoktu.¹²

Lisch nodülleri irisde görülen sarı-kahverengi renkte melanositik hamartomlardır. Tipik özellikleri yaşla birlikte görülme sıklıklarının artması olup erişkinlerde NF-1'in en sık görülen bulgularıdır. North Lisch nodülü insidansının yaşla birlikte arttığını; 5 yaşta %22, 20 yaş ve üzerinde %96 oranında görüldüğünü bildirmiştir. Nichols ve ark. 369 vakalık çalışmalarında Lisch nodülünü %63.2 olarak rapor etmişlerdir.¹⁷ Çalışmaya alınan 44 NF-1 olgumuzun %38.6'sında Lisch nodülü görüldü. Bizim çalışmamızda da Lisch nodülü görülme sıklığının yaş ile birlikte arttığı yüzde oranlarından açıkça anlaşılmaktadır.

NF-1'li vakalarda beyin MRG incelemelerinde en sık izlenen patoloji, T2A serilerde globus pallidus, serebellum, pons, mezensefalon, internal kapsül ve bazal ganglionlardaki hiperintens lezyonlardır. Hamartom olarak adlandırılan bu lezyonların özellikleri benign olmaları ve bunlara eşlik eden nörolojik problemin olmamasıdır.^{18,19} Duffner ve ark. NF-1'li olgularda hamartomu %62, hamartom dışı anormal bulguları %12 bulmuşlardır.¹⁹ Bizim çalışmamızda vakaların %52'sinde anormal MRG bulgusu vardı. Bunların 20'sinde hamartom, 2'sinde optik gliom tespit edildi.

NF-1'li olgularda en sık görülen SSS tümörü optik gliomlardır. Semptomatik olanlar az bir kısmını oluşturmakta ve erken çocuklukta tanı almaktadır. Drappier ve ark. 383 vakalık serilerinde optik gliomu %9 olarak bildirmişlerdir.²⁰ Çalışmamızda optik gliomu olan 2 vaka (%4) bulunuyordu. Her ikisi de kız olan olguların birinde tek, diğerinde çift taraflı optik gliom mevcuttu. Olgulardan biri 4 yaşında NF-1 tanısı almış ve 7 yaşındayken uzağı görme şikayeti ile başvurduğunda optik kiazma bileşkesinde optik gliom tespit edilmişti. Hastanın 10 yaşına kadar düzenli olarak oftalmolojik incele-

mesi ve nörogörüntülemesi yapılmıştır. Progresyon göstermeyen tümöre cerrahi ve radyoterapi uygulanmamıştır. 15 yaşında olan hastanın görme problemi olmayıp düzenli aralıklarla takip edilmektedir. Diğer olgu 3 yaşındayken NF-1 tanısı almış ve göz muayenesinde optik atrofi tespit edilerek MRG çekilmiş ve bilateral optik gliom tespit edilen hastada operasyon önerilmeyerek takibe alınmıştır. Optik gliomu olan vakalarda tedavi için klinik ve MRI bulgularındaki progresyona bağlı olarak karar verilmelidir. Optik gliom kendiliğinden gerileyebilir. İlerleme gözlenen olgularda vinkristin ve sisplatinle kemoterapi en iyi tedavi seçeneği olup malignansi riski, nörolojik problemler (moyamoya sendromu), psikolojik ve endokrinolojik komplikasyonları nedeniyle radyoterapiden kaçınılmalıdır.²¹⁻²³

NF-1'li olgularda başağrısı nadir olmayan bir yakınmadır. Bu çocuklarda önemli olan ağrının NF-1'e bağlı bir komplikasyon sonucu olup olmadığıdır. Clement ve ark. NF-1'li olgularda başağrısını %18.1, migreni %6.7 olarak bildirmişlerdir.²⁴ Çalışmamızda başağrısı yakınması olguların %13'ünde mevcuttu. Hastaların %4'ü migren vasıflı ağrı tarifliyordu.

NF-1'li olgularda nöbet prevalansı %3.8-6 olarak bildirilmektedir. Vivarelli ve ark. 198 vakalık çalışmalarında epilepsi prevalansının %7 olduğunu bildirmişler ve nöbetlerin %85'inin parsiyel, %15'inin jeneralize olduğunu rapor etmişlerdir. Vakaların %57'sinde nöbetler tek bir antiepileptik ilaçla kontrol altına alınırken %29 olgunun ilaç tedavisine direnç gösterdiği belirtilmiştir.²⁵ Çalışmamızda 2 vakanın EEG'sinde epileptik aktivite mevcuttu. Jeneralize nöbet öyküsü olan olguya Na-valproat, parsiyel nöbeti olana karbamazepin başlanarak takiplerinde nöbetleri kontrol altına alındı.

NF-1'li çocuklarda zeka geriliği, öğrenme güçlüğü, dil problemleri, dikkat ve organizasyon eksikliği, psikososyal problemler normal popülasyona göre daha sıktır. Gresham ve Mc Millan 152 NF-1 olgusunda öğrenme güçlüğü %75 olarak bildirmişlerdir.²⁶ Olgularımızın %52'si normal, %18'i donuk normal, %11'i sınırdaki zeka düzeyine sahipken, %13'ünde hafif zeka geriliği, %4'ünde orta derecede zeka geriliği saptandı.

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında NF-1'de otizm riski 100-190 kat artmıştır.²⁷ Bizim çalışmamızda otistik davranışı olan olgu yoktu.

Kardiyak anomalisi bildirilen pek çok NF-1 olgusu olmasına rağmen bu konuda çalışma sayısı sınırlıdır. Lin ve ark.²⁸ 2322 NF-1 olgusunda bu oranı %2.3, North¹² %2.5, Tedesco ve ark.²⁹ %2.7 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda kardiovasküler sistem muayenesinde üfürüm duyulan 5 olguya ekokardiografi yapıldı, olgulardan birinde (%2.5) kardiyak anomali (VSD) saptandı, 4 olgunun ekokardiografisi normaldi. Literatürde NF-1'li olgularda kardiovasküler sistem anormalliği ile ilgili yapılan çalışma sayısının az olması ve farklı oranlar bildirilmesi daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

NF-1'li olgularda iskelet sistemi anormallikleri sık görülmektedir. Bunun nedeni olarak, NF-1 geninin ürünü olan nörofibromin adlı proteinin kemik gelişiminde rolü olduğu hipotezi öne sürülmektedir.³⁰ Nörofibromin tümör oluşumunda önemli olan p21 ras proto-onkogenini inaktive ederek hücre proliferasyonunu önlemektedir.³¹ NF-1'li olgularda iskelet bozuklukları hayatın ilk on yılında ortaya çıkmakta olup, genellikle bunların %5'i cerrahiye ihtiyaç duyar. Duffner ve ark. skolyoz prevalansını %12,¹⁹ Lopez Pison ve ark. %19 olarak bildirmişlerdir.³²

NF-1'li olgularda oran %1-5 olarak bildirilse de konjenital tibial psödoartroz tanı alan hastaların yarıya yakını NF-1 hastasıdır ve tipik olarak erken yaşlarda kırık öyküsü verirler.³³ Çalışmaya alınan olguların 4'ünde (%8.9) tibial psödoartroz, birinde (%2.5) ulnada psödoartroz saptandı. Tibial psödoartrozu olan vakaların tümünde ilk 4 yaş içinde kırık öyküsü mevcuttu.

NF'li olgularda HT sıklığı %2-15 olarak bildirilmekte ise de bununla ilgili çok az çalışmanın olması nedeniyle gerçek prevalans kesin bilinmemektedir. NF-1'li çocuklarda HT nedeni genellikle renal arter stenozu iken erişkinlerde feokromasitomadır.³⁴⁻³⁶ Fossali ve ark. yaş ortalaması 13 olan 27 olguyu 2-10 yıl takip etmişler ve hipertansiyon prevalansını %18.5 olarak rapor etmişlerdir.³⁷ Çalışmaya aldığımız 44 olgunun birinde (%2.3) HT tespit edildi. NF-1'li olgularda bazal kan basıncı

normal olsa bile ambulatuar kan basıncı monitörizasyonu yapılması ve hastaların uzun süre izlenmesi, NF-1'deki tespit edilebilen hipertansiyon prevalansının daha da artmasına neden olacaktır.

NF-1'li çocukların 1/3'ünde boy kısalığı görülmektedir. Çalışmaya alınan olguların 2'sinde (%4.5) boy kısalığı tespit edildi. Kız olguda çinko eksikliği, erkek olguda ise büyüme hormon eksikliği saptandı. NF-1'li olgularda en sık görülen bozukluk puberte prekozdur. Genel popülasyonda puberte prekoz %0.6 iken NF-1'li çocuklarda bu oran %3 olarak bildirilmiştir.³⁸ Çalışmamızda hiçbir olguda puberte prekoz yoktu.

Değişik moleküler teknikler kullanılarak, NF-1 gen mutasyonu vakaların %95'inde saptanabilmektedir. Prenatal tanı mümkün olmakla beraber hastalığın şiddetini ve fenotipik özellikleri öngörebilmek mümkün olmamaktadır. Tüm gen delesyonu olan vakalarda dismorfik bulguların olması, ciddi kognitif bozuklukların ve çok sayıda kutanöz nörofibromun varlığı bilinmekle beraber, literatüre bakıldığında NF-1'li hastalarda genotip-fenotip korelasyonunu destekleyecek çok az kanıt bulunmaktadır.³⁹ Son zamanlarda yapılmış ve akrabalığı olmayan 21 adolesan ve erişkin hastayı kapsayan bir çalışmada NF-1 geninin ekzon 17 bölgesinde 3 baz çiftini kapsayan bir delesyon tanımlanmıştır ve bu vakalarda nörofibrom gözlenmemiştir.⁴⁰

NF-1'li vakaların yıllık cilt, vertebra, kan basıncı, boy, vücut ağırlığı ve baş çevresi muayeneleri yapılmalı, ayrıca gelişim ve eğitim durumları açısından da değerlendirilmelidirler. Tüm olguların 7 yaşına kadar yıllık görme testleri yapılmalıdır.³⁹

Sonuç olarak NF-1 toplumda en sık görülen nörokutanöz hastalık olup bulgu ve komplikasyonları vasküler problemlerden, iskelet bozukluklarına, psikososyal problemlerden kansere kadar değişebildiğinden bu olguların erken yaşta tanı almaları, 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 morbiditesini en aza indirmek açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Barton B, North K. Social skills of children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med and Child Neurol* 2004;46:553-63.
2. Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF-1). *J Med Genet* 1996;33:2-17.
3. Roach ES. Neurocutaneous syndromes. *Pediatr Clin North Am* 1992;39:591-620.
4. Arun D, Gutmann DH. Recent advances in neurofibromatosis type 1. *Curr Opin Neurol* 2004;17:101-5.
5. No authors listed. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988;45:575-8.
6. Huson SM. Neurofibromatosis type 1: Historical perspective and introductory overview. In: Upadhyaya M, Cooper DN eds. *Neurofibromatosis type 1 from Genotype to Phenotype*. Bios Scientific Publishers, Oxford UK; 1998. p.10-20.
7. Karnes PS. Neurofibromatosis: a common neurocutaneous disorder. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1071-6.
8. DeBella K, Szudek J, Friedman JM: use of the national institute of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105:608-14.
9. Cnossen MH, de Goede-Bolder A, van den Broek KM, Waasdorp CM, Orange AP, Stroink H, et al. A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child* 1998;78:408-12.
10. Khosrotehrani K, Bastuji-Gahr 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.
11. Cnossen, Guilloma IS, Creange A, Kalifa C, Grill J. Prognostic factors of CNS tumors in neurofibromatosis 1. A retrospective study of 104 patients. *Brain* 2003;126:152-60.
12. North K. Neurofibromatosis type 1: review of the first 200 patients in an Australian clinic. *J Child Neurol* 1993;8:395-402.
13. Friedman JM. Neurofibromatosis I: Clinical manifestations and diagnostic criteria. *J Child Neurol* 2002;17:548-54.
14. Huson SM, Compston AS, Clark P, Harper PS. A genetic study of von recklinghausen neurofibromatosis in south-east Wales. Prevalence, fitness, mutation, rate and effect of parenteral transmission on severity. *J Med Genet* 1989;26:704-11.
15. McGaughran JM, Haris DI, Donnai D, Teare D, MacLoed R, Westerbeek R, et al. A clinical study of type 1 neurofibromatosis in north-west England. *J Med Genet* 1999;36: 197-203.
16. David RB. Neurocutaneous Syndromes. In: *Child and Adolescent Neurology*. Mosby-Year Book, Missouri; 1998. p.419-41.
17. Nichols JC, Amato JE, Chung SM. Characteristics of Lisch nodules in patients with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2003;40:293-6.
18. Cohen ME, Duffner PK, Kuhn JP, Seidel FG. Neuroimaging in neurofibromatosis. *Ann Neurol* 1986;20:444-8.
19. Duffner PK, Cohen ME, Seidel FG, Shucard DW. The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis. *Neurology* 1989;39:373-8.
20. Drappier JC, Khosrotehrani K, Zeller J, Revuz J, Wolkenstein P. Medical management of Neurofibromatosis 1: a cross-sectional study of 383 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003;49: 440-4.
21. Listernick R, Louis DN, Packer RJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1: consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force *Ann Neurol* 1997;41:143-9.
22. Packer RJ, Ater J, Allen J, Phillips P, Geyer R, Nicholson HS, et al. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *J Neurosurg* 1997;86:747-54.
23. Desai SS, Paulino AC, Mai WY, Teh BS. Radiation-induced moyamoya syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1222-7.
24. Clementi M, Battistella PA, Rizzi L, Boni S, Tenconi R. Headache in patients with neurofibromatosis type 1. *Headache* 1996;36:10-5.
25. Vivarelli R, Grosso S, Calabrese F, Fametani M, Bartolo R, Morgese G, et al. Epilepsy in neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2003;18: 338-42.
26. Gresham FM, MacMillan DL. Social competence and affective characteristics of student with mild disabilities. *R Educ Res* 1997;67: 377-415.
27. Gillberg C, Forsell C. Childhood psychosis and neurofibromatosis-more than a coincidence. *J Autism Dev Disord* 1984;14:1-8.
28. Lin AE, Birch PH, Korf BR, Tencani R, Nimura M, Poyhonen M, et al. Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet* 2000;95:108-17.
29. Tedesco MA, DiSalvo G, Natale F, Pergola V, Calabrese E, Grassia C, et al. The heart in neurofibromatosis type 1: an echocardiographic study. *Am Heart J* 2002;143:883-8.
30. Abdel-Wanis ME, Kawahara N. Bone development in neurofibromatosis 1. *Med Hypotheses* 2003;60:459-62.
31. Xu GF, O'Connell P, Viskochil D, Cawthran R, Robertson M, Culver M, et al. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. *Cell* 1990;62:599-608.
32. Lopez-Pison J, Cuadrado-Martin M, Boldova-Aguar MC, Munoz-Mellado A, Cabrera de Diago R, Pena-Segura JL. Neurofibromatosis in children. Our experience. *Rev Neurol* 2003;37: 820-5.
33. Stevenson DA, Birch PH, Friedman JM, Viskochil DH, Balestrazzi Pi Boni S, et al. Descriptive analysis of tibial pseudarthrosis in patients with neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet* 1999;84:413-9.
34. Viridis R, Balestrazzi P, Zampalli MC, Donadio A, Street M, Lorenzetti E. Hypertension in children with neurofibromatosis. *J Hum Hypertens* 1994;8:395-7.
35. Strauss S, Bistrizter T, Azizi E, Peer A, Morag B. Renal artery stenosis secondary to neurofibromatosis in children: detection by Doppler ultrasound. *Pediatr Nephrol* 1993;7:32-4.
36. Kurien A, Jhon PR, Milford DV. Hypertension secondary to progressive vascular neurofibromatosis. *Arch Dis Child* 1997;76:454-5.
37. Fossali E, Signorini E, Intermite RC, Casalini E, Lovaria A, Maninetti MM, et al. Renovascular disease and hypertension in children with neurofibromatosis. *Pediatr Nephrol* 2000;14:806-10.
38. Habiby R, Silverman B, Listernick R, Charrow J. Precocious puberty in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 1995;126:364-7.
39. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol* 2007;6:340-51.
40. Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, Thomas Ni Chuzhanova N, Giovannini S, et al. An absence cutaneous neurofibromas associated with 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF-1 gene (c.2970-297 delAAT): evidence of a clinically significant NF-1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 2007;80:140-51.