



Araştırma Makalesi

Ankara Med J, 2020;(1):224-233 // doi 10.5505/amj.2020.41961

NÖROFİBROMATOZİS TİP 1'DE KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULAR: TEK MERKEZ DENEYİMİ

CLINICAL AND RADIOLOGICAL FEATURES OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1: SINGLE CENTER'S EXPERIENCE

 **Sonay İncesoy Özdemir¹**,  **Ayşegül Neşe Çıtak Kurt²**,  **Sare Gülfem Özlü³**

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

²Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara

³Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Ankara

Yazışma Adresi / Correspondence:

Sonay İncesoy Özdemir (e-posta: sincesoy@yahoo.co.uk)

Geliş Tarihi (Submitted): 20.06.2019 // Kabul Tarihi (Accepted): 24.12.2019



Öz

Amaç: Bu çalışmada, Nörofibromatozis tip 1 (NF1) tanılı olgularımızın demografik, klinik, laboratuvar bulgularını ve tedavilerini geriye dönük olarak değerlendirmek ve Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tanı kriterlerine göre hastaları tanımlayarak literatür ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Ocak 2015-Ocak 2019 tarihleri arasında merkezimize başvuran ve NF1 tanısı ile izlenen 18 olgunun klinik ve radyolojik bulguları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların ilk başvuru ortanca yaşı 8 yıl (1-17 yıl) idi. Başvuru yakınmaları 16 olguda ciltteki lekeler, 1 olguda karın ağrısı, 1 olguda çenede şişlik idi. Sütü kahve lekeleri olguların tümünde, aksiller/inguinal çillenme 9'unda (%50), lisch nodülü 13'ünde (%72,22), kemik lezyonları 3'ünde (%16,66) [2 olguda skolyoz ve 1 olguda lordoz], nörofibrom 1'inde (%5,55), pleksiform nörofibrom 1'inde (%5,55) görüldü. Boy kısalığı 3 (%16,66) olguda tespit edildi. Bunlardan biri büyüme hormonu eksikliği olarak değerlendirildi. Okula devam eden 10 hastadan, 5'inin (%27,77) ders başarısı kötüydü. Bu olgulardan 2'si (%11,11) dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu tanısı ile izlenmekte idi. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de 6 (%33,33) olguda hamartomatöz lezyon, 1 (%5,55) olguda optik gliom saptandı.

Sonuç: Araştırmamızda, hasta grubunun klinik ve radyolojik bulgularının literatür ile uyumlu olduğunu saptadık. Mortalite oranı kansere yatkınlık ve vaskülopatiler nedeni ile yüksek olan bu hastalıkta, gelişebilecek komplikasyonların erken saptanması, izlemi ve tedavisi açısından, hastaların yaşam boyu multidisipliner takibi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nörofibromatozis tip1, çocuk, kansere yatkınlık.

Abstract

Objectives: The aim of this study was to review our institutional experience with the clinical characteristics, imaging findings, and therapies in Neurofibromatosis type 1 (NF1) and defining the patients according to the USA- National Institute of Health (NIH) diagnostic criteria and comparing them with the literature.

Materials and Methods: Clinical and imaging findings of 18 children with NF1, treated at our hospital from January 2015 to January 2019, were retrospectively evaluated.

Results: The study group included 18 children diagnosed with NF1 according to NIH diagnostic criteria. Thirteen patients were female and 5 were male. The median age at admission was 8 years (1-17 years). The presenting symptoms were cafe-au-laits spots in 16 cases, abdominal pain in 1 case and jaw swelling in 1 case. All patients had cafe-au-lait spots, 9 (50%) axillary / inguinal freckles, 13 (72.22%) lisch nodules, 3 (16.66%) bone lesions, 1 (5.55%) neurofibromas and 1 (5.55%) plexiform neurofibromas. Short stature was detected in 3 (16.66%) cases. One of them was evaluated as growth hormone deficiency. Of the 10 patients attending school, 5 (27.77%) had poor school performance. Two of these cases (11.11%) were being diagnosed with ADHD. On magnetic resonance imaging, 6 (33.33%) cases had hamartomatous lesion and 1 (5.55%) case optic glioma.

Conclusion: We found that the clinical and radiological findings of the patient group were consistent with the literature. Multidisciplinary follow-up of patients throughout the lifetime is necessary for the early detection, follow-up and treatment of complications.

Keywords: Neurofibromatosis type 1, children, cancer predisposition.

Giriş

Nörofibromatozis Tip 1 (NF1) toplumda en sık görülen nörokutan sendrom ve en yaygın görülen tek gen hastalığıdır.¹ Toplumda 1/2500-3000 sıklıkta görülmektedir. Otozomal dominant kalıtım gösterir. Bununla birlikte, vakaların yaklaşık % 50'si hastalığın herhangi bir ailevi geçmişi olmaksızın yeni mutasyonlar (de novo) ile karşımıza çıkmaktadır. NF1, Ras/MAPK yolundaki bir genin mutasyonundan kaynaklandığı tespit edilen ilk sendromdur. Geni 17q11.2' de bulunan büyük bir gendir ve nörofibromin adlı proteini kodlar. Nörofibromin tümör baskılayıcı olarak fonksiyon görmektedir. Bu protein Gap adlı GTPaz etkinleştirici proteinin homologudur ve Ras proteinlerinin işlevlerini engeller. Dolayısıyla, NF1- de tanımlanan gende oluşan mutasyon çeşitli tümöral oluşumların gelişmesine neden olur. ^{1,2}

NF1, cilt, periferik -santral sinir sistemi, kemik ve yumuşak dokuyu etkileyen, multisistem tutulumlu ve kansere yatkınlığın arttığı bir klinik tablodur. ^{3,4} Tanı spesifik klinik bulgulara dayanmaktadır. 1988 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Uzlaşma Konferansı tarafından geliştirilen ve 1997'de güncellenen tanı kriterlerinden en az 2 sinin pozitif olması ile konulur. ^{1,2,4}

Bu çalışmada, NF1 tanılı olgularımızın demografik, klinik, laboratuvar bulgularını ve tedavilerini geriye dönük olarak değerlendirmek ve NIH tanı kriterlerine göre hastaları tanımlayarak literatür ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çocuk Onkoloji Polikliniği'ne Ocak 2015-Ocak 2019 tarihleri arasında başvuran ve NF 1 tanısı ile izlenen, yaşları 1-17 yıl arasında değişen 18 olgunun klinik ve radyolojik bulguları geriye dönük olarak incelendi. Her bir olgunun demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri hasta kayıt formlarından ve elektronik veri tabanından elde edildi. Demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, vb) öyküsü, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri, fizik inceleme bulguları, tanısal ve tarama amaçlı yapılan oftalmolojik değerlendirme, kemik grafileri, abdominal ultrasonografi (USG), beyin ve orbital manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ekokardiyografi, genetik inceleme sonuçları ve varsa hasta özelinde yapılmış diğer incelemeleri kaydedildi. NF1 tanısı NIH tanı kriterlerine dayanılarak konulmuştur (Tablo 1). Araştırma protokolü hastanemiz Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 26.03.2019 Karar No:/2019/03/11).

İstatiksel Değerlendirme

Analizlerde SPSS 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerden faydalanılmış olup, veriler n (%) veya ortanca /ortalama±standart sapma olarak özetlenmiştir.

Bulgular

Araştırmaya NIH tanı kriterlerine göre NF1 tanısı konmuş 18 çocuk dahil edildi. Olguların 13'ü kız, 5'i erkekti. Hastaların ilk başvuru ortanca yaşı 8 yıl (1-17 yıl) idi. Başvuru yakınmaları 16 olguda ciltteki lekeler, 1 olguda karın ağrısı, 1 olguda çenede şişlik idi.

Olguların hiçbirinde akraba evliliği yoktu. Aile öyküsünde sütlü kahve lekesi olan 13 (%72,22) hasta vardı. NF1 tanılı ebeveyni olan üç hasta vardı. Bununla birlikte 2 olgunun ebeveyni değerlendirmeler sonucunda NF1 tanısı almıştır. Bu olgulardan 1'inde ebeveynle birlikte kardeşte de NF1 tanısı vardı ve bu kardeş akut lösemiden kaybedilmişti. Ailede kanser öyküsü toplam 2 (%11,11) olguda vardı (akut lösemi ve akciğer kanseri). Ailede beyin tümörü öyküsü olan yoktu.

Sütlü kahve lekeleri olguların tümünde (Resim 1), aksiller/inguinal çillenme 9'ünde (%50) (Resim 2), lisch nodülü 13'ünde (%72,22), kemik lezyonları 3'ünde (%16,66) (Resim 3) [2 olguda skolyoz ve 1 olguda lordoz], nörofibrom 1'inde (%5,55), pleksiform nörofibrom 1'inde (%5,55) görüldü. Pleksiform nörofibrom kraniyofasiyal bölge yerleşimliydi (Resim 4). Opere edilememiştir ve asemptomatik olması, büyüme göstermemesi nedeni ile tedavisiz takip edilmektedir. Hastaların 2'sinde tekrarlayan baş ağrısı vardı. T2 ağırlıklı Beyin MRG'de 6 (%33,33) olguda hamartomatöz lezyon (bazal gangliyon, beyin sapı, serebellum ağırlıklı), 1(%5,55) olguda optik gliom saptandı. Optik gliom saptanan hastanın görme muayenesi normaldi ve kemoterapi endikasyonu yoktu. Hasta izleme alındı. Boy kısalığı 3 (%16,66) olguda tespit edildi. Bunlardan biri büyüme hormonu eksikliği olarak değerlendirildi. Hiçbirine tedavi başlanmadı. Olguların 1'inde hipotiroidi ve 1'inde prematüre telarş saptandı. Okula devam eden 10 hastadan, 5'inin (%27,77) ders başarısı kötüydü. Bu olgulardan 2'si (%11,11) dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu (ADHD) tanısı ile izlenmekte idi. Nörofibromatozise eşlik eden diğer bulgular açısından hastalar değerlendirildiğinde 1'er olguda nevüs anemikus (Resim 1), pyojenik granulom ve ritim bozukluğu saptandı.

Tüm olgularımızın beyin MRG'si yapılmıştı. On bir hastamızın MRG 'si normal, bir hastada optik gliom, 6 (%33,33) hastada hamartamatöz lezyon saptandı. Tüm olguların abdominal USG'leri normal saptandı. 3 hasta ekokardiyografik olarak değerlendirildi ve normal saptandı.

Olgularımızın klinik özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur.

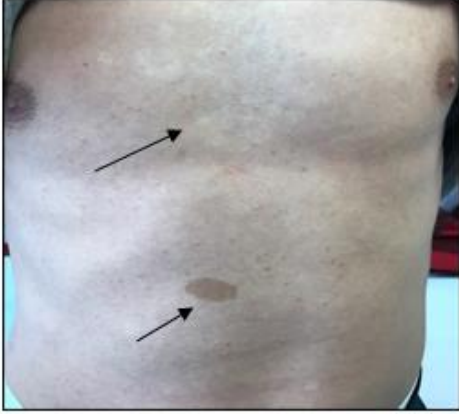
Tablo 1: Nörofibromatozis tip 1 tanı kriterleri*

Puberte öncesi 5 mm'den post pubertal 15 mm'den büyük 6 veya daha fazla sütlü kahve lekesi
2 veya daha fazla sayıda nörofibrom ya da bir plexiform nörofibrom
Aksiller ve inguinal çillenme
Optik glioma
İki ya da daha fazla Lisch nodülü
Karakteristik kemik Lezyonları (Sfenoid displazi, Uzun kemiklerde psödoartrozla birlikte yada psödoartroz olmaksızın kortikal inceltme
NF-1'li birinci derece akrabasının olması

*Tanı kriterlerinden en az 2 sinin pozitif olması gerekir.

Tablo 2: Olguların sosyodemografik ve klinik özellikleri

Sosyodemografik ve klinik özellikler	n (%)
Cinsiyet	
Kız	13 (72,22)
Erkek	5 (27,77)
Ortanca yaş-yıl (en az-en çok)	8 (1-17)
Ailede NF öyküsü	5 (27,77)
Ailede sütlü kahve lekesi öyküsü	13 (72,22)
Ailede kanser öyküsü	2 (11,11)
Sütlü kahve lekesi	18 (100)
Aksiller/inguinal çillenme	9 (50)
Lisch nodülü	13 (72,22)
Periferik nörofibrom	1 (5,55)
Pleksiform nörofibrom	1 (5,55)
Optik gliom	1 (5,55)
İskelet sistemi bulguları	3 (16,66)
Endokrin bulgular	5 (27,77)
Öğrenme güçlüğü	5 (27,77)
ADHD	2 (11,11)
Nevüs anemikus	1 (5,55)
MRG' da NF lekeleri (Hamartom)	6 (33,33)



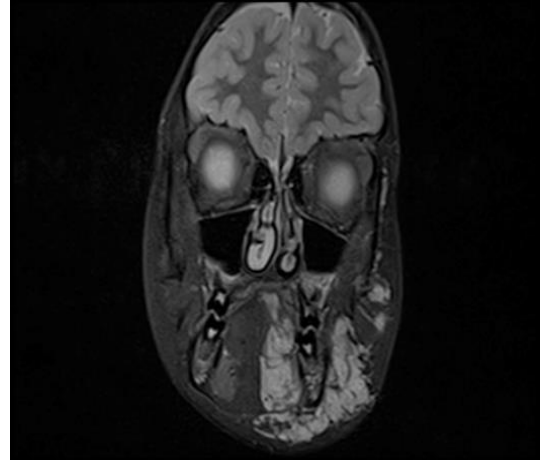
Resim 1: Üstteki ok nevüs anemikusu, alttaki ok sütlü kahve lekesini göstermektedir.



Resim 2: Aksiller çillenme



Resim 3: Direkt grafide skolyoz görünümü



Resim 4: Çene MRG'de pleksiform nörofibrom

Tartışma

NF1 multisistem tutulumlu, heterojen klinik seyir gösteren bir sendromdur. Tanısı Tablo 1'de belirtilen tanı kriterlerinden 2 veya daha fazlasının varlığı ile konulmaktadır.¹⁻⁴ Bu çalışmada merkezimizde izlenen 18 NF1 tanılı hastanın bulguları değerlendirilmiştir.

Araştırmamızda 18 olgunun ilk başvuru ortanca yaşı 8 yıl (1-17 yıl) saptanmıştır. Köse ve arkadaşlarının 44 olgu içeren çalışmasında da benzer olarak ortalama tanı yaşı 8,9 yıl, Çarman ve arkadaşlarının 49 olgu içeren serisinde ise 11,7 yıl olarak bildirilmiştir.^{5,6} Bilinen aile öyküsü varlığında erken bebeklik döneminde tanı kolaylıkla genel bir fizik inceleme ile konabilmektedir. Ancak bilinen aile öyküsü olmayan NF1'li olguların ancak yarısı 1 yaşına kadar tanı alabilmektedir. Çünkü klinik bulgular yaşla birlikte artmaktadır. Ancak 8 yaşına kadar hemen hemen tüm olgular için klinik tanı kriterleri yeterli olmaktadır. Dolayısıyla erken çocukluk döneminde tanı için bu kriterlerin kullanımında zorluklar vardır.

NF1 tanı kriterlerinden biri olan birinci derece akrabada NF1 öyküsü varlığı 5/18 (%27,77) olarak saptandı. Yapılan çeşitli çalışmalarda bu oranın %25-%54 arasında bildirildiği görülmektedir.⁴⁻⁸ Araştırmamızda bu oranın literatür verileri ile uyumlu olduğu gözlemlendi. Bunun yanında çalışmamızda 13 olguda (%72,22) ailede sütlü kahve lekesi öyküsü pozitif saptandı. Ancak bu olguların tümüne detaylı klinik değerlendirme yapılamamıştır.

Hastaların hepsinde bulunan ve hastaneye başvuru nedenleri arasında birinci sırada olan bulgu sütlü kahve lekeleridir. Prepubertal hastalarda en büyük çapı 5 mm ve daha fazla, postpubertal hastalarda 15 mm ve daha fazla olan 6 veya daha fazla sütlü kahve lekesi tanı kriterlerinden biridir. Bizim serimizde de literatür ile uyumlu olarak hastaların hepsinde bu kriteri karşılayan sütlü kahve lekeleri saptandı. Sayı ve büyüklüklerinin yaşla birlikte artması tipiktir. Yaşı küçük (<3 yaş), aile öyküsü olmayan çocuklarda, yalnızca sütlü kahve lekeleri ile klinik tanı mümkün olmayabilmektedir. NF1'in sütlü kahve lekeleri bulgusunu ve hatta diğer bulgularını da gösterebilen, ancak NF1 olmayan 100'ün üzerinde kalıtsal hastalık bulunmaktadır.⁹ Bebeklik ve erken çocukluk döneminde Ailesel çoklu sütlü kahve lekeleri (Legius sendromu) NF1 tanısı ile karışabilir. NF1'e ait diğer bulguların olmaması, ailede diğer bulgular olmadan çoklu sütlü kahve lekeleri öyküsü olması ayırıcı tanı açısından önemlidir.^{9,10} Pigmente maküller nedeniyle NF1'in en sık karıştığı grup hastalıklar diğer NF'ler, RASopatiler denilen Nöro-Kardiyak-Fasiyo-Kutanöz hastalık grubu, Yapısal Yanlış Eşleşme Tamir Bozukluğu (CMMRD) ve Mc Cune Albright Sendromudur.¹⁴⁶ CMMRD hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, olguların %62'sinde çok sayıda sütlü kahve lekeleri ve yaklaşık %20 sinde birden fazla NF1 klinik bulgusu (aksiller çillenme, lisch nodülü, kemik displazisi, nörofibrom gibi) tespit edilmiştir.¹¹

Aksiller veya inguinal çillenme genellikle geç çocukluk döneminde ortaya çıkar. Bizim serimizde 9 olguda (%50) saptanmıştır. Cnossen ve ark. 150 olgu içeren serilerinde çillenmeyi %85,3 oranında saptamışlar ve çillenmenin başlangıç yaşını ortalama 6,3 yıl olarak bildirmişlerdir.⁸ Bizim serimizde çillenmesi olan olguların en küçüğü 8 yaşındadır. Literatür ile uyumlu olarak aksiller -inguinal çillenmenin yaşla birlikte arttığı tespit edilmiştir.

Tanı kriterlerinden bir diğeri iriste iki veya daha fazla lisch nodülü saptanmasıdır. Lisch nodülü sarı-kahverenkli melanositik hamartomdur ve herhangi bir şekilde görmeyi etkilemez. Yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Lezyonları saptamak ve iris nevüslerinden ayırt etmek için bir oftalmolog tarafından ince lamba muayenesinde değerlendirilmesi en iyi yöntemdir. Çocukluk döneminde sıklığı %20-40 arasında belirtilirken, 20 yaş ve üzerinde bu oran %96 olarak bildirilmektedir.^{5,6,8} Bizim çalışmamızda hastalarımızın 13'ünde (%72,22) lisch nodülü saptandı ve yaşla birlikte arttığı tespit edildi. Erken bebeklikte yalnızca 1 hastada saptandı ve bu hastanın aile öyküsü pozitif idi.

NF1'in en önemli klinik bulguları, periferik nörofibrom, pleksiform nörofibrom, optik gliom, diğer düşük evreli gliomlar ve feokromasitomaları da kapsayan benign tümörlerin gelişimidir. NF1 olgularında yaşam boyu kanser gelişme oranı %3-15 olarak bildirilmektedir. Periferik nörofibromlar çoğunlukla ergenliğe kadar görülmez ve erişkin döneme kadar kozmetik bir kusur oluşturmazlar. Bunun aksine, pleksiform nörofibromların doğuştan geldiği düşünülmektedir ve yaşamın ilk birkaç yılında kraniofasiyal, paraspinal, mediastinal ve retroperitoneal bölgelerde yerleşebilir. İnvaziv olabilir ve ciddi engelliliğe yol açabilir. Malign dönüşüm potansiyeli vardır.^{1,12} Bizim serimizde 17 yaşındaki bir hastamızda periferik nörofibrom saptandı. Çenede şişlik yakınması ile başvuran 10 yaşındaki bir kız hastada da pleksiform nörofibrom saptandı. Bu hastanın yapılan ilk MRG'de lezyon vasküler malformasyon ile uyumlu olarak rapor edildi. Ancak radyoloğa hastanın vücudunda çok sayıda sütlü kahve lekeleri olduğu ve nörofibromatozis ön tanısı düşünüldüğü belirtildiğinde, lezyonun pleksiform nörofibromla uyumlu olduğu belirtildi. Literatürde pleksiform nörofibromların vasküler malformasyonla karışabildiğine dair çok sayıda bildiri bulunmaktadır.¹³ Lezyonun yerleşimi nedeniyle, operasyon ciddi morbiditeye neden olabileceğinden aile operasyonu kabul etmedi. Asemptomatik olması ve büyüme olmaması nedeni ile medikal tedavi başlanmadı. Hastanın 4 yıldır takibi devam etmektedir. Pleksiform nörofibroma takibi esnasında; 1 aydan uzun süren devamlı ağrı, gece uyandıran ağrı, yeni veya açıklanamayan bir nörolojik bulgu çıkması, hızlı büyümesi, yumuşak olan dokunun sertleşmesi maligniteye (Malign periferik sinir kılıfı tümörü) dönüşüm açısından uyarıcı bulgulardır. Araştırmamızda yalnızca bir olguda da (%5,55) optik gliom saptanmış ve tedavisiz izleme alınmıştır. Bir yıldır stabil hastalık olarak izlenmektedir. Drappier ve ark.'nın 383 olgu içeren çalışmasında optik gliom sıklığı %9, ülkemizden Köse ve ark.'nın çalışmasında %4 olarak bildirilmiştir.^{5,14} Çarman ve ark.'nın 49 olguluk serisinde ise hiç optik gliom bildirilmemiştir.⁶ Optik gliomlar, NF1'li hastalarda en sık karşılaşılan beyin tümörüdür. Semptomatik olanlar az bir kısmını oluşturmakta ve erken çocukluk döneminde tanı almaktadır, daha büyük çocuklarda

nadirdir. Görmeyi bozacak büyüklüğe ulaşmış lezyonlarda kemoterapi ile görme iyileştirilebilir. Takipte, 7 yaşından önce yıllık görme keskinliği muayenesi ve fundoskopi yapılmalıdır. Renk görme ve görme alanı temel muayenesi çocuk uyum sağlayabilecek yaşa gelince yapılır.²⁻⁴

NF1'de osteopeni, skolyoz, sfenoid displazi, konjenital tibia displazisi ve psödoartroz gibi iskelet sistemi anomalileri görülebilmektedir. Bizim serimizde 2 olguda skolyoz ve 1 olguda lordoz olmak üzere toplam 3 olguda (%16,66) kemik lezyonları saptanmıştır. Bizim serimizde psödoartrozu olan olgu yoktu. Çarman ve ark. skolyoz sıklığını %8, Köse ve ark. ise iskelet sistemi bulgularını %20 sıklıkta bildirmişlerdir.^{5,6}

NF1'li olgularda; büyüme hormonu eksikliği, büyüme hormonu aşırı salınımı, puberte prekoks, erkene kaymış puberte, pubertal gecikme gibi endokrinolojik sorunlar görülebilmektedir.¹⁵ Araştırmamızda toplam 5(%27,77) olguda endokrinolojik sorun saptanmıştır. Boy kısalığı 3 (%16,66) olguda tespit edildi. Bunlardan biri büyüme hormonu eksikliği olarak değerlendirildi. Hiçbirine tedavi başlanmadı. NF1'li olgularda en sık görülen endokrin bozukluk büyüme hormonu eksikliğidir. İntrakraniyal tümör varlığında görülme sıklığı artmaktadır. Vassilopoulou-Sellin ve ark. NF1tanılı 251 olgunun 15'inde (%5,97) supraseller lezyon olmadan büyüme hormonu eksikliği saptamışlardır. Bu çalışmada 7 hastaya büyüme hormonu tedavi başlanmış ve izlemde tedavinin etkili ve güvenilir olduğu vurgulanmıştır.¹⁶ Olgularımızın 1'inde hipotiroidi ve 1'inde prematüre telarş saptandı.

NF1'li olgularda otizm, mental retardasyon, dikkat eksikliği hiperaktivite ve epilepsi gibi nörobilişsel sistem bozuklukları görülebilmektedir. Otizm, mental retardasyon ve epilepsi sıklıkla birlikte görülür. Bizim araştırmamızda hiçbir olguda otizm ve epilepsi yoktu. NF1'li hastalarda mental retardasyondan daha önemli olan sorun öğrenme güçlüğüdür. NF1 de %30-75 hastada akademik başarısızlık bildirilmektedir. Özellikle, dikkat, planlama, organizasyon yeteneklerinde sorunlar görülebilmektedir.^{17,18} Araştırmamızda, okula devam eden 10 hastadan, 5'inin (%27,77) ders başarısı kötüydü, bu olgulardan 2'si (%11,11) ADHD tanısı ile takip edilmekteydi. Bu alandaki bulgularımız literatür ile uyumluydu. NF-1 'li hastalarda öğrenme güçlüğü'nün daha çok çocukluk çağında problem olduğu ve okul başarısızlığı olarak görüldüğü gösterilmiştir. Okul çağındaki başarısızlıkların 1/3 oranında yetişkin çağda problem olmaktan çıktığı gösterilmiştir.

Hastaların tümü beyin MRG incelemesi ile değerlendirilmiştir. On bir hastamızın MRG'si normal, bir hastada optik gliom, 6 (%33,33) hastada hamartamatöz lezyon saptandı. Lezyonlar literatürde UBO (Unidentified Bright Object, Tanımlanamayan Parlak Cisim), FASI (Fokal Artmış Sinyal İntensitesi), NHL (NF-1 Hiperintens Lezyon), gliosis ya da hamartomöz lezyonlar olarak adlandırılmıştır. Sıklıkla bazal gangliyonlar, beyincik, beyin sapı ve subkortikal beyaz cevherde bulunur ve displastik glial proliferasyon ile ilişkili olarak miyelin içinde artmış sıvıyı yansıttığı düşünülmektedir. Malign davranış göstermezler, nörolojik defisitlerle ilişkili değildirler ve yetişkin dönemde kaybolabilirler.¹⁹ NIH tanı kriterlerinden biri değildir. Köse ve ark. NF1'li olgularda

hamartomu %52 sıklıkta tespit etmişlerdir.⁵ Bizim serimizde bu oran literatüre göre daha düşük oranda bulundu.

NF1 hastaları için genetik test yapılabilmesi son yıllarda mümkün hale gelmiştir. Ancak genotip – fenotip ilişkisi halen kurulamamıştır. Genetik test gerektiren durumlar şöyle sıralanabilir; %50 risk altında olan bireyler, tek bir tanı kriteri olan küçük çocuklar, diğer hastalıklarla karışan klinik tablo ve doğum öncesi tanı. Özellikle doğum öncesi tanı verilirken risk hesabı yapılamıyor olması, mutasyon belirlendiği halde hastalığın ciddiyeti konusunda yorum yapmanın zorluğu nedeni ile çok dikkatli davranmak gereklidir.^{2,20}

NF1'li çocukların izleminde multidisipliner izlem önemlidir. Hastaların boy, kilo, baş çevresi izlemi dikkatli yapılmalıdır. Vital bulgular değerlendirilirken kan basıncı ölçümü gözden kaçırılmamalıdır. Bu hastaların cilt, nörolojik, kardiyovasküler sistem, iskelet sistemi ve pubertal gelişimleri dikkatle değerlendirilmelidir. Yedi yaşına kadar yıllık görme testleri yapılmalıdır. Okul başarısı öyküde mutlaka sorgulanmalı ve gerekiyorsa desteklenmelidir. Bu hastalarda bulguların görülme sıklığı yaşla birlikte arttığından, 16-25 yaşlar arası komplikasyon gelişimi yönünden kritik bir dönemdir; hastalar bu dönemde karşılaşılabilecek komplikasyonlar yönünden bilgilendirilmelidir. Mortalite oranı kansere yatkınlık ve vaskülopatiler nedeni ile yüksektir. Erişkin dönemde takip planını belirlemek için 16-20 yaşlar arası tüm vücut MRG önerilmektedir.

Sonuç olarak karakteristik klinik bulgular ile NF1 tanısı koymak kolaydır. Genotip-fenotip ilişkisi bilinmediğinden, uzun dönem riskler açısından izleyen hekimi zorlamaktadır. Gelişebilecek komplikasyonların erken saptanması, izlemi ve tedavisi açısından, hastaların multidisipliner takibi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Plon SE, Malkin D. Childhood cancer and heredity. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and practice of pediatric oncology. 7th ed., Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016:22-23.
2. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. J Med Genet. 2007;44(2):81-8.
3. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. Lancet Neurol. 2014;13(8):834-43.
4. Dunning-Davies BM, Parker AP. Annual review of children with neurofibromatosis type 1. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2016;101(2):102-11.
5. Kose G, Ozaydin E, Hasancebi B, Guven A. Neurofibromatosis type 1: clinical evaluation of 44 patients. Türkiye Klinikleri J Pediatr. 2008;17:89-95.
6. Çarman K, Yarar C, Ekici A, et al. Nörofibromatozis Tip 1: 49 Olgunun Değerlendirilmesi. Haydarpaşa Numune Med J. 2017;57:157-60.
7. Kim MJ, Cheon CK. Neurofibromatosis type 1: a single center's experience in Korea. Korean J Pediatr. 2014;57:410-5.
8. 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. Archives of disease in childhood. 1998;78(5):408-12.
9. Shah K. The Diagnostic and Clinical Significance of Café-au-lait Macules. Pediatr Clin N Am. 2010; 57(5):1131-53.

10. Messiaen L1, Yao S, Brems H, et al. Clinical and mutational spectrum of neurofibromatosis type 1-like syndrome. *JAMA*. 2009;302:2111-8.
11. Wimmer K, Rosenbaum T, Messiaen L. Connections between constitutional mismatch repair deficiency syndrome and neurofibromatosis type 1. *Clinical genetics*. 2017;91(4):507-19.
12. Matsui I, Tanimura M, Kobayashi N, Sawada T, Nagahara N, Akatsuka J. Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. *Cancer*. 1993;72(9):2746-54.
13. Clemens RK, Lillis AP, Perez-Rossello J, et al. Misdiagnosis of plexiform neurofibroma as venous malformation in pediatric patients. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 2016;35(6):613-21.
14. Drappier JC, Khosrotehrani K, Zeller J, Revuz J, Wolkenstein P. Medical management of neurofibromatosis 1: a cross-sectional study of 383 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;49(3):440-4.
15. Carmi D, Shohat M, Metzker A, Dickerman Z. Growth, puberty, and endocrine functions in patients with sporadic or familial neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *Pediatrics*. 1999;103(6 Pt 1):1257-62.
16. Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Slopis JK. Growth hormone deficiency in children with neurofibromatosis type 1 without suprasellar lesions. *Pediatr Neurol*. 2000;22(5):355-8.
17. Barton B, North K. Social skills of children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*. 2004;46(8):553-63.
18. Pride NA, Payne JM, North KN. The impact of ADHD on the cognitive and academic functioning of children with NF1. *Dev Neuropsychol*. 2012;37(7):590-600.
19. Menor F, Marti-Bonmati L, Arana E, Poyatos C, Cortina H. Neurofibromatosis type 1 in children: MR imaging and follow-up studies of central nervous system findings. *Eur J Radiol*. 1998;26(2):121-31.
20. Kehrer-Sawatzki H, Mautner VF, Cooper DN. Emerging genotype-phenotype relationships in patients with large NF1 deletions. *Hum Genet*. 2017;136(4):349-76.