



## Nörofibromatozis Tip 1: 49 Olgunun Değerlendirilmesi

Kürşat Bora Çarman<sup>1</sup>, Coşkun Yazar<sup>1</sup>, Arzu Ekici<sup>1</sup>, Sevgi Yimenicioğlu<sup>1</sup>, Ozan Koçak<sup>1</sup>, İlhan Işık<sup>1</sup>, Cihan Şöhret<sup>2</sup>, Sibel Laçinel Gürlevik<sup>1</sup>, Ayten Yakut<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Eskişehir

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir

### Özet

**Giriş ve Amaç:** Çalışmamızın amacı çocukluk çağı nörofibromatozis tip 1 olgularının klinik bulgularının değerlendirilmesi.

**Yöntem ve Gereçler:** 2010-2017 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı tarafından takip ve tedavileri yapılan çocukluk hastalarının klinik özellikleri retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 49 çocuk alındı. Olguların 23'ü erkek, 26'sı kızdı. Yaş ortalaması 11.71±4.05 yıl saptandı 14 (%28.6) olgunun ailesinde nörofibromatozis öyküsü mevcuttu. Lisch nodülü 20 hastada, koltukaltı çillenmesi 15 hastada görüldü. Olguların 10'unda nörofibrom vardı. Pleksiform nörofibrom hiçbir olguda yoktu. Dört çocukta skolyoz, bir çocukta tibiada psödoartroz mevcuttu. Olguların 10'unda öğrenme güçlüğü vardı.

**Tartışma ve 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 sözcükler:** Çocuk; nörofibromatozis tip 1.

### Neurofibromatosis Type-1: Evaluation of 49 Cases

#### Abstract

**Introduction:** The aim of the present study was to analyze the clinical features of children with neurofibromatosis type 1.

**Methods:** Neurofibromatosis cases admitted to the Eskişehir Osmangazi University Child Neurology unit from 2010 through 2017 were evaluated retrospectively.

**Results:** The research group consisted of 49 patients. Of those, 23 were boys and 26 were girls. The mean age of the children was 11.71±4.05 years. Lisch nodules were observed in 20 patients, and axillary freckling in 15 patients. Neurofibroma was present in 10 cases. No plexiform neurofibroma was detected. Scoliosis was seen in 10 patients and tibial pseudoarthrosis was observed in 1. Ten children were evaluated for learning difficulty.

**Discussion and Conclusion:** The results of the present study were consistent with the literature. The low number of complications seen in our study is thought to be related to the young age of the patients. 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; neurofibromatosis type 1.

**İletişim (Correspondence):** Dr. Kürşat Bora Çarman, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

**Telefon (Phone):** +90 222 239 79 29 **E-Posta (E-mail):** kbcarman@gmail.com

**Başvuru Tarihi (Submitted Date):** 04.09.2017 **Kabul Tarihi (Accepted Date):** 25.09.2017



En sık görülen nörokutanöz hastalık olan nörofibromatozis (NF-1) tip 1 otozomal dominant geçişli olup görülme sıklığı 1/3000-1/4000 olarak bildirilmektedir<sup>[1]</sup>. NF-1 geni 17. kromozomun 11p12 bölgesinde klonlanmıştır, bu gen Nörofibromin olarak adlandırılan tümör supresör bir proteini kodlamaktadır<sup>[2]</sup>. Günümüzde NF-1 genine özgü 1500'den fazla mutasyon bildirilmiştir<sup>[3]</sup>.

NF-1 tanısı 1987'de National Institute of Health (NIH) tanımlanan tanı kriterlerinden en az ikisinin bir arada olması ile konur (Tablo 1)<sup>[4]</sup>. Ancak NF-1 pek çok sistemi etkileyebilen bir hastalık olduğundan bulguları değişkenlik göstermektedir. En çok görülen ortak özellikler; sütlü kahverengi lekeler, Lisch nodülleri, nörofibromlar, koltukaltı ve kasık çillenmesi ve beyindeki hamartamatöz değişikliklerdir. NF-1 hastalarında öğrenme güçlüğü, endokrin bozukluklar, hipertansiyon benzeri ek sorunlar olabilir. Hastalık bulguları hastalar arasında olduğu gibi, aynı aile içerisinde etkilenen bireylerde de farklılık gösterebilir<sup>[5]</sup>.

## Gereç ve Yöntem

Retrospektif olarak gerçekleştirilen bu araştırmamızda Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı tarafından 2010–2017 tarihleri arasında başvuran ve NF-1 tanısı ile izlenen olgular değerlendirilmiştir. NF-1 tanısı NIH tarafında tanımlanan kriterlere göre konuldu.

## Bulgular

Araştırmaya 49 NF-1 hastası çocuk dahil edildi. Bu olguların 23'ü erkek, 26'i kızdı. Çalışma grubunu oluşturan çocukların yaş ortalaması 11.71±4.05 (2-18) yıl olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunun (%32.7) 2012 yılında başvurduğu tespit edildi. 2017 yılında 3 yeni hastaya NF tanısı konulmuştu.

Ebeveynlerin akrabalık durumu sorgulandığında olguların yalnızca üçünde anne baba arasında akrabalık öyküsü mevcut olduğu belirlendi. NF-1 tanı kriterlerinden biri olan birinci derece akrabada NF-1 öyküsü varlığı 14/49 (%28.6)

**Tablo 1.** NF-1 Tanı Kriterleri\*

1. Puberte öncesi 5 mm, puberte sonrası 15mm'den büyük 6 veya daha fazla sütlü kahve lekesi
2. Koltukaltı veya kasık bölgesinde çillenme
3. İki nörofibrom veya bir pleksiform nörofibrom
4. Optik yolak gliomu
5. Kemik lezyonu
6. En az iki iris hamartomu (Lisch nodülü)
7. NF-1 tanısı konulmuş birinci derece akraba

\* Bu kriterlerden en az ikisi olmalıdır.

çocukta belirlendi.

Yapılan fizik ve nörolojik muayene sonrası dört olgunun makrosefali olduğu, 7 çocuğun boy ölçümlerinin <3p olduğu saptandı. Cilt muayenesinde hastaların hepsinde çapı 15 mm'den büyük olan çok sayıda (>6) sütlü kahve lekesi mevcuttu. Hastaların hepsi bu lekelerin doğumda mevcut olduğunu yaşla ve sayı ve büyüklükleri yaşla birlikte arttığını ifade ettiler. Aksiller çillenme, Lisch nodülü sırasıyla 15 ve 20 hastada tespit edildi. Nörofibrom 10 hastada gözlenirken olguların hiçbirinde pleksiform nörofibrom mevcut değildi. Ortopedik sorunlar incelendiğinde dört olguda skolyoz ve bir çocukta tibiada pseudoartroz saptandı. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri tablo 2'de yer almaktadır.

Hastaların nöroradyolojik bulguları değerlendirildiğinde 46 hastaya beyin MR görüntüleme yapıldığı belirlendi. Bu hastalardan üçünde normal bulgular saptanmıştır. 43 hastada farklı intrakraniyal lokalizasyonlarda NF ile uyumlu bulgular tespit edilmişti. Epileptik nöbet geçiren üç hasta vardı ve hepsinde nöbetler antiepileptik ilaçla kontrol altındaydı.

Tüm hastalara abdominal USG incelemesi yapılmış ve renal agenezi saptanan bir hasta dışında normal sonuçlar elde edilmişti.

NF hastaları non-nörolojik sorunlar bakımında değerlendirildiğinde; 3 hastada hipotirodi, 1 hastada atrial septal defekt (ASD) mevcuttu. On çocuk öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve zeka geriliği gibi farklı nedenlerle çocuk psikiyatrisi anabilim dalı tarafında takip edilmekteydi.

## Tartışma

Çalışmamızda 49 NF-1 olgusu klinik özellikleri değerlendirildi. Bu olgularda 14'ünün anne baba veya kardeşinde NF-1 tanısı mevcuttu. Yapılan çalışmalarda %39-%54 arasında değişen farklı oranlarda pozitif aile öyküsü saptanmıştır<sup>[6-8]</sup>. Belirlediğimiz %28.6 oran literatür verileri ile uyumlu olduğu gözlemlendi.

**Tablo 2.** NF hastalarının sosyodemografik ve klinik özellikleri

Cinsiyet	Sayı (%)
Erkek	23 (47)
Kız	26 (53)
Ortalama yaş	11.71±4.05
Akrabalık	3 (6.1)
Pozitif aile NF öyküsü	14 (28.6)
Makrosefali	4 (8.1)
Aksiller çillenme	15 (30.6)
Lisch nodülü	20 (40.8)
Nörofibrom	10 (20.4)

Sütlü kahve renkli lekeler olarak bilinen kafeole lekeleri NF-1'in tanı kriterlerinden birisidir. Sayı ve büyüklüklerinin yaşla birlikte artması tipik özellikleridir<sup>[9]</sup>. Bizim çalışmamızda tüm olgularda çok sayıda mevcuttu. Yalnızca kozmetik sorunlara neden olan bu lekelerin malign bir lezyona yol açama potansiyeli bulunmamaktadır. NF-1 tanı kriterlerinden biri olan aksiller veya inguinal çillenmesi genellikle geç çocuklukta, okul çağında ortaya çıkar<sup>[5]</sup>. On beş çocukta aksiller çillenme gözlemlendi.

Kutanöz ve subkutanöz nörofibromlar benign tümörler olup NF-1 olgularda görülme sıklıkları yaşla birlikte artar<sup>[1-10]</sup>. Çalışmamızda 10 olguda subkutan nörofibrom tespit edildi. Mc Gaughan ve ark.<sup>[11]</sup> 365 vakalık çalışmalarında olguların 217'sinde (%66.3) kutanöz ve subkutanöz fibrom, 32'sinde (%15) pleksiform nörofibrom olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda hiçbir çocukta pleksiform nörofibrom mevcut değildi. Pleksiform nörofibromlar konjenital olup yaşla semptomatik hale gelirler<sup>[12]</sup>. Hastalarımızın yaş ortalaması göz ününe alındığında henüz semptom vermedikleri için tespit edilmemiş olmaları olasıdır.

Makrosefali NF-1'li vakalarda sık görülen bir bulgudur<sup>[5]</sup>. NF-1'li olgularda makrosefali sıklığı %40 olarak bildirmiştir ancak bizim çalışmamızda makrosefalisi %8.1 oranında saptandı. Baş çevresi kayıtlarının düzenli ölçülmesi makrosefalinin tespit edilmesi bakımından çok önemlidir.

İrisde görülen sarı-kahverengi renkte melanositik hamartomlar olan Lisch nodüllerinin sıklığı yaşla birlikte artar. Bu nedenle erişkinlerde NF-1'in en sık görülen bulgusudur. Beş yaşında %22, 20 yaş ve üzerinde %96 oranında görüldüğünü bildirmiştir<sup>[13]</sup>. Bir çalışmada 369 vakada Lisch nodülü sıklığı %63.2 olarak rapor etmişlerdir<sup>[14]</sup>. Çalışmaya alınan 49 NF-1 olgumuzun %40.8'inde Lisch nodülü görüldü.

Nörofibromatoziste beyin MR incelemelerinde en sık izlenen patoloji, T2A serilerde farklı lokalizasyonlarda görülen hiperintens lezyonlardır. Hamartom olarak adlandırılan bu lezyonların özellikleri benign olmaları ve bunlara eşlik eden nörolojik problemin olmamasıdır<sup>[1]</sup>. NF-1'li olgularda en sık görülen beyin tümörü optik gliomlardır. Çoğu asemptomatiktir<sup>[13]</sup>. Duffner ve ark.<sup>[15]</sup> NF olgularda hamartomu %62, hamartom dışı anormal bulguları %12 bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda vakaların 43 olguda NF ile uyumlu bulgular vardı.

Nörofibromatozis hastalarında nöbet sıklığı %3.8-6 olarak bildirilmektedir. Çalışma gurubumuzdaki olgulardan üçü epileptik nöbet yaşamıştı ve ilaç tedavisi kullanmaktaydı. Yapılan bir araştırmada epilepsi prevalansının %7 olduğunu bildirilmiş ve nöbetlerin %85'inin parsiyel, %15'inin jeneralize olduğunu saptanmıştır<sup>[16]</sup>.

Nörofibromatozis tip 1 hastalarında zeka geriliği, öğrenme güçlüğü, dil problemleri, dikkat ve organizasyon eksikliği, psikososyal problemler normal popülasyona göre daha sıktır. Yapılan bir çalışmada 152 NF-1 olgusunda öğrenme güçlüğü %75 olarak bildirmiştir<sup>[17]</sup>. Olgularımızdan onu öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve zeka geriliği gibi farklı nedenlerle çocuk psikiyatrisi ana bilim dalı tarafında takip edilmekteydi. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında NF-1'de otizm riski 100-190 kat artmıştır. Bizim çalışmamızda otistik davranışı olan olgu yoktu.

Araştırma grubumuzda yer alan NF-1 hastalarında bir çocukta atrial septal defekt (ASD) tespit edildi. Kardiyak anomalisi bildirilen pek çok NF-1 olgusu olmasına rağmen bu konuda çalışma sayısı sınırlıdır ve %2.3 -%2.7 arasında değişen oranlar bildirilmiştir<sup>[18,19]</sup>. Literatürde NF-1 olgularında kardiovasküler sistem anormalliği ile ilgili yapılan çalışma sayısının az olması ve farklı oranlar bildirilmesi daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Tanı kriterlerinden birini oluşturan iskelet anomalileri NF-1'li olgularda sık görülmektedir. NF-1 geninin ürünü olan nörofibromin adlı proteinin kemik gelişiminde rolü mevcuttur. Çalışma gurubumuzda 4 olguda skolyoz mevcuttu. Duffner ve ark.<sup>[15]</sup> skolyoz prevalansını %12, Lopez Pison ve ark.<sup>[20]</sup> %19 olarak bildirmişlerdir. Nörofibromatozis tip 1 olgularında konjenital tibial psödoartroz sıklığı %38.5-84 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir<sup>[21]</sup>. Ancak bizim çalışmamızda yalnızca bir çocukta tibial psödoartroz saptandı.

Boy kısalığı, puberte prekoks, büyüme hormonu fazlalığı ve eksikliği ile densefalik sendrom nörofibromatozis hastalarında görülen başlıca endokrin sorunlardır. Boy kısalığı olguların yaklaşık 1/3'ünde görülmektedir. Çalışmaya alınan olguların 7'sinde tespit edildi. Genel popülasyonda puberte prekoz %0.6 iken NF-1'li çocuklarda bu oran %3 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda hiçbir olguda puberte prekoz mevcut değilken 3 olguda hipotirodi saptandı. Kilo alımında sorun, azalmış kalori alımı, davranış sorunları ile karakterize bir tablo olan diensefalik sendrom NF-1 olgularında görülen ve hipotalamusta yer kaplayan hamartom sonucu gelişen nadir bir durumdur<sup>[22]</sup>. Hastalarımızın hiçbirinde diensefalik sendrom mevcut değildi.

Sonuç olarak nörofibromatozis toplumda en sık görülen nörokutanöz hastalık olup farklı bulgu ve komplikasyonları mevcuttur. 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.

**Etnik Kurul Onayı:** Etnik kurul onayı alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Bildirilmemiştir.

**Yazarlık Katkıları:** Konsept: K.B.C.; Dizayn: K.B.C.; Veri Toplama veya İşleme: C.Y., A.E., S.Y., O.K., I.I., S.L.G., A.Y.; Yazan: K.B.C.

## Kaynaklar

1. Kresak JL, Walsh M. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *J Pediatr Genet* 2016;5:98–104. [CrossRef]
2. 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.
3. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:1–14. [CrossRef]
4. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988;45:575–8.
5. Köse G, Özaydın E, Hasançebi B, Güven A. Neurofibromatosis Type-1: Clinical Evaluation of 44 Patients. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2008;17:89–95.
6. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105:608–14. [CrossRef]
7. Cnossen MH, de Goede-Bolder A, van den Broek KM, Waasdorp CM, Oranje 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. [CrossRef]
8. 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. [CrossRef]
9. 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.e1. [CrossRef]
10. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014;13:834–43.
11. McGaughan JM, Harris DI, Donnai D, Teare D, MacLeod R, Westerbeek R, et al. A clinical study of type 1 neurofibromatosis in north west England. *J Med Genet* 1999;36:197–203.
12. Carman KB, Yakut A, Anlar B, Ayter S. Spinal neurofibromatosis associated with classical neurofibromatosis type 1: genetic characterisation of an atypical case. *BMJ Case Rep* 2013;2013. pii: bcr2012008468.
13. Abdolrahimzadeh S, Plateroti AM, Recupero SM, Lambiasi A. An Update on the Ophthalmologic Features in the Phakomatoses. *J Ophthalmol* 2016;2016:3043026. [CrossRef]
14. Nichols JC, Amato JE, Chung SM. Characteristics of Lisch nodules in patients with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2003;40:293–6.
15. Duffner PK, Cohen ME, Seidel FG, Shucard DW. The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis. *Neurology* 1989;39:373–8. [CrossRef]
16. Vivarelli R, Grosso S, Calabrese F, Farnetani M, Di Bartolo R, Morgese G, et al. Epilepsy in neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2003;18:338–42. [CrossRef]
17. Gresham FM, MacMillan DL, Bocian KM. Learning disabilities, low achievement, and mild mental retardation: more alike than different? *J Learn Disabil* 1996;29:570–81. [CrossRef]
18. North K. Neurofibromatosis type 1: review of the first 200 patients in an Australian clinic. *J Child Neurol* 1993;8:395–402.
19. Tedesco MA, Di Salvo 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. [CrossRef]
20. 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.
21. Van Royen K, Brems H, Legius E, Lammens J, Laumen A. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in congenital pseudarthrosis of the tibia. *Eur J Pediatr* 2016;175:1193–8. [CrossRef]
22. Bizzarri C, Bottaro G. Endocrine implications of neurofibromatosis 1 in childhood. *Horm Res Paediatr* 2015;83:232–41. [CrossRef]