

## NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 TANILI ÇOCUKLARIN KLİNİK KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLERİ

*Dilek GÜNEŞ<sup>1</sup>, Emre ÇEÇEN<sup>1</sup>, Ali Aykan ÖZGÜVEN<sup>1</sup>, İlknur GÜMÜŞ<sup>2</sup>, Ali TOKA<sup>2</sup>, Mehmet Emin EROĞLU<sup>2</sup>, Sinem AKSOY<sup>2</sup>, Mustafa Eray YAZAR<sup>2</sup>*

### ÖZET

**AMAÇ:** Nörofibromatozis Tip1 (NF1) toplumda en sık karşılaşılan, klinik bulguları çocukluk çağında ortaya çıkmaya başlayan, zamanla ilerleyici seyir göstererek pek çok sistemi etkileyebilen otozomal dominant geçişli bir nörokutan sendromdur. Beniyin ve maliyn tümör gelişmesine yatkınlık yaratması ve NF1 ilişkili komplikasyonlar nedeniyle, NF1' in çocukluk çağında erken tanısı ve klinik izlemi önemlidir. Bu çalışmada merkezimizde Ocak 1989-Haziran 2008 tarihleri arasında, NF1 tanısıyla izlenen çocuk hastaların karakteristik özellikleri, nöroradyolojik bulguları ve tümör sıklığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Nörofibromatozis Tip1 tanı kriterlerini karşılayan 64 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, NF1 tanı kriterleri, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tanımlanmamış parlak objelerin (UBO: unidentified bright objects) görülme sıklığı, NF1 ilişkili komplikasyonlar, gelişen tümörler değerlendirildi.

**BULGULAR:** Hastaların ortanca tanı yaşı 9.5 yaş (0.5 - 18), E:K oranı 1.2 bulundu. Tanı kriterlerinin sıklığı: sütü kahve lekeleri %100, çillenme %62.5, nörofibrom veya pleksiform nörofibrom %47, Lisch nodülü %38, optik gliom %11, kemik lezyonu %11, birinci derece akrabalarda NF1 tanısı %30 bulundu. Kraniyal MRG yapılan 38 hastadan 58%'inde UBO mevcuttu. En sık gelişen komplikasyonlar; kifoskolyoz (%19) ve konvülyondu (%11). Hastaların %52'inde beniyin, %19'inde maliyn=beniyin tümörler gelişmişti.

**SONUÇ:** Nörofibromatozis Tip1'in fizik inceleme ile saptanabilen klinik tanıl kriterlerinin sıklığı, iyi bir fizik incelemenin önemini göstermektedir. Kraniyal MRG ile NF1 tanılı çocuk hastalarda yüksek oranda UBO pozitifliği izlendiği görülmüştür. Bu bulgu, özellikle henüz klinik bulguları NF1 kriterlerini karşılamayan küçük yaş grubunda nöroradyolojik bulguların ek bir kriter olarak araştırılmasının hastaların erken tanısını sağlayabileceğini düşündürmektedir. Erken tanı ile hem çocukta gelişebilecek problemlerin izlemi ve tedavisi, hem de ailelere genetik danışma verilmesi sağlanabilecektir. Beniyin ve maliyn tümörlere yatkınlık ve diğer NF1 ilişkili komplikasyonların sıklığının yüksek olması, NF1 tanılı çocukların multidisipliner izleminin önemini göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** Nörofibromatozis tip 1, çocukluk çağı, komplikasyon, tümör, tanımlanmamış parlak obje

### Characteristic Features of Children with Neurofibromatosis Type 1

#### SUMMARY

**PURPOSE:** Neurofibromatosis Type 1 (NF-1) is the most common, progressive, multisystemic, autosomal dominant neurocutaneous syndrome. Its clinical features begin to present during childhood. Early diagnosis and follow-up of children with NF-1 is necessary due to predisposition to tumors and complications. Herein we aimed to evaluate patient characteristics, neuroradiologic findings and frequency of tumors in children with NF-1 who have been followed up at our center from January 1989 to June 2008.

**MATERIAL and METHODS:** Medical records of 64 children with NF-1 were analyzed retrospectively for age, gender, diagnostic criteria for NF-1, unidentified bright objects (UBOs) on magnetic resonance imaging (MRI), complications related to NF-1, and tumors.

**RESULTS:** The median age of patients was 9.5 years (0.5 - 18), M:F ratio was 1.2. The incidence of the diagnostic criteria were as following, café au lait spots: 100%, freckling: 62.5%, neurofibromas ± plexiform neurofibromas: 47%, Lisch nodules: 38%, optic gliomas: 11%, distinctive osseous lesions: 11%, and first degree relative with NF-1: 30%. Cranial MRI had been performed in 38 patients, and 58% of them revealed UBOs. The most common complications were kyphoscoliosis (19%), convulsion (11%). Benign tumors and malignant ± benign tumors developed in 52% and 19% of patients, respectively.

**CONCLUSION:** The importance of careful physical examination was showed by the high frequency of positive clinical diagnostic criteria of NF-1. The frequency of UBOs on MRI was high in children with NF-1. This was suggested that neuroradiologic findings may be proposed as an additional diagnostic criterion for NF-1, particularly for young children who didn't meet the diagnostic criteria. Management and follow up of complications related to NF-1, and offering genetic counseling to parents could be making by early diagnosis of NF-1 in childhood. The predisposition to tumors and the high frequencies of complications related to NF-1 were showed that the importance of multidisciplinary follow up of children with NF-1.

**Key words:** Neurofibromatosis type 1, childhood, complication, tumor unidentified bright object

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, İZMİR, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İZMİR, TÜRKİYE

Nörofibromatozis tip 1 (NF-1) otozomal dominant geçişli, klinik bulguları çocukluk çağında ortaya çıkmaya başlayan, ilerleyici seyir gösteren ve pek çok organ sistemini etkileyen bir nörokutan sedromdur<sup>1,3</sup>. Toplumdaki sıklığı 1/2500 olarak bildirilmektedir<sup>1,2</sup>. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü "the National Institutes of Health (NIH)" tarafından geliştirilen ve 1997'de tekrar gözden geçirilerek düzenlenen tanı kriterlerine dayanılarak klinik bulgularla NF-1 tanısı konmaktadır<sup>1,2</sup>. Klinik bulgular çoğu süt çocukluğu döneminde henüz mevcut olmadığından, yaş ilerledikçe geliştiğinden özellikle bu yaş grubunda NF-1 tanısının konması güçlük yaratmaktadır<sup>4</sup>. Günümüzde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemlerinin gelişmesiyle NF-1 tanılı çocuk hastalarda, intrakraniyal "tanımlanmamış parlak objeler" (UBO: unidentified bright object) oldukça sık karşılaşılan bir bulgu olarak izlenmektedir<sup>5-7</sup>. Bunun sonucunda son yıllarda UBO'ların NF-1 için bir tanı kriteri olarak kullanılması konusu tartışılmaktadır<sup>8-12</sup>.

Çocukluk çağında NF-1 tanısı alan hastaların izlemi çeşitli nedenlerle önem taşımaktadır. Nörofibromatozis tip 1; gerek beniy ve maliyn tümör gelişimine yatkınlık yaratması gerekse tümörlerle ilişkili gelişebilecek komplikasyonların tedavisi nedeniyle izlem gerektirir<sup>1</sup>. Bir diğer neden NF-1'in çocukluk çağında büyüme ve gelişmeyi, nörolojik gelişimi olumsuz etkileyebilmesi, öğrenme güçlüklerine neden olabilmesidir<sup>13,14</sup>.

Bu çalışmada merkezimizde NF-1 tanısıyla takip ve tedavi edilen 64 çocuk hastanın karakteristik özellikleri, nöroradyolojik bulgular ve gelişen tümörlerin sıklığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'na Ocak 1989 - Haziran 2008 tarihleri arasında başvuran beniy tümör ve/veya premaliyn hastalık nedeniyle izleme alınan hastaların dosyaları NF-1 tanısı açısından incelendi. Nörofibromatozis tip 1 tanısı için aşağıda sayılan "NIH" tanı kriterlerinden iki veya daha fazlasının hastalarda pozitif olması koşuldu (1,2).

1. Sütü kahve lekeleri (SKL)
  - a. Puberte öncesinde  $\geq 0.5$  cm çapta ve  $\geq 6$  sayıda
  - b. Puberte sonrasında  $\geq 1.5$  cm çapta ve  $\geq 6$  sayıda
2. Çillenme (aksiler ve/veya inguinal)
3. Nörofibrom (sayısı  $\geq 2$  olmalı) veya pleksiform nörofibrom (sayısı  $\geq 1$  olmalı)
4. Lisch nodülleri
5. Optik gliom
6. Kemik lezyonları ( sfenoid kemik displazisi, uzun kemik korteksinde inceleme)

## 7. Birinci derece akrabada NF-1 tanısı

Nörofibromatozis tip 1 için "NIH" tanı kriterlerini karşılayan 64 çocuk hastanın dosyaları değerlendirmeye alındı. Yapılan retrospektif incelemede hastaların yaş ve cinsiyetleri, pozitif olan NF1 tanı kriterleri, aile öyküsü, yapılan radyolojik değerlendirmeler ve MRG ile UBO saptanma sıklığı, NF-1 tanısına bağlı organ ve fonksiyon kayıpları, hastalarda gelişen beniy ve maliyn tümörlerin sıklığı değerlendirildi.

Veriler SPSS 11.0 istatistik programı ile analiz edildi. Demografik veriler için tanımlayıcı istatistik yapıldı.

## BULGULAR

Merkezimizde NF-1 tanısıyla izlenen 64 çocuk hastanın ortanca tanı yaşı 9.5 yaş (0.5-18) ve E:K oranı 1.2 bulundu. Hastaların karakteristik özellikleri ve pozitif olan tanı kriterleri tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** Nörofibromatozis tip 1 tanısı alan çocuk hastaların karakteristik özellikleri

	n	%
<b>Cinsiyet</b>		
E	35	55
K	29	45
<b>Yaş (yıl)</b>		
0 – 5	22	34.4
6 – 10	12	18.7
11 – 15	22	34.4
16 – 18	8	12.5
<b>Ebevenler arasında akraba evliliği + Ailede kanser öyküsü + Pozitif tanı kriteri*</b>		
Sütü kahve lekeleri +	64	100
Çillenme +	40	62.5
<i>Aksiller</i>	16	25
<i>Inguinal</i>	3	4.7
<i>Aksiller ve inguinal</i>	21	32.8
$\geq 2$ NFR + veya $\geq 1$ PNFR +	30	47
$\geq 2$ NFR +	11	17
$\geq 1$ PNFR +	9	14
$\geq 2$ NFR & $\geq 1$ PNFR +	10	16
Lisch nodülü +	16**	38**
Optik gliom +	7	11
Kemik lezyonu +	7	11
NF-1 tanılı 1.derece akraba +	19	30
<b>Pozitif tanı kriteri sayısı</b>		
2	26	40.5
3	30	47
$\geq 4$	8	12.5
UBO	22***	58***

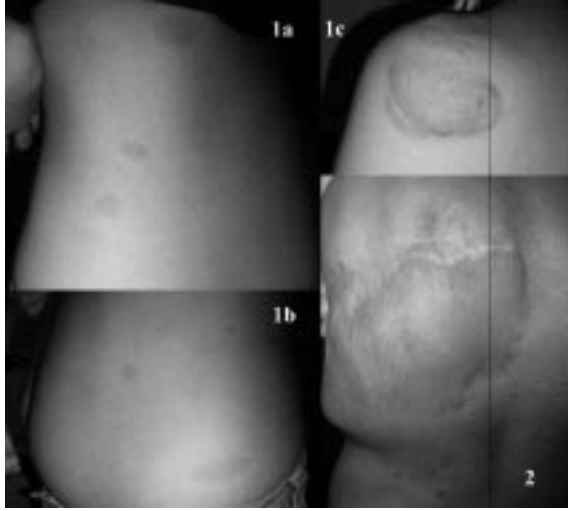
\*"The National Institutes of Health" NF-1 tanı kriterleri

\*\* Lisch nodülü 42 hastada değerlendirilmiş; \*\*\* Kraniyal MRG sonucu 38 hastada mevcuttu.

NFR: Nörofibrom; PNFR: Pleksiform nörofibrom; NF-1: Nörofibromatozis tip 1; UBO: tanımlanmamış parlak objeler

Hastalarda en sık karşılaşılan klinik bulguların SKL (%100) ve çillenme (%62.5) olduğu görüldü. Nörofibrom açısından değerlendirildiğinde bir adet

NFR olan dokuz(%14) çocuk vardı; bunların yedisi  $\geq 2$  NFR ve/veya PNFR varlığı kriterini karşılamıyorken, ikisinde ek olarak bulunan PNFR bu kriteri karşılıyordu. Nörofibrom ve/veya PNFR' u olan 37 hastanın ortanca yaşı 11 yaş (117) bulundu. Pleksiform nörofibromu olan 19 hastanın ortanca yaşı 12 yaş (117) ve ortanca izlem süreleri 26 ay (1 ay13 yıl) idi. Bu 19 hastada PNFR'da maliyn transformasyon düşündürecek ağrı, hızlı büyüme olmadığı görüldü. Sütü kahve lekeleri ve pleksiform nörofibrom örnekleri Resim 1' de gösterilmiştir.



**Resim 1 & 2.** 17 yaşında kız, (1a, 1b) gövdede  $\geq 1.5$  cm sütü kahve lekeleri (1c) sol omuzda pleksiform nörofibrom. (2) 16 yaşında kız, sol taraflı torakal paravertebral yerleşimli, kifoskolyoza neden olmuş üzerinde operasyon skarları ve pigmentasyon artışı olan pleksiform nörofibrom ve çevresinde sütü kahve lekeleri

Kemik lezyonu olan yedi hastadan beşinde uzun kemik lezyonu, birinde sphenoid displazi ve birinde de uzun kemik lezyonu ve sphenoid kemik displazisi saptandı. Lisch nodülü açısından göz incelemesi yapılan 42 hastanın ortanca incelenme zamanı 11 yaş (111); izlemde Lisch nodülü saptanan 16 hastanın bu sıradaki ortanca yaşları 15 yaş (125) bulundu.

Kraniyal/orbital bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile radyolojik inceleme 45 (%70) hastada yapılmış, sekiz hastada optik gliom saptanmıştı. Radyolojik değerlendirme yapılmamış 22 hastanın fizik inceleme bulguları optik gliom açısından anlamlı değildi. Hastaların kraniyal radyolojik incelemesi 31'inde MRG, 7'inde MRG ve CT, 7'sinde CT, ile yapılmış; ayrıca 10 hastada spinal MRG yapılmıştı. Kranial MRG incelemesi yapılmış 38 hastadan 22'sinde (58%) UBO bulunduğu saptanmıştı. İki yaşından küçük beş çocuğun %60'ında, 313 yaşındaki 33 çocuğun %59'unda, >14 yaş altı çocuğun %50'inde UBO tespit edilmişti.

Hastalarda NF-1 ilişkili gelişen komplikasyonlar tablo 2' de gösterilmiştir. En sık

izlenen komplikasyonların kifoskolyoz (%19) ve konvülzyon (%11) olduğu görülmüştür. Kifoskolyoz paravertebral yerleşimli PNFR'lar nedeniyle gelişmiştir. Spinal kanala uzanım  $\pm$  kord/sinir basısı üç hastada PNFR, bir hastada maliyn periferik sinir kılıf tümörü (MPSKT) nedeniyle gelişmiş ve cerrahi gerektirmiştir. Ayrıca yine paravertebral PNFR' larla ilişkili olarak iki hastada trakea  $\pm$  ösefagus basısı ve bir hastada üriner sistem basısı nedeniyle cerrahi müdahale gerekmiştir. Görme kaybı optik glioma, ataksi serebellar astrositoma, proptozis orbital nörofibromlara bağlı olarak gelişmiştir.

**Tablo 2.** Nörofibromatozis tip 1 tanılı çocuklarda gelişen komplikasyonlar

Komplikasyon	Hasta sayısı	%
Kifoskolyoz	12	19
Konvülzyon	7	11
Spinal kanala uzanım $\pm$ kord/sinir basısı	4	6
Görme kaybı	4	6
Büyüme gelişme geriliği	3	5
Ataksi	2	3
Trakea basısı	1	1.5
Trakea ve ösefagus basısı	1	1.5
Proptozis	1	1.5
Zeka geriliği	1	1.5
Majör depresyon	1	1.5

**Tablo 3.** Nörofibromatozis tip 1 tanılı çocuk hastalarda gelişen maliyn ve beniyen tümörler

	n	%
<b>Hastalarda gelişen tümörler</b>		
NFR	30*	47
PNFR	19	30
Optik gliom	7	11
SSS tümörü	4	6.2
(astrositom)	(3)	(4.7)
(beyin sapı gliomu)	(1)	(1.6)
Hemanjiom	3	4.7
MPSKT	2	3.1
RMS	2	3.1
<b>Tümör gelişen hastalar</b>	45	70
NFR	14	22
NFR + PNFR	9	14
PNFR	7	11
Optik gliom	2	3.1
Optik gliom + SSS tümörü (astrositom)	2	3.1
Optik gliom+SSS tümörü (astrositom)+NFR	1	1.6
Optik gliom + NFR	1	1.6
Optik gliom + NFR + PNFR	1	1.6
SSS tümörü (beyin sapı gliomu) + NFR	1	1.6
MPNST + NFR	1	1.6
MPNST + NFR + PNFR	1	1.6
RMS	2	3.1
Hemanjiom	2	3.1
Hemanjiom + NFR + PNFR	1	1.6

\* Dokuz hastada sadece bir adet nörofibrom vardı.

NFR: Nörofibrom, PNFR: Pleksiform nörofibrom; SSS: Santral sinir sistemi; MPSKT: Maliyn periferik sinir kılıf tümörü; RMS: Rabdomyosarkom

Nörofibromatozis tip 1 tanılı 64 hastada gelişen beniyin ve maliyn tümörler tablo 3' de gösterilmiştir. Hastaların %52'sinde beniyin, %19'unda maliyn ± beniyin tümörler gelişmiştir. En sık gelişen beniyin tümörler NFR (%47) ve PNFR (%30) olarak bulunmuştur.

## TARTIŞMA

Nörofibromatozis tip 1 (NF-1) toplumda sık karşılaşılmaması, klinik bulgularının çocukluk çağında ortaya çıkması, ilerleyici seyir göstermesi, pek çok organ sistemini etkilemesi ve kanser yatkınlığı yaratması nedenleriyle çocukluk çağı için önemli bir nörokutan sendromdur<sup>1</sup>. Bu çalışmada klinik özelliklerin sıklığı önceki raporlarla benzer bulunmuştur<sup>1,4,8,9,15</sup>. İki kriter varlığıyla tanı alan hastaların %50'sinin beş yaşından küçük olması ve ≥ 4 kriter varlığıyla tanı alan hastaların %75'nin 10 yaşından büyük olması hastalığın ilerleyici seyri, yaş ile yeni klinik bulguların eklenmesiyle uyumlu bulunmuştur. Başvuruda hastaların tümünde SKL' leri, %62.4' ünde çillenme ve %47'sinde ≥ 2 NFR ve/veya PNFR bulunması, sıklıkla fizik incelemede kolay tanımlanabilecek klinik bulgularla başvurduğunu göstermiştir. Serimizdeki NFR ve/veya PNFR sıklığı, ülkemizden yayımlanan 44 hastalık bir diğer seride bildirilen oranın beş katı kadar yüksektir<sup>16</sup>.

Bu seride diğer tanı kriterlerini sağlayan olgularda, klinik bulgusu olmadıkça NF1 ilişkili kemik lezyonlarına yönelik rutin radyolojik inceleme yapılmamıştır. Buna karşın NF1 için ayırt ettirici olan kemik lezyonları bu hastaların %11' inde izlenmiştir. Nörofibromatozis Tip 1 tanılı çocuklarda karakteristik kemik lezyonlarının sıklığı %14, sfenoid kemik displazisi %2.5 oranında bildirilmiştir<sup>4,8,9</sup>. Kranial radyolojik görüntüleme (MRI ve/veya BT) yapılmış olan 45 hastadan sadece iki hastada (%3) sphenoid kemik displazisi saptanmıştır.

Lisch nodülleri biyomikroskop ile yapılan göz muayenesinde tanımlanabilmektedir. Lisch nodüllerinin %70'den fazla hastada 10 yaş ve sonrasında tespit edildiği, küçük yaşlarda saptanma oranının çok düşük olduğu bilinmektedir<sup>1,3,4</sup>. Çalışmamızda 13 hastamızda ≥ 9 yaşta, iki hastada 4 yaşta ve bir hastada bir yaşta yapılan incelemelerde Lisch nodülü saptanmıştır. Serimizde Lisch nodüllerinin ortanca tespit edilme yaşının 15 yaş olması bu bulgunun ilerleyen yaşlarda ortaya çıkmasıyla uyumludur<sup>1,3,4</sup>. Bu koşullarda dokuz yaş ve üzerinde başvuran çocukların Lisch nodülleri varlığı açısından değerlendirilmesi; küçük çocuklarda ise ancak kriterler karşılanmıyorsa bu değerlendirmenin yapılması önerilebilir. Çünkü Lisch nodülleri küçük yaşlarda nadiren gelişen, görmeyi olumsuz etkilemeyen bir bulgudur<sup>1,3,4</sup>.

Serimizde birinci derece akrabalarda NF-1

tanısının pozitifliği %30 bulunmuş, ve %8 oranında hastanın SKL'ne ek olarak aile öyküsü pozitifliğiyle tanı aldığı görülmüştür. Süt çocukluğu döneminde klinik bulguların çoğunun henüz mevcut olmaması ve yaş ilerledikçe ortaya çıkması küçük yaş grubundaki sporadik olgularda NF-1 tanısının konması güçlükle yaratmaktadır<sup>4</sup>. Çalışmamızda sekiz hasta başvuruda iki yaşından küçük olup ikisi SKL' lerine ek olarak pozitif aile öyküsüyle tanı almıştı. DeBella ve ark.<sup>4</sup> NF-1 tanılı, 21 yaşından küçük 1893 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında bir yaşından küçük olan çocukların %30'unda sadece tek NF-1 klinik bulgusunun olduğunu ve bu çocukların ancak birinci derece akrabalarında NF-1 tanısının bulunmasıyla NF-1 tanısı alabildiklerini bildirmiş ve sadece SKL kriterini karşılayan küçük çocukların NF-1 açısından izlenimi önermişlerdir.

Çalışmamızda MRG yapılan hastaların %58'inde UBO tespit edilmiştir, ki bu oran tanı kriterleri içinde üçüncü sıklıkta izlediğimiz NFR ± PNFR bulgusunun oranından (%47) daha yüksektir. Daha önce merkezimizde NF1 hastalarında yapılan bir başka çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir<sup>15</sup>. Nöroradyolojik incelemelerde UBO' ların NF-1 tanılı çocuk hastalarda %43.95 oranında izlendiği bildirilmektedir<sup>5,11</sup>. Erken çocukluk döneminde NF-1 zemininde sık karşılaşılan nöroradyolojik bulguların ek bir tanı kriteri olarak kullanımının hastaların erken tanı almasını sağlayabileceği öne sürülmektedir<sup>8-12</sup>. Çalışmamız NF-1 tanı kriterlerini karşılayan hasta dosyaları retrospektif incelenerek yapılmış olup iki yaşından küçük hastalarımızın beşinde kranial MRG yapılmış ve üçünde UBO tespit edilmiş olması hasta sayımızın azlığı nedeniyle UBO' ların süt çocukluğu döneminde tanı kriteri içine alınması konusunda net bir yorum yapmamızı engellemektedir. Ancak serimizdeki UBO pozitifliğinin yüksek oranı bu bulgunun tanı kriterleri içinde yer alabilirliğini destekler niteliktedir.

Bir çalışmada MRG ile saptanan UBO' ların NF-1 için duyarlılığı % 97, özgülüğü %79 bulunmuştur<sup>11</sup>. Özellikle küçük yaş grubunda NF-1 ilişkili UBO' ların serebellum, beyin sapı, bazal ganglion, talamus yerleşimli oldukları bildirilmiştir<sup>7,9,11</sup>. Ancak MRG'nin hem pahalı bir inceleme yöntemi olması, hem de küçük çocukların MRG sırasında anestezi almalarının gerekliliği ve beraberinde çocuğun, ailenin yaşayacağı anksiyete dezavantajdır<sup>12</sup>.

Önceki raporlarda UBO' ların adölesan yaş grubunda küçük çocuklara göre daha az sıklıkta saptandığı ve bu bulgunun adölesan çağda UBO' ların kendiliğinden gerilediğine işaret ettiği bildirilmiştir<sup>12,17</sup>. Bizim serimizde çoğunluğu 313 yaş grubunun oluşturması, süt çocuğu ve adölesan yaş grubu hastalarımızın sayısının azlığı, yaş gruplarına göre UBO sıklığı açısından bir yorum yapmamızı engellemektedir. Ancak >14 yaş çocuklarda UBO sıklığı göreceli olarak diğer yaş gruplarından düşük bulunmuştur.

Hastalarımızda izlenen maliyn tümörler optik gliom, SSS tümörleri, MPSKT, rabdomiyosarkomdur. Nörofibromatozis tip 1 zemininde gelişebilecek maliyn tümörlerin optik gliom, diğer glial SSS tümörleri, MPSKT, sarkomlar, myeloid lösemi, myelodisplazi ve myeloproliferatif bozukluklar olduğu bilinmektedir<sup>1,3,18-20</sup>. Üç hastamızda çocukluk çağının en sık karşılaşılan beniyv vasküler tümörü olan hemanjiomlar izlenmiş, bunun altta yatan NF-1 tanısından bağımsız geliştiği düşünüldüyse de NF-1 ile hemanjiom birlikteliği daha önce bildirilmiştir<sup>21</sup>.

Gerek beniyv gerekse maliyn tümörlerin sıklığı ve ilişkili komplikasyonlar NF-1 tanılı çocuk hastaların izlem gerekliliğinin önemini işaret etmektedir. Hastalarımızda NF-1 zemininde %58 oranında komplikasyon gelişmiştir. Bu komplikasyonlar ya NFR, PNFR' ların çevre dokulara uzanması ve fonksiyon kayıpları yaratmasına ya da maliyn tümörlere bağlı olarak gelişmiştir. Burada sadece bir hastada zeka geriliği olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu seride hastaların rutin nörogelişimsel testleri yapılmadığı için gerçek oranı yansıtmayabilir. Bir hastada antidepresan tedavi gerektiren major depresyon gelişmiştir. Çocuk hastalarda NF-1 zemininde gelişen komplikasyonlar ve tümörler bu tanıyı alan çocukların multidisipliner yaklaşım ile takip edilmelerinin önemine işaret etmektedir.

#### Yorum

Nörofibromatozis Tip 1; klinik bulguları çocukluk çağında ortaya çıkmaya başlayan ve klinik kriterlerle tanı konabilen bir nörokutan sendromdur. Bu hasta serisinde de olduğu gibi, fizik inceleme ile saptanabilen tanısal kriterlerinin sıklığı, tanıda iyi bir fizik incelemenin önemini göstermektedir. Günümüzde görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler, NF-1' in nöroradyolojik bulgularının tanımlanmasını sağlamış ve bu çalışmada da NF-1 hastalarında yüksek oranda UBO pozitifliği olduğu gösterilmiştir. Özellikle henüz klinik bulguları NF-1 kriterlerini karşılamayan küçük yaş grubunda UBO varlığının ek bir kriter olarak araştırılmasının hastaların erken tanısını sağlayabileceği düşünülmektedir. Erken tanı ile hem çocukta gelişebilecek problemlerin izlemi ve tedavisi, hem ailelere genetik danışma verilmesi sağlanabilecektir. Beniyv ve maliyn tümörlere yatkınlık ve diğer NF-1 ilişkili komplikasyonların sıklığının yüksek olması, NF-1 tanılı çocukların izleminin önemini göstermiştir.

#### KAYNAKLAR

- Plon SE, Malkin D. Childhood cancer and heredity. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology, 5<sup>th</sup> ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 2006: 14-37.
- Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. JAMA 1997; 278(1): 517.
- Friedman JM. Neurofibromatosis 1: clinical manifestations and diagnostic criteria. J Child Neurol 2002; 17(8): 548-54.
- DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the National Institutes of Health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. Pediatrics 2000; 105(3 Pt 1): 608-14.
- Bognanno JR, Edwards MK, Lee TA, Dunn DW, Roos KL, Klatte EC. Cranial MR imaging in neurofibromatosis. AJR Am J Roentgenol 1988; 151(2): 381-8.
- Griffiths PD, Blaser S, Mukonoweshuro W, Armstrong D, Milo-Mason G, Cheung S. Neurofibromatosis bright objects in children with neurofibromatosis type 1: a proliferative potential? Pediatrics 1999; 104(4): e49.
- Mentzel HJ, Seidel J, Fitzek C, Eichhorn A, Vogt S, Reichenbach JR, et. al. Pediatric brain MRI in neurofibromatosis type I. Eur Radiol 2005; 15(4): 814-22.
- Szudek J, Friedman JM. Unidentified bright objects associated with features of neurofibromatosis 1. Pediatr Neurol 2002; 27(2): 123-7.
- Lopes Ferraz Filho JR, Munis MP, Soares Souza A, Sanches RA, Goloni-Bertollo EM, Pavarino-Bertelli EC. Unidentified bright objects on brain MRI in children as a diagnostic criterion for neurofibromatosis type 1. Pediatr Radiol 2008; 38(3): 305-10.
- Curless RG, Siatkowski M, Glaser JS, Shatz NJ. MRI diagnosis of NF1 in children without café-au-lait skin lesions. Pediatr Neurol 1998; 18(3): 269-71.
- DeBella K, Poskitt K, Szudek J, Friedman JM. Use of "unidentified bright objects" on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. Neurology 2000; 54(8): 1646-51.
- Curless RG. Use of "unidentified bright objects" on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. Neurology 2000; 55(7): 1067-8.
- Hyman SL, Arthur Shores E, North KN. Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder. Dev Med Child Neurol 2006; 48(12): 973-7.
- Packer RJ. Neurocognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. Curr Neurol Neurosci Rep 2006; 6(2): 119-20.
- Olgun N, Çeçen E, Mutafoğlu Uysal K, Güneş D, Özgüven AA, Çakmakçı H, Sarıalioğlu F. Nörofibromatozis Tip 1 (NF-1) de kraniyal MRG bulguları NF-1 tanısı için yeni bir kriter olabilir mi? XVI. Ulusal Kanser Kongresi, Antalya, 2005: 153.
- Köse G, Özaydın E, Hasançelebi B, Güven A. Nörofibromatozis Tip 1: 44 Olgunun Klinik Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2008; 17: 89-95.
- Sevick RJ, Barkovich AJ, Edwards MS, Koch T, Berg B, Lempert T. Evolution of white matter lesions in neurofibromatosis type 1: MR findings. AJR Am J Roentgenol 1992; 159(1): 171-5.
- Korf BR. Malignancy in neurofibromatosis type 1. Oncologist 2000; 5(6): 477-85.
- Ferrari A, Bisogno G, Macaluso A, Casanova M, D'Angelo P, Pierani P, Zanetti I, et. al. Soft-tissue sarcomas in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. Cancer 2007; 109(7): 1406-12.

20. Carli M, Ferrari A, Mattke A, Zanetti I, Casanova M, Bisogno G, et al. Pediatric malignant peripheral nerve sheath tumor: the Italian and German soft tissue sarcoma cooperative group. *J Clin Oncol* 2005; 23(33): 8422-30.
21. Pascual-Castroviejo I, Cortes P, Fernández-Cuadrado J, de la Flor-Crespo M, Pascual Pascual SI. Cutaneous haemangioma associated with a hepatic haemangioma and neurofibromatosis type 1 (NF1). *Rev Neurol* 2002; 34(7): 652-4.

### **YAZIŞMA ADRESİ**

*Yrd. Doç. Dr. Dilek GÜNEŞ*  
*Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü,*  
*Çocuk Onkoloji Bilim Dalı,*  
*Mithatpaşa Caddesi, No: 1606, 35340,*  
*İNCİRALTI / İZMİR*

*E-posta: dilek.gunes@deu.edu.tr*

*Tel : 0.232.4124887,*  
*Faks : 0 232 2771020*

*Geliş Tarihi : 16.09.2008*  
*Kabul Tarihi : 25.11.2008*