

Nörofibromatozisli Dört Olgunun Değerlendirilmesi

Selahattin Katar*, Sultan Ecer*, Mehmet Kervancıoğlu*, Ahmet Yaramış*,
M.Nuri Özbek**, Celal Devecioğlu*

ÖZET

Nörofibromatozis otozomal dominant geçiş gösteren genetik bir hastalık olup, Tip-1 ve Tip-2 diye iki formu vardır. En sık görülen nörofibromatozis tip-1'in görülme oranı 1/4000 dir. Önemli klinik özellikleri; cafe-au-lait denilen karakteristik pigmente deri lezyonu, Lisch nodülleri denilen pigmente iris hamartomaları ve deri nörofibromalarıdır. Tip-1 Nörofibromatozisli hastalarda hiçbir nörolojik şikayet ve bulgu olmaksızın görüntüleme yöntemleriyle beyin anomalileri tespit edilebilir.

Olgularımızda nörolojik şikayet yada muayene bulgusu olmadığı halde, 1, 2 ve 4. olguların kranial manyetik rezonanslarında hamartomalar tespit edildi. Bu çalışmada, Tip-1 Nörofibromatozis düşünülen hastalarda herhangi bir nörolojik defisit olmadan da kranial tutulum olabileceği düşünülerek erken kranial manyetik rezonans çekilmesinin takip ve tedavi açısından önemli olduğu görüşünderiz.

Anahtar Kelimeler: Nörofibromatozis Tip 1, Çocuk, Manyetik Rezonans, Beyin Anomalisi

The Evaluation of four Cases with Neurofibromatosis

SUMMARY

Neurofibromatosis is neurocutaneous, and the most common autosomal dominant disorder, occurring in approximately 1 per 4000 people. There are two distinct forms of Neurofibromatosis: type I and type II. Cafe'-au-lait hyperpigmented macules, iris Lisch nodules and neurofibromas are characteristic of Neurofibromatosis -1. Abnormality of brain in the patients can be established with manyetic resonans imaging, without neurological symptoms .

Although there were not neurological symptoms and physical findings hamartomas were established with MRI in our case 1,2,4. We are of the opinion that in neurologically asymptomatic children with Neurofibromatosis -1 abnormality of brain can be determined by manyetic resonans imaging which is the important for diagnosis and treatment.

Key Words: Neurofibromatosis type I, Child, Manyetic Resonans Imaging, Abnormality of Brain

GİRİŞ

Tip-1 ve Tip-2 diye iki formu olan nörofibromatozis otozomal dominant geçiş gösteren genetik bir hastalıktır. Cafe-au-lait lekeleri, Lisch nodülleri ve deri nörofibromaları önemli klinik özellikleridir. Cafe-au lait lekeleri ve Lisch nodülleri erken yaşta görülmeyebilir. Nörofibromalar çocuklukta veya adölesan yaşta ortaya çıkabilir. Bunlar diffüz yada yalın olabilir ve her zaman deriyi tutmasına karşın iç organları, omurilik yada kan damarlarını tutarak nörolojik veya vasküler bozukluklara neden olabilir. Diğer belirtiler

arasında optik glioma, feokromasitoma, iskelet displazileri, renovasküler hipertansiyon ve makrosefalidir.

Nörofibromatozis Tip-1(NF-1) olgularda hidrosefali olmadan makrosefali (1,2), bunun yanı sıra herhangi nörolojik bir defisit olmadan da kranial tutulum olabileceği belirtilmiştir (3). Nörolojik defisit olmadan da kranial tutulum olabileceğini vurgulamak için burada NF-1 tanısı alan dört olgu sunulmuştur. Olguların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

*Dicle Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. A.D.

** SSK Hastanesi Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği



Tablo I. Nörofibromatozis Tip –1 olgulardaki klinik ve laboratuvar bulgular.

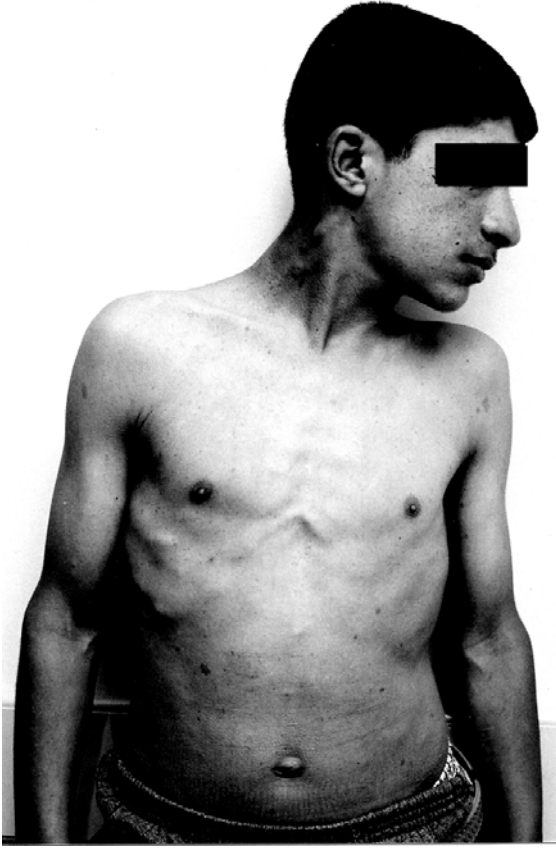
	Olgu -1	Olgu -2	Olgu -3	Olgu -4
Yaş	14y	10y	8aylık	7y
Cinsiyet	E	E	E	K
Şikayeti	Ciltte kahverengi lekeler ve şişlikler	Ciltte artan kahverengi lekeler	Ciltte kahverengi lekeler ve büyüyen şişlikler	Ciltte kahverengi lekeler, sol ayak bileğinde şişlikler ve sol ayakta ağrı
Kan basıncı	110/80mmHg	90/65mmHg	75/58mmHg	90/60mmHg
Nörolojik muayene	Doğal	Doğal	Doğal	Doğal
Cafe-au-lait lekeleri	+	+	+	+
Nörofibroma (Deride)	+	-	+	+
Lisch nodülü (Göz)	+	-	-	-
Aksiller çillenme	+	+	-	-
Aile anamnezi	-	Baba nörofibromatozisli	-	Baba nörofibromatozisli ex, iki abi nörofibromatozisli
Psodoartrozis	-	-	-	+
MR (Kranial Manyetik Rezonans)	Solda belirgin olmak üzere bilateral talamusalarda T2A görüntülerde hiperintens sinyal değişikliği gösteren nispeten düzgün kontürlü yuvarlak en büyüğü solda 19mm'ye ulaşan lezyon alanları saptanmış olup IV gadodiamid enjeksiyonu sonrası bu bölgelerde anlamlı patolojik opaklaşmalar izlendi	Sağda mezensefalonda nukleus ruber lokalizasyonunda 6 mm çaplı nodüler görünüm ve sağda belirgin bilateral kapsula interna anterior krusunda ve pons anteriorunda T1w sekansa milimetrik boyutlu hiperintensiteler, öncelikle hamatomatöz lezyonlar olarak değerlendirilen yapılar mevcut.	Normal	Globus pallidusta 8mm çapında 4. ventrikül çevresinde ve beyin sapında en büyüğü 10mm çapında çok sayıda T2A (hamartom) görüntülerde hiperintens alanlar izlendi,
Batın USG	Doğal	Doğal	Doğal	Doğal
Biopsi (subkutan nodül)	+	-	+	+

OLGU 1

Ondört yaşında erkek çocuk vücudunda kahverengi lekeler ve şişliklerin olması şikayetiyle getirildi. Öyküsünden; 1 yıldan beri vücudunda kahverengi lekeler çıkmaya başlamış, 6 aydan beri de göğüs yan tarafında, boyunda şişlikler olduğu; soy geçmişinden bir yıl önce annesinin kan kanserinden öldüğü, yakın akrabalarında benzer hastalığın olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı

40kg (10 p), boy 148cm (3-10 p), BÇ: 56cm (>97p) , kan basıncı 110/80mmHg, vücudun muhtelif bölgelerinde yaygın 3x1, 2x1, 1x1cm ve daha küçük çaplarda cafe-au-lait lekeleri, sağ ön servikal bölgede, sağ yarı göğüste 0,5x0,5cm, 1x1cm ve daha küçük çaplarda yaygın derialtı nodülleri ve aksiller bölgede çillenme mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri doğal olarak değerlendirildi (Resim 1).





Resim 1. Olgu 1 sağ ve ön servikal sağ thoraksta nörofibromaları ve cafe-au-lait lekeleri

Laboratuar bulguları; biyokimya, hemogram, periferik yayması ve tam idrar tetkikleri ve batin USG'si normal olarak değerlendirildi. Göz bilateral ön segment muayenesinde iriste Lisch nodülleri tespit edildi. Manyetik rezonans'da (MRI), solda belirgin olmak üzere bilateral talamusalarda T2 A görüntülerde hiperintens sinyal değişikliği gösteren nispeten düzgün kontürlü yuvarlak en büyüğü solda 19 mm'ye ulaşan lezyon alanları (hamartoma) saptanmış olup IV gadodiamid enjeksiyonu sonrası bu bölgelerde anlamlı patolojik opaklaşmalar izlendi. Hastaya sağ göğüs bölgesinde yapılan subkutan nodül biyopsisinde, histopatolojik olarak nörofibromatozis ile uyumlu yapı izlendi.

OLGU 2

On yaşında erkek çocuk vücudunda kahverengi lekelerin artması şikayetiyle getirildi. Öyküsünde, doğuştan beri vücudunda olan kahverengi lekeler son zamanlarda daha

da artmış. Özgeçmişinden, 1 yıl önce apandektomi ameliyatı olduğu, soy geçmişinden, babasının nörofibromatozis hastası olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde; VA: 26kg (10-25 p), Boy: 120cm (3p>), BÇ: 55cm (>97p), kan basıncı 90/65mmHg, vücudunun çeşitli yerlerinde 1x1, 2x2, 1x2 ve 0,5x0,5 cm çaplarında yaygın cafe-au-lait lekeleri ve aksiller çillenme mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri doğal olarak değerlendirildi (Resim 2).



Resim 2. Olgu 2 ciltte yaygın cafe-au-lait lekeleri

Laboratuvar bulguları; Biyokimya, hemogram, periferik yayması ve tam idrar tetkikleri normal. Göz muayenesi ve batin USG normal olarak değerlendirildi. Kranial MRI'da sağda mezensefalonda nukleus ruber lokalizasyonunda 6 mm çaplı nodüler görünüm ve sağda belirgin bilateral kapsula interna anterior krusunda ve pons anteriorunda T1 W sekansta milimetrik boyutlu hiperintensiteler, öncelikle hamartomatöz lezyonlar olarak değerlendirilen yapılar mevcuttu.

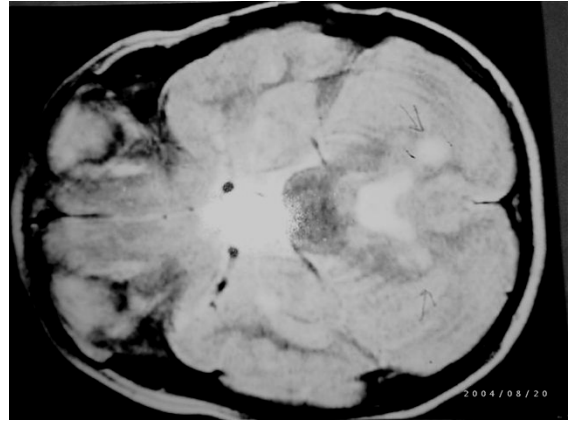
OLGU 3

Sekiz aylık erkek çocuk karın ön duvarını tamamen kaplayan kahverengi leke ve üzerinde birçok birleşme özelliği gösteren kitle olması nedeniyle getirildi. Öyküsünden, doğuştan beri vücudunda lekelerin ve üzerinde kitlelerin olduğu, soygeçmişinden anne - babanın amca çocukları olduğu, ailede benzer hastalığın olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde, VA; 7.5kg (3-10 p), Boy; 66cm (3-10 p), BÇ; 46cm (50p), kan basıncı 72/58mmHg, vücudun karın ön duvarının tamamını kaplayan, yanlarda lomber bölgeye kadar uzanan hiperpigmente lezyonu, bu alanda birleşme eğilimi gösteren kıvamı yumuşak 1x1cm, 1x2cm çaplarında kitleler, her iki bacakta yaygın cafe-au-lait lekeleri mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri normal değerlendirildi. Laboratuvar bulguları; Tam kan, biyokimya tam idrar, batin USG, kranial MRI incelemeleri normal idi. Hastaya karın duvarında subkutan nodül biopsisi yapıldı, histopatolojik olarak nörofibromatozisle uyumlu idi.

OLGU 4

Yedi yaşında kız çocuk, sol ayak bileğinde şişme ve ağrı şikayetiyle getirildi. Öyküsünden, 1 yıldan beri ayağında şişme ve ağrı başlamış, doğuştan beri vücudunda kahverengi lekelerin olduğu, soygeçmişinden babasının nörofibromatozis hastalığından öldüğü, iki abisinde de aynı hastalığın olduğu, anne-babanın akraba olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde, VA; 19kg (3p); Boy; 108cm (10-25p), BÇ; 54cm (>97p), kan basıncı 90/60mmHg her iki aksiller bölgede, epigastrium ve inguinal bölgede 3x2, 1x2, 1x1cm ve daha küçük çaplarda cafe-au lait lekeleri mevcuttu. Sol crurisde aşil tendonu

trasesinde 1x2, 1x1cm çaplarında yarı yumuşak kıvamda, mobil kitleler palpe edildi. Sol ayak bileği şiş ve dışa doğru deviyeydi. Laboratuvar bulguları; biyokimya, tam kan, tam idrar, periferik yayma ve göz muayenesi normal olarak değerlendirildi. Sol cruris USG'sinde 15 mm çapında hipoeoik solid kitle izlendi. Kranial MRI; globus pallidusta 8 mm çapında 4. ventrikül çevresinde ve beyin sapında en büyüğü 10 mm çapında çok sayıda T2A görüntülerde hiperintens alanlar (hamartom) izlendi (Resim 3). Sol crurisdeki kitlelerden yapılan biopsi nörofibromatozisle uyumluydu.



Resim 3. Olgu 4 Kranial MRI, Globus pallidusta 8mm çapında 4. ventrikül çevresinde ve beyin sapında en büyüğü 10mm çapında çok sayıda T2A görüntülerde hiperintens (hamartom) alanlar

TARTIŞMA

NF tip 1'de en erken görülen belirti derideki cafe-au-lait lekeleridir. Bunlar hemen doğumdan sonra görülebileceği gibi daha sonra da gelişebilirler. Hastaların hemen tamamında bulunur, zaman geçtikçe sayı ve büyüklükleri artar. Bunun yanı sıra koltuk altında ve kasıklarda çok sayıda çillenme veya hayvan postu nevusu "Trierfell-naevus" denilen pigmente nevuslar oluşabilir. Olgularımızdan 3'ünde doğuştan, birinde ise daha sonra cafe-au-lait lekeleri gelişmişti. İki vakada aksiller çillenme vardı.

Nörofibromalar çocuklukta veya adölesan yaşta ortaya çıkabilir. Bunlar diffüz yada yalın olabilir ve her zaman deriyi tutmasına karşın iç organları, omurilik yada kan damarlarını

tutarak nörolojik veya vasküler bozukluklara neden olabilir. İriste Lisch nodülleri denilen hamartomlar erken yaşta görülmeyebilir, ancak 12 yaşından sonra hastaların hepsinde bulunur. Yalnızca 14 yaşındaki vakamızda Lisch nodülü tespit edildi. Saptanan diğer belirtiler arasında optik glioma, feokromasitoma, iskelet displazileri, renovasküler hipertansiyon ve makrosefalidir. Hastalığın tanısı klinik bulgulara dayanır, Tablo-II'de görülen kriterlerden en az ikisinin bulunması tanıyı koydurur.

Tablo II. Nörofibromatozis Tip 1 Tanı Kriterleri.(11)

Puberteden önce 5mm'den, sonra 15mm'den büyük 6 veya daha fazla cafe-au-lait leke
İki veya daha fazla nörofibrom veya bir plexiform nörofibrom
Aksiller veya inguinal çillenme
Optik gliom
İki veya daha fazla iris hamartomu
Tipik kemik lezyonları
Birinci derece yakında NF1 bulunması

Kranial MRI'da T2 ağırlıklı görüntülerde optik traktus ve radiatada hiperintensite, bazal gangliyonlar, serebellum ve beyin sapında sınırları belirgin hiperintens lezyonlar görülür. Hamartom denilen bu lezyonların çoğu puberte dönemine kadar kendiliğinden kaybolur, nadiren hidrosefaliye neden olurlar. Spesifik bir tedavisi yoktur, ancak çıkabilecek komplikasyonların yakın takibi ve tedavi için erken tanı önemlidir, bunun yanı sıra DNA analizleri yapılarak prenatal tanı konulabilir. (4,5).

Birçok çalışmada NF-1 hastalarda hidrosefali olmadan, makrosefali oranının yüksek olduğu ve makrosefalinin, beynin anormal gelişiminin bir belirtisi olabileceği belirtilmiştir (1-3). R.Grant Steen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada NF-1 hastaların hiç birinde nörolojik belirti olmadığı halde, hepsinde MRI sonuçlarına göre beyin anormallilikleri, ayrıca bu hastaların baş çevresi ve beyin dokusunun, normal kontrol grubundan anlamlı olarak daha büyük olduğunu tespit etmişlerdir (3). Yapılan başka çalışmalarda yine NF-1 çocuk hastaların yaklaşık %50'sinde makrosefali olduğu

belirtilmiştir (2,6,7). Olgularımızın üçünde makrosefali mevcuttu ve üçünde de beyin anormallilikleri olduğu halde, hiçbirinde nörolojik belirti ve hidrosefali tespit edilmedi. Yapılmış başka çalışmalarda, MRI sonuçlarına göre intrakranial anormallikler % 43-77 oranında olduğu belirtilmiştir (6,8-10).

Hiçbirinde nörolojik şikayeti yada muayene bulgusu olmadığı halde, 1,2 ve 4. olguların kranial MRI'da hamartomalar tespit edildi. Bu çalışmada, NF-1 düşünülen hastalarda kranial tutulum olabileceği düşünülerek erken kranial MRI çekilmesinin takip ve tedavi açısından önemli olduğunu vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Basu TN, Gutmann DH, Fletcher JA, et al. Aberrant regulation of ras proteins in malignant tumour cells from type 1 neurofibromatosis patients. *Nature* 1992; 356:713-715
2. Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1, 728 patients. *Am J Med Genet* 1997; 70:138-143.
3. Steen RG, Taylor JS, Langston JW, et al. Prospective evaluation of the brain in asymptomatic children with neurofibromatosis type 1: Relationship of macrocephaly to T1 relaxation changes and structural brain abnormalities. *American Journal of Neuroradiology* 2001;22:810-817.
4. Özcan H, Kandı B, Doğan G, et al. Nörofibromatozis. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 4:273-276.
5. Oğuzhan S, Cinbiş M, Ayter Ş, et al. Moleküler analysis of neurofibromatosis type 1 in Turkish families using polymorphic markers. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2003;3:192-197.
6. Van Es S, North KN, McHugh K, Silva MD. MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study. *Pediatr Radiol* 1996;26:478-487.
7. Cnossen MH, Moons KG, Garssen MP, et al. Minor disease features in neurofibromatosis type 1 (NF1) and their possible value in diagnosis of NF1 in children <or =6 years and clinically suspected of having NF1. *J Med Genet* 1998;35:624-627.



8. Aoki SA, Barkovich AJ, Nishimura K, et al. Neurofibromatosis types 1 and 2: cranial MR findings, *Radiology* 1989;172:527-34.

9. Mirowitz SA, Sartor K, Gado. High-intensity basal ganglia lesions on T1-weighted MR images in neurofibromatosis. *Am J Neuroradiol* 1989;10:1159-63.

10. Itoh T, Magnaldi S, White RM, et al. Neurofibromatosis type 1. the evolution of deep gray and white matter abnormalities. *Am J Neuroradiol* 1994;15:1513-9.

11. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri*. 3.baskı İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2002: 1369-1371.

