



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK
SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**NÖROFİBROMATOZİS TİP1'Lİ HASTALARIN
KLİNİK, RADYOLOJİK VE GENETİK
ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Şule ÇALIŞKAN KAMIŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ADANA-2020



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK
SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**NÖROFİBROMATOZİS TİP1’Lİ HASTALARIN
KLİNİK, RADYOLOJİK VE GENETİK
ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Şule ÇALIŞKAN KAMIŞ

DOÇ. DR. GANIYE BEĞÜL KÜPELİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ADANA-2020

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan, pediatrist olmam için beni yönlendiren klinik şefimiz Sayın Prof. Dr. Ümit ÇELİK'e teşekkür ederim.

Eğitimime büyük katkısı olduğunu düşündüğüm ve tez aşamam süresince de sabrını ve desteğini esirgemeyen değerli hocam tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ganiye Begül KÜPELİ'ye teşekkür ederim.

Eğitimimde büyük emeği geçen Sayın Doç. Dr. Orkun TOLUNAY ve Sayın Uzman Dr. Can CELİLOĞLU'na teşekkür ederim. Eğitimime emeği geçen Sayın Uzman Dr. Mustafa Kurthan MERT'e, Sayın Doç. Dr. Selvi GÜLAŞI'ya, Sayın Dr. Öğrt. Üyesi Defne Ay Tuncel'e teşekkür ederim. Tezimin istatistiksel analizinde yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Ganiye Begül KÜPELİ'ye teşekkür ederim. Tezimin genetik analizinde yardımlarından dolayı Sayın Dr. Özge Özalp ve Sayın Dr. Bilge SARIKEPE'ye teşekkür ederim. Tez yazımı aşamasında desteklerini esirgemeyen çocuk nöroloji uzmanımız Sayın Dr. Leman Orgun'a teşekkür ederim.

Tez yazımı aşamasında desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarım Dr. Duygu PEHLİVAN, Dr. Hülya Karayel EROĞLU, Dr. Erdi Ç. DAĞDELEN, Dr. Begüm DÖNMEZ, Dr. Z. Deniz TUTUN 'e teşekkür ederim. Tez yazımı aşamasında desteklerini esirgemeyen sekreterlerimiz Ali POYRAZ'a ve Mehmet Silin'e teşekkür ederim.

Her türlü zorlukla mücadele etmeyi öğreten ve hayatta iken her daim yanımda olan, güven ve gurur kaynağım sevgili babam Mehmet ÇALIŞKAN'a, her zaman fedakâr olan beni her halimle seven annem Züleyha ÇALIŞKAN'a, her zaman yanımda olan sevgili kardeşlerim Necip ÇALIŞKAN ve Ayşe SEZER'e, çok teşekkür ederim.

Hayatımı paylaştığım, desteğini her konuda gördüğüm, tezimde de büyük emeği olan eşim Burak KAMIŞ'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince pediatrist olmam için her zaman beni destekleyen her anımda beni yalnız bırakmayan, özellikle çok yakın dostlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. NÖROFİBROMATOZİS HASTALIĞI TANIMI VE TARİHÇESİ.....	2
2.2. NÖROFİBROMATOZİS TİP1 HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	2
2.3. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ TANI KRİTERLERİ.....	2
2.4. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ AYIRICI TANISI	4
2.5. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ GENETİĞİ.....	5
2.6. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ PATOGENEZİ.....	5
2.7. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ GENOTİP-FENOTİP İLİŞKİSİ.....	7
2.8. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ KLİNİK BULGULARI ...	8
2.8.1. Café-au-lait lekeleri.....	8
2.8.2. Çillenme	8
2.8.3. Nörofibrom.....	9
2.8.4. Optik Yolak Gliomları	10
2.8.5. Lisch Nodülleri.....	10
2.8.6. Diğer Göz Bulguları	11
2.8.7. İskelet Displazileri.....	11
2.8.8. Pleksiform Nörofibromlar	12
2.9. NÖROFİBROMATOZİS İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR	13
2.9.1. Nörofibromatozis Tip 1 ile İlişkili Tümörler	13
2.9.1.a. Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri	14
2.9.2. Nörofibromatozis Tip 1 ve Bilişsel ve Davranışsal Problemler.....	14

2.9.3. Nörofibromatozis Tip 1 ve Hipertansiyon	15
2.9.4. Nörofibromatozis Tip 1 ve Konvülsiyon	15
2.10. NÖROFİBROMATOZİS TİP1 HASTALIĞI RADYOLOJİK BULGULARI.....	15
2.11. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ YÖNETİMİ.....	16
2.11.1. Nörofibromatozis Tip 1’de Prenatal ve Preimplantasyon genetik danışmanlık	16
2.11.2. Takip	16
2.11.3 Tedavi.....	18
3. MATERYAL-METOT	19
3.1. MATERYAL.....	19
3.2. METOD.....	19
3.2.1. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi	19
3.2.2. Genetik Analiz.....	22
3.2.3. İstatistiksel Değerlendirme	22
4. BULGULAR	23
4.1. GENETİK ANALİZ SONUÇLARI.....	26
4.2. YAŞ GRUPLARINA GÖRE KLİNİK BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI	29
4.4. GENETİK ÖZELLİKLERE GÖRE KLİNİK BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI	30
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ	42
7. KAYNAKLAR	46
8. ÖZ GEÇMİŞ	54

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no</u>	<u>Sayfa no</u>
Tablo 1. Nörofibromatozis Tip 1 Tanı Hastalığının Kriterleri (8)	3
Tablo 2. Sistemlere Göre Klinik Belirtiler (8).....	3
Tablo 3. Nörofibromatozis Tip Hastalığında Sık Görülen Tümörler (46)	14
Tablo 4. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı .	23
Tablo 5. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Ağırlık Persentil Dağılımı	24
Tablo 6. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Boy Persentil Dağılımı	24
Tablo 7. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların BKİ Persentil Dağılımı.....	25
Tablo 8. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastalarda Görülen Radyolojik anormallikler.....	26
Tablo 9. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Varyantlarının Patojenite Dağılımı	27
Tablo 10. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Mutasyon Saptanan Bölgeleri	27
Tablo 11. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Mutasyon Saptanan Varyantları.....	28
Tablo 12. Yaş gruplarına göre pleksiform nörofibrom sıklığının karşılaştırılması...	29
Tablo 13. Yaş gruplarına göre Lisch nodülü sıklığının karşılaştırılması	29
Tablo 14. FASI saptanan ve saptanmayan hastaların öğrenme güçlüğü açısından karşılaştırılması.....	30
Tablo 15. Genetik mutasyon saptanan ve saptanmayan hastaların inguinal çillenme açısından karşılaştırılması	31
Tablo 16. Genetik mutasyonu olan ve olmayan grupta malign tümör sıklığının karşılaştırılması.....	31
Tablo 17. Tanımlayıcı klinik bulguların çeşitli çalışmalarla karşılaştırılması	37

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil no</u>	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1. Café-au-lait lekesi (22)	8
Şekil 2. Aksiller çilllenme (24).....	9
Şekil 3. Nörofibrom (22)	9
Şekil 4. Lisch Nodülü (31).....	11
Şekil 5. Pleksiform Nörofibrom (22).....	13



KISALTMALAR LİSTESİ

NF:	Nörofibromatozis
NF-1:	Nörofibromatozis Tip 1
NF-2:	Nörofibromatozis Tip 2
Nf1:	Nörofibromatozis Tip 1 geni
SSS:	Santral Sinir Sistemi
GHRH:	Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
USG:	Ultrasonografi
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CALL:	Café-au-lait lekeleri
NIH:	National Institute of Health (Ulusal Sağlık Enstitüsü)
OYG:	Optik Yol Gliomu
CREB:	cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein
PN:	Pleksiform nörofibrom
MPNST:	Malign periferik sinir kılıfı tümörleri
VEP:	Görsel uyarılmış potansiyeller
SIOP:	Uluslararası Pediatri Derneği
MAPK:	Mitojen aktifleştirilmiş protein kinaz
cAMP:	Siklik adenosin monofosfat
GBM:	Glioblastoma
MLPA:	Multipleks Ligasyona bağlı Prob Amplifikasyon
OPPN:	Orbital/Periorbital Pleksiform Nörofibrom
GBM:	Glioblastoma Multiforme
GAP:	GTPaz-aktive edici proteinler
RT:	Radyoterapi
KT:	Kemoterapi
DC:	Dodge sınıflandırması
FA SI:	MR görüntülemelerde fokal alanlarda sinyal yoğunluğu

ACMG:	The American College of Medical Genetics and Genomics
RMS:	Rabdomiyosarkom
GİST:	Gastrointestinal stromal tümörler
JMML:	Juvenil myeloonositik lösemi
ALL:	Akut Lenfobalstik Lösemi
NHL:	Non Hodgkin Lenfoma



ÖZET

Nörofibromatozis Tip 1’li hastaların klinik, radyolojik ve genetik özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada, Nörofibromatozis tip 1 (NF-1) tanısıyla takip edilen çocukların klinik, radyolojik ve genetik özelliklerinin retrospektif değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak tasarlanan bu çalışmaya Eylül 2012- Eylül 2019 arasında Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde NIH 1988 kriterlerine göre NF-1 tanı kriterlerine göre NF-1 tanısı konulan 0-18 yaş aralığındaki, daha önceden NF-1 mutasyon analizi yapılmış olan 50 hasta dahil edilmiştir. Hasta verileri hasta dosyaları ve hastane bilgi sistemi üzerinden toplanmıştır.

Bulgular: Toplam 50 hasta çalışmaya alındı. Erkek / kız oranı 0,92 idi. Tanı anındaki ortalama yaş 5,6 yıl (tanı yaş aralığı: 1-18 yıl) ve en sık yaş grubu 0-10 yıl idi. Ortalama takip süresi $32,78 \pm 26,46$ aydı. En sık görülen bulgu hastaların tamamında saptanan Café-au-lait lekeleriydi. Hastaların %60’ında aile öyküsü, %14’ünde anne baba arasında akrabalık saptandı. Hastaların %12’sinde nörofibrom, %36’sında Lisch nodülü vardı. Aksiller çillenme %82, inguinal çillenme ise %78 oranında saptandı. Hastaların %22’sinde malign tümör, %12’sinde optik gliom, %6’sında pleksiform nörofibrom olduğu bulundu. Hastaların %42’sinde kranial MRG’de anormallik, görüldü. Kranial MRG’de %56 oranında fokal alanlarda sinyal yoğunluk artışı (FASI) saptandı. Hastaların %12’sinde skolyoz mevcuttu. Hastaların %4’ünde hipertansiyon vardı. Hastaların %8’inin radyoterapi, %10’unun kemoterapi almış olduğu görüldü. Hastaların %6’sında boy kısalığı saptandı. Hastaların %4’ünde orta derecede malnutrisyon, %30’unda hafif derecede malnutrisyon olduğu bulundu. Hastaların %14’ünde davranış sorunu, %32’sinde öğrenme güçlüğü, %36’sında matematik dersinde zorlanma saptandı. Nf-1 geninde mutasyon oranı %70 olarak bulundu. Genetik mutasyonu olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında malign tümör sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. NF-1’li hastalarda matematik öğrenme güçlüğü 10 yaş üstü grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek

bulundu ($p=0,007$). Kranial MRG’de FASI olan olgularda, olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda öğrenme güçlüğü saptandı ($p=0,016$).

Sonuç: Bu çalışmada, NF-1’de mutasyon tipi ile klinik ve radyolojik özelliklerin ilişkisi değerlendirilmiştir. Nf1 geninde mutasyon saptanan hastalarla saptanmayan hastalar arasında klinik ve radyolojik bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken kranial MRG’de FASI saptanan hastalarda yüksek oranda öğrenme güçlüğü olduğu bulunmuştur. NF-1 tanısı olan hastalarda klinik fenotipi belirleyen faktörlerin ortaya çıkarılabilmesi için geniş ölçekli çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Nörofibromatozis Tip 1, Nf1 mutasyon tipleri, genotip-fenotip ilişkisi

ABSTRACT

Retrospective evaluation of clinical, radiological and genetic features of patients with Neurofibromatosis Type 1

Objective: In this study, it was aimed to evaluate the clinical, radiological and genetic features of children who were followed up with the diagnosis of Neurofibromatosis type 1 (NF-1).

Material and Method: Patients who were 0-18 years diagnosed with NF according to National Institute of Health 1988 criteria and Nf-1 gene mutation analysis between September 2012 and September 2019 in Adana City Education and Research Hospital, Child Health and Diseases Clinic were included in the study. Patient data were collected through patient files and hospital information system.

Results: A total of 50 patients were included in the study. The male / female ratio was 0.92. The median age at the time of diagnosis was 5.6 years (diagnostic age range: 1-18 years), and the most common age group was 0-10 years. The mean follow-up time was 32.78 ± 26.46 months. The most common finding was café-au-lait spots in all patients. Family history was found in 60% of the patients and kinship in 14%. Neurofibroma was detected in 12% of the patients and Lisch nodule in 36% of the patients. Axillary freckling ratio was 82% and inguinal freckling ratio was 78%. Tumors were found in 22% of the patients, optic glioma in 12%, and plexiform neurofibroma in 6%. An abnormality was found in cranial MRI in 42% of patients. Focal areas of signal intensity (FASI) was found in 56%. Scoliosis was detected in 12% of the patients. Hypertension was detected in 4% of the patients. Radiotherapy history was found in 8% of the patients and chemotherapy history in 10%. Short stature was detected in 6% of the patients. Moderate malnutrition in 4% of patients and mild malnutrition in 30% of patients. 14% of the patients had behavioral problems, 32% had learning difficulties and 36% had difficulty in mathematics. Genetic abnormality frequency was 70%. There was no statistically significant difference in terms of malignant tumor frequency between patients with mutation and without mutation. In patients with FASI in cranial MRI, significantly higher learning disability was found than those without FASI ($p = 0.016$).

Conclusion: In this study, the relationship between mutation type and clinical and radiological features in NF-1 was evaluated. While there was no statistically significant difference in clinical and radiological findings between patients with or without mutation, it was found that there was significantly higher learning disability in patients with FASI in cranial MRI. Large-scale studies are needed to reveal the factors that determine the clinical phenotype in patients with NF-1 diagnosis.

Keywords: Neurofibromatosis Type 1, Nf1 mutation types, genotype-phenotype relationship



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nörofibromatozis otozomal dominant kalıtılan, deride değişikliğe ve kemik deformitelerine neden olan bir hastalıktır. En sık görülen tipi Nörofibromatozis tip 1 (NF-1)'dir. NF-1 insidansı 1/3000'dir. 17. kromozomun 17q11.2 bölgesindeki Nörofibromatozis tip 1 geni (Nf1) nörofibromin proteinini kodlar ve nörofibromin onkogen ras'ın bir inhibitörü olarak görev yapmaktadır (1). 1990 yılında izole edilen Nörofibromatozis tip 1 (Nf1) geni, 350kb genomik DNA'yı kapsayan büyük bir gendir. Tümör supresyonunda rol oynayan, 2818 aminoasit içeren bir proteini kodlar. Genin etkisizleştirilmesi (mutasyon veya alel kaybı yoluyla), fonksiyon kaybına ve daha sonra hastalıkta görülen birçok farklı tümör tipinin gelişmesine yol açar (2). Nörofibromatozis tip 1 ilk defa 1882'de Friedrich Daniel von Recklinghausen tarafından tanımlanmıştır (3). Nörofibromatozis tip 1 vakalarının %50'si kalıtsaldır, geri kalanlar de novo Nf1 mutasyonundan kaynaklanmaktadır. NF-1'li bireylerin yaşam süresi genelde kısadır. Genel popülasyona kıyasla genç bireylerde (<40 yaş) ölümler fazla görülmekte olup, erken ölümün en sık nedeni malign neoplazmlardır (4). Nörofibromatozis tip 1 multisistemik bir hastalıktır ve NF-1 hastaları kanser, fraktürler, konuşma bozuklukları, kardiyovasküler anormallikler, konjenital anomaliler ve öğrenme güçlüğü açısından yüksek risk taşır (5).

Bu tez çalışmasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde izlenmekte olan NF-1 hastalarının klinik, radyolojik ve genetik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NÖROFİBROMATOZİS HASTALIĞI TANIMI VE TARİHÇESİ

NF-1 Alman oftalmolog Van der Hoeve tarafından “phakomatoses” adı altında sınıflanan üç hastalıktan biridir. Van der Hoeve, başlangıçta 1920 yılında, tüberosklerozdaki oküler bulguları tanımlamıştır. Daha sonra NF-1, tüberoskleroz kompleksi ve von Hippel-Lindau hastalığının, ortak yönünün yamalı oftalmolojik lezyonlar olduğunu kabul etmiştir. Fakomatosis terimi ‘mother-spot’ın Yunancasıdır (6). Van der Hoeve, 1932 yılındaki makalesinde “phakos” noktalarını doğuştan gelen, genellikle kalıtsal ve ailesel olan, insan vücudunda doğuştan veya sonrasında ortaya çıkan farklı şekillerde olan, boyut olarak değişebilen, dokunun herhangi bir kısmının çoğalması ile genişleyen, blastom ve hatta maligniteye kadar dönüşebilen noktalar olarak tarif etmiştir (6).

2.2. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Nörofibromatozis tip 1, otozomal dominant kalıtılan genetik bir hastalıktır. NF-1 hastalarının yaklaşık %42’sinde gendeki mutasyon de novo olarak görülmektedir (7). NF-1 insidansı dünya genelinde yaklaşık 3000’de 1’dir (1). Bu nedenle en yaygın görülen nörokutanöz bozukluktur (1). Tüm etnik köken ve cinsiyetler eşit oranda etkilenir (7).

2.3. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ TANI KRİTERLERİ

De novo mutasyon görülen NF-1 hastaları (tüm hastaların %46’sı) 1 yaşına kadar tanı kriterlerini karşılamamaktadır. NF-1’in en az 1 tanı kriterini karşılayan çocukların %97’sinin 8 yaşına kadar hastalığın tanı kriterlerini karşıladığı görülmüştür (7).

1988’de Nörofibromatozis tip 1’in tanı kriterleri Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health) (NIH) tarafından tanımlanmıştır. Tanı, Tablo 1’de listelenen kriterlerden iki veya daha fazlasının bulunmasına dayanır (8).

Tablo 1. Nörofibromatozis Tip 1 Tanı Hastalığının Kriterleri (8)

Nörofibromatozis Tip 1 Hastalığının Tanı Kriterleri
• Prepubertal dönemde çapı en geniş yerde 5 mm'den, postpubertal dönemde 15 mm'den büyük 6 veya daha fazla café-au-lait lekesi • 2 veya daha fazla nörofibrom veya 1 pleksiform nörofibrom • Aksiller veya inguinal çillenme • Optik gliom • 2 veya daha fazla Lisch nodülü • Karakteristik iskelet displazileri • Hastalığa sahip bir 1. dereceden akraba
*Tanı için en az 2 kriter karşılanmalıdır.

NF-1 hastalığının sistemlere göre kategorize edilmiş klinik belirtileri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Sistemlere Göre Klinik Belirtiler (8)

Sistemlere Göre Klinik Belirtiler
Dermatolojik • <i>Café-au-lait lekeleri</i> • <i>Çillenme</i> • Dermal nörofibromlar
Oftalmik • <i>Lisch nodülleri</i> • Glokom • Pitozis • Retinal astrositik hamartomlar • Retinal kapiller hamartomlar • Retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomları
Sinir Sistemi • <i>Optik yol gliomları</i> • <i>Nörofibromlar – pleksiform, spinal</i> • Malign periferik sinir kılıf tümörleri

- Serebrovasküler hastalık
- Kognitif defisitler
- Epilepsi

Kas-İskelet Sistemi

- *İskelet displazileri*

Kardiyovasküler

- Hipertansiyon
- Renal arter stenozu
- Konjenital kalp hastalığı

Endokrin

- Feokromositoma
- Gastrointestinal endokrin tümörler
- Puberte prekoks

***Tanısal Bulgular *İtalik* yazılmıştır.**

2.4. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ AYIRICI TANISI

NF-1 klinik olarak diğer nörofibromatozis tipleriyle ve konstitusyonel mismatch onarım eksikliği sendromu, Legius sendromu, Noonan sendromu, schwannomatozis ile karışabilmektedir (7).

NF-2, NF-1 hastalığının yaklaşık 1/10'i sıklıkta görülmekte olup, NF-2 insidansı 1/30.000'dir. NF-2'li hastalarının yaklaşık %95'inde bilateral vestibüler schwannomlar görülmektedir. NF-2'nin diğer karakteristik tümörleri non-vestibüler kranial schwannomlar, spinal ve periferik sinirlerin schwannomları, meningiomlar (genellikle çoklu) ve ependimomlardır. NF-2 ile ilişkili schwannomların malign olma olasılığı düşüktür. NF-2'nin tipik oküler bulguları katarakt, retina hamartomları, epiretinal membranlar ve optik sinir menenjiyomlarıdır. NF-2'de bilişsel fonksiyonlarda bozulma beklenen bir durum değildir (9).

Schwannomatozis, en sık spinal (%74) ve periferik sinirleri (%89) etkileyen çoklu schwannomlarla karakterize bir hastalıktır. Schwannomatoziste, schwannom dışında deri bulguları beklenmez. Oküler bulgu yoktur (10).

Legius sendromu, NIH kriterlerine göre NF-1 tanı kriterlerini karşılayan hastaların %2'sinde görülür. Deri kıvrımlarında olan veya olmayan çillenme, café-au-

lait lekeleri, öğrenme güçlüğü bulguları mevcuttur. Legius sendromu nörofibromlara, Lisch nodüllerine, optik yol gliomlarına, kemik lezyonlarına neden olmaz. NF-1 ile Legius sendromunun ayırıcı tanısında klinik yetersizdir, genetik test yapılması önerilir (11).

2.5. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ GENETİĞİ

NF-1 otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. Vakaların yarısından fazlasında görülen mutasyonlar sporadiktir. Nf1 geni, nörofibromin olarak da bilinen bir proteini kodlar. Nörofibromin özellikle sinir hücrelerinde olmak üzere birçok dokuda bulunur, hücre büyümesi ve farklılaşmasında çeşitli görevleri vardır (7). Ayrıca nörofibromin, onkojen ras'ın bir inhibitörü olarak görev yapar (2). Nf1 gen mutasyonları için moleküler testler mevcuttur. Prenatal tanı için genetik testler kullanılabilir (1). Rodriguez ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmalarında NF-1 hastalarında gelişen yüksek dereceli gliomlarda ATRX kaybı ve 'Telomerlerin Alternatif Uzaması' bildirilmiştir. Yeni çalışmalar da NF-1 ile ilişkili agresif gliomlardaki ATRX mutasyonlarını belgelemişlerdir (12, 13). NF-1'li 70 hastadaki toplam 78 SSS tümörüne genetik analiz yapılmıştır. Telomerlerin alternatif uzaması, yüksek dereceli gliomların %60'ında mevcut iken, telomerlerin alternatif uzaması görülen olgular arasında %74 oranında ATRX kaybı saptanmıştır. ATRX mutasyonları ve Telomerlerin Alternatif Uzatılması, beyin tümörlerinin spesifik moleküler alt gruplarıyla ilişkili saptanmıştır (13).

2.6. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ PATOGENEZİ

NF-1 otozomal dominant kalıtım gösteren genetik bir hastalıktır. Germ hattında Nf1 mutasyonu olan tüm insanlar bu hastalığa sahiptir. Hastalığın klinik özellikleri aynı ailenin çocuklarında farklılık gösterebilir. Bazı hastalar muhtemelen fetal gelişim sırasında ortaya çıkan Nf1'de somatik bir mutasyon nedeniyle vücutlarının bir segmentiyle sınırlı olan NF-1 özelliklerini taşır. Bu durumda Nf1 mutasyonunun, mutasyona uğramış allelden nörofibromin fonksiyonunun kaybıyla sonuçlandığı düşünülmektedir. Moleküler testlerin karmaşıklığı, ilgili genin büyüklüğü (~ 60 ekson) ve patogenetik mutasyonların çeşitliliği nedeniyle NF-1'e neden olan mutasyonları tanımlamak zordur. Kandan elde edilen DNA ve mRNA

analizinin yanı sıra tüm NF-1 delesyonları için FISH (Floresan In Situ Hibridizasyon) ile çok aşamalı bir yöntem gereklidir. Bu yöntem hastalığa neden olan mutasyonların %95'inden fazlasını tanımlar, ancak segmental NF-1 olan kişilerde Nf1 mutasyonu genellikle kanda tespit edilmediğinden etkilenen dokuların çalışılması gereklidir (14).

Nörofibromin GTPaz bağımlı aktive edici bir proteini kodlar ve ras protoonkogenin negatif regülatörü olarak görev yapmaktadır. Nörofibromin, aktif GTP'ye bağlı ras'ın aktif olmayan GDP'ye bağlı formuna dönüşümünü hızlandırır, Ras'ı inaktive ederek hücre büyümesini düzenler. Ras proteini hücre farklılaşması ve büyümesinde rol oynar (12). Nf1 geninin inaktivasyonu GTP'nin inaktive olmasını önler. Bu durumda Ras'ın inaktive olamaması, MAPK ilişkili bir dizi basamağın sürekli uyarılması ve aşırı hücre bölünmesi ile sonuçlanır. Bu mekanizmanın, benign NF-1 tümörlerinin, malign periferik sinir kılıfı tümörlerinin (MPNST) ve interstisyel pulmoner fibroblastik hücrelerin hiperplazisi / metaplazisi gibi interstisyel akciğer hastalığının gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (15).

Nf1 büyük bir gendir ve bu durum gendeki mutasyon görülme riskini yükseltir (16). Nf1'de mutasyon içeren 60 ekzon saptanmıştır (17). NF-1 hastalarındaki malign dokular incelenmiş ve malignitenin bu dokulardaki Nf1'in tamamen fonksiyonel kaybına bağlı olduğu hipotezi doğrulanmıştır. Nörofibrosarkomlar ve feokromositomlar dahil olmak üzere çeşitli malignitelerde de normal Nf1 allelinin silinmesi veya değişikliği tespit edilmiştir (18). Bu nedenle, Nf1 geni tümör baskılayıcı gen olarak sınıflandırılır (16).

Nf1 geninin bialellik inaktivasyonu ile ilişkili olan kemik lezyonları ve pigmenter lezyonlar görülen NF-1 hastalarından izole edilen pluripotent kök hücreden üretilen nöronlarda nörofibromin düzeyinin %25 ila %75 arasında azaldığı gösterilmiştir. Bu nöronların incelenmesi, aralarında pozitif korelasyon gösterilen nörofibromin düzeyleri ve dopaminerjik sinyal değişikliklerinin NF-1'in davranışsal belirtilerinde rol oynayabileceğini göstermiştir (4).

Nörofibromin, beyindeki hücre içi cAMP oluşumunu artırır. cAMP ve cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein (CREB) olarak adlandırılan transkripsiyon faktörü, hipotalamus-hipofiz eksenin gelişiminin kilit düzenleyicileridir. Beyine özgü CREB kaybı, hipopituitarizm ve hayvan modellerinde büyüme geriliği ile sonuçlanır. Embriyonik farklılaşma sırasında, nörofibromin hem glial hem de nöronal progenitör

hücrelerin çoğalmasını ve olgunlaşmasını düzenler. Son zamanlarda Nf1 geni inaktif edilmiş ‘‘ fare modeli ‘‘  retilmiştir. Bu farelerde, v c ttaki  n hipofiz lobu önemli ölçüde küçülürken, arka hipofiz lobunun boyutu normal olarak gözlenmiştir.  n hipofiz hipoplazisi, hipotalamusta nörofibromin ekspresyon kaybını gösterir. Hipotalamustaki nörofibromin azalması, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), hipofiz büyüme hormonu (GH) ve karaciğer insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF1)  retiminin azalmasına yol açar. GHRH gen ekspresyonu, farenin hipotalamo-hipofizer dokusundan immünohistokimyasal metot ile analiz edilmiştir. GHRH’nin boyanmasındaki önemli düzeyde azalma hipofizin median eminensinde gösterilmiştir. Bu bölge hipofizer portal sistemin büyük bölümünü içermektedir. Kontrol grubuna kıyasla, farelerin hipotalamik hücrelerinde GHRH mRNA’sında %40-60’lık bir azalma saptanmıştır. Farelerden gelen hipotalamik homojenatlar, kontrollerine kıyasla cAMP seviyelerinde %50 azalma göstermiştir (19).

2.7. N ROF BROMATOZ S T P 1 HASTALIĞININ GENOT P-FENOT P İL şK S 

Nf1 geninde 2800’den fazla farklı patojenik varyant tanımlanmış olup NF-1 hastalığı bu patojenik varyantların sadece birkaçında saptanmaktadır. Bu durumda NF-1 hastalarında bazı genotip-fenotip korelasyonları ortaya çıkmaktadır. Nf1 gen mikrodelsiyonları ve belirli Nf1 kodonlarının mutasyonları görülen fenotiplerin kliniği daha a ırdır. Diğer mutasyonlar ve küçük delesi onlar ile ilişkili fenotiplerde, bilişsel bozukluk riski ve neoplazm gelişme riski daha düşük olarak belirlenmiş ve caf  -au-lait lekeleri ve  iller daha az yaygınlıkta saptanmıştır (20).

Bu genotip-fenotip korelasyonları hakkındaki bilgiler, hastalığın yönetiminde ve prognozunda fayda sağlayabilir. Genetik test günümüzde şüpheli vakalara tanı koymak için kullanılıyor olmasına rağmen, genotip-fenotip ilişkilerinin bilinmesiyle hastalığın yönetiminde sağlanacak yarar nedeniyle genetik testlere talep artışı olmaktadır (21).

2.8. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ KLİNİK BULGULARI

2.8.1. Café-au-lait Lekeleri

Hastalığın en sık bulgusu NF-1’li bireylerin% 95’inden fazlasında olan ve bebeklik döneminden itibaren ciltte fark edilen çok sayıda café-au-lait lekesidir (Şekil-1) (22). Prepubertal bireylerde 5 mm’den büyük ve postpubertal bireylerde 15 mm’den büyük altı veya daha fazla café-au-lait-lekesi olması nörofibromatozisin belirleyici özelliğidir ve hastaların neredeyse tamamında bulunur. Bu lekeler doğumdan itibaren görülmekle birlikte, özellikle yaşamın ilk birkaç yılı içinde büyüklük, sayı ve pigmentasyonları artar (23). Lekeler gövde yüzeyine dağılmış olup, gövde ve ekstremitelerde sık olarak yerleşirken, yüzde genelde bulunmazlar. Bu durum güneş ışığı maruziyetinin lezyon patogeneğinde yer almadığını göstermektedir (16).



Şekil 1. Café-au-lait lekesi (22)

2.8.2. Çillenme

Nörofibromatozis tip 1’in başka bir yaygın klinik özelliği de aksiller ve inguinal çillenmedir. Aksiller veya inguinal çiller, çapı 2-3 mm olan birden fazla hiperpigmente lezyondan oluşur (Şekil-2) (24). Çillenme, kıvrımlı deri bölgelerinde genellikle 3 ila 5 yaş arasında ortaya çıkar. Aksiller ve inguinal çillenme sıklığı 6 yaşından büyük çocuklarda %80’den fazla olarak bildirilmiştir (22). Bu pigmentasyon anormallikleri, genellikle café-au-lait lekelerinin gelişmesinden sonra ortaya çıkan ikincil tanısal özelliktir. Çiller, kadınlarda boyun ve göğüs altında da bulunabilir (23).



Şekil 2. Aksiller çilllenme (24)

2.8.3. Nörofibrom

Nörofibromlar, cilt üzerinde morumsu renge sahip olan küçük, elastik lezyonlardır (22) (Şekil-3). Nörofibromlar; Schwann hücreleri, fibroblastlar, aksonlar, mast hücreleri, endotel hücreleri ve bol miktarda hücre dışı matristen oluşan kompleks periferik sinir kılıfı tümörleridir (25). Bunlar tipik olarak ciltte görülür ancak periferik sinirler ve kan damarları boyunca ve gastrointestinal sistem de dahil olmak üzere iç organlarda da görülebilirler (1). Kutanöz nörofibromlar genellikle geç ergenlikte gelişir. Yaş ilerledikçe büyüklükleri ve sayıları artar. Bu lezyonlar ergenlik veya gebelik sırasında hormonal etki nedeniyle ortaya çıkabilir. Lezyonların tedavisinde cerrahi eksizyon uygulanacaksa, gecikmiş yara iyileşmesi veya iz kalma riskleri konusunda hastalar uyarılmalıdır (25).



Şekil 3. Nörofibrom (22)

2.8.4. Optik Yolak Gliomları (OYG)

Optik gliomlar, NF-1'de sıklıkla görülen SSS tümörlerindendir. NF-1'li hastaların yaklaşık %15'inde bulunur ve çoğunlukla düşük dereceli astrositomlardan oluşur (26). Tümör boyutundaki büyüme nedeniyle, optik sinirlere ve kiazmaya baskı yaparlar. Bu durum görme keskinliği ve görme alanlarında bozulmalara neden olur (27). Bu nedenle NF-1 tanılı 10 yaş ve altındaki tüm çocukların yıllık oftalmolojik muayenelerinin yapılması önerilir. Hipotalamusa invazyon nedeniyle endokrin bozukluklar veya gelişme geriliği görülebilir (1). Optik yolak gliomu olan hastalar genellikle asemptomatik olup, lezyonlar kranial görüntüleme sırasında tesadüfen saptanır. Çocuklarda görme kaybını tespit etmek için görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) testi kullanılmaktadır. Tutulum derecesini en iyi şekilde tanımlayan görüntüleme yöntemi, beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG)'dir. MRG'de tümör; optik sinirin tübüler, fusiform, eksantrik veya globüler genişlemesi olarak görülür. Tümör, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens ve kontrast artışı gösterir. Kiazma tutulumu, optik kiazmanın genişlemesi ile karakterizedir (28). Tedavide takip ilk seçenektir. Bununla birlikte eğer tedavi uygulanacaksa, ilk seçenek tedavi kemoterapidir. Radyoterapi, olumsuz yan etki profili nedeniyle genellikle ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Biyopsi için cerrahi kullanılabilir ancak cerrahinin tedavide kullanımı sınırlıdır. Genel olarak bu lezyonların yönetiminde, hastanın yaşına, tümörün boyutuna, oftalmolojik yollara ve çevre yapılara invazyonuna, tedavinin yan etki profiline göre tedavi şekli seçilmelidir (29).

2.8.5. Lisch Nodülleri

Lisch nodülleri, irisin 1-2 mm çapındaki melanotik hamartomlarıdır. NF-1'e özgüdürler ve bu nedenle tanısal değere sahiptirler (30). NF-1'li hastaların %74'ünden fazlasında bulunurlar. Lisch nodüllerinin prevalansı yaş ile artış göstermekte olup, 3 yaşından küçük çocuklarda sadece %5 iken, 3-4 yaş arasındaki çocuklarda %42 ve 21 yaşından büyüklerde neredeyse %100 oranlarına kadar artmaktadır (1). Lisch nodüllerinin rengi sarıdan kahverengiye kadar değişebilmektedir. İristen kubbe şeklinde yükselti şeklinde görülürler. Lisch nodülleri genellikle asemptomatiktir.

Bilinen uzun vadeli komplikasyonları yoktur (30). Ailevi olgularda sporadik vakalara göre daha sık görülürler. Nörofibromlardan daha önce meydana gelirler (31).



Şekil 4. Lisch Nodülü (31)

2.8.6. Diğer Göz Bulguları

NF-1’de sıklıkla görülen diğer oftalmolojik bozukluklar arasında orbitofasiyal nörofibrom, göz kapağı nörofibromları, göz kapağında café-au-lait lekeleri, koroidal anomaliler, koroid nevüsü, sfenoid kemiğin büyük kanadının konjenital yokluğu bulunur (32). Konjenital glokom, NF-1’de nadir görülebilen bir oftalmolojik bozukluktur (33).

2.8.7. İskelet Displazileri

NF-1 ile ilişkili ortopedik problemler en sık erken çocukluk dönemi (0-8 yaş) arasında görülmektedir. NF-1’de skolyoz, osteopeni veya osteoporoz, tibial displazi ve psödoartroz ve sfenoid kanat displazisi görülebilir (34).

Skolyoz NF-1 hastalarının %21 ila %49’unu etkiler. Genel popülasyona göre daha hızlı ilerleyebilir ve daha şiddetli seyredebilir. Bu nedenle, NF-1’li çocuklar takip süresince vertebral direkt grafi ile skolyoz için düzenli olarak değerlendirilmeli ve gerekirse ortopedistlere yönlendirilmelidir (35).

Anterolateral tibial eğilme ve tibial displazi, uzun kemik displazisi ve psödoartrozun en yaygın nedenidir ve NF-1'li hastaların yaklaşık %5'ini etkileyen konjenital lezyonlardır. Uzun kemik displazilerinin en yaygın yerleşim yeri tibiadır. Kemğin eğilmesi kırılma riskini artırır. Hem çocuklar hem de NF-1'li yetişkinlerde sıklıkla kemik mineralizasyonu azalmıştır (6). Stevenson ve arkadaşlarının çalışmasında NF1'li erişkin ve çocuk hastalarda yaşa uyumlu kontrol grubuna kıyasla kemik mineral yoğunluğunun azalmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, osteoporozun NF-1'li postmenopozal kadınlarda beklenenden daha erken ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu nedenle hastalarda osteopeni ve osteoporozun takibi için düzenli aralıklarla çift enerjili X ışını absorpsiyometri (DEXA) taraması yapılması önerilmektedir (36).

2.8.8. Pleksiform Nörofibromlar

Pleksiform nörofibrom (PN), sinir kılıfında bir sinirin uzunluğu boyunca yer alan ve birden fazla sinir fasikülü içeren hücrelerin proliferasyonundan oluşur (37). Spinal, kraniyal ve periferik sinirlerden kaynaklanır, boyun ve gövdede sık görülmekle birlikte herhangi bir yerde de ortaya çıkabilir (38). Bu nörofibromlar genellikle doğumda belirgindir, çocukluk ve ergenlik döneminde büyüme eğiliminde olurlar, yetişkinlik döneminde ise sabit kalırlar (Şekil-3) (22). Üzerinde bulunan deri bölgesi, bir café-au-lait lekesine kıyasla daha hiperpigmente olabilir (1). Hastalarda %30-%56 oranında görülürler. PN, histolojik olarak nörofibromlara benzer şekilde miksoid stroma ve hücresel bir bileşenden oluşur. Temel olarak S-100 pozitif Schwann hücrelerinden (%60-80) oluşmakla birlikte fibroblastlar, endotel hücreleri, perinöral hücreler, düz kas hücreleri, mast hücreleri, aksonlar ve perisitleri de içerirler (38). Pleksiform nörofibromun en yaygın görülen büyüme paterni benign olmasıdır. Büyüme hızlarının genellikle değişken olması nedeniyle malign transformasyon riski yüksek olup, malign transformasyon insidansı %2 ila 13 arasında bildirilmiştir (39). Malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPNST) gelişimine neden olabilirler (40).



Şekil 5. Pleksiform Nörofibrom (22)

2.9. NÖROFİBROMATOZİS İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

NF-1’li çocuklarda nörolojik komplikasyonlar görülebilir. NF-1’li hastalarda yaklaşık olarak %30-%50 oranında öğrenme güçlüğü görülmektedir (41). Mental retardasyon daha az sıklıkta (%4-8) oranında saptanır (42). Epilepsi, intrakranial tümörler, hidrosefali gibi nörolojik komplikasyonlar da nadiren görülebilmektedir (16). NF-1’li hastalar hipertansiyon için risk altındadır (1). Hastalarda aynı zamanda kısa boy ve büyüme geriliği de görülebilmektedir (18).

2.9.1. Nörofibromatozis Tip 1 ile İlişkili Tümörler

NF-1’in ilişkili olduğu malign tümörler arasında gliomlar, malign periferik sinir kılıfı tümörleri, lösemiler, feokromositomalar, rabdomiyosarkom (RMS), gastrointestinal stromal tümörler (GİST), meme kanserleri, melanomlar, Hodgkin dışı lenfomalar ve karsinomlar bulunmaktadır (43). Malign tümörler NF-1 hastalarında önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Maligniteyi tespit etmek için yakın takip gereklidir (44). NF-1’li çocuklarda akut miyeloid lösemi, miyelodisplazi ve miyeloproliferatif sendromların görülme riski de artmıştır (45). NF-1’li çocuklarda miyeloid maligniteler, özellikle de juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) geliştirme riski normal popülasyondan 500 kat daha fazladır (Tablo 3) (46). JMML, tipik olarak bebeklik veya erken çocukluk döneminde teşhis edilen nadir ve agresif bir lösemi türüdür. Klinik özellikler arasında hepatosplenomegali, lenfadenopati, solgunluk, ateş ve döküntü bulunmaktadır. JMML’li çocukların yaklaşık %15’inde NF-1 vardır (47).

Tablo 3. Nörofibromatozis Tip Hastalığında Sık Görülen Tümörler (46)

Tablo 3. Nörofibromatozis Tip 1 Hastalığında Sık Görülen Tümörler	
Kuvvetle İlişkili Tümörler	Muhtemel İlişkili Tümörler
1) Gliomlar	1) Meme kanseri
2) MPNST (Malign periferik sinir kılıfı tümörleri)	2) Melanom
3) JMML (Juvenil myelomonositik lösemi)	3) ALL (Akut Lenfoblastik Lösemi)
4) Feokromositoma	4) NHL (Non Hodgkin Lenfoma)
6) GIST (Gastrointestinal Stromal Tümör)	5) Karsinoid Tümör
7) Rabdomyosarkoma	6) Wilms Tümörü
8) Malign Triton Tümör	

2.9.1.a. Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri

MPNST'ler, NF-1 hastalarında önde gelen mortalite nedenlerinden bir tanesidir. NF-1 hastalarının %8 ila %16'sında görülür. 5 yıllık sağkalım oranı %5 ila %50'dir. Pleksiform nörofibromların sayıları ve hacimleri, subkutan nörofibrom varlığı, Nf1 gen mikrodelsyonu, ailesel MPNST öyküsü, atipik nörofibrom varlığı MPNST gelişimi ile ilişkili olarak görülmektedir. MPNST'ler çoğunlukla önceden var olan pleksiform nörofibromlardan gelişir, ancak de novo olarak da ortaya çıkabilir. Fonksiyonel MRG ve Pozitron emisyon tomografi (PET) malign transformasyonun ayırımında yüksek hassasiyete sahiptir ve biyopsi için uygun yerin belirlenmesine yardımcı olabilir (7).

2.9.2. Nörofibromatozis Tip 1 ve Bilişsel ve Davranışsal Problemler

NF-1'li çocukların %81'inden fazlasında orta-ağır şiddetli bilişsel bozukluk ve %40'ında dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu görülmektedir. Mental retardasyon (IQ<70) oranı genel popülasyondan %4 ila %8 oranında yüksektir. NF-1'li tüm çocuklar, klinik takiplerinde nörogelişimsel gelişim ve davranışsal sorunlar açısından da değerlendirilmelidir. Öğrenme güçlüğü varlığında akademik destek sağlanmalıdır. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda psikostimülan ilaç tedavisi gerekebilir (7).

2.9.3. Nörofibromatozis Tip 1 ve Hipertansiyon

NF-1 hastalarında hipertansiyon yetişkinlerde daha yaygın görülmekte olup çocukluk döneminde de gelişebilir. En sık primer (esansiyel) hipertansiyon görülür. NF-1, Moyamoya hastalığı, renal arter stenozu ve feokromositoma gibi hastalıklara sekonder hipertansiyon görülme riskini artırmaktadır. Bu yüzden NF-1 hastalarının poliklinik kontrollerinde kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Sekonder hipertansiyondan şüpheleniliyorsa MRG ve abdomen manyetik rezonans anjiyogramı gibi görüntüleme yöntemleri kullanılarak etiyolojiye yönelik araştırmalar yapılabilir (48).

2.9.4. Nörofibromatozis Tip 1 ve Konvülsiyon

Nöbetler NF-1 hastalarının yaklaşık %8'inde görülür (1). Epileptik nöbetlerin, NF-1 hastalarında çeşitli intrakranial lezyonlarla ilişkili olduğu görülmüştür. NF-1 hastalarında, nöbetler sıklıkla fokal karakterde olup, EEG'de fokal anormallikler saptanabilir. Monoterapi ile nöbet kontrolü zordur ve ilaca dirençli epilepsi oranı oldukça yüksektir (49). NF-1'de konvülsiyon ile karşılaşan klinisyen önce beyin tümörlerini değil, hidrosefali ve vaskülopatiler gibi NF-1 ile ilgili diğer senaryoları dışlamalıdır. Yapısal olmayan nöbetleri olan çocukların ailelerinde sıklıkla epilepsi öyküsü saptanmıştır (50).

2.10. NÖROFİBROMATOZİS TİP1 HASTALIĞI RADYOLOJİK BULGULARI

MR görüntüleme optik sinirlerin, kiazma, optik yollar, genikülat cisimler ve oksipital lobun değerlendirilmesi için tercih edilen görüntüleme yöntemidir (51). NF-1'in karakteristik MR bulgusu, T2 ağırlıklı görüntülerde saptanan yüksek sinyal yoğunluğuna sahip odaklardır (FASI). Bu lezyonlar T1 ağırlıklı görüntülerde izointens olup, kitle etkisi göstermezler, çevreleyen ödem yoktur ve bilgisayarlı tomografi taramasında görülmezler (42). Bu sinyal anormallikleri bazal gangliyonlar, beyin sapı ve serebellumda bulunur. Bu lezyonlar 2 ila 10 yaş arasında belirginleşir ve daha sonra ikinci on yılda görülme sıklığı azalmaktadır (52). MR spektroskopinin SSS tümörlerinin ayırt edilmesi için yararlı olduğu saptanmıştır (51).

2.11. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALIĞININ YÖNETİMİ

2.11.1. Nörofibrmatozis Tip 1’de Prenatal ve Preimplantasyon genetik danışmanlık

Çocuk sahibi olmak isteyen tüm NF-1 hastaları genetik danışmanlık almalı ve NF-1 hastalığının kalıtsal riskleri hakkında bilgilendirilmelidirler. Çocuk sahibi olmak isteyen NF-1 hastaları üreme yöntemleri hakkında bilgilendirilmelidir. İmplantasyon öncesi test yapılarak genetik mutasyonun belirlenmesi ve doğum öncesi fetusun DNA’sında genetik mutasyon analizi yapılması açısından ailelerin genetik danışmanlık alması önemlidir (53).

2.11.2. Takip

NF-1 hastalığı olan hastalar multisistemik tutulum nedeniyle genetikçiler, pediatristler, nörologlar, dermatologlar, psikiyatristler tarafından yaşam boyu izlenmelidir (54). NF-1’li çocukların 6 ayda bir yapılan kontrollerinde cilt muayenesi, oftalmolojik muayene, kan basıncı ölçümü, kranial görüntüleme, büyüme izlemi ve bilişsel gelişim değerlendirmesi yapılmalıdır (55). Ayrıca, malignite gelişimi açısından da takip edilmelidirler (56).

İlk muayenede, hastanın aile öyküsü sorgulanır. Muayene, NF-1’de tutulan sistemlere yönelik olmalıdır ve temel fiziksel ölçümleri (ağırlık, boy uzunluğu, persentil, kan basıncı) de içermelidir. Ayrıca takip süresince tam kan sayımı, biyokimya parametreleri izlenmelidir. Özellikle değerlendirilmesi gereken biyokimyasal parametreler arasında; kan şekeri, kreatinin, ürik asit, üre, karaciğer transaminazları (AST, ALT), serum amilaz, LDH, ürik asit, toplam kolesterol, LDL, HDL, sodyum, potasyum ve klorür seviyeleri bulunmalıdır (57).

Endokrinolojik muayenede, boy kısalığı ve puberte prekoks bulguları olan hastalarda tiroid hormonlarının (TSH, serbest T4) ve hipofiz hormonlarının (FSH, LH) değerlendirilmesi gerekir. Hipertansiyon, adrenal bezdeki feokromasitomanın kortizol ve katekolamin üretimine veya adrenal kitlenin vasküler basıya sebep olmasına bağlı olabilir. Bu durumda serum-idrar katekolamin düzeyi ve kortizol düzeyleri ölçülebilir, adrenal bez ve böbreklere yönelik ultrason görüntüleme yapılabilir (57).

NF-1 hastalarında malignite riskinin genel popülasyona göre 2,7 kez daha fazla olduğu bildirilmiştir (58). Malignite taramasına yönelik muayenede, abdominal

ultrason görüntüleme ve kranial MRG kullanılabilir. NF-1'de karın içinde nörofibromlar, karaciğerde hepatosellüler karsinom, böbrekte Wilms tümörü, adrenal bezde feokromositoma gibi tümörlerin görülme riski normal popülasyona göre yüksek olduğundan ultrason görüntüleme, özellikle bu bölgelere odaklanılarak yapılmalıdır (59).

Ortopedik muayenede postür, alt ekstremité uzunluğu, alt ekstremité asimetrisi değerlendirilir. Skolyoz, alt ekstremité deformitesi, asimetrik alt ekstremité varlığında (tibianın psödoartrozu, tibianın anterior-posterior bükülmesi, uzun kemiklerde kistik lezyonlar) radyografik görüntüleme kullanılabilir (59).

Santral sinir sistemine yönelik radyolojik muayenede kranial MRG ve orbita MRG kullanılabilir. MRG beyin dokusu ve optik yolları değerlendirmede elverişlidir. Ayrıca spinal kanal ve çevresinde yerleşim gösterebilen nörofibromlar için spinal MRG kullanılmaktadır (59).

Nörolojik muayene kas tonusu ve gücü, ataksi, derin tendon refleksleri, derin duyu değerlendirmesini ve serebellar testleri içermelidir (57).

Oftalmolojik muayenede Lisch nodülleri, strabismus, proptozis, görme keskinliği, renkli görme ve görme alanı değerlendirilir (60).

Odyolojik muayenede timpanometri ve Auditory steady-state response (ASSR) kullanılabilir. ASSR, hastalarda işitme eşiklerini değerlendiren bir testtir. Sensörinöral işitme kaybı değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Timpanometri ise timpanik membran, kulak kemikleri ve orta kulak fonksiyonunu değerlendirmede kullanılmaktadır (57).

Dermatolojik muayenede, café-au-lait lekelesi, nörofibrom varlığı ve nörofibromların boyutları, aksiller-inguinal çillenme değerlendirilir (60).

Psikiyatrik muayenede konuşma kusurları, mental yeterlilik düzeyi, matematiksel işlemlerde zorlanma, öğrenme güçlüğü, duygulanımda ambivalans ve hiperaktivite değerlendirilir (57).

Genetik değerlendirme, doğum öncesi danışmanlık ve doğum öncesi tanı için, implantasyon öncesi genetik tanı ve nadir görülen fenotipik bulgusu olan hastalarda yapılabilir (25).

2.11.3 Tedavi

Hua ve arkadaşları 2014 yılındaki çalışmalarında, pleksiform nörofibromları olan üç hastada NF-1 ile ilişkili PN'nin tedavisinde sirolimus (rapamisin) kullandıklarını bildirmiştir (61). NF-1 ile ilişkili kutanöz nörofibromların tedavisi için kullanılan Everolimus'un etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (62). NF-1 ile ilişkili MPNST'ler için tedavi seçenekleri; cerrahi, kemoterapi ve adjuvan radyoterapiyi (RT) içerir (63).

Kemoterapi (KT): Günümüzde konvansiyonel kemoterapi, pediatrik NF-1 ilişkili tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle NF1 ilişkili optik gliomlarda cerrahi dışı yaklaşımda, Uluslararası Pediatrik Onkoloji Topluluğu (SIOP) ve Çocuk Onkoloji Grubu tarafından belirlenen karboplatin ve vinkristinden oluşan kombine kemoterapi protokolü kullanılır (64).

Radyoterapi (RT): NF-1 ilişkili tümörün tipine göre tedavide radyoterapi kullanılabilir. Optik gliomlarda RT etkili ikinci basamak tedavi seçeneğidir (64).

Cerrahi: Seçilmiş olgularda beyin omurilik sıvısı tıkanıklığının giderilmesi için cerrahi gerekebilir (64). NF-1'li hastaların %10-%60'ında meydana gelen spinal kemik deformitesi olarak tanımlanan skolyoz, 3 yaş ve üzerindeki çocuklarda 7 yaşına kadar progresyon gösterebilir. Bu deformitenin ilerlemesini önlemek için cerrahi tedavi önerilmektedir (65).

3. MATERYAL-METOT

3.1. MATERYAL

Retrospektif olarak tasarlanan bu çalışmaya Eylül 2012- Eylül 2019 arasında Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde Nörofibromatozis tip-1 tanı kriterleri olan Lisch nodülü, nörofibromlar, café-au-lait lekeleri, optik gliom, iskelet displazileri, aksiller veya inguinal çillenme ve aile öyküsü kriterlerinden en az 2 tanesini taşıyan, 0-18 yaş aralığındaki, daha önceden NF-1 mutasyon analizi yapılmış olan 50 Nörofibromatozis Tip-1 tanılı hasta dahil edilmiştir. Tedavilerine dış merkezde devam eden ya da tedavi sırasında hastalık dışı nedenlerle kaybedilen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hasta verileri hasta dosyaları ve hastane bilgi sistemi üzerinden toplanmıştır.

Hastaların dosyalarından cinsiyet, yaş, takip süresi, anne ve baba akrabalığı, ailede Nörofibromatozis tip 1 öyküsü olup olmadığı, café-au-lait lekeleri, nörofibrom, pleksiform nörofibrom, Lisch nodülü, aksiller çillenme, inguinal çillenme, kemik displazisi, optik gliom, kifoz ya da skolyoz olup olmadığı, kranial ve spinal MRG bulguları, kan basıncı yüksekliği olup olmadığı, vücut ağırlığı ve persentili, boy ve persentili, kemoterapi öyküsü, radyoterapi öyküsü, davranış sorunları, öğrenme güçlüğü olup olmadığı ve genetik test sonuçları kaydedilerek analiz edildi.

Bu çalışma Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 23.10.2019 tarihli, 580 sayılı karar ile onaylanmıştır.

3.2. METOD

3.2.1. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Nörofibromatozis Tip-1 tanısı olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, beden kitle indeksi) kaydedildi. Demografik veriler dışında aşağıda verilmekte olan klinik özellikler kaydedildi:

Takip süresi: Hastanın NF-1 tanısı aldığı tarihten itibaren son görüldüğü tarihe kadar geçen süredir.

Anne-baba akrabalık durumu: Anne ile baba arasında akrabalık olup olmadığı sorgulanıp kaydedildi.

Ailede NF-1 varlığı: Ailede NF-1 tanısı olan başka hasta olup olmadığı açısından hastaların aile öyküsü incelendi.

Cafe-au lait varlığı: Boyutları 3 mm'den >20 santimetreye kadar değişen genellikle 2-5 santimetre çapında olan yüzeysel, kahverengi lekelerdir. Bu lekelerin vücutta olup olmadığı fizik muayene ile belirlenmiş ve kaydedilmiştir.

Nörofibrom varlığı: Nörofibromlar sinir kılıflarından kaynaklanan benign tümörlerdir. Nörofibromlar sinir sistemi ve bağ dokudan oluşmaktadır. Fizik muayene ile hastalarda nörofibrom olup olmadığı değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir.

Pleksiform nörofibrom varlığı: Pleksiform nörofibromlar multiple fasiküller içeren bir sinirin etrafında büyümeleriyle karakterizedir ve neredeyse vücuttaki bütün sinirlerde gelişebilirler. Fizik muayene ile hastalarda pleksiform nörofibrom olup olmadığı değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir.

Lisch nodülü: İris içinde yer alan hamartomlardır. Tüm hastalar Lisch nodülü açısından oftalmolog tarafından değerlendirilmiştir.

Aksiller çillenme: Aksillada bulunan bulunan küçük kahverengi lekelerdir. Fizik muayene ile hastalarda aksiller çillenme olup olmadığı değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir.

İnguinal çillenme: İnguinal bölgede bulunan küçük kahverengi lekelerdir. Fizik muayene ile hastalarda inguinal çillenme olup olmadığı değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir.

Kemik Displazisi: Hastaların bakılan direkt görüntüleme tetkiklerinde uzun kemik displazisi, skolyoz olup olmadığı değerlendirilmiş ve olup olmadığı kaydedilmiştir.

Kranial MRG anormalliği: Hastaların çekilen Kranial MRG raporlarında anormallik olup olmadığı incelendi. Tüm olguların radyolojik incelemeleri radyoloji departmanı tarafından değerlendirilmiştir.

Spinal MRG anormalliği: Endikasyonu olup spinal MRG çekilen hastalarda MRG raporlarında anormallik olup olmadığı incelenmiştir. Tüm olguların radyolojik incelemeleri radyoloji departmanı tarafından değerlendirilmiştir.

Kranial MRG görüntülemelerde Fokal alanlarda sinyal yoğunluk artışı (FASI): Hastaların çekilen kranial MRG raporlarında fokal alanlarda sinyal yoğunluğu (FASI)

olup olmadığı incelenmiştir. Tüm olguların radyolojik incelemeleri radyoloji departmanı tarafından değerlendirilmiştir.

Kan Basıncı: Hastaların yaşına uygun manşon ile ölçülen kan basınçları kaydedilmiştir. Yaş ve boy persentillerine göre kan basıncının yüksek olup olmadığı belirlenmiştir.

Vücut ağırlığı ve persentili: Hastaların vücut ağırlığı kilogram cinsinden ölçülmüş ve yaşa göre ağırlık persentilleri kaydedilmiştir.

Boy ve persentili: Hastaların boyları santimetre cinsinden ölçülmüş ve yaşa göre boy persentilleri kaydedilmiştir.

Kemoterapi öyküsü: Hastaların takip süresi boyunca kemoterapi alıp almadığı dosya kayıtlarından belirlenmiş ve kaydedilmiştir.

Radyoterapi öyküsü: Hastaların takip süresi boyunca radyoterapi alıp almadığı dosya kayıtlarından belirlenmiş ve kaydedilmiştir.

Davranış sorunları: Hastaların davranış sorunları olup olmadığı ailelerinden sorgulanarak kaydedilmiştir.

Öğrenme güçlüğü: Hastaların öğrenme güçlüğü olup olmadığı ailelerinden sorgulanarak öğrenilmiştir.

Matematik öğrenme güçlüğü: Hastaların matematikte zorlanma yaşayıp yaşamadığı ailelerden okul başarısı sorgulanarak öğrenilmiştir.

Genetik Test Sonuçları: Hastane kayıtlarından genetik sonuçlarında anormallik olup olmadığı öğrenilerek kaydedilmiştir.

Hastalarda malnutrisyon olup olmadığı Gomez sınıflandırmasına göre değerlendirilmiştir. Buna göre hastanın kg / aynı yaştaki sağlıklı bir çocuğun ağırlığı x 100 olarak hesaplanır. Bulunan değer; >%90 ise normal, %75-89 arasında hafif malnutrisyon, %60-74 arasında orta derecede malnutrisyon, <%60 ise ağır malnutrisyon olarak kabul edilir.

Hastalarda obezite olup olmadığının belirlenmesi için Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi (Center for Disease Control, CDC) kriterleri kullanılmıştır. Buna sınıflamaya göre; < 5 persentilin altı “zayıf”, 5 persentil ve üzeri ile 85 persentilin altı “ideal kiloda”, 85 persentil ve üzeri ile 95 persentilin altı “fazla kilolu”, 95 persentil ve üstü “obez”dir.

3.2.2. Genetik Analiz

Tüm hastalarda kullanılan genetik analiz yöntemi DNA dizi analizidir (yeni nesil dizileme). Kullanılan metod periferik kandan elde edilen DNA materyalinden Nf1 ve Nf2 genine özgün primer çiftleri kullanılarak elde edilen amplikonlarda Ion S5™ kullanılarak yeni nesil DNA dizileme yapılmıştır. Ekzonlar ve ekzon-intron bileşkeleri incelenmiştir. Tespit edilen varyantlar belirtilen online veri tabanları ve insiliko algoritmalar ile değerlendirilmiştir. Allel frekansı <%5 olan varyantlar raporlanmıştır. Saptanan varyantlar Sanger dizileme ile doğrulanmıştır. Varyantların patojenite sınıflaması ‘The American College of Medical Genetics and Genomics’in (ACMG) 2015’te yayımladığı kılavuz doğrultusunda yapılmıştır.

3.2.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizi “Statistical Package For Social Sciences” version 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı ile yapılmıştır. Hastalara ait demografik veriler tanımlayıcı istatistiklerle, kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve dağılım aralığı) olarak verilmiştir. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare ve çok gözlü düzenlerde ki-kare testi kullanılmıştır. Sayısal ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, normal dağılan iki grup arasında Bağımsız Gruplar Student t testi yapılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel önem düzeyi (p) 0,05 ve altı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde Eylül 2012- Eylül 2019 tarihleri arasında Nörofibromatozis tip 1 tanılı daha önceden NF-1 mutasyon analizi yapılmış olan olgular retrospektif olarak değerlendirildi.

Bu süre içinde 50 hastanın NF-1 tanısı ile takip edildiği görüldü. Bu hastaların 24'ü erkek (%48), 26'sı kız (%52) idi. Erkek/kız oranı=0,92 idi. Tanı anındaki ortalama yaş 5,6 yıl (tanı yaşı aralığı= 1-18 yıl), hastalardan %68'inin 10 yaş altı, %32'sinin 10 yaş ve üzerinde olduğu gözlemlendi (Tablo 4). Bu hastaların ortalama takip süresi $32,78 \pm 26,46$ aydı.

Tablo 4. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Tanı yaşı	Sayı (n)	Yüzde (%)
10 yaş altı	34	68
10 yaş ve 10-18 yaş arası	16	32
Toplam	50	100

Hastaların %60'ının ailesinde NF-1 öyküsü mevcuttu. Hastaların anne ve babaları arasında akrabalık oranı %14 idi. Café-au-lait lekesi hastaların tamamında mevcuttu. Aksiller çillenme sıklığı %82'idi. Aksiller çillenmesi olan 41 hastanın 23'ü kız, 18'i erkek idi. İnguinal çillenme sıklığı %78'idi. İnguinal çillenmesi olan 39 hastanın 21'i kız,18'i erkek idi. Hastalarda Lisch nodülü görülme sıklığı %36, nörofibrom sıklığı %12 idi.

Ağırlık percentili <3 percentilin altında 2 hasta saptandı. Hastaların yaşına göre vücut ağırlığı percentilleri Tablo 5'te verilmiştir.

Gomez sınıflamasına göre hafif derecede malnutrisyon 15 hastada (%30), orta derecede malnutrisyon 2 hastada (%4) saptandı. Diğer hastalarda malnutrisyon saptanmadı (n=33).

Hastalarda boy <3 percentil olup boy kısalığı saptanan hasta oranı %6 (n=3) idi. Hastaların yaşına göre boy percentilleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 5. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Ağırlık Persentil Dağılımı

Parametreler		Sayı (n)	Yüzde (%)
Ağırlık persentili	<3p	2	4
	3-10p	9	18
	10-25p	7	14
	25-50p	14	28
	50-75p	7	14
	75-97p	11	22
Toplam		50	100

Tablo 6. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Boy Persentil Dağılımı

Parametreler		Sayı (n)	Yüzde (%)
Boy persentili	<3p	3	6
	3-10p	6	12
	10-25p	8	16
	25-50p	17	34
	50-75p	8	16
	75-97p	8	16
Toplam		50	100

Çocukların beden kitle indeksi (BKİ) değerleri yaşa göre BKİ persentil eğrileri kullanılarak persentil değerlerine dönüştürüldü ve buna bağlı obezite sınıflamasındaki durumları belirlendi (Tablo 7). Hastaların 6 tanesi (%12) BKİ <5 persentilin altında ‘‘zayıf’’olarak saptandı. Hastaların 33 tanesi (%66) BKİ 5 persentil ve üzeri ile 85 persentilin altı ‘‘ideal kiloda’’saptandı. Hastaların 8 tanesi (%16) BKİ 85 persentil ve üzeri ile 95 persentilin altı ‘‘fazla kilolu’’olarak saptandı. Hastaların 3 tanesi (%6) BKİ 95 persentil ve üstü ‘‘obez’’olarak saptandı.

Tablo 7. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların BKİ Persentil Dağılımı

Parametreler		Sayı (n)	Yüzde (%)
BKİ persentili	<5p	6	12
	5-85p	33	66
	85-95p	8	16
	>95p	3	6
Toplam		50	100

Hastaların öyküsünden %14'ünde davranış sorunu olduğu öğrenildi. Hastaların %32'sinde öğrenme güçlüğü saptandı. Hastaların %36'sında matematik dersinde öğrenme güçlüğü mevcuttu.

Hastaların 2 tanesinde cinsiyete, yaşa ve boya göre kan basıncı yüksek saptandı. Bunlardan 1.si 14 yaşında, erkek cinsiyette idi. Hastanın ağırlığı 37 kg olup <3 persentilin altındaydı. Hastanın boyu 155 cm olup 3-10 persentil aralığındaydı. Yaşa, cinsiyete ve boya göre tansiyonu 95 persentilin (95p=132/84) üzerindeydi. Hastalardan 2. si 13 yaş 6 aylık kız hastaydı. Ağırlığı 62 kg olup 75-90 persentil aralığındaydı. Hastanın boyu 155 cm olup 25-50 persentildeydi. Hastanın yaşa, cinsiyete ve boya göre tansiyonu 95 persentilin (95p=129/84) üzerindeydi. Her iki hasta da >10 yaş grubundaydı.

Kemik displazisi saptanan 6 hasta mevcuttu. Bu 6 hastada direk görüntülemelerde skolyoz saptandı. Hastalarda Pleksiform nörofibrom sıklığı %6 idi. Hastaların 11 tanesinde tümör saptandı. Tümör saptanan hastaların 6 tanesinde optik yol gliomu, 3 hastada pilositik astrositom, 1 hastada medulloblastom, 1 hastada menejiom saptandı. Tümör saptanan hastaların yaş aralığı 2 yaş 6 ay ile 10 yaş 7 ay arasında değişmekte olup, 8 tanesi 10 yaş altındaydı. Tümör saptanan hastaların 4 tanesinde radyoterapi, 5 tanesinde kemoterapi alma öyküsü mevcuttu.

Kranial MRG'de anormallik 21 hastada saptandı. Bunların 11 tanesinde santral sinir sistemi tümörleri saptandı. Diğer lezyonlar arasında periventriküler gliozis, serebellopontin bölgede ve mezensefalonda gliozis, oksipital bölgede hipointens lezyonlar vardı. Kranial MRG'de FASI 28 hastada saptandı. FASI T2 sekansında hiperintens lezyonlar olarak izlendi. Kranial MRG'de anormallik saptanan hastaların aynı zamanda 16'sında ek olarak FASI saptandı. FASI saptanan 12 hastada kranial MRG'de anormallik saptanmadı. Spinal MRG'de anormallik saptanan 1 hasta

mevcuttu. Bu hastada L3-S1 düzeyinde bulging saptandı. 4 hastada radyoterapi öyküsü mevcuttu. 5 hastada kemoterapi öyküsü mevcuttu.

Tablo 8. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastalarda Görülen Radyolojik anormallikler

Radyolojik anormallikler			Sayı (n)(%)
MRG’ de FASI			28 (50)
Kranial MRG Anormalliği	SSS Tümörleri	Optik yol gliomu	6 (10,7)
		Pilositik Astrositom	3 (5,4)
		Medulloblastom	1 (1,8)
		Menenjiom	1 (1,8)
	Diğer anormallikler (gliozis, hipointens lezyon)		10 (17,8)
Spinal MRG Anormalliği			1 (1,8)
Skolyoz			6 (10,7)
Toplam radyolojik anormallik sayısı			56 (100)

4.1. GENETİK ANALİZ SONUÇLARI

Hastaların 35'inde (%70) mutasyon saptanmış olup, 15'inde (%30) ise mutasyon saptanmamıştır. Hastaların %30'unda çerçeve kayması (frameshift) mutasyon, %20'sinde anlamsız (nonsense) mutasyon, %14'ünde kayıp (missense) mutasyon, %14'ünde ek yeri (splice-site) mutasyonu tespit edildi. Ayrıca 4 hastada çoklu mutasyon mevcuttu. Bu mutasyonların patojenite sınıflamasına göre dağılımı Tablo 9'da verilmiştir. NF-1 tanılı hastaların mutasyon bölgelerine ve mutasyon saptanan varyantlarına dair ayrıntılı bilgi Tablo 10 ve 11'de gösterilmiştir.

Tablo 9. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Varyantlarının Patojenite Dağılımı

Parametreler		Sayı	Yüzde (%)
Patojenite	muhtemel benign	1	3
	linik önemi bilinmeyen	1	3
	muhtemel patojenik	6	17
	patojenik	27	77
Toplam		35	100

Tablo 10. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Mutasyon Saptanan Bölgeleri

Mutasyon Bölgesi	Hasta sayısı	Yüzde (%)
EKZON 1	1	2
EKZON 14	1	2
EKZON 16	1	2
EKZON 17	1	2
EKZON 18	2	4
EKZON 20	1	2
EKZON 21	4	8
EKZON 23	1	2
EKZON 24	2	4
EKZON 25	1	2
EKZON 26	1	2
EKZON 28	2	4
EKZON 3	1	2
EKZON 30	1	2
EKZON 30 VE EKZON 2	1	2
EKZON 37	1	2
EKZON 46	1	2
EKZON 5	1	2
EKZON 51	1	2
EKZON 8	1	2
EKZON 9	1	2
EKZON27	1	2
İNTRON 11 (NF2 geninde saptanmış.)	1	2
İNTRON 2	1	2
İNTRON 27	2	4
İNTRON 31 VE İNTRON 21	1	2
İNTRON 7	1	2
NF1 VE NF2 geninde değişim saptanmamış	15	30
EKZON 6 (NF2 geninde saptanmış.)	1	2
Toplam	50	100

Tablo 11. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Hastaların Mutasyon Saptanan Varyantları

Varyant	Hasta sayısı	Yüzde (%)
c.1013A>G (p.Asp338Gly)	1	2
c.1123-6C>T	1	2
c.1541_1542delAG (p.Gln514Argfs*43)	1	2
c.1756_1759delACTA (p.Thr586Valfs*18)	1	2
c.1908delT (p.Ser637Valfs*51)	1	2
c.204+1G>A	1	2
c.2041C>T (p.Arg681*)	1	2
c.2072T>C (p.Leu691Pro)	1	2
c.233delA (p.Asn78Ilefs*7)	1	2
c.2407C>T (p.Gln803*)	1	2
c.2446C>T (p.Arg816*)	1	2
c.2533T>C (p.Cys845Arg)	1	2
c.2540T>C (p.Leu847Pro)	2	4
c.3005delT (p.Asn1004Ilefs*8)	1	2
c.3189delT (p.Thr1065Glnfs*12)	2	4
c.3301C>T (p.Gln1101*)	1	2
c.3462_3463delTG(p.Ala1155Glnfs*39)	1	2
c.3540delG (p.Glu118Ilyfs*3)	1	2
c.3709-2A>G	2	4
c.3826C>T (p.Arg1276*)	2	4
c.4084C>T (p.Arg1362*)	1	2
c.4084C>T (p.Arg1362*) ve c.215T>C (p.Val72Ala)	1	2
c.4174-1G>A ve c.2851-16T>C	1	2
c.495_498delTGTT (p.Cys167Glnfs*10)	1	2
c.5110delA (p.Arg1705Glyfs*5) ve c.5116C>G (p.Leu1706Val)	1	2
c.586C>T(p.Arg196*)	1	2
c.60+1delG	1	2
c.6852_6855delTTAC (p.Tyr2285Thrfs*5)	1	2
c.731-5T>G	1	2
c.7537C>T (p.Gln2513*)	1	2
c.784delC (p.Arg262Valfs*19)	1	2
NF1 VE NF2 GENİNDE DEĞİŞİM SAPTANMAMIŞTIR.	15	30
Toplam	50	100

4.2. YAŞ GRUPLARINA GÖRE KLİNİK BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Hastalar yaşlarına göre 10 yaş üstü ve altı olarak iki gruba ayrılıp pleksiform nörofibrom sıklığı açısından değerlendirildiğinde 10 yaş üstü hastalarda 10 yaş altındaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek oranda pleksiform nörofibrom saptandı ($p=0,009$, Tablo 12).

Tablo 12. Yaş gruplarına göre pleksiform nörofibrom sıklığının karşılaştırılması

Yaş	Pleksiform nörofibrom		Toplam		P		
	var	yok					
	S	%	S	%		S	%
<10 yaş	0	0	34	72,3	34	68	0,009
>10 yaş ve üstü	3	100	13	27,7	16	32	
Toplam	3	100	47	100	50	100	

Lisch nodülü sıklığına bakıldığında 10 yaş üstü hastalarda 10 yaş altındaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek oranda Lisch nodülü saptandı ($p=0,007$, Tablo 13).

Tablo 13. Yaş gruplarına göre Lisch nodülü sıklığının karşılaştırılması

Yaş	Lisch nodülü				Toplam		P
	Var		Yok				
	S	%	S	%	S	%	
<10 yaş	8	44,5	26	81,2	34	68	0,007
>10 yaş ve üstü	10	55,5	6	18,8	16	32	
Toplam	18	100	32	100	50	100	

10 yaş üstü ve altı hasta grubunda optik gliom sıklığı değerlendirildiğinde 10 yaş üstü hastalarda 10 yaş altındaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,391$). Her iki yaş grubunda tümör sıklığı açısından da anlamlı fark bulunmadı ($p=0,704$). 10 yaş üstü ve altı grupta davranış sorunları ve öğrenme güçlüğü görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,27$, $p=0,22$). Matematik öğrenme güçlüğü 10 yaş üstü grupta istatistiksel olarak anlamlı

şekilde yüksek bulundu ($p=0,007$). Hipertansiyon sıklığı 10 yaş üstü hastalarda 10 yaş altındaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda saptandı ($p=0,035$).

4.3. Hastaların radyolojik bulgularına göre klinik özelliklerinin karşılaştırılması

MRG’de FASI saptanan ve saptanmayan hastalar boy kısalığı, davranış sorunları, matematik öğrenme güçlüğü görülme sıklığı açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında fark saptanmadı ($p=0,370$, $p=0,375$). FASI olan hastalarda, olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda öğrenme güçlüğü saptandı ($p=0,016$, Tablo 14).

Tablo 14. FASI saptanan ve saptanmayan hastaların öğrenme güçlüğü açısından karşılaştırılması

FASI	Öğrenme güçlüğü				Toplam	P	
	var		yok				
	S	%	S	%	S		%
var	5	31,2	23	67,6	28	56	0,016
yok	11	68,8	11	32,4	22	44	
Toplam	16	100	34	100	50	100	

Malign tümör sıklığı ve optik gliom görülme oranı açısından FASI olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,206$, $p=0,575$). FASI saptanan hastalarda NF-1 aile öyküsü sıklığı FASI saptanmayan hastalarla benzer oranda bulundu ($p=0,642$).

4.4. GENETİK ÖZELLİKLERE GÖRE KLİNİK BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

35 (%70) hastada genetik mutasyon saptanmıştır. Bunların 2’sinde anne-baba arasında akrabalık var iken, 33’ünde yoktur. Genetik mutasyon görülme sıklığı anne-baba arasında akrabalık olmayan grupta olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,020$). Genetik mutasyonu olan ve olmayan gruplarda ailede NF-1 öyküsü bulunma sıklığı benzer olarak saptandı ($p=0,114$). Genetik mutasyonu olan ve olmayan grupta, cafe-au-lait lekesi, Lisch nodülü, nörofibrom, pleksiform nörofibrom, aksiller çillenme, kifoz ya da skolyoz, MRG

anormalliği, MRG’de FASI bulunma sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı (tüm p değerleri>0,05). Genetik mutasyonu olan hastalarda inguinal çillenme sıklığı mutasyonu olmayan gruba göre belirgin olarak yüksek bulundu (p= 0,06, Tablo 15).

Tablo 15. Genetik mutasyon saptanan ve saptanmayan hastaların inguinal çillenme açısından karşılaştırılması

Genetik mutasyon	İnguinal Çillenme		Toplam		P
	var	yok			
	S %	S %	S %		
var	31 79,5	4 36,4	35 70	0,06	
yok	8 20,5	7 63,6	15 30		
Toplam	39 100	11 100	50 100		

Genetik mutasyon saptanan hastaların 9’unda (%25,7) malign tümör mevcut iken, 26’sında (%74,3) yoktu. Genetik mutasyonu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında malign tümör sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,333, Tablo 16). Genetik mutasyonu olan ve olmayan grupta optik gliom görülme sıklığı da benzer olarak bulundu (p=0,452).

Tablo 16. Genetik mutasyonu olan ve olmayan grupta malign tümör sıklığının karşılaştırılması

Tümör varlığı	Genetik mutasyon		Toplam		P
	var	yok			
	S %	S %	S %		
var	9 25,7	2 13,3	11 22	0,333	
yok	26 74,3	13 86,7	39 78		
Toplam	35 100	15 100	50 100		

Çerçeve kayması (frameshift) mutasyonu olan ve olmayan hastalarda malign tümör görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,621). Anlamsız (nonsense) mutasyon saptanan ve saptanmayan hastalarda malign tümör görülme oranları benzer olarak bulundu (p=0,272). Kayıp (missense) mutasyonu olan ve olmayan hastalarda malign tümör görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,448). Ek yeri (splice-site) mutasyonu saptanan ve

saptanmayan hastalarda malign tümör görülme oranları benzer olarak bulundu ($p=0,116$).

Çerçeve kayması (frameshift) mutasyonu olan ve olmayan hastalarda optik gliom görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,499$). Anlamsız (nonsense) mutasyon saptanan ve saptanmayan hastalarda optik gliom görülme oranları benzer olarak bulundu ($p=0,663$). Kayıp (missense) mutasyonu olan ve olmayan hastalarda optik gliom görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,749$). Ek yeri (splice-site) mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalarda optik gliom görülme oranları benzer olarak bulundu ($p=0,322$).



5. TARTIŞMA

Nörofibromatozis tip 1 (NF-1) multisitemik, otozomal dominant kalıtılan genetik bir hastalık olup, multidisipliner bir yaklaşım gerektirir (1). NF-1 hastaları kanser, iskelet fraktürleri, konuşma bozuklukları, kardiyovasküler anormallikler, konjenital anomaliler ve öğrenme güçlüğü görülmesi açısından yüksek risk taşır (5). Tanı NIH 1988 klinik tanı kriterlerine göre konulmaktadır (8).

50 NF-1 tanılı hastanın retrospektif olarak incelendiği çalışmamızda, hastalarımızın tanı yaşı 1-18 yıl arasında, ortalama tanı yaşı 5,6 yıl olarak saptandı. Hastalardan %68'inin 10 yaş altı, %32'sinin 10 yaş ve üzerinde olduğu gözlemlendi. Ramanjam ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları çalışmalarında hastaların tanı yaşının 10 gün ile 12 yıl arasında, ortalama tanı yaşını 4 yıl olarak bildirmişlerdir (41). McKeever ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları çalışmalarında NF-1 tanı yaş aralığını 3 ay ile 15,5 yıl arasında, ortalama tanı yaşını 4,6 yıl olarak bildirmişlerdir (66). Varan ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada NF-1 tanı yaş aralığını 3 ay ile 16 yıl arasında, ortalama tanı yaşını 5,5 yıl olarak bildirilmiştir (43). Santoro ve arkadaşları 2018'de yaptıkları çalışmalarında ise, ortalama tanı yaşını 6,2 yıl olarak bildirmişlerdir (50). Kliniğimizde takip edilen hastaların ortalama tanı yaşının, incelenen literatür bilgileri ile benzer olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda aile öyküsü %60 oranında saptandı. NF-1'in otozomal dominant kalıtımı nedeniyle hastaların %50-70'inde aile öyküsü bildirilmiştir (67). Thiagalingam ve arkadaşlarının 2004 yılında Avustralya'da yaptıkları çalışmalarında aile öyküsünü %37 oranında bildirmişlerdir (68). McKeever ve arkadaşlarının 2008 yılında İngiltere'de yaptıkları çalışmalarında aile öyküsü oranını %57 olarak bildirilmiştir (66). Lueangarun ve arkadaşlarının Tayland'da yaptıkları çalışmalarında 27 hastanın 17'sinde (%62,9) aile öyküsü olduğu bildirilmiştir (69). Santoro ve arkadaşlarının çalışmalarında ise, 7 hastada (%37) aile öyküsü saptanmıştır (50). Corsello ve arkadaşlarının çalışmasında 60 hastada (%61,6) aile öyküsü olduğu bulunmuştur (70). Çalışmamızda aile öyküsünün incelenen literatür bilgileri ile benzer olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda hastaların 24'ü erkek (%48), 26'sı kız (%52) idi. Erkek/kız oranı=0,92 idi. NF-1 hastalığında cinsiyetler genellikle eşit oranda etkilenmektedir (7).

Ramanjam ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınlanan çalışmalarında NF-1 tanısı alan 48 hastanın 26'sını kız (%54), 22'sini erkek (%46) olarak bildirmişlerdir (41). Corsello ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada ise, hastaların %49,1'inin kız, %50,9'unun erkek olduğu bildirilmiştir (70). Çalışmamızda NF-1 tanılı hastalarda kız ve erkek cinsiyet oranının incelenen literatür bilgileri ile benzer olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda café-au-lait lekeleri hastaların tamamında saptanmıştır. NF-1 hastalığının en sık bulgusu bireylerin %95'inden fazlasında olan ve bebeklik döneminden itibaren ciltte fark edilen çok sayıda café-au-lait lekesidir (22). Young ve arkadaşları 2002 yılında yaptıkları çalışmalarında café-au-lait lekelerini %95 oranında bildirilmişlerdir (71). Ferner ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmalarında café-au-lait lekesi görülme oranı %99 olarak bildirilmiştir (55). McKeever ve arkadaşlarının çalışmasında café-au-lait lekelerini %91 oranında saptamışlardır (66). Dussardier ve arkadaşları çalışmalarında NF-1'li olan hastaların %95'inde café-au-lait lekelerinin görüldüğünü bildirmişlerdir (72). De Bella ve arkadaşlarının çalışmalarında ise bu lekelerin sıklığı %99 olarak bildirilmiştir (73). Schepper ve arkadaşlarının çalışmalarına göre 1 yaşın altındaki NF-1 hastalarının %95-100'ünde café-au-lait lekeleri saptanmıştır (24). Çalışmamızda café-au-lait lekeleri NF-1'in en sık görülen deri bulgusu olarak saptanmıştır. Bu bilgiler literatür ile uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızda aksiller çillenme sıklığı %82'idi. İnguinal çillenme sıklığı %78'idi. Çiller, NF-1 hastalığında morfolojik olarak etiolojisinde güneşin rol oynadığı çillere benzer ancak tamamına yakını güneş ışığına maruz kalmayan bölgelerde görülür (72). En sık aksilla %80 oranında ve inguinal bölge gibi kıvrım yerlerinde ortaya çıkar (5). Boyunda, memelerin altında, dudakların çevresinde ve hatta yetişkinlerin gövdesinde de görülebilir. Kıvrım bölgeleri dışındaki çiller tanı kriteri olarak değerlendirilmemektedir (74). Aksiller ve inguinal çillenme sıklığı 6 yaşından büyük çocuklarda %80'den fazla olarak bildirilmiştir (22). North ve arkadaşları 1997 yılında çocuklarda yaptıkları çalışmalarında aksiller çillenmeyi %84 oranında bildirilmişlerdir (41). Young ve arkadaşlarının 2002 yılında erişkin ve çocuk olgularda yaptıkları çalışmalarında aksiller çillenme %80 oranında bildirilmiştir (71). Ferner ve arkadaşlarının 2006 yılında erişkin ve çocuk olgularda yaptıkları

çalışmalarında çillenme %85 oranında bildirilmiştir (55). Huson ve arkadaşlarının 135 NF-1 tanılı erişkin ve çocuk olgularda yaptıkları çalışmalarında çillerin hastaların %67'sinde aksillada, %44'ünde inguinal bölgede ve %29'unda meme altında görüldüğü bildirilmiştir (75). Bu bilgiler literatür ile uyumlu gözükmektedir.

Çalışmamızda nörofibrom sıklığı %12 idi. Nörofibromlar, NF-1'in en belirgin bulgularından biridir ve sayılarının fazlalığı, görüntü ve büyüklüğü nedeniyle NF-1 hastalığının önemli bir morbidite kaynağıdır (76). Bu tümörler benign dermal ve pleksiform nörofibromlardan malign periferik sinir kılıfı tümörlerini içeren bir spektrumda yer alır (6). Nörofibromları olan NF-1 hastalarının %85'inde en sık kutanöz nörofibromlar rapor edilmiştir. Bu kutanöz nörofibromlar en belirgin olarak gövde ve ekstremitelerde gözlenmektedir (77). Nörofibromlar yaşla birlikte artma eğilimindedir (78). Nörofibromlar 10 yaşına kadar çocukların %48'inde, 20 yaşına kadar hastaların %84'ünde görülmektedir (16). Ferner ve arkadaşlarının 2006 yılında yapılan çalışmalarında nörofibromu >%99 oranında bildirmişlerdir (55). Bolceková ve arkadaşlarının 2014 yılında yapılan çalışmalarında nörofibromu %61 oranında bildirmişlerdir (57). Çalışmamızda 0-18 yaş grubu hastalar değerlendirildiği için nörofibrom saptanma oranı literatüre göre daha düşük saptanmış olabilir.

Çalışmamızda hastaların 6 tanesinde (%12) OYG saptandı. Optik yolak gliomları NF-1'li hastaların yaklaşık %15'inde görülmektedir (26). Listernick ve arkadaşlarının 1997 yılında yayınlanan çalışmalarında NF-1 tanılı hastalarda %15-20 oranında OYG bildirilmiştir (79). Blazo ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları çalışmalarında 84 NF-1 hastasında %15 oranında OYG saptanmıştır (80). Ramanjam ve arkadaşları 2006 yılında yayınlanan çalışmalarında NF-1 tanılı hastaların %6'sında OYG bildirmişlerdir (41). Ferner ve arkadaşlarının çalışmasında ise OYG oranı %15 olarak bildirilmiştir (54). Çalışmamızda optik gliom sıklığının literatür bilgileri ile benzer olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda hastaların %36'sında Lisch nodülü saptandı. Lisch nodülleri NF-1 hastalarında temel tanı kriterlerinden birisidir (24). Tanı için en az iki adet Lisch nodülünün görülmesi gerekmektedir. Lisch nodülü sayısıyla hastalığın şiddeti arasında bir ilişki yoktur (73). Literatüre göre Lisch nodülleri en erken 2 ile 4 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır (8). Sıklık olarak 6 yaşın altındaki NF-1 hastalarının %10'unda görülürken, 20 yaş üzerindeki NF-1 hastalarının %90'ında bulunabilmektedir (81).

Ferner ve arkadaşlarının 2006 yılında yapılan çalışmalarında Lisch nodülü oranı %90-98 olarak bildirilmiştir (55). De Bella ve arkadaşlarının çalışmalarında Lisch nodüllerinin NF-1 hastalarında 5 yaşına kadar %40, 10 yaşına kadar %70 ve erişkinlerde yaklaşık %95 sıklıkta görüldüğü saptanmıştır (73). Corsello ve arkadaşları 2018 yılındaki çalışmalarında Lisch nodüllerini %10 oranında bildirmişlerdir. Bu çalışmada yaş gruplarına göre Lisch nodülü oranları 0-1 yaşta %0, 2-4 yaşta %9, 5-18 yaşta %9, 19-30 yaşta %11, 31-60 yaşta %25 olarak bildirilmiştir (70). Çalışmamızda Lisch nodülü diğer çalışmalarla benzer oranda saptanmıştır. Çalışmamızda Lisch nodülü sıklığına bakıldığında 10 yaş üstü hastalarda yüksek oranda Lisch nodülü saptandı.

Çalışmamızda skolyoz %12 (n=6) oranında saptandı. İskelet displazileri; uzun kemik displazisi, sfenoid kanat displazisi ve skolyoz gibi birkaç formda görülebilir (8). Skolyoz NF-1 hastalarının %21 ila %49'unu etkiler (35). Skolyoz görülme prevalansı çeşitli çalışmalarda farklı oranlarda verilmiştir. Huson ve arkadaşları 1988 yılında 135 NF-1 hastasını içeren çalışmalarında skolyoz prevalansını %10 olarak bildirmişlerdir (75). Young ve arkadaşları 2002 yılında Sidney'de yapılan 495 NF-1 hastası içeren populasyon çalışmalarında skolyoz görülme oranını %23 olarak bildirmişlerdir (71). Friedman ve arkadaşları 1997 yılında 1728 NF-1 hastası içeren bir çalışmalarında skolyoz görülme oranını %26 olarak bildirmişlerdir (82). Ramanjam ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınlanan çalışmalarında NF-1 tanılı hastaların %16'sında skolyoz bildirilmiştir (41). Ferner 2007 yılında yaptığı çalışmasında skolyoz görülme oranını %10 olarak bildirilmiştir (54). McKeeve ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları çalışmalarında skolyoz görülme oranını %8 olarak bildirilmiştir (66). Çalışmamızda skolyoz oranının literatür bilgileri ile benzer olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda hastalarda pleksiform nörofibrom sıklığı %6 idi. Pleksiform nörofibromlar hastalarda %30-%56 oranında görülürler (38). Korf tarafından 1999'da yayınlanmış bir çalışmaya göre; pleksiform nörofibromlar, multiple fasiküller içeren bir sinirin çevreye doğru büyümeleriyle karakterizedir ve neredeyse vücuttaki bütün sinirlerde gelişebilirler (37). Ferner ve arkadaşları 2006 yılında yapılan çalışmalarında pleksiform nörofibromları %30-50 oranında bildirmişlerdir (55). Ramanjam ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınlanan çalışmalarında %16 oranında pleksiform nörofibrom bildirilmiştir (41). Mautner ve arkadaşlarının 2008 yılında yapılan

çalışmalarında pleksiform nörofibrom %56 (n=22) oranında saptanmıştır (83). Vézina'nın 2015 yılında yayınladığı bir makalede ise pleksiform nörofibrom %25-50 oranında bildirmiştir (84). Çalışmamızda 10 yaş üstü hastalarda daha yüksek oranda pleksiform nörofibrom saptanmış olup, tüm grupta literatürde bildirilen oranlardan daha düşük oranda pleksiform nörofibrom görülmüştür.

Tablo 17'de çeşitli çalışmalarda saptanan NF-1 klinik bulgularının prevalansı karşılaştırılmıştır.

Tablo 17. Tanımlayıcı klinik bulguların çeşitli çalışmalarda karşılaştırılması

Tanımlayıcı klinik bulgular	1-Red cross hospital (41) 2006, (n:48)	2-Cnossen ve ark Rotterdam (41), 1998 (n:150)	3-North and Gutman, New South Wales (41) 1997,(n: 200)	4-Helen Young (71) ve ark., Sidney, 2002, (n:495) (yetişkin+çocuk)	5-Karl McKeever (66) ve ark., Ireland2008, (n:75)	6-Bizim çalışmamız, Adana, 2020, (n:50)
Café-au-lait	%98	%97	%96	%95	%91	%100
Aksiler çillenme	%77	%85	%84	%80	%41	%82
Lisch nodülü	%52	%52	%66	%38-94	%6	%36
Etkilenmiş 1. derece akraba	%56	%49	%54		%57	%60
Nörofibrom	%4	%40	%49	%25-89	%20	%12
Pleksiform nörofibrom	%25	%27	%25	%27	%9,3	%6
OYG	%6	%11	%9	%4-10	%6,7	%12
Tipik kemik lezyonu	%4	%8	%3	%3-23	%4	%12

NF-1'de düşük vücut ağırlığı ve kısa boy gibi sorunlar görülebilmektedir (85). Çalışmamızda Gomez sınıflamasına göre hafif derecede malnutrisyon oranı %30, orta derecede malnutrisyon oranı ise %4 olarak saptandı. Souza ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları çalışmalarında 60 tane NF-1 hastasının 6'sının (%10) düşük ağırlıklı olduğunu, hastaların %72'sinde düşük kalori tüketimi olduğu saptamıştır (85). Çalışmamızda boy kısalığı oranı %6 idi. Clementi ve arkadaşları 1999 yılında

yaptıkları çalışmalarında NF-1 hastalarında boy kısalığını %15 oranında bildirmişlerdir (86). Szudek ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları çalışmalarında NF-1 hastalarında boy kısalığını %13 oranında bildirmişlerdir (87). Souza ve arkadaşları 2016 yılında yaptıkları çalışmalarında NF-1 hastalarında boy kısalığını %28,3 oranında bildirmişlerdir (88). Obezite NF tip 1 hastalarında görülebilen durumlardandır. Çalışmamızda %6 oranında obezite saptandı. Sani ve arkadaşları 2017 yılında yaptıkları çalışmalarında NF-1 hastalarında insülin direnci olan obezite oranını %11,1 olarak bildirmişlerdir (89).

Çalışmamızda hastaların öyküsünden %14'ünde davranış sorunu olduğu öğrenildi. Hastaların %32'sinde öğrenme güçlüğü saptandı. Hastaların %36'sında ise matematik dersinde öğrenme güçlüğü mevcuttu. Öğrenme güçlüğü; duyu bozuklukları, motor bozukluklar veya sosyal ve duygusal problemlerle açıklanmayan, normal zekaları olan, başarısı önemli ölçüde bozulmuş çocukları ifade etmektedir (41). NF-1 hastası çocuklarda genel popülasyona göre daha yüksek oranda bilişsel yetilerde düşüklük, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, hem sözel hem de sözel olmayan öğrenme güçlükleri görülmektedir (6). Öğrenme güçlüğü NF-1 hastalarında yaklaşık olarak %30-%50 oranında görülmektedir (41). Huson ve arkadaşları 1988 yılında yaptıkları çalışmalarında NF-1 hastalarında okul başarısı düşüklüğünü %29,8 oranında bildirmişlerdir (75), (41). Rourke tarafından 1989 yılında tarif edilen sözel olmayan öğrenme güçlüğü'nün yapısı matematik öğrenme güçlüğü, görsel-mekansal beceriler, problem çözme ve psikomotor koordinasyondaki eksiklikleri içermektedir (90). Mazzocco ve arkadaşları 1998 yılında NF-1 ile ilişkili matematik öğrenme güçlüğü'nün sözsüz olarak karakterize edilmesinin hikayenin sadece yarısını anlatabileceğini ve dil temelli eksikliklerin, özellikle de okuma bozukluklarının, daha önce düşünülenenden daha büyük bir oranda mevcut olabileceğini öne sürmüştür (91). North ve arkadaşları 2002 yılında yaptıkları çalışmalarında NF-1 hastalarında %30-%50 oranında öğrenme güçlüğü bildirmişlerdir (92). Hyman ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmalarında NF-1 hastalarının %20'sinde öğrenme güçlüğü bildirmişlerdir (93). Ferner ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları çalışmalarında öğrenme güçlüğü'nü %30-60 oranında bildirmişlerdir (55). Hyman ve arkadaşlarının çalışmalarında özgül öğrenme güçlükleri alt tipine göre ayrıldığında, NF-1'li tüm çocukların %8.6'sında okuma becerisinde yetersizlik, %8.6'sında yazma becerisinde

yetersizlik ve %9.9'unda matematik öğrenme güçlüğü bildirilmiştir (94). McKeeve ve arkadaşları 2008 yılında 75 NF-1 hastasının bulunduğu çalışmalarında öğrenme güçlüğü oranını %49.3 olarak bildirmişlerdir (66). Çalışmamızda öğrenme güçlüğü sıklığının literatür bilgileri ile benzer olduğu görülmektedir.

NF-1 hastalığında ortaya çıkan davranışsal sorunlar ve öğrenme güçlüğü gibi durumların nedeni bilinmemekte ve halen araştırılmaktadır. Salman ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmalarında hastalarda kranial MRG'de saptanan FASI ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozulukluğu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (95). Bizim çalışmamızın en ilginç bulgularından biri de FASI ve öğrenme güçlüğü arasındaki ilişki olup, FASI bulunan hastalarda bulunmayan hastalara göre daha fazla oranda öğrenme güçlüğü saptanmıştır. Literatürde öğrenme güçlüğü ile FASI arasında böyle bir ilişki bilindiği kadarıyla daha önce hiç tanımlanmamıştır.

Çalışmamızda hastaların 2 tanesinde (%4) hipertansiyon saptandı. NF-1'li çocuklarda hipertansiyon gelişebilmektedir. NF-1'li hastalarda en sık olarak esansiyel (primer) hipertansiyon görülmektedir. Ayrıca NF-1'de moyamoya hastalığı, renal arter stenozu ve feokromositoma görülme sıklığının artışı, sekonder hipertansiyon riskini artırmaktadır (7). Young ve arkadaşları 2002 yılındaki çalışmalarında hipertansiyon görülme oranını %4 olarak bildirmişlerdir (71). McKeeve ve arkadaşları 2008 yılındaki çalışmalarında hipertansiyon görülme oranını %1.3 olarak bildirmişlerdir (66). Çalışmamızda hipertansiyon oranının literatür bilgileri ile benzer olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda 50 hastanın 11 tanesinde malign tümör (%22) saptandı. Tümör saptanan hastaların 6 tanesinde optik yol gliomu, 3 hastada pilositik astrositom, 1 hastada medulloblastom, 1 hastada menenjiom saptandı. Tümör saptanan hastaların yaş aralığı 2 yaş 6 ay ile 10 yaş 7 ay arasında değişmekte olup, 8 tanesi 10 yaş altındaydı. NF-1'in ilişkili olduğu malign tümörler arasında gliomlar, malign periferik sinir kılıfı tümörleri, lösemiler, feokromositomalar, rabdomiyosarkom (RMS), gastrointestinal stromal tümörler (GİST), meme kanserleri, melanomlar, Hodgkin dışı lenfomalar ve karsinomlar bulunmaktadır (43). MPNST'ler genellikle mevcut bir pleksiform veya nodüler nörofibromun malign transformasyonu ile ortaya çıkabilmektedir. NF-1'li bireyler için MPNST gelişmesi riski yaşam boyu %8 ila %13 arasındadır (52). Lobbous ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmalarında NF-1

sporadik gliomlardan farklı genetiğe sahip heterojen bir gliom paterni ile ilişkili saptanmıştır (96). Taylor ve arkadaşlarının çalışmalarında, NF-1'in yaygın olarak optik sinirleri hem de başka bölgelerdeki birçok yeri tuttuğunu bildirmişlerdir (97). Çalışmamızda NF-1'li hastalarda tümör görülme sıklığının literatür bilgileri ile benzer olduğu görülmekle birlikte, hastalarımız arasında MPNST saptanmamıştır.

Çalışmamızda kranial MRG'de FASI 28 hastada (%56) saptandı. NF-1 hastalarının %50-75'inde yapılan kranial MR görüntülemelerinde T2 sekansında fokal alanlarda sinyal artışı (FASI) görülebilmektedir (68). Kang ve arkadaşları 2019 yılında 324 NF-1 hastasının bulunduğu çalışmalarında 209 hastada (%64,5) kranial MRG'de FASI bildirmişlerdir (98). Kaas ve arkadaşları 2013 yılında 80 NF-1 hastasının bulunduğu çalışmalarında 61 hastada (%79) kranial MRG'de FASI bildirmişlerdir (48). Çalışmamızda ise yapılan kranial MRG'ye göre FASI görülme oranının literatürdeki verilere yakın olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda hastaların 35'inde (%70) mutasyon saptanmıştır. Hastaların %30'unda çerçeve kayması (frameshift) mutasyon, %20'sinde anlamsız (nonsense) mutasyon, %14'ünde kayıp (missense) mutasyon, %14'ünde ek yeri (splice-site) mutasyonu tespit edildi. Çalışmamızda hastalarda en sık çerçeve kayması mutasyon saptandı. Çalışmamızda 2 hastada ekzon 6 ve intron 11'deki mutasyonları NF2 geni üzerinde saptanmıştır. Klinik bulgularla NF-1 tanısı alan bu hastalardan NF2 genindeki intron 11 mutasyonu benign özellikte olduğu için NF-2 hastalığının kliniğine neden olmadığı görülmektedir. Ekzon 6'daki mutasyon patojenik mutasyondur. Klinik bulgularla NF-1 tanısıyla takip edilen molekülerde testlerde NF2 geninde mutasyon saptanan bu hastanın ilerleyen zamanla NF-2 klinik bulguları açısından yakın takibi gerekmektedir.

Alkindy ve arkadaşlarının yaptığı genetik çalışmaları yeni potansiyel bir NF-1 genotip-fenotip korelasyonu olduğunu ortaya koymaktadır. NF-1 mutasyonları çerçeve kayması (frameshift) mutasyonları, ek yeri (splice-site) mutasyonları, anlamsız (nonsense) mutasyonlar, kayıp (missense) mutasyonlar ve diğer mutasyonlar olmak üzere beş kategoriye ayrılmıştır. NF-1 ek yeri (splice-site) mutasyonlarının, çoğunlukla SSS gliomları ve MPNST'lerden oluşan neoplazmlar geliştirme eğilimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (99). Xu ve arkadaşlarının 2019 yılında Çinli bir aile ile yaptığı çalışmalarında çerçeve kayması mutasyonu, etkilenen üç hastanın tamamında

saptanmıştır (100). Corsello ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında anlamsız mutasyonlar, ek yeri mutasyonları ve kayıp mutasyon oranını %80 olarak bildirmişlerdir (70).

Sonuç olarak nörofibromatozis tip 1 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. NF-1, diğer genetik sendromlarla fenotipik benzerlik gösteren kalıtsal tümör yatkınlık sendromudur. Karakteristik deri bulgularının ve bazı tümör tiplerinin varlığı, NF-1 hastalığı açısından şüpheyandırmalı ve hastalar NF-1 ve ilgili hastalıklar açısından takip edilmelidir. Oftalmologlar tanı ve görsel fonksiyonun izlenmesinde çok önemli bir role sahiptir. Genetik testler, risk altında olduğu bilinen gebelikler için nörofibromatozis tip 1'in prenatal tanısına izin verir. Günümüzde görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler, NF-1'in nöroradyolojik bulgularının tanımlanmasını sağlamıştır. Çalışmalarda da NF-1 hastalarında yüksek oranda kranial MRG'de FASI olduğu gösterilmiştir. Özellikle henüz klinik bulguları NF-1 kriterlerini karşılamayan çocuklarda kranial MRG'de FASI varlığının araştırılmasının ve genetik testlerin yapılmasının hastaların erken tanısını sağlayabileceğini düşündürmektedir. Erken tanı ile hem çocukta gelişebilecek problemlerin izlemi ve tedavisi, hem ailelere genetik danışma verilmesi sağlanabilecektir. Benign ve malign tümörlere yatkınlık ve diğer NF-1 ilişkili komplikasyonların sıklığının yüksek olması, NF-1 tanılı çocukların düzenli olarak izleminin önemini göstermiştir.

6. SONUÇ

- 1) Çalışmaya 50 NF-1 tanılı hasta alındı. Olguların ortanca tanı yaşı 5,6 yıl (tanı yaşı aralığı= 1-18 yıl) olarak saptanmıştır.
- 2) Olguların %68'inin 10 yaş altı, %32'sinin 10 yaş ve üzerinde olduğu saptanmıştır.
- 3) Olguların %48'ini erkeklerin, %52'sini kızların oluşturduğu, erkek/kız oranının 0,92 olduğu saptanmıştır.
- 4) Olguların %60'ının ailesinde NF-1 öyküsü saptanmıştır.
- 5) Olguların anne ve babaları arasında akrabalık oranı %14 oranında saptanmıştır.
- 6) Olguların tamamında Café-au-lait lekesi saptanmıştır.
- 7) Olguların %82'sinde aksiller çillenme, %78'inde inguinal çillenme saptanmıştır.
- 8) Olguların %36'sında Lisch nodülü saptanmıştır.
- 9) Olguların yaşı arttıkça Lisch nodülü sıklığının artıp artmadığı değerlendirildiğinde 10 yaş üstü olgularda 10 yaş altındaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek oranda Lisch nodülü saptandı ($p=0,007$).
- 10) Olguların %12'sinde nörofibrom saptanmıştır.
- 11) Olguların %30'unda Gomez sınıflamasına göre hafif derecede malnutrisyon, %4'ünde orta derecede malnutrisyon saptandı.
- 12) Olguların %6'sında ($n=3$) boy <3 persentil olup boy kısalığı saptanmıştır.
- 13) Olguların %12'sinde ($n=6$) BKİ <5 persentilin altında "zayıf" olarak saptanmıştır. Olguların %66'sı ($n=33$) BKİ 5 persentil ve üzeri ile 85 persentilin altı "ideal kiloda" saptanmıştır. Olguların %16'sı ($n=8$) BKİ 85 persentil ve üzeri ile 95 persentilin altı "fazla kilolu" olarak saptanmıştır. Olguların %6'sı ($n=3$) BKİ 95 persentil ve üstü "obez" olarak saptanmıştır.
- 14) Olguların öyküsünden %14'ünde davranış sorunu olduğu saptanmıştır.
- 15) Olguların %32'sinde öğrenme güçlüğü saptanmıştır.

- 16) Olgularda davranış sorunları ve öğrenme güçlüğü görülme sıklığı açısından 10 yaş üstü olgularda 10 yaş altındakilere göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,27$, $p=0,22$).
- 17) Olguların %36'sında matematik dersinde öğrenme güçlüğü saptanmıştır.
- 18) Olguların matematik öğrenme güçlüğü 10 yaş üstü grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p=0,007$).
- 19) Olguların %4'ünde ($n=2$) hipertansiyon saptanmıştır.
- 20) Olguların hipertansiyon sıklığı 10 yaş üstü hastalarda 10 yaş altındaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda saptanmıştır ($p=0,035$).
- 21) Olguların %12'sinde skolyoz saptanmıştır.
- 22) Olguların %6 'sında pleksiform nörofibrom saptanmıştır.
- 23) Olguların pleksiform nörofibrom sıklığı açısından değerlendirildiğinde 10 yaş üstü olgularda 10 yaş altındakilere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek oranda pleksiform nörofibrom saptanmıştır ($p=0,009$).
- 24) Olguların %22'sinde ($n=11$) tümör saptanmıştır. Tümör saptanan olgularda; optik yolak gliomu ($n=6$), pilositik astrositom ($n=3$), medulloblastom ($n=1$) ve menenjiom ($n=1$) saptanmıştır. Tümör saptanan olguların 8 tanesi 10 yaş altında saptanmıştır (yaş aralığı= 2 yaş 6 ay- 10 yaş 7 ay).
- 25) Olgularda optik gliom sıklığı değerlendirildiğinde 10 yaş üstü olgularda 10 yaş altındakilere göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,391$).
- 26) Olgularda tümör sıklığı açısından 10 yaş üstü olgularda 10 yaş altındakilere göre anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,704$).
- 27) Olguların 4 tanesinde radyoterapi, 5 tanesinde kemoterapi alma öyküsü saptanmıştır.
- 28) Olguların %42'sinde ($n=21$) kranial MRG'de anormallik saptanmıştır.
- 29) Olguların %22'sinde ($n=11$) santral sinir sistemi tümörleri saptanmıştır.
- 30) Olguların %56'sında ($n=28$) kranial MRG'de FASI saptanmıştır.
- 31) Kranial MRG'de FASI saptanan ve saptanmayan olgular boy kısalığı, davranış sorunları, matematik öğrenme güçlüğü görülme sıklığı

açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında fark saptanmamıştır (p=0,370, p=0,375).

- 32) Kranial MRG'de FASI olan olgularda, olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda öğrenme güçlüğü saptanmıştır (p=0,016).
- 33) Malign tümör sıklığı ve optik gliom görülme oranı açısından FASI olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,206, p=0,575).
- 34) FASI saptanan olgularda NF-1 aile öyküsü sıklığı FASI saptanmayanlarla benzer oranda saptanmıştır (p=0,642).
- 35) Olguların %2'sinde (n=1) spinal MRG'de anormallik saptanmıştır. Bu olguda L3-S1 düzeyinde bulging saptanmıştır.
- 36) Olguların %70'inde (n=35) genetik mutasyon saptanmıştır.
- 37) Olguların %30'unda çerçeve kayması (frameshift) mutasyon, %20'sinde anlamsız (nonsense) mutasyon, %14'ünde kayıp (missense) mutasyon, %14'ünde ek yeri (splice-site) mutasyonu saptanmıştır.
- 38) Genetik mutasyon saptanan olguların %25,7'sinde (n=9) malign tümör mevcut iken, %74,3'ünde (n=26) yoktu. Genetik mutasyonu olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında malign tümör sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p= 0,333).
- 39) Genetik mutasyonu olan ve olmayan grupta optik gliom görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,452).
- 40) Çerçeve kayması (frameshift) mutasyonu olan ve olmayan olgularda malign tümör görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,621).
- 41) Anlamsız (nonsense) mutasyon saptanan ve saptanmayan olgularda malign tümör görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,272).
- 42) Kayıp (missense) mutasyonu olan ve olmayan olgularda malign tümör görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,448).

- 43) Ek yeri (splice-site) mutasyonu saptanan ve saptanmayan olgularda malign tümör görülme oranları benzer olarak saptanmıştır ($p=0,116$).
- 44) Çerçeve kayması (frameshift) mutasyonu olan ve olmayan olgularda optik gliom görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,499$).
- 45) Anlamsız (nonsense) mutasyon saptanan ve saptanmayan olgularda optik gliom görülme oranları benzer olarak saptanmıştır ($p=0,663$).
- 46) Kayıp (missense) mutasyonu olan ve olmayan olgularda optik gliom görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,749$).
- 47) Ek yeri (splice-site) mutasyonu saptanan ve saptanmayan olgularda optik gliom görülme oranları benzer olarak saptanmıştır ($p=0,322$).
- 48) Sonuç olarak bu çalışma, NF-1’de mutasyon tipleri ile klinik ve radyolojik özellikler arasındaki ilişkiyi araştırmış olup, herhangi bir mutasyon tipiyle doğrudan ilişkili klinik veya radyolojik özellik saptanmamıştır.
- 49) NF-1’de genotip-fenotip ilişkisinin ortaya çıkarılması için daha fazla sayıda hasta içeren büyük ölçekli çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

- (1) **Kliegman R., Stanton B., Geme J., Schor N., Behrman R.** *Nelson Textbook Of Pediatrics*. 20th ed. Chapter 596 Neurocutaneous Syndromes (Sahin M.), (ets): Elsevier, Philadelphia pp. 2016:2874–2876.
- (2) **Reynolds R. M. , Browning G. G. P., Nawroz I., Campbel. I. W.** “Neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen ’ s disease) Neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen ’ s disease),” vol. 1, pp. 1–28, 2013.
- (3) **Brosius S.**, “A history of von Recklinghausen’s NF1,” *J. Hist. Neurosci.*, vol. 19, no. 4, pp. 333–348, 2010, doi: 10.1080/09647041003642885.
- (4) **Gutmann D. H. Rosalie, Ferner E., Listernick R. H., Korf B. R., Wolters P. L., Johnson K. J.** “Neurofibromatosis type 1,” *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 148, pp. 799–811, 2018, doi: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00051-X.
- (5) **Leppavirta J., Kallionpaa R. A., Uusitalo E., Vahlberg T., Pöyhönen M., Peltonen J.** “Neurofibromatosis type 1 of the child increases birth weight,” *Am. J. Med. Genet. Part A*, no. January, pp. 1–11, 2019, doi: 10.1002/ajmg.a.61161.
- (6) **Korf B.**, “Clinical features and pathobiology of neurofibromatosis 1,” *J. Child Neurol.*, vol. 17, no. 8, pp. 573–577, 2002, doi: 10.1177/088307380201700806.
- (7) **Ly K. I. and Blakeley J. O.**, “The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1,” *Med. Clin. North Am.*, vol. 103, no. 6, pp. 1035–1054, 2019, doi: 10.1016/j.mcna.2019.07.004.
- (8) **Savar A., Cestari D. M.**, “Neurofibromatosis type I: Genetics and clinical manifestations,” *Semin. Ophthalmol.*, vol. 23, no. 1, pp. 45–51, 2008, doi: 10.1080/08820530701745223.
- (9) **Evans D. G. R., Moran A., King A., Saeed S., Gurusinghe N., Ramsden R.**, “Incidence of vestibular schwannoma and neurofibromatosis 2 in the North West of England over a 10-year period: Higher incidence than previously thought,” *Otol. Neurotol.*, vol. 26, no. 1, pp. 93–97, 2005, doi: 10.1097/00129492-200501000-00016.
- (10) **Baser M. E., Friedman J. M., and Evans D. G. R.**, “Increasing the specificity of diagnostic criteria for schwannomatosis,” *Neurology*, vol. 66, no. 5, pp. 730–732, 2006, doi: 10.1212/01.wnl.0000201190.89751.41.
- (11) **Messiaen L., Yao S., Brems H., Callens T., Sathienkijkanchai A., Denayer E.** “Clinical and Mutational Spectrum of Neurofibromatosis Type 1–like Syndrome,” *Yearb. Neonatal Perinat. Med.*, vol. 2010, no. 19, pp. 35–37, 2010, doi: 10.1016/s8756-5005(10)79223-4.
- (12) **D’Angelo F., Ceccarelli M., Tala, Garofano L.,Zhang J.,Frattini V.** “The molecular landscape of glioma in patients with Neurofibromatosis 1,” *Nat. Med.*, vol. 25, no. 1, pp. 176–187, 2019, doi: 10.1038/s41591-018-0263-8.
- (13) **Rodriguez F. J.,Graham M. K., Brosnan-Cashman J. A., Barber J. R., Davis C., Vizcaino M.**

- A. "Telomere alterations in neurofibromatosis type 1-associated solid tumors," *Acta Neuropathol. Commun.*, vol. 7, no. 1, pp. 1–11, 2019, doi: 10.1186/s40478-019-0792-5.
- (14) **Longo J. F., Weber S. M., Turner-Ivey B. P., Carroll S. L.**, "Recent advances in the diagnosis and pathogenesis of neurofibromatosis type 1 (NF1)-associated peripheral nervous system neoplasms," *Adv. Anat. Pathol.*, vol. 25, no. 5, pp. 353–368, 2018, doi: 10.1097/PAP.000000000000197.
- (15) **Júniora S. F. A , Zanettia G., Melob A. S. A., Souza A. S., Souzac L. S., Meirelles G. S. P.** "Neurofibromatosis type 1: State-of-the-art review with emphasis on pulmonary involvement," *Respir. Med.*, vol. 149, no. August 2018, pp. 9–15, 2019, doi: 10.1016/j.rmed.2019.01.002.
- (16) **Shah K. N.**, "The Diagnostic and Clinical Significance of Café-au-lait Macules," *Pediatr. Clin. North Am.*, vol. 57, no. 5, pp. 1131–1153, 2010, doi: 10.1016/j.pcl.2010.07.002.
- (17) **Skuse G. R. and Cappione A. J.**, "RNA processing and clinical variability in neurofibromatosis type I (NF1)," *Hum. Mol. Genet.*, vol. 6, no. 10 REV. ISS., pp. 1707–1712, 1997, doi: 10.1093/hmg/6.10.1707.
- (18) **Parada L.**, "Neurofibromatosis type 1," vol. 1471, pp. 13–19, 2000.
- (19) **Bizzarri C. and Bottaro G.**, "Endocrine implications of neurofibromatosis 1 in childhood," *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 83, no. 4, pp. 232–241, 2015, doi: 10.1159/000369802.
- (20) **Upadhyaya M., Huson S. M. , Davies M., Thomas N., Chuzhanova N., Giovannini S.** "An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): Evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation," *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 80, no. 1, pp. 140–151, 2007, doi: 10.1086/510781.
- (21) **Rojnueangnit K, Xie J, Gomes A, Sharp A., Callens T., Chen Y.** "High Incidence of Noonan Syndrome Features Including Short Stature and Pulmonic Stenosis in Patients carrying NF1 Missense Mutations Affecting p.Arg1809: Genotype-Phenotype Correlation," *Hum. Mutat.*, vol. 36, no. 11, pp. 1052–1063, 2015, doi: 10.1002/humu.22832.
- (22) **Friedman J. M.**, "Neurofibromatosis 1 Summary Genetic counseling Suggestive Findings," pp. 1–45, 2019.
- (23) **Hirbe A. C., Gutmann. D. H.** "Neurofibromatosis type 1: A multidisciplinary approach to care," *Lancet Neurol.*, vol. 13, no. 8, pp. 834–843, 2014, doi: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8.
- (24) **Schepper S., Boucneau J., Lambert J., Messiaen L., Naeyaert J. M.** "Pigment cell-related manifestations in neurofibromatosis type 1: An overview," *Pigment Cell Res.*, vol. 18, no. 1, pp. 13–24, 2005, doi: 10.1111/j.1600-0749.2004.00206.x.
- (25) **Ferner R. E., Gutmann. D. H.** Neurofibromatosis type 1 (NF1): Diagnosis and management. In *Handbook of Clinical Neurology* 1st ed. Chapter 53 (Vol. 115, pp. 939–955). (G. Said and C. Krarup E, ed.) Elsevier B.V.; 2013. doi:10.1016/B978-0-444-52902-2.00053-9

- (26) **Gandhi G. N.**, “Treatment of neuro-ophthalmic and orbitofacial manifestations of neurofibromatosis type 1,” *Curr. Opin. Ophthalmol.*, vol. 24, no. 5, pp. 506–511, 2013, doi: 10.1097/ICU.0b013e32836348a4.
- (27) **Anastasaki C., Gao F., Gutmann. D. H.** “Commentary : Identification of Mutation Regions on NF1 Responsible for High- and Low-Risk Development of Optic Pathway Glioma in Neurofibromatosis Type I,” vol. 10, no. March, pp. 1–4, 2019, doi: 10.3389/fgene.2019.00115.
- (28) **Razek A. A. K. A.**, “MR imaging of neoplastic and non-neoplastic lesions of the brain and spine in neurofibromatosis type I,” *Neurol. Sci.*, vol. 39, no. 5, pp. 821–827, 2018, doi: 10.1007/s10072-018-3284-7.
- (29) **Rasool N., Odel J. G., Kazim M.** “Optic pathway glioma of childhood,” pp. 289–295, 2017, doi: 10.1097/ICU.0000000000000370.
- (30) **Becker B., Strowd R. E.** “Phakomatoses,” 2019, doi: 10.1016/j.det.2019.05.015.
- (31) **Kinori M., Hodgson N., Zeid J. L.** “Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis type 1,” *Surv. Ophthalmol.*, vol. 63, no. 4, pp. 518–533, 2018, doi: 10.1016/j.survophthal.2017.10.007.
- (32) **Moramarco A., Lambiase A., Mallone F., Miraglia E., Giustini. S.** *A characteristic type of retinal microvascular abnormalities in a patient with Neurofibromatosis type 1*, vol. 16. 2019, pp. 1–19.
- (33) **Tzili N., Orch H., Bencherifa F., Chefchaoui M. C., Abdallah H., Berraho A.** “Le glaucome congénitale et la neurofibromatose type 1,” *Pan Afr. Med. J.*, vol. 21, p. 138, 2015, doi: 10.11604/pamj.2015.21.56.6794.
- (34) **Delucia T. A., Yohay K., Widmann R. F.** “Orthopaedic aspects of neurofibromatosis: Update,” *Curr. Opin. Pediatr.*, vol. 23, no. 1, pp. 46–52, 2011, doi: 10.1097/MOP.0b013e32834230ce.
- (35) **Brunetti-Pierri N., Doty S. B., Hicks J., Phan K., Mendoza-Londono R., Blazo M.** “Generalized metabolic bone disease in Neurofibromatosis type I,” *Mol. Genet. Metab.*, vol. 94, no. 1, pp. 105–111, 2008, doi: 10.1016/j.ymgme.2007.12.004.
- (36) **Stevenson D. A., Little D., Armstrong L., Crawford A. H., Eastwood D., Friedman J. M.** “Approaches to treating NF1 tibial pseudarthrosis: Consensus from the children’s tumor foundation NF1 bone abnormalities consortium,” *J. Pediatr. Orthop.*, vol. 33, no. 3, pp. 269–275, 2013, doi: 10.1097/BPO.0b013e31828121b8.
- (37) **Korf B. R.** “Plexiform neurofibromas,” *Am. J. Med. Genet. - Semin. Med. Genet.*, vol. 89, no. 1, pp. 31–37, 1999, doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19990326)89:1<31::AID-AJMG7>3.0.CO;2-W.
- (38) **Pemov A., Li H., Patidar R., Hansen N. F., Sindiri S., Hartley S. W.** “The primacy of NF1 loss as the driver of tumorigenesis in neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas,” *Oncogene*, vol. 36, no. 22, pp. 3168–3177, 2017, doi: 10.1038/onc.2016.464.
- (39) **Abbas O., Bhawan J.** “Cutaneous plexiform lesions,” *J. Cutan. Pathol.*, vol. 37, no. 6, pp. 613–

623, 2010, doi: 10.1111/j.1600-0560.2010.01529.x.

- (40) **Chai P., Luo Y., Zhou C., Wang Y., Fan X., Jia. R.** “Clinical characteristics and spectrum of NF1 mutations in 12 unrelated Chinese families with neurofibromatosis type 1,” *BMC Med. Genet.*, vol. 19, no. 1, pp. 1–9, 2018, doi: 10.1186/s12881-018-0615-8.
- (41) **Ramanjam V., Adnams C., Ndong A., Fieggen G., Fieggen K., Wilmschurst J.** “Clinical phenotype of South African children with neurofibromatosis 1,” *J. Child Neurol.*, vol. 21, no. 1, pp. 63–70, 2006, doi: 10.1177/08830738060210011501.
- (42) **North K.** “Neurofibromatosis type 1; NF-1,” *J. Nihon Univ. Med. Assoc.*, vol. 71, no. 1, pp. 2–5, 2012, doi: 10.4264/numa.71.2.
- (43) **Varan A., Şen H., Aydın B., Yalçın B., Kutluk T., Akyüz C.** “Neurofibromatosis type 1 and malignancy in childhood,” *Clin. Genet.*, vol. 89, no. 3, pp. 341–345, 2016, doi: 10.1111/cge.12625.
- (44) **Sorensen S. A., Mulvihill J. J., Nielsen. A.** “The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at SAN DIEGO (UCSD) on September 9, 2015. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 287, no. 2, 1972.
- (45) **Cecen E., Ince D., Uysal K. M., Ozer E., Cetingoz R., Ozguven A. A.** “Soft tissue sarcomas and central nervous system tumors in children with neurofibromatosis type 1,” *Child’s Nerv. Syst.*, vol. 27, no. 11, pp. 1885–1893, 2011, doi: 10.1007/s00381-011-1425-x.
- (46) **Yohay K.** “Neurofibromatosis type 1 and associated malignancies,” *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 9, no. 3, pp. 247–253, 2009, doi: 10.1007/s11910-009-0036-3.
- (47) **Stiller C. A., Chessells J. M., Fitchett M.** “Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: A population-based UKCCSG study,” *Br. J. Cancer*, vol. 70, no. 5, pp. 969–972, 1994, doi: 10.1038/bjc.1994.431.
- (48) **Kaas B., Huisman T. A. G. M., Tekes A., Bergner A., Blakeley J. O., Jordan L. C.** “Spectrum and prevalence of vasculopathy in pediatric neurofibromatosis type 1,” *J. Child Neurol.*, vol. 28, no. 5, pp. 561–569, 2013, doi: 10.1177/0883073812448531.
- (49) **Algin D.İ., Tezer F. I., Oguz K. K., Bilginer B., Soylemezoglu F., Saygi S.** “Pharmacoresistant seizures in neurofibromatosis type 1 related to hippocampal sclerosis: Three case presentation and review,” *J. Clin. Neurosci.*, vol. 64, no. xxxx, pp. 14–17, 2019, doi: 10.1016/j.jocn.2019.03.055.
- (50) **Santoro C., Bernardo P., Coppola A., Pugliese U., Cirillo M., Giugliano T.** “Seizures in children with neurofibromatosis type 1: Is neurofibromatosis type 1 enough?,” *Ital. J. Pediatr.*, vol. 44, no. 1, pp. 1–9, 2018, doi: 10.1186/s13052-018-0477-x.
- (51) **Rodriguez D., Poussaint T. Y.** “Neuroimaging findings in neurofibromatosis type 1 and 2,” *Neuroimaging Clin. N. Am.*, vol. 14, no. 2, pp. 149–170, 2004, doi: 10.1016/j.nic.2004.03.004.
- (52) **Miller D. T., Freedenberg D., Schorry E., Ullrich N. J., Viskochil D., Korf. B. R.** “Health

Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1,” vol. 143, no. 5, 2019.

- (53) **Brezina P. R., Brezina D. S., Kearns W. G.** “Preimplantation genetic testing,” *BMJ*, vol. 345, no. 7875, pp. 1–8, 2012, doi: 10.1136/bmj.e5908.
- (54) **Ferner R. E., Huson S. M., Thomas N., Moss C., Willshaw H., Evans D. G.** “Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis,” *J. Med. Genet.*, vol. 44, no. 2, pp. 81–88, 2007, doi: 10.1136/jmg.2006.045906.
- (55) **Ferner R. E.** “Neurofibromatosis 1 - GeneReviews,” pp. 131–138, 2006, doi: 10.1038/sj.ejhg.5201676.
- (56) **Afşar Ç. U., Kara I. O., Kozat B. K., Demiryürek H., Duman B. B., Doran F.** “Neurofibromatosis type 1, gastrointestinal stromal tumor, leiomyosarcoma and osteosarcoma: Four cases of rare tumors and a review of the literature,” *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 86, no. 2, pp. 191–199, 2013, doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.11.001.
- (57) **Bolceková A., Hlavatá A., Zafřková A., Némethová M., Holobradá M., Sýkora P. et al.** “Complex multidisciplinary follow-up of children with neurofibromatosis type 1,” *Acta Fac. Pharm. Univ. Comenianae*, vol. 61, no. 1, 2014, doi: 10.2478/afpuc-2014-0003.
- (58) **Yoshida Y., Ehara Y., Koga M., Imafuku S., Yamamoto O.** “Epidemiological analysis of major complications requiring medical intervention in patients with neurofibromatosis 1,” *Acta Derm. Venereol.*, vol. 98, no. 8, pp. 753–756, 2018, doi: 10.2340/00015555-2975.
- (59) **Dunning-Davies B. M., Parker A. P. J.** “Annual review of children with neurofibromatosis type 1,” *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.*, vol. 101, no. 2, pp. 102–111, 2016, doi: 10.1136/archdischild-2014-308084.
- (60) **Bakker A. C., La Rosa S., Sherman L. S., Knight P., Lee H., Pancza P. et al.** “Neurofibromatosis as a gateway to better treatment for a variety of malignancies,” *Prog. Neurobiol.*, vol. 152, pp. 149–165, 2017, doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.01.004.
- (61) **Hua C., Zehou O., Ducassou S., Minard-Colin V., Hamel-Teillac D., Wolkenstein P.** “Sirolimus improves pain in NF1 patients with severe plexiform neurofibromas,” *Pediatrics*, vol. 133, no. 6, 2014, doi: 10.1542/peds.2013-1224.
- (62) **Slopis J. M., Arevalo O., Bell C. S., Hebert A. A., Northrup H., Riascos R. F.** “Treatment of Disfiguring Cutaneous Lesions in Neurofibromatosis-1 with Everolimus: A Phase II, Open-Label, Single-Arm Trial,” *Drugs R D*, vol. 18, no. 4, pp. 295–302, 2018, doi: 10.1007/s40268-018-0248-6.
- (63) **Tora M. S., Xenos D., Texakalidis P., Boulis N. M.** “Treatment of neurofibromatosis 1-associated malignant peripheral nerve sheath tumors: a systematic review,” *Neurosurg. Rev.*, pp. 4–7, 2019, doi: 10.1007/s10143-019-01135-y.
- (64) **Mehlan J., Schüttauf F., Salamon J. M., Kordes U., Friedrich R. E., Mautner V. F.**

- “Manifestations and treatment of adult-onset symptomatic optic pathway glioma in neurofibromatosis Type 1,” *Anticancer Res.*, vol. 39, no. 2, pp. 827–831, 2019, doi: 10.21873/anticancer.13181.
- (65) **Yao Z., Guo D., Li H., Bai Y., Sun B., Zhang X.** “Surgical Treatment of Dystrophic Scoliosis,” vol. 32, no. 1, pp. 50–55, 2019.
- (66) **McKeever K., Shepherd C. W., Crawford H., Morrison P. J.** “An epidemiological, clinical and genetic survey of neurofibromatosis type 1 in children under sixteen years of age,” *Ulster Med. J.*, vol. 77, no. 3, pp. 160–163, 2008.
- (67) **Huson S. M., Compston D. A. S., Clark P., Harper P. S.** “A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity,” *J. Med. Genet.*, vol. 26, no. 11, pp. 704–711, 1989, doi: 10.1136/jmg.26.11.704.
- (68) **Thiagalingam S., Flaherty M., Billson F., North K.** “Neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: Follow-up of 54 patients,” *Ophthalmology*, vol. 111, no. 3, pp. 568–577, 2004, doi: 10.1016/j.ophtha.2003.06.008.
- (69) **Lueangarun S., Auewarakul C. U.** “Diffuse large B cell lymphoma presenting as Horner’s syndrome in a patient diagnosed with neurofibromatosis type 1: A case report and review of the literature,” *J. Med. Case Rep.*, vol. 6, 2012, doi: 10.1186/1752-1947-6-8.
- (70) **Corsello G., Antona V., Serra G., Zara F., Giambrone C., Lagalla L.** “Clinical and molecular characterization of 112 single-center patients with Neurofibromatosis type 1,” *Ital. J. Pediatr.*, vol. 44, no. 1, pp. 1–7, 2018, doi: 10.1186/s13052-018-0483-z.
- (71) **Young H., Hyman S., North K.** “Neurofibromatosis 1: Clinical review and exceptions to the rules,” *J. Child Neurol.*, vol. 17, no. 8, pp. 613–621, 2002, doi: 10.1177/088307380201700812.
- (72) **Gilbert-Dussardier B., Briand-Suleau A., Laurendeau I., Bilan F., Cavé H., Verloes A.** “Copy number variants and rasopathies: Germline KRAS duplication in a patient with syndrome including pigmentation abnormalities,” *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 11, no. 1, pp. 10–13, 2016, doi: 10.1186/s13023-016-0479-y.
- (73) **De Bella K., Szudek J., Friedman J. M.** “Use of the National Institutes of Health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children,” *Pediatrics*, vol. 105, no. 3, pp. 608–614, 2000, doi: 10.1542/peds.105.3.608.
- (74) **Lammert M., Friedman J. M., Kluwe L., Mautner V. F.** “Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment,” *Arch. Dermatol.*, vol. 141, no. 1, pp. 71–74, 2005, doi: 10.1001/archderm.141.1.71.
- (75) **Huson S. M., Harper P. S., Compston D. A. S.** “Von recklinghausen neurofibromatosis: A clinical and population study in south-east Wales,” *Brain*, vol. 111, no. 6, pp. 1355–1381, 1988, doi: 10.1093/brain/111.6.1355.

- (76) **Ragge N. K., Munier F. L.** “Ancient neurofibromatosis (7),” *Nature*, vol. 368, no. 6474, p. 815, 1994, doi: 10.1038/368815a0.
- (77) **Nunley K. S., Gao F., Albers A. C., Bayliss S. J., Gutmann D. H.** “Predictive value of café au lait macules at initial consultation in the diagnosis of neurofibromatosis type 1,” *Arch. Dermatol.*, vol. 145, no. 8, pp. 883–887, 2009, doi: 10.1001/archdermatol.2009.169.
- (78) **Prada C. E., Rangwala F. A., Martin L. J., Lovell A. M., Saal H. M., Schorry E. K. et al.**, “Pediatric plexiform neurofibromas: Impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1,” *J. Pediatr.*, vol. 160, no. 3, pp. 461–467, 2012, doi: 10.1016/j.jpeds.2011.08.051.
- (79) **Listernick R., Louis D. N., Packer R. J., Gutmann D. H.** “Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: Consensus statement from the NF1 optic pathway glioma task force,” *Ann. Neurol.*, vol. 41, no. 2, pp. 143–149, 1997, doi: 10.1002/ana.410410204.
- (80) **Blazo M. A., Lewis R. A., Chintagumpala M. M., Frazier M., McCluggage C., Plon S. E.** “Outcomes of systematic screening for optic pathway tumors in children with Neurofibromatosis Type 1,” *Am. J. Med. Genet.*, vol. 127A, no. 3, pp. 224–229, 2004, doi: 10.1002/ajmg.a.20650.
- (81) **Honavar S. G., Singh A. D., Shields C. L., Shields J. A., Eagle R. C.** “Iris melanoma in a patient with neurofibromatosis,” *Surv. Ophthalmol.*, vol. 45, no. 3, pp. 231–236, 2000, doi: 10.1016/S0039-6257(00)00154-5.
- (82) **Friedman J. M., Arbiser J., Epstein J. A., Gutmann D. H., Huot S. J., Lin A. E.** “Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: Report of the NF1 Cardiovascular Task Force,” *Genet. Med.*, vol. 4, no. 3, pp. 105–111, 2002, doi: 10.1097/00125817-200205000-00002.
- (83) **Mautner V. F., Asuagbor F. A., Dombi E., Fünsterer C., Kluwe L., Wenzel R.** “Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1” *Neuro. Oncol.*, vol. 2008, pp. 167–175, 2008, doi: 10.1215/15228517.
- (84) **Vézina G.** “Neuroimaging of phakomatoses: overview and advances,” *Pediatr. Radiol.*, vol. 45, pp. 433–442, 2015, doi: 10.1007/s00247-015-3282-3.
- (85) **De Souza M. L. R., Jansen A. K., Martins A. S., Rodrigues L. O. C., De Rezende N. A.** “Nutrient intake in neurofibromatosis type 1: A cross-sectional study,” *Nutrition*, vol. 31, no. 6, pp. 858–862, 2015, doi: 10.1016/j.nut.2014.12.021.
- (86) **Clementi M., Milani S., Mammi I., Boni S., Monciotti C., Tenconi R.** “Neurofibromatosis type I growth charts,” *Am. J. Med. Genet.*, vol. 87, no. 4, pp. 317–323, 1999, doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19991203)87:4<317::AID-AJMG7>3.0.CO;2-X.
- (87) **Szudek J., Birch P., Friedman J. M., Burke W., Bennett R., Campos J. M. et al.**, “Growth in North American white children with neurofibromatosis 1 (NF1),” *J. Med. Genet.*, vol. 37, no. 12, pp. 933–938, 2000, doi: 10.1136/jmg.37.12.933.
- (88) **Souza M., Jansen A., Martins A., Rodrigues L., Rezende N.** “Body composition in adults with

- neurofibromatosis type 1,” pp. 7–10, 2016.
- (89) **Sani I., Albanese A.** “Endocrine Long-Term Follow-Up of Children with Neurofibromatosis Type 1 and Optic Pathway Glioma,” *Horm. Res. Paediatr.*, vol. 87, no. 3, pp. 179–188, 2017, doi: 10.1159/000458525.
 - (90) **Kayl A. E., Moore B. D.** “Behavioral phenotype of neurofibromatosis, type 1,” *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.*, vol. 6, no. 2, pp. 117–124, 2000, doi: 10.1002/1098-2779(2000)6:2<117::AID-MRDD5>3.0.CO;2-X.
 - (91) **Syndrome F. X. , Type N.** “Math Learning Disability and Math LD Subtypes :,” 1998.
 - (92) **North K., Hyman S., Barton B.** “Cognitive deficits in neurofibromatosis 1,” *J. Child Neurol.*, vol. 17, no. 8, pp. 605–612, 2002, doi: 10.1177/088307380201700811.
 - (93) **Hyman S. L., Shores A., North K. N.** “The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1,” *Neurology*, vol. 65, no. 7, pp. 1037–1044, 2005, doi: 10.1212/01.wnl.0000179303.72345.ce.
 - (94) **Hyman S. L., Paediatrics D.** “Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1 : subtypes , cognitive profile , and,” pp. 973–977, 2006.
 - (95) **Salman M. S., Hossain S., Alqublan L., Bunge M., Rozovsky K.** “Cerebellar radiological abnormalities in children with neurofibromatosis type 1 : part 1 - clinical and neuroimaging findings,” pp. 1–12, 2018.
 - (96) **Lobbous M., Bernstock J. D., Coffee E., Friedman G. K., Metrock L. K., Chagoya G.** “An update on neurofibromatosis type 1-associated gliomas,” *Cancers (Basel)*, vol. 12, no. 1, pp. 1–16, 2020, doi: 10.3390/cancers12010114.
 - (97) **Taylor T., Jaspan T., Milano G., Gregson R., Parker T., Ritzmann T.** “Radiological classification of optic pathway gliomas: Experience of a modified functional classification system,” *Br. J. Radiol.*, vol. 81, no. 970, pp. 761–766, 2008, doi: 10.1259/bjr/65246351.
 - (98) **Kang E., Kim Y. M., Seo G. H., Oh A., Yoon H. M., Ra. Y.** “Phenotype categorization of neurofibromatosis type I and correlation to NF1 mutation types,” *J. Hum. Genet.*, vol. 65, no. 2, pp. 79–89, 2019, doi: 10.1038/s10038-019-0695-0.
 - (99) **Alkindy A., Chuzhanova N., Kini U., Cooper D. N., Upadhyaya M.** “Genotype-phenotype associations in neurofibromatosis type 1 (NF1): An increased risk of tumor complications in patients with NF1 splice-site mutations?,” *Hum. Genomics*, vol. 6, no. 1, pp. 1–7, 2012, doi: 10.1186/1479-7364-6-12.
 - (100) **Xu G., Li M., Niu Y., Huang X., Li Y., Tang G.** “Identification of a Novel NF1 Frameshift Variant in a Chinese Family with Neurofibromatosis Type 1,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2019, pp. 1–7, 2019, doi: 10.1155/2019/2721357.

8. ÖZ GEÇMİŞ

Adı Soyadı : Şule ÇALIŞKAN KAMIŞ
Doğum Tarih ve Yeri : 17.03.1987/Adana
Medeni Durumu : Evli
Adres : Huzurevleri mah. 80. Yıl Bulvarı, Kervan Apt.,
K:10 Daire:20 Çukurova/Adana
Telefon : 0 537 818 11 30
E-posta : sulecaliskan87@gmail.com
Mezun Oldugu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Ceyhan Toplum Sağlığı Merkezi
Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim
ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı
Yabancı Dil(ler) : İngilizce