



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 TANILI HASTALARIN NÖROKOGNİTİF
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Ceyda Bayraktar Eltutan

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Meliha Mine Çalışkan

İstanbul-2021



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 TANILI HASTALARIN NÖROKOGNİTİF
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tıpta Uzmanlık Tezi
Dr. Ceyda Bayraktar Eltutan

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Meliha Mine Çalışkan

İstanbul-2021

ÖNSÖZ

2007 yılından itibaren üyesi olmaktan onur duyduğum bu kurumun, bilgi ve tecrübeleriyle iyi bir hekim olabilmem için emek vermiş tüm İstanbul Tıp Fakültesi öğretim üyelerine,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Zeynep Karakaş başta olmak üzere, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici olan, hoşgörüsünü, desteğini ve değerli vaktini benden esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Meliha Mine Çalışkan'a,

Hastane içinde veya dışında, ayrı şehirlerde olsak dahi ablalığına her zaman kulak vereceğim Uzm. Dr. Seda Güneş başta olmak üzere; ihtiyaç duyduğumda bilgisini, tecrübesini ve vaktini paylaşmaktan imtina etmeyen, tüm değerli uzmanlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte gülüp, birlikte ağladığımız, birlikte uykusuz kaldığımız, yeri geldiğinde ailemizden çok hayatı paylaştığımız, bir aradalığımızın zorunluluğa dayalı olmadığını zamanın göstereceğine emin olduğum eş kademlerim Dr. Emrullah, Dr. Serra, Dr. Sevgi, Dr. Deniz, Dr. Fulya, Dr. Ayşe'ye,

Bana ve mesleğime verdiği değere minnettar olduğum kayınpederim Nevzat Eltutan'a, beni kendi kızı gibi sahiplenen, hayatından feragat ederek kızıma en güzel şekilde babaannelik yapan, fedakarlığıyla tez yazım sürecime büyük katkıları olan kayınvalidem Zehra Eltutan'a,

Bugünlere gelmemde sonsuz desteği olan, her türlü zorlukla mücadele etmeyi öğreten, çalışmayı ve öğrenmeyi sevdiren, olmasa ben burada olmazdım diye gönülden söylediğim rehberim, ilk öğretmenim annem Naciye Bayraktar'a, insana mutluluk getiren şeyin hayatı ve insanları sevmekten geçtiğini yaşayarak öğreten, kıymetlisi olduğumu bana belki de her gün tekrar tekrar hissettiren babam, meslektaşım Dr. Mehmet Bayraktar'a,

Bir kız kardeşim olmamasının eksikliğini hissettirmeyen, anneannemin tekne kazıntısını benim için dünyaya getirdiğini her fırsatta dile getirdiğim teyzem, ablam, iyi günümün ve kötü günümün ortağı Özlem Küçükmehtetoğlu'na,

Varlıklarına şükrettiğim kardeşlerim Enes Bayraktar, Selin Bayraktar ve Oğuzhan Eltutan'a,

Tıp fakültesi yıllarından itibaren bu zorlu olduğu kadar tutkunu olduğumuz yolu el ele yürüdüğüm mücadele ortağım, birlikte düşünüp birlikte öğrendiğim, sıkıntılı anlarımda ferahlık bulduğum, bugünümüze şükür, yarınımıza dua ettiğim, sevgili eşim Dr. Sefa Eltutan'a,

Aramıza katıldığı şu kısacık zamanda, bir çift gözün gülümsemesinin kıymetini, asılsız bulduğum şikayetlerin anlamını anladığım, çocuk hekimliğini yeniden öğrendiğim, ayrı kaldığımız saatlerde en büyük fedakarlığı göstermiş olan, hayatımın anlamı canım kızım Begüm Zehra'ya,

Teşekkür ediyorum...

Dr. Ceyda Bayraktar Eltutan

İstanbul-2021

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ	v
KISALTMALAR	viii
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Tanım-Tarihçe.....	7
2.2. Epidemiyoloji	8
2.3. Etyopatoloji-Genetik.....	9
2.4. Tanı-Ayırıcı Tanı	10
2.5. Klinik Bulgular	13
2.5.1. Cilt bulguları.....	13
2.5.1.1. Cafe-au-lait lekeleri (CALL)	13
2.5.1.2. Çillenme	14
2.5.1.3. Nörofibromlar	14
2.5.1.4. Juvenil ksantogranülom (JKG)	15
2.5.1.5. Nevus anemikus	15
2.5.2. Oküler bulgular	15
2.5.2.1. Lisch nodülleri.....	15
2.5.2.2. Optik Yol Gliomu	15
2.5.3. Nörolojik bulgular	17
2.5.3.1. Pleksiform Nörofibrom	17
2.5.3.2. Santral sinir sistemi lezyonları	19
2.5.3.3. Diğer Nörolojik Bulgular	19
2.5.4. İskelet displazileri	20
2.5.5. Bilişsel ve Davranışsal Sorunlar	22
2.5.6. Malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT)	23
2.5.7. Hipertansiyon ve vasküler bulgular	24
2.5.8. Gastrointestinal bulgular	25
2.6. Takip-Tedavi	25
3. MATERYAL-METOD.....	28
3.1. Çalışma grubu	28

3.2.	Klinik, görüntüleme özellikleri ve tanı kriterleri	28
3.3.	İstatistiksel analiz.....	30
4.	BULGULAR	31
4.1.	Demografik bulgular	31
4.2.	Klinik bulgular	32
4.3.	Klinik bulguların nörokognitif fonksiyonlara etkisi	40
5.	TARTIŞMA	58
6.	SONUÇ	68
	KAYNAKLAR	70
	EKLER	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
	EK-1: Etik kurul kararı	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
	EK-2: Özgeçmiş	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo A.NF1 tanı kriterleri.....	11
Tablo B.Nörofibromatozis ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar.....	12
Tablo 1.Çalışma grubunun demografik özellikleri (n:63)	31
Tablo 2.Hastaların yaşa göre dağılımı.....	32
Tablo 3.Çalışma grubunun antropometrik özellikleri	32
Tablo 4.NF1 tanı kriterlerinin çalışma grubundaki sıklığı (n:63)	33
Tablo 5.Hastaların başvuru yaşına göre ortalama tanı alma yaşı	34
Tablo 6.Hastaların başvuru yaşına göre ilk muayenede tanı alma durumu	34
Tablo 7.Hastalarda öncelikle ortaya çıkan tanı kriterinin dağılım yüzdeleri (n:60)	35
Tablo 8.Cafe-au-lait lekelerinin vücut bölümlerinde dağılımı (n:63).....	35
Tablo 9.Aksiller çillenmesi olan hastaların yaş aralığına göre sıklığı (n:54)	36
Tablo 10.Lisch nodülü yaş aralığına göre sıklığı (n:39).....	36
Tablo 11.Skolyoz ortaya çıkma zamanı ve sıklığı (n:18)	36
Tablo 12.Kutanöz ve/veya subkutanöz nörofibromların vücut bölümlerinde dağılımı (n:25).....	37
Tablo 13.PNF saptanma durumu (n:12)	37
Tablo 14.Pleksiform nörofibromların vücut bölümlerinde dağılımı (n:12).....	38
Tablo 15.Optik yol gliomu lokalizasyona göre sıklığı (n:16)	38
Tablo 16.Kemoterapi alan hastaların OYG lokalizasyonu ve cinsiyete göre dağılımı ..	39
Tablo 17.Patolojik ekokardiyografi bulgusu olan hastaların sonuçları.....	39
Tablo 18.T2H lezyonlarının beyinde lokalizasyonlara göre sıklığı (n:57)	40
Tablo 19.Çalışma grubunun nörogelişimsel, nörokognitif bulguları ve akademik başarılarının dağılımı (n:60).....	41
Tablo 20.Nörokognitif bulgularla ilişkisi araştırılan diğer klinik özelliklerin sıklığı	42
Tablo 21.T2H olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:57)	43
Tablo 22.Bazal gangliyonda T2H olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:57)	44
Tablo 23.Beyin sapında T2H olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:57)	45

Tablo 24.Serebellumda T2H olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:57)	46
Tablo 25.Serebrumda T2H olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:57).....	47
Tablo 26.Hypokampus ve/veya amygdalada T2H olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:57).....	48
Tablo 27.Korpus kallozumda T2H olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:57)	49
Tablo 28.Talamusta T2H olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:57).....	50
Tablo 29.Kapsula internada T2H olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:57)	51
Tablo 30.Melanositik manifestasyonları yoğun olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:60).....	52
Tablo 31.Pleksiform nörofibromu olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:60)	53
Tablo 32.Kutanöz ve/veya subkutanöz nörofibromu olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:60).....	54
Tablo 33.Aile öyküsü olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:60).....	55
Tablo 34.Genetik mutasyonu negatif ve pozitif sonuçlanan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:28)	56
Tablo 35.Epilepsi öyküsü olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:60).....	57
Tablo 36.NF1 hastalarında Lisch nodülü sıklığı ve başlangıç yaşının çeşitli çalışmalarla karşılaştırılması	60
Tablo 37.Pleksiform nörofibrom sıklığının çeşitli çalışmalarla karşılaştırılması	61
Tablo 40.Optik yol gliomu sıklığının çeşitli çalışmalarla karşılaştırılması.....	61
Tablo 41.T2-hiperintensite lezyonlarının sıklığının çeşitli çalışmalarla karşılaştırılması	63
Tablo 42.T2H lokalizasyonlara göre sıklığının karşılaştırılması	64
Tablo 43.NF1'li hastaların ortalama IQ puanlarının çeşitli çalışmalarla karşılaştırılması	64

Tablo 44.T2-hiperintensite alanları ile IQ ilişkisinin çeşitli çalışmalarla karşılaştırılması	66
--	-----------



KISALTMALAR

NF: Nörofibromatozis

NF1: Nörofibromatozis tip 1

NF2: Nörofibromatozis tip2

Nf1: Nörofibromatozis tip 1 geni

SSS: Santral sinir sistemi

NIH: National Institutes of Health

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man

DNA: Deoksiribonükleik asit

mRNA: Mesajcı ribonükleik asit

FISH: Floresan in situ hibridizasyon

SPRED-1: Sprouty ilişkili EVH1 içerikli protein-1

HNPCC: Herediter nonpolizois kolorektal kanser

NFNS: Nörofibromatozis-Noonan sendromu

TGF- β : Transforming growth factor-beta

CALL: Cafe-au-lait lekeleri

KNF: Kutanöz nörofibrom

PNF: Pleksiform nörofibrom

JKG: Juvenil ksantogranuloma

OYG: Optik yol gliomu

MPSKT: Malign periferel sinir kılıfı tümörü

USG: Ultrasonografi

MR: Manyetik rezonans

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MRS: Manyetik rezonans spektroskopi

T2H: T2-hiperintensite

UBO: Undefined bright objects

FASI: Focal areas of signal intensity

DEXA: Dual enerji X-ışını Absorbsiyometre

IQ: Intelligence quotient

DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu

PET: Pozisyon emisyon tomografi

PET-CT: Pozisyon emisyon tomografi-computer tomography

SDS: Standart deviasyon skoru

WISC-R: Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised

WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale

N/n: Number (sayı)

Ort: Ortalama

Ss: Standart sapma

Min: Minimum

Mak: Maksimum

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda Nörofibromatozis tip 1 tanılı hastaların klinik, demografik ve radyolojik özelliklerinin incelenmesi, bulguların kognitif fonksiyonlarla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışma, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda Ocak 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında Nörofibromatozis tip 1 (NF1) tanısı ile izlenen, 3-18 yaş arası 63 hasta dahil edilerek retrospektif olarak yürütülmüştür. Hastaların demografik verileri, antropometrik ölçümleri, nörolojik muayene bulguları, klinik özellikleri ve görüntüleme bulguları, veri tabanı kayıtları ve dosya bilgilerinden elde edilmiştir. Hastaların klinik ve MR görüntüleme bulgularının; IQ düzeyi, nörogelişimsel tanıları ve akademik başarıları ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların %53,9'u kız, %46'sı erkek, yaş ortalaması $10,9 \pm 4,3$, yaş aralığı 2,8-18,7 idi. %44'ünde aile öyküsü olduğu, %55'inde sporadik ortaya çıktığı görüldü. Tanı kriterlerinden CALL 63 hastanın tamamında, aksiller çillenme %85,7'sinde, inguinal çillenme %73'ünde, kutanöz/subkutanöz nörofibrom %39,6'sında, pleksiform nörofibrom %19'unda, Lisch nodülü %61,9'unda, optik yol gliomu %25,4'ünde, iskelet displazisi %31,7'sinde saptandı. Kranial MR görüntülemelerde %73,6 oranında T2-hiperintensite lezyonları gözlemlendi. En sık bazal gangliyonlarda %56,1 oranında, bunu takip eden beyin sapı ve serebellumda ise her ikisinde %50,9 sıklıkla T2H görüldü. Bunu serebrumda %42,1, talamusta %35,1, korpus kallozumda %15,8, hipokampus/amygdalada %12,3, kapsula internada %8,8 sıklıkla T2H izlemekteydi. Bu lezyonların lokalizasyona göre nörokognitif fonksiyonlarla ilişkisi incelendiğinde, nörogelişimsel tanılardan dikkat eksikliği, özgül öğrenme güçlüğü ve mental retardasyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak T2-hiperintensite, serebrumda T2-hiperintensite, talamusta T2-hiperintensite olanlarda; olmayanlara göre okul başarısı anlamlı derecede düşük görüldü. Yalnız, serebellum tutulumu olanların IQ düzeyi olmayanlara göre anlamlı derecede düşük görüldü. Diğer lokalizasyonlardaki tutulumlar ile IQ düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: NF1 tanılı çocuklarda bilişsel etkilenme yaygın olarak bildirilmiştir. T2H lezyonlarının bilişsel fonksiyonlara etkisi bilinmezliğini korumaktadır. Bilişsel bozulmanın etyopatogenezinin aydınlatılması ile, erken tanı ve tedavi seçeneklerinin ortaya çıkabileceği

ve bu hastalığın sosyal ve akademik hayata olan negatif etkisinin azaltılabileceği düşünölmektedir.

Anahtar kelimeler: Nörofibromatozis, T2-hiperintensite, nörokognitif bulgular, IQ, dikkat eksikliği, özgül öğrenme güçlüğü.



ABSTRACT

Objective: The aim of our study is to examine clinical, demographic and radiological features of patients diagnosed with Neurofibromatosis type 1 and to investigate the relationship between these findings and cognitive functions.

Method: This study was conducted retrospectively by including 63 patients aged 3-18 years who were followed up with the diagnosis of Neurofibromatosis type 1 between January 2015 and December 2020 in Istanbul Medical Faculty, Department of Pediatric Neurology. Clinical features, demographic data of patients, anthropometric measurements, neurological examination and imaging findings were obtained from database records and patient follow up file. The relationship between the clinical and MR imaging findings of patients and their IQ level, neurodevelopmental diagnoses and academic achievements were investigated.

Results: Of the patients, 53,9% were girls, 46% were boys, the mean age was $10,9 \pm 4,3$ and the age range was 2,8-18,7. Family history was observed in %44 and sporadic occurrence in 55%. Among the diagnostic criteria, CALL was found in all 63 patients, axillary freckling in 85,7%, inguinal freckling in 73%, cutaneous/subcutaneous neurofibroma in 39,6%, plexiform neurofibroma in 19%, Lisch nodules in 61,9%, optic tract glioma in 25,4% and skeletal dysplasia in 31,7%. T2-hyperintensity lesions were observed in 73,6% of the cranial MRI scans. T2H was most common in the basal ganglia with a rate of 56,1%, followed by the brain stem and cerebellum with a frequency of 50,9% in both. T2H was seen with a frequency of 42,1% in cerebrum, 35,1% in the thalamus, 15,8% in the corpus callosum, 12,3% in the hippocampus/amygdala and 8,8% in the capsula interna. When the relationship of localization of these lesions with neurocognitive functions was examined, no significant correlation was found with neurodevelopmental diagnosis such as attention deficits, specific learning disability or mental retardation. However, success was found to be significantly lower in patients with T2H, T2H in the cerebrum and T2H in the thalamus compared to those without these lesions. The IQ level was significantly lower only in patients with cerebellum involvement compared to those without. There was no significant correlation between involvement in other localizations and IQ level.

Conclusion: Cognitive impairment has been widely reported in children with NF1. The effect of T2H lesions on cognitive functions remains unknown. We suggest by clarifying the

etiopathogenesis of cognitive impairment, early diagnosis and treatment options can be revealed and the negative impact of this disease on social and academic life can be reduced.

Keywords: Neurofibromatosis, T2-hyperintensity, neurocognitive findings, IQ, attention deficits, special learning disability



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nörofibromatozis otozomal dominant geçişli, multisistemik, periferik sinir dokusunda çoğunlukla benign bazen de malign tümörlerin oluşumu ile karakterize, birbirinden farklı 3 grup hastalığı içermektedir: Nörofibromatozis tip 1 (NF1), nörofibromatozis tip 2 (NF2) ve schwannomatozis [1].

NF1, nörofibromatozisin en yaygın formudur; doğum insidansı 1/2500 ve toplum prevalansı 1/3000 olarak tahmin edilmektedir. Sinir sisteminin en yaygın görülen otozomal dominant hastalığıdır [2]. Periferik sinir ve cilt tutulumu ön plandadır. Bazı klinik bulgular doğumda var olabilmekle birlikte, genellikle çocuklukta veya erken erişkin dönemde tanı alır.

NF1 vakalarının yarısından fazlası de novo Nf1 geni mutasyonundan kaynaklanmaktadır, diğer yarısı kalıtsaldır [3]. Nf1 geni 17. kromozomun 17q11.2 bölgesinde bulunur, nörofibromin proteinini kodlar [4]. Nörofibromin onkogen Ras inhibitörü olarak rol alır. Mutasyona uğraması sonucu nörofibromin fonksiyon kaybı ve izoformlarının oluşması, bu hastalıkta birçok farklı tümör tipinin görülmesine yol açar.

National Institute of Health (NIH) tarafından 1988 yılında NF1 için tanısal kriterler belirlenmiştir [5]. Tablo A'da listelenmiş olan kriterlerden 2 veya daha fazlasının bulunmasıyla tanı konur. Ön planda deri ve periferik sinir sistemi tutulumu görülmekle beraber; iskelet, endokrin, gastrointestinal ve dolaşım gibi sistem tutulumları da görülmektedir [4]. Hastaların neredeyse tamamında cafe-au-lait lekeleri, katlantı yerlerinde çillenme ve Lisch nodülü gibi pigment lezyonlar görülür. Çoğu hastada iskelet anormallikleri, optik yol ve diğer santral sinir sistemi gliomları gibi beyin tümörleri, pleksiform veya spinal nörofibrom gibi periferik sinir kılıfı tümörleri, öğrenme bozukluğu, dikkat eksikliği ve davranış problemleri görülebilmektedir [6].

NF1 tanılı hastalarda en sık rastlanan kranial MRG bulgusu T2-ağırlıklı hiperintensite lezyonlarıdır. Bu lezyonların gerçek doğası ve anlamı henüz bilinmemektedir. İlk dekatta ortaya çıkıp ikinci dekatta regrese oldukları gösterilmiştir [7]. Bu lezyonların varlığının, lokalizasyonunun veya sayısının kognitif fonksiyonlara olası etkisi çok sayıda araştırmaya konu olmuş, ancak çalışmaların sonuçları çelişkili görülmüştür.

NF1 hastalığının bilişsel fonksiyonlara etkisi son yıllarda sıklıkla araştırılmakta, bilişsel etkilenmenin etyopatogenezinin aydınlatılması ve erken tanınması amacıyla çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

tarafından Nörofibromatozis tip 1 tanısıyla takip edilen hastaların epidemiyolojik özellikleri, klinik bulgularının sıklığı, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiş, nörolojik gelişimleri ve mental durumları ile ilişkisi araştırılmıştır. Klinik bulguların erken dönemde fark edilmesi, hastaların klinik takiplerinin multidisipliner olarak planlanması ve ailelerin bilgilendirilmesi; daha erken tanı konulması ve olası komplikasyonların azaltılmasına katkı sağlayacaktır. Bilişsel etkilenmenin erken tanınması ve erken dönemde destek başlanması ile, akademik başarı ve yaşam kalitesinin olumlu yönde etkileneceği düşünülmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım-Tarihçe

Nörofibromatozis tip 1 (NF1: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), #162200) multisistemik, otozomal dominant kalıtılan bir tümör predispozan sendromdur [8]. İlk defa 1882 yılında Friedrich Daniel von Recklinghausen hastalığın klinik bulgularını tanımlamış, genetik geçişli bir nöroektodermal anormallik olduğunu belirtmiştir [9]. Alman oftalmolog Van der Hoeve ise 1920 yılında; NF1, tuberoskleroz ve von Hippel-Lindau hastalıklarında yamalı oftalmolojik lezyonların ortak olarak bulunduğunu saptamış, bu üç hastalığı ‘phakomatoses’ adı altında sınıflandırmıştır [10]. Yirminci yüzyılın ortalarında oftalmolog Lisch tarafından iris nodülleri ve diğer araştırmacılar tarafından hastalığın detaylı bulguları tanımlanmış [11], 1988 yılında National Institute of Health (Ulusal Sağlık Enstitüsü) tarafından Nörofibromatozis tip 1 olarak adlandırılmış, tanısal kriterler belirlenmiştir [5]. Tablo A’da gösterilen 7 kriterden 2 veya daha fazlasına sahip olan hastalar NF1 tanısı almaktadır (Tablo A).

NF1 embriyogenezisin erken evrelerinde nöral krestin farklılaşması sırasında göç anormalliklerine bağlı olarak ortaya çıkar [12]. Nf1 geni 1990 yılında ortaya çıkarılmıştır [13]. Nf1 gen mutasyonu yüksek penetrans oranına sahiptir ancak ekspresyonu aynı aile içinde bile çok değişkendir. Tüm etnik kökenler, kadınlar ve erkekler eşit oranda etkilenirler [14]. Yaşamın erken dönemlerinde bulgular ortaya çıkar.

Hastalığın ana klinik özellikleri cafe-au-lait lekeleri, aksiller çillenme, nörofibromlar, kemik displazileri, optik yol gliomu ve Lisch nodülleri olarak sıralanabilir. Bununla birlikte NF1, çeşitli diğer nörolojik, kardiyovasküler, gastrointestinal, endokrin ve ortopedik komplikasyonlarla ilişkilidir [15]. Klinik takiplerde tecrübe kazanılmasıyla, nörogelişimsel sorunlar, davranışsal ve bilişsel bozukluklar gibi hastalığın tümör dışı fenotipleri tanınmıştır [16, 17]. Spesifik belirtileri, ilerleme hızı, komplikasyonların şiddeti bireyler arasında büyük farklılıklar gösterse de hastalık genel olarak yaşam boyu kademeli progresyon gösterir [18]. Hastaların yaklaşık 1/4’ünde ciddi multisistemik komplikasyonlar olduğu bildirilmiştir.

NF1’in günümüzde kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Klinikte tedavi, sürveyans ve semptomatik tedavi ile sınırlıdır. Spesifik komplikasyonlar için cerrahi tedavi gerekebilmektedir [6].

2.2. Epidemiyoloji

NF1 toplum prevalansının ortalama 1/3000 olduğu tahmin edilmektedir. Bununla birlikte ülkeler arasında farklılıklar mevcuttur; örneğin İsrail’de 1/960, Rusya’da 1/7800 olduğu belirtilmiştir [3]. Ülkeler arasındaki bu farklılıkların gerçek farklılık olduğunu saptamak zordur. Bu farklılıklar, popülasyona göre değişen, örneğin ileri paternal yaş nedeniyle de novo mutasyon oranının daha yüksek olması gibi nedenlere bağlı olabilir. Ancak popülasyondan bağımsız olarak tüm vakaların yaklaşık yarısının kalıtsal, kalanının ise de novo Nf1 gen mutasyonundan kaynaklandığı görülmüştür. Genel popülasyona göre karşılaştırıldığında NF1 tanılı bireylerin yaşam beklentisi 8-21 yıl azalmaktadır [19]. Mortalitenin en sık sebebi malign neoplazilerdir [19, 20].

Cafe-au-lait lekeleri NF1’in en önemli belirteçidir, vakaların neredeyse tamamında görülür. Doğumda var olmakla birlikte sayı, boyut ve pigmentasyonları yıllar içinde artar. Çillenmeler 1-2 mm boyutunda çok sayıda hiperpigmentasyondan oluşur; sıklıkla kasık, koltuk altı gibi katlantı bölgelerinde gözlenmektedir, 3-5 yaşlarında ortaya çıkar. Nörofibromların boyutu birkaç mm ile birkaç santim arasında değişebilir. Yassı, yapışık veya saplı olabilirler. Herhangi bir zamanda ve herhangi bir bölgede oluşabilirler. Adölesan dönemde ve gebelikte daha sık oluşması hormonal etkiyi göstermektedir. NF1’in oftalmolojik bulgularından Lisch nodülleri iriste oluşan hamartomatöz lezyonlardır. Genellikle 6 yaş civarında görülmeye başlarlar, 3 yaş altı çocukların sadece %5’inde görülürken, 3-4 yaş arası çocukların %42’sinde, 21 yaş ve üstü erişkinlerin %100’ünde görüldükleri belirtilmiştir [21]. Malign periferik schwannomlar hastaların %10’undan fazlasında görülebilir. Bu tümörler ağrı veya ani büyüme ile ortaya çıkarlar. NF1’li hastalarda lösemi ve feokromasitoma gibi diğer bazı neoplastik hastalıklar, sağlıklı popülasyona göre daha sık görülür. NF1’de sıklıkla makrosefali, boy kısalığı ve skolyoz görülebilmektedir. Skolyoz hastaların yaklaşık %10-40’ında görülür ve genellikle altı yaşından sonra gelişir. NF1’li hastaların yaklaşık %50’si öğrenme güçlüğüne sahiptir, ancak hastaların %10’dan daha azında mental retardasyon gelişir.

Segmental NF1 yukarıdaki belirtilerden bir veya daha fazlasının vücudun bir segmentine sınırlı olmasıdır ve 36000-40000 kişide 1 görüldüğü düşünülmektedir. Segmental NF1’de oftalmik bulgulara rastlanmaz. 72 segmental NF-1 vakasını içeren bir çalışmada, hastaların Lisch nodülü dahil hiçbir oftalmik bulguya sahip olmadığı tespit edilmiştir [22].

2.3. Etiyopatoloji-Genetik

NF1, 17.kromozomda bulunan Nf1 tümör supresör geninde ortaya çıkan mutasyon sonucu oluşur. Nf1 gen mutasyonu olan tüm insanlar bu hastalığın klinik bulgularına sahiptir. Nf1 geni, 2818 amino asitli bir protein olan nörofibromini kodlar, en yoğun santral sinir sisteminde olmak üzere her yerde eksprese edilir. Nf1 geninin 1990’da klonlanmasından sonra gen ürünü nörofibromin hakkında pek çok şey anlaşılmaya başlanmıştır. Nörofibromin insanda saptanmış olan RAS-GTPaz aktive edici proteinlerden biridir ve RAS yolağının negatif düzenleyicisi olarak rol alır [23].

Germ hattı mutasyonlarının %80’inden fazlasının inaktive edici olduğu tahmin edilmekte olup, nörofibrominin neredeyse tamamen fonksiyon kaybına yol açar. Fonksiyonel nörofibromin yokluğunda hücre proliferasyonunda meydana gelen artış, nörofibrom oluşumunda olası mekanizma olarak görülmüş [24] ve nörofibromlarda Nf1 allellerindeki mutasyon gösterilmiştir [25]. Kognitif sorunlar gibi bazı NF1 bulguları, gendeki tek allel mutasyonu ile oluşabilirken, CALL veya nörofibrom oluşumu veya kemik anormallikleri gibi bulgular için bir somatik mutasyonun gerçekleşip Nf1 geninde biallelik inaktivasyona neden olması gerekmektedir [26]. Bir çalışmada homozigot mutasyonlu Nf1-/- hücrelerinin blastokistlere enjekte edildiği farelerde pleksiform nörofibromlar oluştuğu gösterilmiştir [27].

Moleküler testin karmaşıklığı, Nf1 geninin büyük olmasına, göreceli olarak sıcak noktaların azlığına ve patolojik mutasyonların çeşitliliğine bağlıdır. Kandan elde edilen DNA ve mRNA genom analizlerinin yanı sıra tüm Nf1 delesyonları için FISH (floresan in situ hibridizasyon) yöntemi ile çok adımlı bir yaklaşım gereklidir [28]. Klasik NF1 hastalarının %95’inden fazlasının mutasyonu bu strateji ile saptanabilmektedir [28]. NF1 tanılı hastaların (de novo veya kalıtsal), hastalığı çocuklarına geçirme oranı her gebelik için %50’dir [29], buna karşılık de novo mutasyon ile hastalanmış bir çocuğun, etkilenmemiş olan ebeveynlerinin diğer çocuklarında hastalığın ortaya çıkma oranı çok düşüktür [30].

Embriyonik gelişim sırasında ortaya çıkan bir somatik mutasyon sonucu ”mozaik NF1” oluşabilir. Embriyonik gelişimin erken evrelerinde oluşan bir mutasyon, generalize NF1’e benzer fenotip ile ortaya çıkabilirken, sonraki evrelerde tamamen farklılaşmış hücrelerde oluşan mutasyonlar tipik olarak izole tutulum alanları ile ortaya çıkar [31]. Mozaik NF1 hastalarının, mutasyonu çocuklarına geçirme oranı gonadların mutasyondan etkilenme derecesine göre değişmektedir [32]. Ek olarak, bu hastalarda Nf1 mutasyonu genellikle kanda tespit edilemediğinden etkilenen dokuda mutasyon çalışılması gerekmektedir [33].

NF1 klinik bulgularının tipi ve çeşitliliği aynı ailedeki bireyler arasında bile oldukça fazladır [34]. Nf1 geninde 2800'den fazla farklı patojenik varyant tanımlanmış olmasına rağmen, yalnızca 31 tanesine yaygın olarak rastlanmaktadır [35]. Nf1 gen mikrolelesyonları ve belirli Nf1 kodonlarının mutasyonları daha şiddetli bir fenotip oluştururken, diğer mutasyonlar veya küçük delesyonlar lekeler ve çillenmelerle sınırlı bir fenotip, daha hafif bilişsel etkilenme veya düşük neoplazi ile ilişkilidir [36]. Bugüne kadar 4 adet genotip-fenotip korelasyonu tanımlanmıştır. Nf1 ve bitişik 13 geni kapsayan geniş delesyonlar, vakaların %5-10'unu oluşturmakta ve bu delesyonlar, öğrenme bozuklukları ve MPSKT oluşumuna duyarlı olma gibi daha ciddi hastalık fenotipiyle ilişkili görülmektedir [37]. İki germ hattı mutasyonu, daha hafif hastalık bulgularıyla ilişkilidir; Met992 delesyonu ve Arg 1809 missense mutasyonlarında pleksiform veya kutanöz nörofibromlara rastlanmaz [38]. p.Arg1804 mutasyonu olanlarda ise pulmoner stenoz ve boy kısalığının daha yaygın görüldüğü bildirilmiştir [39]. Dördüncü olarak 844-848 numaralı kodonlarda oluşan missense mutasyon, pleksiform ve semptomatik spinal nörofibromlar, semptomatik optik yol gliomları, diğer malign neoplazilerin oluşumu gibi ciddi fenotiple ilişkilidir [35].

Genotip-fenotip korelasyonu hakkında bilginiz arttıkça hasta takiplerinde prognostik rehberlik sağlayacaktır. Patojenik mutasyonun tipini anlamak, hastalığın yönetiminde daha net bir yaklaşım sağladığından genetik test talep oranı zamanla artmaktadır [1].

2.4. Tanı-Ayırıcı Tanı

National Institutes of Health (NIH) tarafından belirlenmiş olan NF1 tanı kriterleri, oldukça spesifik ve sensitiftir. Genellikle anamnez ve fizik muayene ile hastalık teşhis edilebilir. Ancak küçük çocuklar, mozaik NF1 hastaları ve karakteristik cilt bulguları olmayan varyant hastalar bunun dışında kalır. Sporadik NF1 hastalarının %46'sı 1 yaşında iken tanı kriterlerini karşılamamaktadır. Cafe-au-lait lekeleri (CALL) ile başvuran bir çocukta ayırıcı tanıda NF1'den şüphelenilir. Tanı kriterlerini dolduran bir hasta için genetik test yapılması genellikle gereksizdir. Yalnız cafe-au-lait lekelerinin görüldüğü erken çocuklukta, ikinci tanı kriterinin ortaya çıkmasını beklemeden genetik test ile hastalık şüphesi doğrulanabilir, ya da yıllık takibe devam edilebilir. Bir adet NF1 kriterine sahip çocukların %97'sinin 8 yaşına kadar tanı kriterlerini karşıladığı bildirilmiştir [40]. Genel popülasyonun %10'unda 1-2 adet CALL bulunabilir, 3-5 CALL olan çocuklar takip amacıyla uzman hekime yönlendirilmelidir [29].

Tablo A.NF1 tanı kriterleri [5]

1. Prepubertal dönemde çapı en geniş yerde 5 mm'den, postpubertal dönemde 15 mm'den büyük, 6 veya daha fazla sayıda cafe-au-lait lekesi
2. Aksiller veya inguinal çillenme
3. 2 veya daha fazla sayıda nörofibrom veya 1 pleksiform nörofibrom
4. 2 veya daha fazla sayıda Lisch nodülü
5. Optik gliom
6. İskelet displazisi
7. 1. derece akrabada hastalığın görülmesi

NF1'de görülen tipik CALL homojendir ve sınırları düzenlidir. Atipik CALL'nin sınırları düzensiz ve daha koyu renklidir, NF1'de görülebilirler, ancak hastada tipik CALL de mevcut değilse ayırıcı tanıda başka hastalıklar düşünülmelidir. Sayısı 6'ya kadar olabilecek hafif pigmentli lekeler, altta yatan tıbbi bir durum olmadan da bazı kişilerde bulunabilir [41].

NF1'in moleküler tanısı, Nf1 genindeki patojenik bir varyant için DNA analizi yapılması temeline dayanır. Genetik test %95 duyarlılıkla oldukça güvenilir olmasına rağmen, negatif test sonucu hastalığı tamamen dışlamaz. Analiz, herhangi bir DNA kaynağından yapılabileceği gibi, genellikle kan örneğinden çalışılır.

NF1 klinik olarak diğer NF türleri, yanlış eşleşme onarım eksikliği sendromu [42] ve Noonan sendromu [43] gibi diğer durumlarla örtüşebilir. NF1'e en çok benzeyen durum ise SPRED1 geninde patojenik varyantların neden olduğu Legius sendromudur. Bir çalışmada NIH kriterlerine göre NF1 tanısı almış kişilerin %2'sinin Legius sendromu olduğu saptanmıştır [44]. Legius sendromunda multipl CALL, katlantı yerlerinde çillenmeler, öğrenme bozuklukları ve relatif makrosefali görülebilir ve hafif formları klinik olarak NF1'den ayırt edilemez [45]. Nörofibromları, oftalmolojik ve iskelet bulguları olmayan, CALL ve çillenmeleri olan kişilerde Legius açısından SPRED1 moleküler testi çalışılmalıdır.

Tablo B.Nörofibromatozis ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar

Nörofibromatozis diğer türleri
• Segmental/mozaik NF • Otozomal dominant multipl CALL • Watson sendromu veya Nörofibromatozis-Noonan sendromu • Nörofibromatozis tip 2 • Schwannomatozis
CALL görülen diğer durumlar
• Legius sendromu • DNA tamir bozuklukları • McCune Albright sendromu • Herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC) gen defekti
Pigmente maküller görülen diğer durumlar
• Nörokutanöz melanozis • Peutz-Jeghers sendromu • Piebaldizm

Bazı ailelerin bireylerinde çok sayıda tipik CALL'ler bulunur, ancak NF1'in başka hiçbir bulgusunu taşımazlar ve bu durum otozomal dominant bir özellik olarak aktarılır. Bu ailelerin bazılarında NF1 patojenik varyantı saptanabilmektedir.

NF1'in sınırları belirlenmiş bir fenotipe sahip tek alt tipi Watson sendromu veya Nörofibromatozis-Noonan sendromudur [29]. Pulmoner stenoz, kognitif bozukluk, CALL ve az sayıda nörofibromlarla karakterizedir. NFNS'nin; NF1 veya Noonan sendromunun bir varyantı, rastlantısal birliktelik veya ayrı bir hastalık olup olmadığı halen tam olarak sonuçlanmamış bir tartışma konusudur. NF1'li bazı bireylerin Noonan sendromuna benzer yüz özelliklerine sahip olduğu düşünülmektedir. Bu hastaların klinik özellikleri aynı aile içinde de tutarlı değildir. NFNS özelliklerine sahip hastalar ile yapılan bağımsız 3 kohort çalışmada, 28 hastanın 23'ünde heterozigot NF1 mutasyonunun varlığı gösterilmiştir [46-48]. Bu çalışmalar, NFNS'nin NF1 varyantı olduğunu desteklemektedir.

NF2 (nörofibromatozis tip 2)'ye NF1'e göre 10 kat daha az rastlanır. NF2 hastalarının %95'inden fazlasında bilateral vestibüler schwannom görülür [32], CALL nadirdir [49], tipik

oküler bulgular katarakt, retinal hamartomlar ve optik sinir meningiomlarıdır [49] ve kognitif bozukluğa neden olmaz [1].

Schwannomatozisin tahmini insidansı 1/69000 olarak bildirilmiştir [32], multipl spinal ve periferik sinir schwannomları ile karakterizedir, cilt bulgusu olarak da yalnız schwannom görülür ve göz bulgularına rastlanmaz [50].

2.5. Klinik Bulgular

2.5.1. Cilt bulguları

Kutanöz pigmente lezyonlar NF1'in en yaygın ve en iyi bilinen belirtisidir. Erken dönemde tanınması, ileri değerlendirme için uzman hekime yönlendirilmesi açısından önemlidir. Başlıca cilt lezyonları cafe-au-lait makülleri, çillenmeler, nörofibromlar olarak sıralanabilir.

Bu cilt bulgularının yanında kaşıntı, NF1 hastalarında sık rastlanan bir bulgudur, antihistaminikler veya topikal losyonlar minimal etki eder. Büyük çocuklarda gabapentin faydalı olabilir [51].

2.5.1.1. Cafe-au-lait lekeleri (CALL)

Cafe-au-lait lekeleri, genellikle 2-5 santimetre çapında, yüzeysel kahverengi lekelerdir, yüzde sık rastlanmamakla birlikte gövde ve ekstremitelerde yaygın görülür [4]. Yoğun bir melanosit popülasyonundan oluşur. Bu melanositler tirozin kinaz sinyal yolağını ve hücre büyümesini aktive eden hepatosit büyüme faktörü ve kök hücre faktörü gibi büyüme faktörlerine duyarlıdır. CALL kaynaklı melanositlerin, NF1 olmayan hastalardan elde edilmiş olan melanositlere göre in vitro olarak proliferasyonunun artmış olduğu gösterilmiştir [52].

CALL açısından hasta değerlendirilirken kapsamlı bir cilt muayenesi yapılmalı, ortam ışığı ideal olmalıdır. Uzun dalgalı ultraviyole ışık yayan Wood lambası, özellikle koyu ten rengi olan kişilerde muayeneyi kolaylaştırabilir. CALL'nin morfolojisi NF1 varlığı veya yokluğunu öngörmekte çok faydalıdır. Tipik CALL sınırları düzenli ve keskin olan, hiperpigmente maküllerdir. Pigmentasyonu homojen olmayan, sınırları düzensiz atipik CALL'nin NF1 ile ilişkili olma ihtimali düşüktür [1]. Bir çalışmada, atipik CALL bulunan 42 hastanın yalnız 2'sinin NF1 tanısı aldığı bildirilmiştir [53].

Başvuru sırasında CALL sayısı NF1 açısından çok güçlü bir prediktördür [53]. Yapılan bir çalışmada NF1'li hastaların %99'unda, 1 yaş civarında, 6 ya da daha fazla CALL bulunduğu saptanmış; 6 ya da daha fazla sayıda CALL olan bireylerin %75'inin NF1 kriterlerini

karşıladığı görülmüştür. Tekli lezyonların sağlıklı çocukların %10'unda görülebileceği bildirilmiştir. Bazı klinisyenler toplumda 3 veya üzerinde CALL bulunan kişilerin insidansının çok düşük olması nedeniyle, 3 veya üzerinde CALL bulunan kişilerin uzmana yönlendirilmesini önermektedir [53]. Multipl CALL, McCune Albright sendromu, DNA tamir bozuklukları ve herediter nonpolipozis kolon kanserinde de görülebilir [29].

2.5.1.2. Çillenme

Vücutta tüm cilt katlantı yerlerinde gözlenebilen 1-2 mm boyutlu maküllerdir. Genellikle 3-5 yaş civarında ortaya çıkar, adölesan dönemden sonra hastaların %90'ında gözlenen bir bulgudur [54]. Aksiller ve inguinal bölgede çok daha sıktır ve Crowe bulgusu olarak bilinir [51]. Boyun, üst göz kapakları, meme altları diğer sık rastlanan bölgelerdir. Bazı vakalarda tüm vücutta diffüz çillenme görülebilmektedir. Bu lezyonların klinik açıdan tek önemli yanı NF1 tanı kriterlerinden biri olmasıdır.

2.5.1.3. Nörofibromlar

Sinir kılıflarından kaynaklanan benign tümörlerdir; schwann hücreleri, fibroblastlar, kan damarları ve mast hücreleri içerirler [18]. Nf1 geninde biallelik inaktivasyon sonucu oluşurlar [6]. Nörofibromların kutanöz, subkutanöz, spinal ve plexiform nörofibromlar gibi farklı tipleri tanınmıştır.

Kutanöz/subkutanöz nörofibrom (KNF)'lar epidermis ve dermisi tutan, yavaş büyüyen lezyonlardır. NF1'de en sık rastlanan tümörlerdir, erişkin dönemde %99'dan fazla sıklıkta gözlenir [55]. Genellikle önce gövdede ortaya çıkar, sonra ekstremitelere, boyuna ve yüze yayılır. Boyutları 0,5-30 mm arasında değişir; eflatun renkli, yumuşak kıvamlı ve genellikle zararsız lezyonlardır; düz, globuler, saplı veya sapsız olabilirler, bu görünümünün farklı alt tipleri mi yoksa oluşum evreleri mi olduğu net değildir [1], %20 kadarının kaşıntılı olduğu belirtilmiştir [56]. Puberte ve gebelik dönemlerinde daha hızlı büyümeleri hormonal etkiyi düşündürmektedir [57].

KNF'ler histolojik olarak benign lezyonlar olmalarına rağmen, şekil bozukluklarına veya estetik açıdan rahatsız edici görünüme, dolayısıyla hayat kalitesinin azalmasına neden olabilirler [58]. Paraspinal yerleşimli olanlar, spinal sinirlerde kompresyona ve deformitelere neden olabilir [59]. Malign transformasyon bildirilmemiştir [29].

KNF'nin temel tedavisi lazer cerrahi veya elektrodesikasyon ile alınmasıdır. Ancak cilt tutulumu yaygın olan hastalarda tüm lezyonları uzaklaştırmak uygulanabilir bir tedavi

değildir. KNF'lerin eksizyonunun; tekrar tümör oluşumu, iz kalması ve zamanla yeni tümörlerin ortaya çıkması gibi dezavantajları bulunmaktadır [60].

2.5.1.4. Juvenil ksantogranülom (JKG)

Ciltten kabarık, balmumu kıvamlı, küçük, sarımsı renkli lezyonlardır [51]. Hastaların %10'unda juvenil ksantogranülom görülebilir. Genelde ilk 10 yıl içinde görülür ve yıllar içinde kaybolur. Bir çalışmada JKG'nin NF1 tanılı çocuklarda lösemi ile ilişkili olabileceği belirtilmiş [61]; fakat sonraki yıllarda yapılan başka bir çalışmada risk faktörü olmadığı, diğer bir çalışmada ise risk faktörü diyebilmek için anlamlı bir ilişki saptanmadığı belirtilmiştir [62, 63].

2.5.1.5. Nevus anemikus

Etrafındaki ciltten daha soluk görümlü olan maküldür. Kan damarlarının kalıcı vazokonstriksiyondan kaynaklanan bir solukluk olduğundan, ovalandığında kırmızıya dönmez [64]. NF1 hastalarında %10 ila %50 oranında rastlanabileceği bildirilmiştir [65]. Diğer genodermatozlarda görülmediği için spesifitesi önem kazanmış olup, tanı kriteri yapılması açısından değerlendirilmesi önerilmiştir [65].

2.5.2. Oküler bulgular

2.5.2.1. Lisch nodülleri

İris üzerinde olan bu nodüller, iyi tanımlanmış, kubbe şeklinde, melanositik hamartomlardır. Yaklaşık 2 mm boyutlu ve genellikle çıplak gözle görülebilirler. Ancak iris nevüsünden ayırt edilebilmesi için yarıq lamba muayenesi gerekmektedir [1]. Lisch nodülleri tipik olarak 5 ila 10 yaş arasında ortaya çıkmakta [54], 10 yaşındaki hastaların %70'inden fazlasında saptanmaktadır [66]. Bir çalışmada, 3 yaşın altındaki çocukların sadece %5'inde Lisch nodülü saptanmış [21], başka bir çalışmada kutanöz nörofibromlardan daha önce ortaya çıktıkları gösterilmiştir [55]. Lisch nodülleri görmeyi etkilemez ve neoplastik potansiyeli yoktur [67]. NF1 şüphesi olan tüm hastalar yarıq lamba muayenesi için göz hekimine yönlendirilmelidir.

2.5.2.2. Optik Yol Gliomu

Optik yol gliomu (OYG) NF1'de santral sinir sisteminde en sık görülen tümör tipidir ve hastaların %15-20'sinde saptanır [1]. Benign karakterli olan bu tümörler; astrositler, oligodendrositler, nöronlar, mikrogliya ve kök hücreleri olmak üzere çeşitli hücre çeşitlerinden oluşmaktadır [68] ve çoğu düşük dereceli (grade 1) pilositik astrositomlardır [69]. Optik yolun

herhangi bir bölgesinden kaynaklanabilir [1]. OYG olan hastaların 1/3'ünde semptom gözlenir, bunların da 1/3'ü müdahale gerektirir [69]. Hafif, orta veya şiddetli görme kaybının eşlik ettiği bir gözün protrüzyonu, asemptomatik hastada oftalmolojik değerlendirmede anormallikler (görme keskinliğinde azalma, görme alanı defekti vb.) ve hipotalamik tutulumu bağlı (genellikle bu çocuklarda göz muayenesi normal saptanır [70]) puberte prekoks belirtileri; en sık karşılaşılan belirtiler olarak sıralanabilir [6]. Tümörün lokalizasyonuna göre obstrüktif hidrosefaliye bağlı baş ağrısı, bulantı, kusma gibi farklı semptomlar da gözlenebilir [69].

OYG'nin ortaya çıkma zamanı genellikle 6 yaştan öncedir, ancak bu yaşlarda çocukların görsel semptomlardan şikayet etme olasılığı düşüktür. Küçük oyuncakları almama, nesnelere çarpma gibi görsel bulgular açısından aileler uyarılmalıdır. 10 yaşın altındaki tüm NF1'li çocuklara en azından yıllık göz muayenesi yapılması önerilmektedir [71]. Ancak bu dönemde optimal bir oftalmolojik muayene zor olacağından, bazı rehberlerde 6 ay aralıklarla görüntüleme yapılması önerilmektedir [72]. 10 yaşından büyük çocukların taranması için ise konsensus bulunmamaktadır. Bazı merkezler 18 yaşına kadar ya da 10-25 yaşlar arasında iki yıl aralıklarla görüntüleme ile tarama uygulamaktadır [71]. Takibin ne şekilde ve ne sıklıkta olacağına, takip eden hekimin hasta özelinde karar vermesi önerilmektedir [51]. Oftalmolojik değerlendirme; görme keskinliğinin, görme alanının, renkli görmenin ve gözün anatomik olarak değerlendirilmesini içermelidir [69]. Optik sinir atrofisi, papilödem, strabismus, afferent pupil defekti, renkli görmede bozukluk gibi anormallikler saptanabilir [71], bu durumda orbita ve kranial MR görüntüleme yapılmalıdır [1]. Özellikle kiazmatik OYG'lerde hipotalamik tutulum potansiyeli mevcuttur. Bu nedenle NF1 tanılı tüm çocuklara puberte prekoks açısından yıllık boy ve kilo takibi yapılması gerekmektedir [71]. OYG'ler veya diğer intrakranial neoplaziler, NF1'de MR görüntülemelerde sık görülen T2-ağırlıklı hiperintensitelerden ayırt edilmelidir [7]. Yeni ortaya çıkan OYG'nin progresyonunun belirlenmesi amacıyla ilk yıl, 3 ay aralıklarla görüntüleme ve oftalmolojik muayene önerilmektedir [6].

OYG, NF1 tanılı hastalarda, NF1 olmayanlarda gelişenlere göre daha iyi prognoza sahiptir. Ancak, hangi tümörün semptomatik olup görme sorunlarına yol açacağını güvenilir bir şekilde tahmin etmenin yolu yoktur [51]. Bir çalışmada, optik kiazma veya posterior optik yollar üzerinde olan gliomların, prekiazmatik olanlara göre daha çok tedavi gerektirdiği [73], başka bir çalışmada da kadınlarda görülen OYG'nin erkeklere göre daha yüksek oranda görme kaybına neden olduğu ve tedavi gerektirdiği belirtilmektedir [74].

Görme fonksiyonlarında herhangi bir bozukluk (örneğin görme keskinliğinde azalma) saptandığında tedavi düşünülmelidir; tedavide en sık kullanılan ajan karboplatin (vinkristinle birlikte veya tek başına) olup, tedavi sonrası hastaların 2/3'ünde görme fonksiyonlarında stabilizasyon veya görmede düzelme sağlanmaktadır [51]. Vasküler komplikasyon riski, sekonder maligniteler ve radyoterapinin neden olduğu nörokognitif sekeller açısından radyoterapiden kaçınılmaktadır. Selumetinib gibi ek tedaviler araştırılmaktadır [1].

Hipotalamik tutulumla bağlı erken puberte oluşması, tedavi endikasyonu oluşturmamaktadır. Pediatrik büyüme eğrilerinin düzenli takibi ile erken pubertenin ilk bulgusu olan akselere büyüme fark edildiğinde hastalar endokrinoloji takibine yönlendirilmelidir. Luteinizan hormon tedavisiyle, pubertenin ilerlemesi durdurulur ve beklenen yetişkin boyuna erişim sağlanabilir [6].

2.5.3. Nörolojik bulgular

2.5.3.1. Pleksiform Nörofibrom

Pleksiform (damar ağı şeklinde) nörofibromlar (PNF), çoklu nöron trunkusları veya pleksusları ile ilişkili, nöronların uzunlama kesitinin diffüz kalınlaşmasından oluşan, KNF'lerden çok daha büyük, histolojik olarak benign tümörlerdir [75]. KNF'ler gibi Schwann hücreleri, makrofajlar, mast hücreleri, fibroblastlar, kan damarları ve ekstraselüler matriks elemanlarından oluşmaktadır. NF1 hastalarında %30-50 oranında bulunur, ancak bir çalışmada MR görüntülemelerle internal PNF'lerin de saptanmasıyla, %50'den fazla genç erişkin hastada bulunduğu gösterilmiştir [76]. Diğer nörofibromların aksine PNF'ler konjenitaldir ve yaşamın ilk dekadı, en hızlı büyüdükleri dönemdir [77]. Erişkin dönemde çok yavaş büyür ya da büyümeyebilir. Neden pleksiform nörofibromların çocuklukta, kutanöz nörofibromların ergenlikten sonra büyüdükleri bilinmemektedir. Bazı missense mutasyonlara sahip kişilerde büyük internal ve spinal tümör yükü fazla olduğu halde kutanöz nörofibromların sayısının neden az olduğu da aynı şekilde bilinmemektedir.

PNF'lerin üzerinde; morumsu-kahverengi renkli kalınlaşmış portakal kabuğu görünümü, tüylü veya hiperpigmente alan, palpasyonla heterojen yapı veya nodülerite gibi çeşitli cilt bulguları gözlelenebilmektedir. PNF'ler baş-boyun, orbita, ekstremiteler, göğüs, paraspinal sinir kökleri, karın veya pelvis gibi vücudun herhangi bir yerinde görülebilir [51]. Yüzde; maksilofasyal bölgede daha sık görülürler. Fasyal dismorfizme neden olan PNF'lerin 3 yaştan daha sonra görünür hale gelmeleri olası değildir [36].

PNF'ler lokalizasyonları nedeniyle, ağrı, şekil bozukluğu, lokal kompresyon, büyük damarlar, hava yolları ve sinirlere bası yaparak önemli morbiditeye neden olabilir, orbita veya bacaklarda bulunan tümörler önemli fiziksel deformasyona sebep olabilir. Yüksek infiltratif yapısı nedeniyle cerrahi eksizyonu zordur [78]. Spinal nörofibromlar bir veya birkaç sinir kökünde ortaya çıkabilir, hem duyu hem motor kayıplarla ilişkilidir [8].

KNF biyopsisinde saptanan bir atipi, reaktif veya dejeneratif bir değişikliğe işaret eder; oysa PNF'de görülen atipi malign dönüşümün erken bir göstergesi olabilir [79]. Bu nedenle ikisinin ayrımını yapmak çok önemlidir. KNF'lerde malign transformasyon bildirilmemiştir. PNF'lerin ise %10-15 kadarında agresif MPSKT dönüşümü gözlenir ve NF1'de mortalitenin ana sebebidir [80]. Oldukça agresif seyreden bu sarkomaların primer tedavisi cerrahi eksizyondur ve adjuvan radyoterapi veya kemoterapinin faydası gösterilememiştir [8]. Yeni bir nörolojik defisit ortaya çıkması, ağrı gibi semptomların ciddiyetinde ani artış, hızlı büyüme, kilo kaybı veya lokal kanama gibi semptomlar malign dönüşüm açısından uyarıcı olmalı, görünür PNF yoksa bile internal PNF açısından MRG yapılmalıdır [81].

Diffüz PNF'ler periferik sinirleri asimetrik olarak infiltre eder ve sınırları düzgün değildir [76], histolojik olarak atipik görünümüleri vardır ve MPSKT prekürsörü olabilmektedirler [51]. Atipik nörofibromların atipik nükleusları vardır ve hiperselülarite gösterir, mitoz sayısı azdır ve nekroz görülmez. Malign periferik sinir kılıfı tümörlerine (MPSKT) benzer şekilde moleküler değişiklikler gözlemlendiğinden premalign olarak adlandırılırlar [82].

Bir küçük hayvan deneyi çalışmasında, Nf1 geninde inaktivasyon sonucu oluşan defisitli Schwann hücrelerinin nöromodulin, miyelin proteini ve KIT ligandına duyarlı 'Nf1-mutant mast hücreleri' eksprese ettiği ve bu yolla hücrelerin proliferasyon ve migrasyonunu artırdığı gösterilmiştir [83]. Nörofibrom içerisine alınan bu mast hücreleri TGF- β eksprese eder, bunun sonucunda kollajen ve hücre dışı matriks sentezi artar. Bu çalışmada, nörofibromlarda parakrin sinyal iletimi ve büyüme faktörü indüksiyonunun ortaya çıkarılmasının ardından, KIT ligand reseptör inhibitörü olan İmatinib, PNF için potansiyel tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Buna ek olarak, neoplastik Schwann hücrelerinde RAS sinyal iletim yolağını inhibe eden ajanlar prelinik çalışmalarda başarılı olmuştur ve insan deneyleri yapılmaktadır.

Günümüzde PNF'lerin takibi için yıllık detaylı fizik muayene önerilmektedir. Ancak, takipte bölgesel veya tüm vücut MR çekimi açısından herhangi bir öneri bulunmamaktadır. Özellikle bilinen PNF'si olan hastalara ne kadar sıklıkla görüntüleme yapılması gerektiği net değildir [84]. PNF rezeksiyonu için endikasyonlar; nörolojik hasar, ağrı veya ciddi şekil bozukluğudur.

Ancak, tümörün nörolojik yapıları içermesi nedeniyle cerrahi tedavi çok uygulanabilir değildir. Bir protein kinaz inhibitörü olan ‘selumetinib’ ile yapılan bir araştırmanın Faz II analizinde, %72 oranında parsiyel yanıt alındığı bildirilmiştir [85].

2.5.3.2. Santral sinir sistemi lezyonları

NF1 tanılı hastalarda en sık rastlanan kranial MRG bulgusu T2-ağırlıklı hiperintensite lezyonlarıdır. Daha sıklıkla bazal gangliyonlar, beyin sapı ve serebellumda görülür [51]. Tanımlanmamış parlak objeler (unidentified bright objects-UBO), fokal sinyal yoğunluğu alanları (focal areas of signal intensity-FASI), NF lekeleri veya süngerimsi değişiklikler olarak adlandırılırlar, çünkü bu lezyonların gerçek doğası ve anlamı henüz belirsizdir. En doğru tanımlama ‘T2 hiperintensiteler’ olarak görülmektedir. Myelin içinde displastik glial proliferasyonla ilişkili olarak oluştuğu düşünülmektedir [86]. Bu lezyonlar 2-10 yaş aralığında belirgin olup ikinci dekatta regrese olurlar. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda bu regresyonun bazal gangliyonlar, talamus ve beyin sapına sınırlı olduğu; diğer bölgelerdeki lezyonların zamanla regresyonunun belirgin olmadığı belirtilmektedir [7, 87]. Bir MR görüntülemesinde T2-ağırlıklı hiperintensitede kontrast tutulumu veya kitle etkisi görülürse, düşük dereceli gliomdan şüphelenilmelidir. Düşük dereceli gliomlar NF1’de beynin her alanında ortaya çıkabilir [88].

Optik yol gliomu dışındaki diğer santral sinir sistemi (SSS) gliomları NF1’de daha nadir görülmekle birlikte genel popülasyona göre daha sıktır. Yüksek dereceli gliom, SSS tümörü olan NF1’li hastaların %3’ünden azında görülür [89]. Beyin sapı hem T2 ağırlıklı hiperintensitelerin hem de düşük dereceli gliomların sık görüldüğü bir bölgedir. Beyin sapı lezyonları, NF1 ilişkili SSS lezyonlarının yaklaşık %18’ini oluşturmaktadır, sporadik lezyonlara göre agresifitesi çok daha düşüktür. Beyin sapı gliomları tipik olarak benignidir ve hastaların 1/3’ünden azında ilerleme gösterir, konservatif yaklaşım çoğunlukla uygun ve yeterlidir [90]. Beyin sapında genişleyen lezyonu olan çocuklar; konumu nedeniyle lezyonun sebep olabileceği baş ağrısı, hidrosefali, kranial sinir disfonksiyonu gibi klinik semptomların gelişimi açısından takip edilmelidir.

2.5.3.3. Diğer Nörolojik Bulgular

NF1 bağlamında karşılaşılan bir diğer sorun epilepsi olup hastaların %4-13’ünde rastlanmaktadır [91]. Epilepsi oranının genel popülasyona göre daha yüksek olması, yapısal ve vasküler değişikliklere bağlanabilir [91]. NF1’li epilepsi hastalarının çoğunda kafa içi

tümörleri ile ilişkili fokal nöbetler görülür ve bu nöbetleri monoterapi ile tedavi etmek zor olabilir [18].

NF1’de ayrıca baş ağrısı, Parkinson hastalığı ve multipl skleroz sıklığı genel popülasyona göre artmıştır [92]. Spinal kord nörofibromları ve demiyelinize plaklar, benzer semptomatolojiyi gösterebileceğinden, spinal kord ile ilişkili semptomlar ortaya çıktığında, NF1 ile ilişkili multipl skleroz akla gelmelidir [18].

NF1’li bireyler başta migren ağrısı olmak üzere baş ağrılarına daha yatkındır [93]. Beyin MRG semptomların şiddetine bağlı olarak düşünülebilir, ancak nörolojik muayene normalse ve ağrı kolaylıkla kontrol altına alınabiliyorsa gerekli değildir. Beyin MR daha çok, kafa içi basınç artışı semptomları, yeni ortaya çıkan nörolojik bozukluk, yeni başlangıçlı epilepsi gibi yeni bir intrakranial kitleye bağlı olabilecek belirtiler varlığında endikedir [92]. Öneriler ve yaşam tarzı değişiklikleri ile halen kontrol altına alınamayan baş ağrıları varlığında uzmana yönlendirilmelidirler.

2.5.4. İskelet displazileri

NF1 ile ilişkili ortopedik problemler genellikle çocukluk çağında ortaya çıkar. Skolyoz, osteopeni, osteoporoz, tibial displazi, psödoartrozis (kaynaşmamış uzun kemik kırığında oluşan eklem), sfenoid displazi, makrosefali, boy kısalığı saptanabilir.

Sfenoid kanat displazisi, distrofik skolyoz ve uzun kemik displazisi NF1’e özgü ayırt edici iskelet displazileridir [94]. Bu üç durum da nispeten nadir (NF1’li bireylerin %10’undan daha azında) görülür, ancak anlamlı morbiditeye sahip olup dikkatli takip gerektirirler [51]. Sfenoid kanat displazisi tipik olarak konjenitaldir ve vakaların yarısında ipsilateral pleksiform nörofibrom oluşumu gözlenmektedir [51].

Uzun kemik displazisi radyografide daralmış meduller kavitenin kalınlaşmış korteksi olarak görülür, kist eşlik edebilir. Anterolateral tibial eğrilme veya tibial displazi hastaların %5’inden azında gözlenen konjenital bir durumdur, uzun kemik displazisi ve psödoartrozun en sık sebebidir [95]. Displazi varlığında kolaylıkla fraktür oluşabileceğinden, yürümeye başlamadan önce çocuklara tibial grafi çekimi önerilmektedir. Fraktür oluştuğunda, kemik iyileşmesi zayıf olduğundan psödoartroz gelişimiyle sonuçlanır [6]. Uzun kemik displazilerinde total kontakt desteği kırıkları önlemede faydalıdır, ancak kırık oluştuğunda sıklıkla cerrahi tedavi gerekir [95].

Bir çalışmada, tibial displazisi olan NF1'li hastalardan alınan kemik örnekleri değerlendirilmiş, osteoklast ve osteoblastlarda Nf1 geninin her iki kopyasının da bulunmadığı saptanmıştır [96].

Skolyoz hastaların %21-49'unda saptanmaktadır, distrofik veya nondistrofik olarak ayrılır. Nondistrofik skolyoz erken ergenlikte ortaya çıkan tipik skolyoz olup daha sık görülmektedir. Distrofik skolyoz ise erken çocuklukta ortaya çıkar. Genellikle kısa segmentli, keskin açılıdır ve bu segmente bitişik pleksiform nörofibrom görülebilir, sıklıkla altta yatan vertebral korpus veya kosta anomalileri bulunur [97]. Vertebral taraklanma, kalem şeklinde kosta, transvers proseslerin sivrileşmesi, bir ya da daha fazla vertebra korpusunun kamalaşması gibi bulgular distrofik skolyoza eşlik edebilecek spesifik bulgulardır. Ortaya çıktıktan sonra birkaç yıl içinde hızlı progrese olur. Bu nedenle, NF1 tanılı çocuklar skolyoz açısından düzenli olarak muayene edilmeli ve düz grafilerle değerlendirilmeli, sorun saptanırsa ortopediste yönlendirilmelidir. Skolyozun derecesine göre destekleme, büyüme sonrası tam füzyon oluşana kadar vertebra aparatları veya cerrahi füzyon gerekebilir [95].

Yaşıtlarıyla karşılaştırıldığında, NF1'li çocuklar ve yetişkinler azalmış kemik mineral içeriğine sahiptir [95] ve D vitamini eksikliği daha sık görülmektedir. Osteopeni ve osteoporoz takibi amacıyla, yetişkin dönemde düzenli DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) ölçümleri, kalsiyum ve vitamin D destekleri önerilmektedir [94]. Özellikle D vitamini takviyesi almayan kültürlerde, yüksek enlemlerde yaşayanlarda, güneş maruziyeti düşük olan çocuklarda, D vitamini düzeyleri destek açısından aralıklarla takip edilmelidir [51].

Büyüme geriliği NF1'li çocukların yaklaşık 1/3'ünde görülmekte olup NF1'li çocuklara özel büyüme eğrileri hazırlanmıştır [98]. Çocukluk döneminde boy uzama hızı, her iki cinsiyet için de normaldir. Ancak pubertal büyüme atılımı düşük olduğundan nihai boy kısa kalır. Bazı çocuklar büyüme hormonu tedavisine yanıt verebilir. Büyüme hormonu tedavisi alanlarda kısa vadede tümör indüksiyonu gözlenmemiş olsa da Schwann hücrelerinde insülin benzeri büyüme faktörü reseptörü bulunması, uzun vadede tümör oluşumunun indüklenebileceğini düşündürmektedir. NF1'de büyüme hormonu tedavisi, azalmış büyüme hızı veya büyüme hormonu eksikliği saptanan çocuklara uygulanmaktadır. Büyüme hızında ani bir artış ya da uzun boy saptanan çocuklar hipotalamik-pituiter aks tutulumu yapan OYG açısından değerlendirilmelidir. Ekstremitelerin orantısız büyümesi genellikle, lokal kemik büyümesi veya pleksiform nörofibromun sebep olduğu yumuşak doku hipertrofisine bağlıdır.

NF1’de gözlenen diğer ayırıcı fokal iskelet bulguları ise, distal femur veya proksimal tibianın non-ossifiye fibromları, kranial kemik defektleri, çenenin dev hücreli tümörü ve ossifiye subperiostal hematomlar olarak sayılabilir. Pektus ekskavatum veya karinatum hastaların 1/3’ünde ortaya çıkabilecek göğüs deformiteleridir. Dental anomaliler ve artmış diş çürükleri de bildirilmiştir [99].

2.5.5. Bilişsel ve Davranışsal Sorunlar

NF1’li çocukların yaklaşık %80’i bilişsel alanların bir veya daha fazlasında (çoğunlukla öğrenme güçlüğü ve dikkat alanlarında) çeşitli derecelerde bozulma yaşamaktadır [100]. Bilişsel disfonksiyonun çocuklar üzerine etkisi yetişkinlere göre daha fazla olup akademik hayatlarında sorunlara yol açmaktadır [101]. Ek olarak, bellek zayıflığı, okuma-yazma öğrenme sorunu, görsel uzaysal zorluklar bildirilmiştir. Sürekli veya bölünmüş dikkat ve yanıt inhibisyonunda azalma gözlenmektedir [102]. Zihinsel engellilik (IQ<70) genel popülasyondaki oranın yalnızca hafif üstündedir (%4-8) [103]. Entelektüel engellilik durumunda 17.kromozomda mikrodelsiyon akla gelmelidir [51].

Özgül öğrenme güçlüğü NF1’li çocukların %30-60’ında gözlenmektedir [100]. Öğrenme bozukluğu, dikkat eksikliği ve sosyal algılama problemleri gibi sorunlar NF1’li çocuklarda önemli zorluklar yaratır ve genel olarak zayıf okul performansı ile sonuçlanır [18]. NF1 tanılı tüm çocuklar gelişim geriliği ve davranış problemleri açısından yakın takip edilmelidir. Davranış bozukluğu ve öğrenme zorluklarını erken tanıma, zamanında müdahale açısından gereklidir. Herhangi bir akademik veya sosyal kaygının ilk işaretinde nöro-psikolojik destek sunulmalı, farmakolojik veya farmakolojik olmayan müdahalelerle, NF1 olmayan hastalardakine benzer şekilde tedavisi planlanmalıdır. Çocuğun gelişimi boyunca gerekli oldukça desteğe devam edilmelidir. Yetişkin dönemde de bu hastalarda sürekli destek gerektiren sosyal zorluklar sergilenebileceği unutulmamalıdır. Nf1 mutant farelerle yapılan bir preklinik araştırmada; statinlerin, dopamin geri alım inhibitörlerinin veya lamotrijinin (sodyum kanal blokörü) kognitif kusurları iyileştirebileceği gösterilmiş [6, 104], ancak statin ile yapılan klinik çalışmalarda, çocukların öğrenmesinde iyileşme saptanmamış [105, 106], dopamin alım inhibitörleri ve lamotrijin ile yapılan klinik çalışmalar ise devam etmektedir.

Dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu (DEHB); NF1’li çocukların en az %50’sinde ortaya çıkmakta [107] ve NF1 ile ilişkili olarak DEHB olan çocuklar, karmaşık sözlü talimatları takip etmede, okuma-yazma veya matematik öğrenmede, yalnız DEHB olan çocuklardan daha fazla sorun yaşamaktadır [108]. Tedavi yaklaşımı genel popülasyona benzer şekilde planlanır.

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) da bir diğer bilişsel sorun olup NF1 'li çocukların 1/3 'ünde hafif veya ciddi düzeyde, özellikle iletişim becerileri alanında daha belirgin olan OSB bulunmaktadır [109]. Genel popülasyonda OSB erkek çocuklarda daha sık görülürken, bu cinsiyet farkı NF1 'de görülmemektedir [110].

Sosyal hayatla ilişkili negatif sonuçlar sıklıkla bildirilmektedir. NF1 'li çocuklar, kendi akranlarıyla karşılaştırıldığında; daha çok reddedilme, alay edilme, daha çok yalnız yaşama, yeni arkadaşlıklar kurma konusunda daha az yetenekli, daha fazla sosyal çatışma yaşama eğilimindedirler. Bu çocuklardaki sosyal beceri eksikliği, çok yaygın olarak bildirilmiş ve bu gözlemleri açıklamak için farklı hipotezler önerilmiştir. NF1 cilt bulgularının ciddiyetinin ve kozmetik etkisinin, çocuk ve genç hastaların sosyal yaşamlarına negatif katkı sağlayacağı öne sürülmüştür. Bir çalışmada, NF1 'li çocuklarda, belirgin olmayan ince yüz ifadelerini tanıma becerisinde de eksiklik olduğu ortaya koyulmuştur [111]. Sosyal ipuçlarını hızlı ve yeterli düzeyde okumanın ve yorumlamanın önemi göz önüne alındığında, bu çalışmalar, bu çocuklardaki sosyal beceri zayıflığını kısmen açıklayabilir. Son olarak, Payne ve arkadaşları; IQ 'dan, yürütücü işlevden, DEHB 'den bağımsız olarak; 'zihin kuramı' bozukluğunu tanımladılar. Zihin kuramı; bireyin başkasının zihinsel (inançlar, istekler, planlar, niyetler gibi) durum ve duygularını fark edebilme becerisidir [112]. Bir çalışmada; NF1 'li çocuklar, zihinsel durum özelliklerini içeren hikayeleri sıralarken önemli zorluklar yaşamış, neden-sonuç hikayelerini sıralarken zorluk yaşamamışlar. Aynı çalışmaya göre bu çocuklar günlük davranışları anlamada da sorun yaşıyorlar [113]. Yetişkinlerle yapılan araştırmalar da sosyal yaşam sorunlarının ileri yaşlara kadar devam ettiğini göstermekte [114], bu nedenle uzun yıllar sürecek olan bu sorunlara erken müdahalenin önemini daha da vurgulamaktadır.

2.5.6. Malign periferel sinir kılıfı tümörü (MPSKT)

NF1 'li hastaların %8-13 'ünde malign periferel sinir kılıfı tümörü (MPSKT) gelişmekte, daha çok 20-35 yaş aralığında ortaya çıkmakta [80] ve morbiditenin en önde gelen nedenini oluşturmaktadır. 5 yıllık survinin %15-50 olduğu belirtilmektedir [115]. MPSKT çoğunlukla önceden var olan PNF 'lerden kaynaklanır [116], nadiren de novo oluşabilir [79]. Nörofibrom yapısında sertleşme gibi bir değişiklik veya boyutunda hızlı artış, bir aydan uzun süren veya uykuyu bozan ağrı, yeni veya açıklanamayan nörolojik defisit veya sfinkter bozukluğu gibi bir semptomla karşılaşıldığında mutlaka malign dönüşüm düşünülmeli, MPSKT 'den şüphelenilmelidir [81]. Atipik nörofibrom varlığı [79], internal PNF 'lerin sayısı ve boyutu [115], subkutan nörofibromların varlığı [115], genç yaş [115], ağrılı olması [117], Nf1 gen

mikrodelesyonu [118], ailede MPSKT öyküsü [119] gibi çeşitli faktörler çeşitli çalışmalarda MPSKT oluşumundan sorumlu tutulmuştur. MR görüntülemeye tipik olarak periferik kontrastlanma, ödem, intratümöral kistik lezyonlar, nekroz ve heterojen sinyal yoğunluğu görülebilmektedir [120], ancak malign veya benign karakteri ayırt etmede yararlı değildir. Fonksiyonel MR ve PET, malign transformasyona karşı yüksek hassasiyete sahiptir ve biyopsi için en uygun bölgenin belirlenmesine yardımcı olabilir [121]. Lokalize hastalık için geniş negatif sınırlı rezeksiyon kür için yeterli olacaktır, ancak nörolojik defisite neden olmadan uygulanabilirliği genellikle mümkün olmamaktadır. Geniş total rezeksiyon ve cerrahi sınırın durumu, tümörün boyutu ve derecesinden bağımsız olarak önemli prognostik faktörlerdir [122]. Adjuvan radyoterapi lokal rekürrens riskini azaltmak ya da ekstremit fonksiyonunu kurtarmak için uygulanabilir. Adjuvan kemoterapi, hastalık çok ilerlemiş veya metastaz varlığında uygulanır; ancak prognoza etkisi çok azdır [81, 115].

Bir çalışmada, karyotipleme ve mikro-array temelli genom hibridizasyonu yöntemleri ile; benign, atipik ve malign nörofibromlarda tümör-spesifik kromozom kopya sayılarındaki değişiklikler karşılaştırılmış; benign nörofibromlarda kopya sayısı değişikliği saptanmamış, atipik nörofibromlarda anlamlı rekürren aberasyon saptanmış, MPSKT'lerde ise kopya sayısı kaybı görülmüş. Benign-atipik bir nörofibromun, orta dereceli MPSKT'ye dönüşümü net bir şekilde gözlenmiş olup, atipik nörofibromların premalign lezyonlar olduğu hipotezi doğrulanmıştır [79].

NF1'de erişkin dönemde kanser riski belirgin olarak artmaktadır. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada bu hastalarda hayat boyu herhangi bir kanser gelişme riski %59,6 olarak tahmin edilmiştir [123].

2.5.7. Hipertansiyon ve vasküler bulgular

Hipertansiyon prevalansı genel popülasyona göre daha yüksek saptanmış olup erken çocuklukta ortaya çıkabilmekte, erişkin dönemde ise daha sıklıkla karşılaşılmaktadır [124]. NF1'de primer hipertansiyon daha yaygın olsa da moyamoya hastalığı, renal arter stenozu ve feokromositomaya bağlı sekonder hipertansiyon sıklığı artmıştır [125]. Kan basıncı en azından yıllık olarak kontrol edilmeli, hipertansiyon saptandığında, aort ve renal arterlerin Doppler ultrasonografisi, renal arteriografi, MR anjiyografiyi içerecek şekilde sekonder sebepler araştırılmalıdır.

Çok çeşitli konjenital kardiyak anomaliler, vasküler darlıklar ve anevrizmalar ve serebrovasküler lezyonlar NF1 ile ilişkilendirilmiştir. NF1 ile ilişkili vaskülopati çoğunlukla

asemptomatiktir ve küçük arteriollerden aortaya kadar değişen farklı boyuttaki damarlar tutulabilir [126]. Kranial MR anjiyografi ile görüntüleme yapılan NF1'li çocukların %2,5-6'sında serebrovasküler anormallikler saptanmıştır [127].

Konjenital kalp anomalileri NF1'li hastalarda genel popülasyona göre daha sık gözlenmekte olup, geniş çaplı uluslararası NF1 veri tabanlarından elde edilen bilgiye göre, %2 sıklıkla ortaya çıkmaktadır [51]. Pulmoner stenoz NF1'de en sık gözlenen konjenital kalp defekti olarak belirtilmiştir [126]. Tüm NF1 hastalarının ekokardiyografi ile taranmasının gerekliliği halen tartışılmakta olup en azından geniş Nf1 delesyonu olan hastaların değerlendirilmesi önerilmiştir [128].

2.5.8. Gastrointestinal bulgular

Kabızlık ve karın ağrısı şikayetleri NF1'li çocuklarda yaygındır. Bir çalışmada, NF1'li çocukların %30'unun kabızlık için Roma III tanı kriterlerini karşıladığı belirtilmiştir [129]. Gastrointestinal stromal tümörlerin NF1'li hastalarda sıklığı artmış olup gastrointestinal kanama ve karın ağrısına yol açabilmektedir [130].

2.6. Takip-Tedavi

NF1'de özellikle çocukluk döneminde tıbbi, gelişimsel ve davranışsal sorunların takibi sürveyans açısından çok önemlidir. Hastaların yaklaşık 1/4'ünde ciddi komplikasyonlar gelişir. Klinik bulguların çeşitliliği nedeniyle, hangi hastada prognoz nasıl olacağının belirlenmesi mümkün olmamaktadır. İlgili pediatri uzmanına yönlendirmek optimal tıbbi bakım ve destek alınmasını sağlar. Uzmanlar, NF1 olan tüm çocukların; genetik, pediatrik nöroloji, oftalmoloji, ortopedi, onkoloji ve dermatolojiyi kapsayacak şekilde multidisipliner değerlendirmeye tabi tutulması gerektiğini belirtmektedir [6, 51]. Birleşik krallıkta yayınlanan kılavuzlar ise; komplikasyonsuz hastalığı olan tüm çocukların, yılda bir kez muayene edilerek, koordinasyonun bir çocuk doktoru tarafından sağlanmasını önermektedir [29]. Ek olarak 8 yaşa kadar yılda 1 kez oftalmolojik tarama, ortopedi uzmanı tarafından 16 yaşa kadar yılda 1, sonrasında iki yılda 1 kez değerlendirilmesi önerilmektedir.

NF1'li çocuklarda yapılan uzun zamanlı (longitudinal) bir çalışmada, rutin görüntüleme yapılarak herhangi bir tümöre erken teşhis konulmasının klinik seyri değiştirmedığı gösterilmiştir [131]. Bu nedenle, Amerikan Ulusal Nörofibromatozis Vakfı Optik Yolu Gliomu Çalışma Grubu tarafından NF1'li çocuklara rutin görüntüleme ile tarama yapılmaması önerilmiştir [132]. 10 yaş ve altındaki çocuklara yıllık oftalmolojik muayene yapılması, 10

yaşından sonra ise optik yol gliomunun ortaya çıkması beklenmediğinden [133], periyodik oftalmolojik muayenenin bu yaştan sonra artan aralıklarla yapılması önerilmektedir [132]. Yine de bazı merkezlerde, retrokiazmal OYG'lerin prognozu kötü olduğundan [73], tespit edilebilir görme kaybından daha önce saptanması amacıyla 15 yaşa kadar nöro-görüntüleme ile tarama tercih edilmektedir [134]. MRG; pleksiform nörofibromların, OYG, düşük dereceli gliomlar ve T2-hiperintensiteler gibi beyin lezyonlarının görüntülenmesi için en yaygın kullanılan yöntemdir. Nörofibromlarda malign transformasyon şüphesi varlığında PET-CT çekimi ile değerlendirme yapılabilir.

Pleksiform nörofibromun yayılımını değerlendirmek için yapılan görüntülemenin değeri tartışmalıdır. Çünkü tedavi kararı radyolojik progresyona göre verilmez, klinik duruma göre verilir. Pleksiform nörofibromların tedavisi tanı alındığında başlanmalı mı, küçük çocuklara toksik tedavilerin kullanılması gerekli mi veya tedavi semptomatik olana kadar ertelenmeli mi soruları tartışma konusudur. Görüntüleme yapılıp yapılmaması, nerede ve ne zaman yapılacağının kararı NF1 takibi yapan uzmanlar tarafından verilmelidir. Rutin olarak önerilmese de bazı merkezlerde 16-18 yaşlar arasında tüm vücut MRG ile hastanın nörofibrom yükü, tümörlerin boyutu ve kapsamı değerlendirilmektedir.

Erken ergenliğin en erken belirtisi olan hızlanmış büyümeyi kaçırmamak açısından yıllık boy ve tartı ölçümleri kaydedilmeli, persantil eğrileri ile değerlendirilmelidir. Renovasküler hipertansiyonu erkenden teşhis edebilmek için her muayenede kan basıncı ölçümü yapılmalı [135], hastalara kan basıncı takibi tavsiye edilmelidir. Bebekler psödoartroz belirtileri açısından yakın takip edilmeli, yürümeye başlamadan önce tibial grafi çekilmelidir. Omurga skolyoz belirtileri açısından her yıl incelenmelidir. Ayrıca, artmış patolojik kırık riski nedeniyle kemik sağlığının korunması amacıyla tavsiyelerde bulunulmalı, vitamin D takviyesi önerilmelidir.

Öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve sosyal algılama sorunları belki de çocukluktaki en yıkıcı komplikasyon olduğundan, bu durumun belirlenmiş klinik değerlendirme araçlarıyla taranması çok önemlidir. Çünkü, erken tedavi ve uygun müdahalelerle, etkilenen bireylerde akademik performans, benlik saygısı ve davranışlarda iyileşme sağlanmaktadır. Medikal ve psikososyal desteğe genç erişkinliğe kadar devam edilmelidir. Amerikan Pediatri Akademisi, desteğe ihtiyacı olan hastalar için sağlık hizmeti geçişlerinin nasıl planlanacağı ve uygulanacağını adım adım anlatan bir rehber sunmaktadır [136]. NF1 tanılı çocuk ve ergenlerde yapılan araştırmalarda, genel popülasyona göre hayat

kalitesinin azalmış olduğu saptanmıştır [137]. Orta ile şiddetli komplikasyonları -özellikle iskelet displazileri ve pleksiform nörofibromları olan, kutanöz belirtileri daha görünür olan çocuklar ve ergenlerde hafif veya komplikasyonsuz olanlara göre hayat kalitesinin daha düşük olduğu gözlenmiştir [138]. Bilişsel, sosyal-duygusal, çevresel faktörler ve/veya aile faktörleri, NF1 tanılı çocukların ve genç yetişkinlerin hayat kalitesini etkilemektedir [138].

NF1 yaşam boyu süren bir durumdur, bazı komplikasyonların erişkin dönemde ortaya çıkması daha olasıdır. Erişkin hastaların, NF1 takibinde tecrübesi olan bir hekim tarafından düzenli takip edilmesi, bir komplikasyon ortaya çıktığında ise bu durumun multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmesi önerilmektedir [29]. Hipertansiyon, erişkin hastalarda daha geniş bir grubu etkilediğinden mutlaka takip edilmelidir. Osteopeni ve osteoporoz takibi amacıyla, yetişkin dönemde düzenli DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) ölçümleri, kalsiyum ve vitamin D destekleri önerilmektedir [94]. Ayrıca yine bu dönemde malignite riski artmış olduğundan, bu açıdan dikkatli olunmalıdır.

Çocuk sahibi olmak isteyen NF1 hastalarının, hastalığı çocuklarına geçirme ihtimali %50'dir, bu nedenle kalıtım risklerinin ve durumun tezahürlerinin değışkenliğinin öğrenilmesi amacıyla prekonsepsiyonel genetik danışmanlık verilmelidir [1].

Komplikasyonların altında yatan nedenler aydınlatıldıkça, yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmektedir. Nf1 geni tarafından düzenlenen RAS sinyal yolağına hedef alan ilaçlar buna örnek gösterilebilir. Gelecek yıllarda NF1'li bireylerin yaşam kalitesini ve sağılığını önemli ölçüde artıracak umut vaat eden çalışmalar mevcuttur [51].

3. MATERYAL-METOD

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda yapılan tek merkezli retrospektif çalışma için İstanbul Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 28.01.2021 tarihli, 46565 sayılı etik kurul onayı alındı.

3.1. Çalışma grubu

Ocak 2015-Aralık 2020 tarihleri arasında, Amerikan National Institutes of Health'in 1988'de belirlediği tanı kriterlerine göre 'Nörofibromatozis tip 1' tanısı alan (Tablo A), 18 yaş ve altında olan, dosya değerlendirmesi sonrası tıbbi kayıtları yeterli görülen 63 hasta çalışmaya dahil edildi.

NF1 tanı kriterlerini doldurmayan, dosya bilgileri yetersiz görülen ve 18 yaş üstünde olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tablo A.NF1 tanı kriterleri [5]

1. Prepubertal dönemde çapı en geniş yerde 5 mm'den, postpubertal dönemde 15 mm'den büyük, 6 veya daha fazla sayıda cafe-au-lait lekesi
2. Aksiller veya inguinal çillenme
3. 2 veya daha fazla sayıda nörofibrom veya 1 pleksiform nörofibrom
4. 2 veya daha fazla sayıda Lisch nodülü
5. Optik gliom
6. İskelet displazisi
7. 1. derece akrabada hastalığın görülmesi

3.2. Klinik, görüntüleme özellikleri ve tanı kriterleri

Nörofibromatozis tip 1 tanılı hastaların klinik, laboratuvar, radyolojik, biyokimyasal ve moleküler analiz sonuçlarına İstanbul Tıp Fakültesi elektronik veri tabanı kayıtları ve hasta dosya bilgilerinden ulaşılmaya karar verildi.

Cinsiyet, yaş, ailede akraba evliliği durumu, var ise derecesi, baş tutma, desteksiz oturma, yürüme zamanları, nörolojik muayene bulguları hasta dosya bilgilerinden kaydedildi. Dosyalarda kayıtlı olan boy ve kilo ölçümleri kaydedildi. Prof. Dr. Olcay Neyzi ve arkadaşları tarafından Türk çocukları için oluşturulmuş persantil eğrileri kullanılarak tartı, boy ve vücut kitle indeksi standart deviasyon skorları (SDS) hesaplandı.

İlk klinik bulgu ve ortaya çıkma zamanı, tanı alma yaşı, polikliniğimize başvurduğu yaş, ailede benzer hastalık öyküsü, muayenede saptanmış olan cafe-au-lait lekeleri, ortaya çıkma zamanı, vücuttaki lokalizasyonları, aksiller veya inguinal çillenme, kutanöz nörofibrom, pleksiform nörofibrom gibi dermatolojik bulguların varlığı ve lokalizasyonları, yıllık göz muayenelerinde Lisch nodülü varlığı ve bu nodüllerin ortaya çıkma yaşı, diğer göz muayene bulgularının varlığı, kemik displazisi, skolyoz varlığının değerlendirilmesi planlandı. Hastaların yürümesinde ve konuşmasında olan bozukluklar yine muayene notlarından kaydedildi.

Kranial MR görüntülemelerinde, tutulumların değerlendirilmesi amacıyla, öncelikle beynin lokalizasyonları; talamus, korpus kallozum, bazal gangliyonlar, serebrum, serebellum, beyin sapı, kapsula interna, hipokampus-amygdala bölümlerine ayrılarak anatomik olarak sınıflandırıldı. Varsa santral sinir sistemi tümörleri, kemoterapi öyküsü not edildi. Görüntüleme bulgularının gelişimsel bulgularla karşılaştırılması, santral lezyonların hastaların bilişsel durumuna etkisinin araştırılması hedeflendi.

Spinal MR görüntülemelerde saptanan pleksiform nörofibrom ve varsa ek bulgular kaydedildi. Orbita MR çekimleri yaşa göre değerlendirilerek optik yol gliomu varsa ortaya çıkma zamanı ve prekiazmatik, kiazmatik, postkiazmatik olarak lokalizasyonları not edildi. OYG'nin bilişsel bulgulara olası etkisine ek olarak, lokalizasyona göre tedavi gereksinimi ve cinsiyetle ilişkisi araştırıldı.

Çocuk psikiyatri tarafından dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu veya özgül öğrenme güçlüğü tanıları almış olan hastalar not edildi. 6 yaşın altındaki hastaların Denver-II gelişim testi sonuçları, 6 yaşın üstündeki çocukların WISC-R (*Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised*) sözel, performans ve total puanları kaydedildi. Herhangi bir puanı 70'in altında olan hastalar mental retarde olarak kabul edildi.

Okula başlamış olan çocukların hayat bilgisi, matematik, fen bilgisi ve türkçe ders notları, takdir ve teşekkür belgesi alma durumuna göre okul başarısının değerlendirilmesi planlandı. Bu dört dersten üçünün ders notları 80 ve üstü olan veya takdir belgesi almış olan çocukların okul başarısı iyi, 60 ve üstü olan veya teşekkür belgesi almış olan çocukların okul başarısı orta, 60'ın altında veya belgesi olmayan çocukların okul başarısı kötü olarak not edildi. Okuma yazma öğrenme zamanları dosya bilgilerinden elde edildi. Okuma yazmayı, birinci sınıf ilk dönem, birinci sınıf ikinci dönem, ikinci sınıf birinci dönem ve daha sonra öğrenebilmiş olan çocuklar olarak sınıflandırma yapıldı.

Moleküler değerlendirmesi yapılan hastaların genetik analiz sonuçlarının, hastalığın bulguları ve öğrenme bozukluğu ile ilişkisinin değerlendirilmesi planlandı.

Elektroensefalografide epileptik dalga deşarjı ve klinik nöbeti gözlenen hastalar epilepsisi olan hastalar olarak kabul edildi ve yine bilişsel bulgularla ilişkisinin araştırılması hedeflendi.

Ekokardiyografi ve batin ultrasonografi çekimleri yapılmış olan hastaların sonuçlarının çalışmaya dahil edilmesi planlandı.

3.3. İstatistiksel analiz

Verilerin analizi, IBM © SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı 27.0 sürümü ile gerçekleştirildi. Çalışmanın verilerinin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistik kullanılmış olup kategorik veriler (cinsiyet, mr bulguları vb.) sayı ve yüzde değerleri ile, sayısal veriler (yaş, persantil değerleri vb.) ortalama $\pm$ standart sapma (gerekli yerlerde ortanca, minimum-maksimum değerleri) ile gösterildi. Kategorik değişkenler arasında ilişki olup olmadığı ki-kare veya Fisher testi ile incelendi.

Sayısal ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogrov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda Ocak 2015- Aralık 2020 tarihleri arasında Nörofibromatozis tip 1 (NF1) tanısı ile izlenen 63 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

4.1. Demografik bulgular

Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur, olguların %53,9'u (n:34) kız, %46'sı (n:29) erkek, kız/erkek oranı 1,1 idi.

Hastaların %44'ünde aile öyküsü mevcut olup, %55'inde ise sporadik ortaya çıktığı saptandı. Aile öyküsü olanlar arasında, kalıtsal geçişin %38'inin anneden, %61'inin ise babadan olduğu görüldü.

Tablo 1.Çalışma grubunun demografik özellikleri (n:63)

		N	%
Cinsiyet	Kız	34	53,9
	Erkek	29	46
Akrabalık	Var	4	6,3
	Yok	59	93,6
Aile öyküsü	Hereditör	28	44,4
	Sporadik	35	55,5
Genetik geçiş	Anneden	10	38,4
	Babadan	16	61,5

Hastaların yaş aralığı 2,8-18,7 yıl, ortalama yaş 10,9 $\pm$ 4,3 hesaplandı. Ortanca yaş 10,2, mod 7 görüldü. Yaşa göre dağılımına bakıldığında %12,6'sı 6 yaşın altında, %36,5'i 6-10 yaş arasında, %32'si 10-18 yaş arasında idi (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların yaşa göre dağılımı

Yaş aralığı (yıl)	N	%	Ort. ± Ss	Medyan
<6 y	8	12,6	4,4 ± 0,9	
6-10 y	23	36,5	8,0 ± 1,0	
>10 y	32	50,7	14,6 ± 2,4	
Toplam (2,8-18,7)	63	100	10,9 ± 4,3	10 (7)

Antropometrik özelliklerine ulaşabildiğimiz 55 hastanın boy ortalamasına bakıldığında -0,88±1,18 SDS olduğu, %14'ünün -2 SDS'nin altında, %35'inin -1 ile -2 SDS arasında, kalan %51'inin -1 SDS'nin üzerinde olduğu görüldü. Tüm hastaların tartı ortalamasının -0,59±1,08 SDS, %7,7'sinin -2 SDS'nin altında, %32'sinin -1 ile -2 SDS arasında, kalan %60'ının -1 SDS'nin üzerinde olduğu görüldü. Vücut kitle indeksi ortalamasının -0,07±1,08 SDS, %3,5'inin -2 SDS'nin altında, %16,5'inin -1 ile -2 SDS arasında, kalan %80'inin -1 SDS'nin üzerinde olduğu görüldü (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışma grubunun antropometrik özellikleri

		N	%	Ort ± Ss	Min	Mak	Ortanca
Boy SDS	-1<	28	50,9				
	-1>,-2	19	34,5	-0,88 ± 1,18	-3,64	1,84	-1,02
	-2>	8	14,5				
Vücut ağırlığı SDS	-1<	33	60				
	-1>,-2	18	32,2	-0,59 ± 1,08	-3,41	2,01	-0,64
	-2>	4	7,7				
Vücut kitle indeksi SDS	-1<	44	80				
	-1>,-2	9	16,5	-0,07 ± 1,08	-3	1,85	0
	-2>	2	3,5				

4.2. Klinik bulgular

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar National Institutes of Health tarafından 1988 yılında belirlenmiş olan kriterlere göre NF1 tanısı almıştır.

Cafe-au-lait lekeleri (CALL)’nin hastaların %100’ünde başvurudan itibaren mevcut olduğu görüldü. Aksiller çillenme hastaların %85,7’sinde, inguinal çillenme %73’ünde, nörofibromlar %39,6’sında, pleksiform nörofibromlar %19’unda, Lisch nodülü %61,9’unda, optik yol gliomu %25,4’ünde, iskelet displazileri ise %31,7’sinde gözlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4.NF1 tanı kriterlerinin çalışma grubundaki sıklığı (n:63)

		N	%
Cafe-au-lait	Var	63	100
	Yok	0	0
Aksiller çillenme	Var	54	85,7
	Yok	9	19
İnguinal çillenme	Var	46	73
	Yok	17	26,9
Kutanöz/subkutanöz nörofibrom	Var	25	39,6
	Yok	38	60,3
Pleksiform nörofibrom	Var	12	19
	Yok	51	80,9
Lisch nodülü	Var	39	61,9
	Yok	24	38
Optik yol gliomu	Var	16	25,4
	Yok	44	74,5
İskelet displazisi	Var	20	31,7
	Yok	43	68,2

Dış polikliniklerde tanı alarak takibimize yönlendirilen, dolayısıyla başvuru ve tanı yaşı bilinemeyen 10 hasta dışlanarak, diğer 53 hasta için başvuru ve tanı yaşı ortalamaları hesaplandı; başvuru yaşı ortalaması $5,54 \pm 4,2$ iken, tanı yaşı ortalaması $6,3 \pm 3,5$ saptandı. Hastaların %56,6’sının (n:30) ilk değerlendirme sonrası tanı kriterlerini doldurduğu, %43,3’ünün (n:23) ise poliklinik takibi sırasında tanı aldığı görüldü. Ortalama tanı yaşı bu hastalar arasında 4 ± 2 yaş olarak hesaplandı.

Hastaların bir kısmının, bir komplikasyon ortaya çıkana kadar hastaneye başvurmamış olması nedeniyle ortalama başvuru yaşı ve dolayısıyla ortalama tanı yaşının yüksek görünmekte

olduğu fark edildi. Buradan yola çıkarak başvuru yaşı 10 yaşın altında olan hastaları ele aldığımızda (n:43) ortalama tanı yaşı $5\pm2,2$ yıl saptandı.

Aile öyküsü pozitif olan hastalar CALL ile başvurduğunda, 0,5 cm'den büyük 6 ve üzerinde CALL oluşumunun tamamlanması ile ek başka kriter ortaya çıkması beklenmeden tanı almaktadır. Buradan yola çıkarak, başvuru yaşı 6 yaşın altında ve aile öyküsü pozitif olanları ayrıca ele aldığımızda (n:14) ortalama tanı yaşı $3,1\pm1,0$ ve başvurudan sonra ortalama $0,9\pm1,3$ yıl sonra tanı aldıkları görülmüştür (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların başvuru yaşına göre ortalama tanı alma yaşı

	Ortalama başvuru yaşı	N	Ortalama tanı yaşı
Başvuru yaşı 10 yaş>	$4,0\pm3,0$	43	$5,0\pm2,2$
Başvuru yaşı 6 yaş>	$2,0\pm1,7$	27	$3,3\pm1,0$
Başvuru yaşı 6 yaş> ve aile öyküsü pozitif	$3,1\pm1,0$	14	$3,1\pm1,0$
İlk değerlendirme sonrası tanı alanlar		30	$8,2\pm3,3$
Poliklinik takibinde tanı alanlar		23	$4,0\pm2,0$
Toplam	$5,5\pm4,2$	53*	$6,3\pm3,5$

*10 hasta dış klinikte tanı aldığından bu grubun dışında bırakıldı.

Başvuru yaşı 6 yaş ve üzerinde olan hastaların %88,8'inin (23/26), 6 yaşın altında olanların ise %25,9'unun (7/27) ilk muayenede tanı kriterlerini karşıladığı saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların başvuru yaşına göre ilk muayenede tanı alma durumu

Başvuru yaşı	N	%
6 yaş≤	26	88,4
6 yaş>	27	25,9

NF1 açısından iki tanı kriteri gözetilen hastalarda öncelikle ortaya çıkan kriterlerinin yüzdeleri tablo 7'de gösterilmektedir. Buna göre tanı koyulduğu anda hastaların %88,3'ünde ilk tanı

kriteri CALL, ikinci en sık rastlanan kriter %46,6 oranla aksiller çillenme, üçüncüsü ise %43,4 oranla aile öyküsü olarak görülmüştür (Tablo 7).

Tablo 7.Hastalarda öncelikle ortaya çıkan tanı kriterinin dağılım yüzdeleri (n:60)

	N:60*	%
≥6 Cafe-au-lait lekesi	53	88,3
Aksiller veya inguinal çillenme	28	46,6
Aile öyküsü	26	43,4
Lisch nodülü	21	35
İskelet displazisi	7	11,6
NF veya PNF	4	6,6
Optik gliom	4	6,6

*3 hasta tanı kriterlerini doldurmadan önce genetik mutasyon ile tanı aldı.

Hastaların tarafımıza başvurusunda %100 ünde, 6'nın altında veya üstünde CALL görüldüğü saptandı. CALL'nin, hastaların %41'inde doğumdan itibaren var olduğu, %34,9'unun doğumdan sonra 2 yaşa kadar ortaya çıktığı, kalan %24'ünün de daha sonraki dönemde ortaya çıktığı görüldü. En geç olarak 1 hastada 5 yaşında iken ortaya çıktığı belirtilmiştir.

CALL, gövde arka yüzünde hastaların %100'ünde, gövde ön yüzde %98'inde, alt ekstremitede %90'ında, üst ekstremitede %68'inde, yüzde %36'sında görüldü (Tablo 8).

Tablo 8.Cafe-au-lait lekelerinin vücut bölümlerinde dağılımı (n:63)

	Gövde arka yüz	Gövde ön yüz	Alt ekstremit	Üst ekstremit	Yüz
N	63	62	57	43	23
%	100	98	90,4	68,2	36,5

Hastaların %85,7'sinde aksiller çillenme görüldü. Aksiller çillenmesi olup inguinal çillenmesi olmayan 10 hasta (%18,5), aksiller çillenmesi olmayıp inguinal çillenmesi olan 1 hasta (%2,1) görüldü. 5 yaşın üzerindeki hastalarda aksiller çillenme %90 oranında, 5 yaş ve altında ise %50 oranında saptandı (Tablo 9).

Tablo 9.Aksiller çillenmesi olan hastaların yaş aralığına göre sıklığı (n:54)

	N	%
5 yaş<	50	90,9
5 yaş≥	4	50
Toplam	54/63	85,7

Tüm hastaların %61,9'unda (n:39) Lisch nodülü saptandı. Lisch nodülü başlangıç yaşını hesaplamak amacıyla, tarafımıza ilk başvurusunda Lisch nodülü saptanmış olan hastalar bu gruptan dışlandı. Lisch nodülü başlangıç yaşının minimum 3 yaş, maksimum 12 yaş olduğu görüldü. Ortalama başlangıç yaşı $5,3 \pm 2,2$ hesaplandı (Tablo 10).

Tablo 10.Lisch nodülü yaş aralığına göre sıklığı (n:39)

	N	Sıklığı (%)
5 yaş≥	2	25
5 yaş<	37	67.2
10 yaş≥	14	45.1
10 yaş<	25	78
Toplam	39/63	61.9

Hastaların %31,7'sinde (n:20) iskelet displazisi saptanmış olup, bunun %28,5'ini (n:18) skolyoz, %3,1'ini (n:2) tibial displazi oluşturmaktadır. Bizim hastalarımızda sfenoid kemik displazisi saptanmamıştır.

Hastaların %28,5'inde skolyoz saptandı. Erken çocukluk ve ergenlik döneminde başlayan skolyoz olarak sınıflandırıldığında, erken başlangıçlı skolyozu olan hastaların %80 oranında cerrahi tedavi geçirdiği görüldü (Tablo 11).

Tablo 11.Skolyoz ortaya çıkma zamanı ve sıklığı (n:18)

	Skolyoz		Cerrahi tedavi	
	N	%	N	%
Ergenlik döneminde ortaya çıkan	13	72,2	0	0
Erken çocuklukta ortaya çıkan	5	27,7	4	80
Toplam	18/63	28,5	4	6,3

Hastaların %39,6'sında (n:25) kutanöz ve/veya subkutanöz nörofibromlar saptandı. Bunların %36'sı batında, %24'ü alt ekstremitede, %20'si üst ekstremitede, %16'sı gövde arka yüzde görüldü. Üst ekstremitede nörofibrom saptanan 5 hastadan 3'ünün nörofibromları elinde idi. 1 hastada görüntüleme ile batın içinde nonpalpabl multipl nörofibromları olduğu saptandı (Tablo 12).

Tablo 12.Kutanöz ve/veya subkutanöz nörofibromların vücut bölümlerinde dağılımı (n:25)

	N	%
Batın	9	36
Alt ekstremit	6	24
Üst ekstremit	5	20
Gövde arka yüz	4	16
Batın içi	1	4
Toplam	25/63	39,6

Hastaların %19'unda pleksiform nörofibrom saptandı. Spinal MR görüntülemesi yapılmış olan hastaları ele aldığımızda %48 oranında PNF saptandığı görüldü. PNF'lerin %41,6 oranında servikal spinal sinirlerde, %33,3 oranında yüzde trigeminal sinir trasesi boyunca oluştuğu görüldü. Yüzde oluşan PNF'lerin tümünün fasyal dismorfizme neden olduğu görüldü (Tablo 13 ve 14).

Tablo 13.PNF saptanma durumu (n:12)

	N	%
Fizik muayene ile görülen	7	11
Görüntüleme ile saptanan	5	8
Toplam	12/63	19

Tablo 14.Pleksiform nörofibromların vücut bölümlerinde dağılımı (n:12)

	N	%
Servikal vertebra	5	41,6
Torakal vertebra	1	8,3
Lomber vertebra	2	16,6
Yüz-boyun bölgesi	4	33,3
Trigeminal trase	2	
Temporal bölge	1	
Burun kenarı	1	
Toplam	12	19 (12/63)

Optik yol gliomu hastaların %25,3'ünde (n:16) saptandı. Bunların %31'i sağda, %18,7'si solda, %50'si bilateral idi. Ayrıca %50'si prekiazmatik, %12'si postkiazmatik, %18'i her üç bölgeyi de tutmaktaydı. OYG'lerin %50 si erkek, %50'si kız hastalarda saptandı (Tablo 15).

Tablo 15.Optik yol gliomunun lokalizasyona göre sıklığı (n:16)

	Toplam (%)	Sağ (%)	Sol (%)	Bilateral (%)	KT*
Prekiazmatik	8 (50)	2	2	4	4
Prekiazmatik+	3 (18,7)	1	1	1	-
kiazmatik					
Prekiazmatik+	3 (18,7)	1	-	2	1
kiazmatik+post					
kiazmatik					
Postkiazmatik	2 (12,5)	1	-	1	1
Toplam	16/63 (100)	5 (31)	3 (18,7)	8 (50)	6

*KT:Kemoterapi

OYG'si olan hastaların %37'sine görme fonksiyonlarının etkilenmesi nedeniyle kemoterapi verildi. Kemoterapi gerektiren OYG'lerin %66,6'sının (4/6) prekiazmatik ve %100'ünün (6/6) kız cinsiyette olduğu saptandı (Tablo 16).

Tablo 16.Kemoterapi alan hastaların OYG lokalizasyonu ve cinsiyete göre dağılımı

	Prekiazmatik	Prekiazmatik + kiazmatik + postkiazmatik	Postkiazmatik
	4	1	1
Kız	4	1	1
Erkek	-	-	-

Hastaların 19'unun ekokardiyografi sonuçları incelendi ve bunların 10 tanesinin normal sonuçlandığı, 9'unda patoloji olduğu görüldü (%47). Tablo 17'de saptanan patolojiler gösterilmektedir.

Tablo 17.Patolojik ekokardiyografi bulgusu olan hastaların sonuçları

1.Minimal aort yetmezliği
2.Aberran sağ subklavyen arter
3.VSD (opere)
4.Biküspit aort, hafif aort stenozu ve minimal aort yetmezliği
5.Patent foramen ovale ve pulmoner stenoz
6.Eser mitral yetmezlik, mitral valv prolapsusu
7.Pulmoner stenoz ve transkateter yolla kapatılmış PDA
8.Sol ventrikül çıkış yoluna yapışan bant
9.PDA

Hastaların 28'inin batin ultrasonografi çekimleri incelendi ve bunların 3'ünde renal patoloji saptandı (%10,7). Bunların ilkinde tek taraflı multikistik böbrek, ikincisinde tek taraflı renal agenezi, üçüncüsünde ise tek taraflı mikrokalküller olduğu görüldü. Batin ultrasonografi çekimlerinde başka bir sisteme ait ek bulgu görülmedi.

Hastaların %12,6'sında (n:8/63) epilepsi gözlemlendi. Epilepsi varlığının hastaların bilişsel bulgularıyla ilişkisi bir sonraki bölümde gösterilmiştir.

4.3. Klinik bulguların nörokognitif fonksiyonlara etkisi

NF1 hastalığının klinik bulgularının nörokognitif fonksiyonlara etkisi araştırılırken, iki hasta prematür doğum öyküsü, bir hasta da konjenital ek anomalileri nedeniyle bu grubun dışında bırakılarak, 60 hasta ile değerlendirme yapıldı.

Tablo 18’de MR görüntülemesi olan tüm hastaların T2H lezyonlarının lokalizasyona göre sıklığı görülmektedir. 60 hastanın 3 tanesinin MR görüntülemesine ulaşamadığından 57 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. Buna göre T2H’lerin en sık görüldüğü bölge %56,1 oranla bazal gangliyonlar, %50,9 oranla beyin sapı ve serebellum olarak görülmektedir.

Tablo 18.T2H lezyonlarının beyinde lokalizasyonlara göre sıklığı (n:57)

		n	%
T2-Hiperintensite	(-)	15	26,3%
	(+)	42	73,6%
Hipokampus/ Amygdala	(-)	50	87,7%
	(+)	7	12,3%
Kapsula interna	(-)	52	91,2%
	(+)	5	8,8%
Talamus	(-)	37	64,9%
	(+)	20	35,1%
Korpus kallozum	(-)	48	84,2%
	(+)	9	15,8%
Bazal gangliyonlar	(-)	25	43,9%
	(+)	32	56,1%
Serebrum	(-)	33	57,9%
	(+)	24	42,1%
Beyin sapı	(-)	28	49,1%
	(+)	29	50,9%
Serebellum	(-)	28	49,1%
	(+)	29	50,9%

Tablo 19’da çalışma grubunda gözlenen nörokognitif bozuklukların sıklığı gösterilmektedir. Nörogelişimsel bozuklukların sıklığı çocuk ruh sağlığı ve hastalıkları hekimi tarafından değerlendirilmiş olan 50 hastanın içinde belirtilmektedir. Dikkat eksikliği hastaların %56’sında, özgül öğrenme güçlüğü %28,5’inde, mental retardasyon %12’sinde gözlenmiştir. Yürüme ve konuşmada bozukluk kliniğimizde yapılan muayene verilerine göre not edildi. 7 hastanın yürümesinde bozukluk saptandı. Bunlardan 2’sinde tibial displazi, 4’ünde içe basma, 1’inde ise bir ekstremitede kısalık mevcuttu. Konuşmada bozukluk olarak not edilen hastaların yavaş konuşma, akıcı konuşamama ve kekeleme sorunları mevcuttu. Ailelerin beyanına göre kaydedilmiş olan okul başarısı dağılımı ve okuma-yazmayı öğrenme zamanları yine tablo 19’da gösterilmektedir.

Tablo 19.Çalışma grubunun nörogelişimsel, nörokognitif bulguları ve akademik başarılarının dağılımı (n:60)

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s /n-%
Sözel puan		60,0 - 117,0	80,0	81,5 ± 16,2
Performans puanı (n:21)		53,0 - 119,0	75,0	78,4 ± 18,2
Total puan		58,0 - 123,0	77,0	79,9 ± 17,2
Yürümede Bozukluk (n:60)	(-)		53	88,3%
	(+)		7	11,7%
Konuşmada Bozukluk (n:55)	(-)		43	78,2%
	(+)		12	21,8%
Dikkat Eksikliği (n:50)	(-)		22	44,0%
	(+)		28	56,0%
Özgül Öğrenme Güçlüğü (n:49)	(-)		35	71,4%
	(+)		14	28,5%
Mental Retardasyon (n:52)	(-)		46	88,0%
	(+)		6	12,0%
Okul Başarısı (n:50)	I (iyi)		14	28,0%
	II (orta)		21	42,0%
	III (kötü)		15	30,0%
Okuma Yazma Öğrenme Zamanı (n:50)	Okul Öncesi		1	2,0%
	1.Sınıf İlk Dönem		24	48,0%
	1.Sınıf İkinci Dönem		19	38,0%
	2.Sınıf İlk Dönem		5	10,0%
	Daha Sonra		1	2,0%

T2-hiperintensite lezyonlarına ek olarak; herediter geçişin, genetik mutasyonun pozitif veya negatif oluşunun, epilepsi varlığının, pleksiform nörofibrom varlığının, kutanöz veya subkutanöz nörofibrom varlığının yine yukarıda belirtilen nörokognitif bulgularla ilişkisi araştırıldı. Hem Lisch nodülü, hem vücutta yaygın CALL, hem aksiller hem de inguinal çillenmesi olan, vücutta melanositik manifestasyonları yoğun olan ve olmayanların bilişsel fonksiyonları arasındaki ilişki araştırıldı. Tablo 20’de bu klinik özelliklerin demografik sıklığı görülmektedir.

Tablo 20.Nörokognitif bulgularla ilişkisi araştırılan diğer klinik özelliklerin sıklığı

		n	%
Pleksiform nörofibrom varlığı (n:60)	Yok	49	81,7
	Var	11	18,3
Kutanöz/subkutanöz nörofibrom varlığı (n:60)	Yok	36	60,0
	Var	24	40,0
Yoğun melanositik manifestasyon (60)	Yok	46	76,7
	Var	14	23,3
Aile öyküsü (n:60)	Yok	35	58,3
	Var	25	41,7
Mutasyon (n:28)	Negatif	8	28,6
	Pozitif	20	71,4
Epilepsi öyküsü (n:60)	Yok	52	86,7
	Var	8	13,3

T2-hiperintensite lezyonları olan ve olmayan gruplar arasındaki ilişki araştırıldığında, T2H olan grubun IQ ortalaması; sözel, performans ve total puanların her birinde, T2H olmayanlara göre daha yüksek görüldü. Ancak T2H varlığının WISC-R puanlarına olası etkisi, istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. T2H olan ve olmayan grupta yürümede bozukluk, konuşmada bozukluk, dikkat eksikliği, özgül öğrenme güçlüğü, mental retardasyon oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. T2H olan grupta okul başarısı dağılımı T2H olmayan gruptan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşük görüldü. T2H olan ve olmayan grupta okuma-yazma öğrenme zamanı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 21).

Tablo 21.T2H olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:57)

		T2H Varlığı (-) (n:15)		T2H Varlığı (+) (n:42)		p
		Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	
Sözel Puan		89,0 ± 7,1	89,0	80,7 ± 16,8	78,0	0,337 ^m
Performans Puanı (n:21)		88,5 ± 2,1	88,5	77,3 ± 18,9	74,0	0,187 ^m
Total Puan		90,0 ± 4,2	90,0	78,8 ± 17,7	74,0	0,280 ^m
Yürümede	(-)	13	86,7%	37	88,1%	1,000 ^{X²}
Bozukluk	(+)	2	13,3%	5	11,9%	
(n:57)						
Konuşmada	(-)	8	72,7%	32	78,0%	0,710 ^{X²}
Bozukluk	(+)	3	27,3%	9	22,0%	
(n:52)						
Dikkat	(-)	6	46,2%	15	41,7%	0,779 ^{X²}
Eksikliği	(+)	7	53,8%	21	58,3%	
(n:49)						
Özgül	(-)	9	75,0%	25	69,4%	0,714 ^{X²}
Öğrenme	(+)	3	25,0%	11	30,6%	
Güçlüğü						
(n:48)						
Mental	(-)	12	100,0%	33	84,6%	0,315 ^{X²}
Retardasyon	(+)	0		6	15,4%	
(n:51)						
Okul Başarısı	İyi	6	60,0%	7	18,4%	0,008 ^{X²}
	Orta	3	30,0%	17	44,7%	
	Kötü	1	10,0%	14	36,8%	
Okuma Yazma Öğrenme Zamanı (n:48)						
Okul Öncesi		0	0,0%	1	2,6%	0,155 ^{X²}
1.Sınıf İlk Dönem		7	70,0%	16	42,1%	
1.Sınıf İkinci Dönem		3	30,0%	15	39,5%	
2.Sınıf İlk Dönem		0	0,0%	5	13,2%	
Daha Sonra		0	0,0%	1	2,6%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Bazal gangliyonda T2H olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında sözel puan, performans puanı, toplam puanlarda anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir. Yine iki grup arasında yürümede bozukluk, konuşmada bozukluk, dikkat eksikliği, özgül öğrenme güçlüğü, mental retardasyon, okul başarısı dağılımı, okuma-yazmayı öğrenme zamanı açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir (Tablo 22).

Tablo 22. Bazal gangliyonda T2H olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:57)

		Bazal Gangliyonda T2H (-) (n:25)		Bazal Gangliyonda T2H (+) (n:32)		p
		Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	
Sözel Puan		85,1 ± 14,4	85,0	79,7 ± 17,3	77,0	0,433 ^m
Performans Puanı (n:21)		80,1 ± 8,9	79,0	77,5 ± 21,7	73,0	0,351 ^m
Total Puan		82,7 ± 12,6	83,0	78,5 ± 19,3	74,0	0,331 ^m
Yürümede Bozukluk (n:57)	(-)	22	88,0%	28	87,5%	0,954 ^{x²}
	(+)	3	12,0%	4	12,5%	
Konuşmada Bozukluk (n:52)	(-)	17	81,0%	23	74,2%	0,570 ^{x²}
	(+)	4	19,0%	8	25,8%	
Dikkat Eksikliği (n:49)	(-)	8	34,8%	13	50,0%	0,283 ^{x²}
	(+)	15	65,2%	13	50,0%	
Özgül Öğrenme Güçlüğü (n:48)	(-)	15	68,2%	19	73,1%	0,710 ^{x²}
	(+)	7	31,8%	7	26,9%	
Mental Retardasyon (n:51)	(-)	21	95,5%	24	82,8%	0,163 ^{x²}
	(+)	1	4,5%	5	17,2%	
Okul Başarısı (n:48)	İyi	7	35,0%	6	21,4%	0,537 ^{x²}
	Orta	8	40,0%	12	42,9%	
	Kötü	5	25,0%	10	35,7%	
Okuma Yazma Öğrenme Zamanı (n:48)						
Okul Öncesi		0	0,0%	1	3,6%	0,242 ^{x²}
1.Sınıf İlk Dönem		12	60,0%	11	39,3%	
1.Sınıf İkinci Dönem		8	40,0%	10	35,7%	
2.Sınıf İlk Dönem		0	0,0%	5	17,9%	
Daha Sonra		0	0,0%	1	3,6%	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test(Fischer test)

Beyin sapında T2H olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında sözel puan, performans puanı, toplam puanlarda anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir. Yine iki grup arasında yürümede bozukluk, konuşmada bozukluk, dikkat eksikliği, özgül öğrenme güçlüğü, mental retardasyon, okul başarısı dağılımı, okuma-yazmayı öğrenme zamanı açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir (Tablo 23).

Tablo 23. Beyin sapında T2H olan ve olmayan hastaların nöro gelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:57)

		Beyin Sapında T2H (-) (n:28)		Beyin Sapında T2H (+) (n:29)		p
		Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	
Sözel Puan		79,8 ± 17,5	80,0	82,6 ± 16,0	80,0	0,772 ^m
Performans Puanı (n:21)		74,9 ± 13,7	75,0	80,5 ± 20,8	75,0	0,690 ^m
Total Puan		77,3 ± 15,2	75,5	81,5 ± 18,7	79,0	0,690 ^m
Yürümede	(-)	25	89,3%	25	86,2%	0,723 ^{x²}
Bozukluk (n:57)	(+)	3	10,7%	4	13,8%	
Konuşmada	(-)	20	83,3%	20	71,4%	0,310 ^{x²}
Bozukluk (n:52)	(+)	4	16,7%	8	28,6%	
Dikkat Eksikliği	(-)	11	45,8%	10	40,0%	0,680 ^{x²}
(n:49)	(+)	13	54,2%	15	60,0%	
Özgül Öğrenme	(-)	17	73,9%	17	68,0%	0,653 ^{x²}
Güçlüğü (n:48)	(+)	6	26,1%	8	32,0%	
Mental	(-)	21	87,5%	24	88,9%	0,878 ^{x²}
Retardasyon	(+)	3	12,5%	3	11,1%	
Okul Başarısı	İyi	8	36,4%	5	19,2%	0,326 ^{x²}
	Orta	7	31,8%	13	50,0%	
	Kötü	7	31,8%	8	30,8%	
Okuma Yazma Öğrenme Zamanı (n:48)						
Okul Öncesi		0	0,0%	1	3,8%	0,562 ^{x²}
1.Sınıf İlk Dönem		12	54,5%	11	42,3%	
1.Sınıf İkinci Dönem		7	31,8%	11	42,3%	
2.Sınıf İlk Dönem		3	13,6%	2	7,7%	
Daha Sonra		0	0,0%	1	3,8%	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test(Fischer test)

Serebellumda T2H olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, sözel puan, performans puanı ve toplam puan açısından, serebellumda T2H olmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek görüldü ($p<0.05$). Serebellumda T2H olan grupta, mental retardasyon oranı anlamlı olarak daha yüksek görüldü ($p<0.05$). İki grup arasında yürümede bozukluk, konuşmada bozukluk, dikkat eksikliği, özgül öğrenme güçlüğü ve okuma-yazmayı öğrenme zamanı açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir. Ancak serebellumda T2H olan hastaların okul başarısı olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek görüldü ($p<0.05$) (Tablo 24).

Tablo 24. Serebellumda T2H olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:57)

		Serebellumda T2H (-) (n:28)		Serebellumda T2H (+) (n:29)		p
		Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	
Sözel Puan		71,7 ± 13,9	65,0	88,9 ± 14,1	86,5	0,027 ^m
Performans Puanı (n:21)		66,8 ± 13,2	62,0	87,1 ± 16,9	80,5	0,007 ^m
Total Puan		69,1 ± 12,7	63,0	88,0 ± 15,9	81,5	0,008 ^m
Yürümede Bozukluk (n:57)	(-)	24	85,7%	26	89,7%	0,650 ^{X²}
	(+)	4	14,3%	3	10,3%	
Konuşmada Bozukluk (n:52)	(-)	17	70,8%	23	82,1%	0,335 ^{X²}
	(+)	7	29,2%	5	17,9%	
Dikkat Eksikliği (n:49)	(-)	14	56,0%	7	29,2%	0,058 ^{X²}
	(+)	11	44,0%	17	70,8%	
Özgül Öğrenme Güçlüğü (n:48)	(-)	20	83,3%	14	58,3%	0,057 ^{X²}
	(+)	4	16,7%	10	41,7%	
Mental Retardasyon (n:51)	(-)	18	75,0%	27	100,0%	0,006 ^{X²}
	(+)	6	25,0%	0	0,0%	
Okul Başarısı (n:48)	İyi	10	43,5%	3	12,0%	0,031 ^{X²}
	Orta	6	26,1%	14	56,0%	
	Kötü	7	30,4%	8	32,0%	
Okuma Yazma Öğrenme Zamanı (n:48)						
Okul Öncesi		0	0,0%	1	3,8%	0,247 ^{X²}
1.Sınıf İlk Dönem		13	59,1%	10	38,5%	
1.Sınıf İkinci Dönem		4	18,2%	14	53,8%	
2.Sınıf İlk Dönem		5	22,7%	0	0,0%	
Daha Sonra		0	0,0%	1	3,8%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare testi (Fischer test)

Serebrumda T2H olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında sözel puan, performans puanı, toplam puanlarda anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir. Yine iki grup arasında yürümede bozukluk, konuşmada bozukluk, dikkat eksikliği, özgül öğrenme güçlüğü, mental retardasyon, okuma-yazmayı öğrenme zamanı açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir. Ancak okul başarısı dağılımına bakıldığında, serebrumda T2H olan grupta okul başarısı anlamlı olarak daha düşük görüldü ($p<0.05$) (Tablo 25).

Tablo 25. Serebrumda T2H olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:57)

		Serebrumda T2H (-) (n:33)		Serebrumda T2H (+) (n:24)		p
		Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	
Sözel Puan		82,6 ± 13,1	84,5	80,1 ± 20,4	76,0	0,569 ^m
Performans Puanı		81,7 ± 17,3	80,5	74,0 ± 19,6	68,0	0,188 ^m
Total Puan		82,3 ± 14,5	81,5	76,7 ± 20,7	73,0	0,255 ^m
Yürümede Bozukluk (n:57)	(-)	28	84,8%	22	91,7%	0,439 ^{X²}
	(+)	5	15,2%	2	8,3%	
Konuşmada Bozukluk (n:52)	(-)	22	75,9%	18	78,3%	0,838 ^{X²}
	(+)	7	24,1%	5	21,7%	
Dikkat Eksikliği (n:49)	(-)	11	39,3%	10	47,6%	0,560 ^{X²}
	(+)	17	60,7%	11	52,4%	
Özgül Öğrenme Güçlüğü (n:48)	(-)	19	70,4%	15	48,4%	0,936 ^{X²}
	(+)	8	29,6%	16	51,6%	
Mental Retardasyon (n:51)	(-)	27	93,1%	18	81,8%	0,215 ^{X²}
	(+)	2	6,9%	4	18,2%	
Okul Başarısı (n:48)	İyi	11	40,7%	2	9,5%	0,014 ^{X²}
	Orta	9	33,3%	11	52,4%	
	Kötü	7	25,9%	8	38,1%	
Okuma Yazma Öğrenme Zamanı (n:48)						
Okul Öncesi		0		1	4,8%	0,146 ^{X²}
1.Sınıf İlk Dönem		16	59,3%	7	33,3%	
1.Sınıf İkinci Dönem		9	33,3%	9	42,9%	
2.Sınıf İlk Dönem		2	7,4%	3	14,3%	
Daha Sonra		0		1	4,8%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test(Fischer test)

Hipokampus ve/veya amygdalada T2H olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında sözel puan, performans puanı, toplam puanlarda anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir. Yine iki grup arasında yürümede bozukluk, konuşmada bozukluk, dikkat eksikliği, özgül öğrenme güçlüğü, mental retardasyon, okul başarısı dağılımı, okuma-yazmayı öğrenme zamanı açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir (Tablo 26).

Tablo 26. Hipokampus ve/veya amygdalada T2H olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:57)

		Hipokampus/Amygdalada T2H (-) (n:50)		Hipokampus/Amygdalada T2H (+) (n:7)		p
		Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	
Sözel Puan		81,3 ± 17,7	77,0	82,2 ± 12,1	88,0	0,591 ^m
Performans Puanı (n:21)		76,9 ± 16,3	76,5	83,2 ± 25,1	74,0	0,804 ^m
Total Puan		78,9 ± 17,9	75,5	83,0 ± 16,0	79,0	0,432 ^m
Yürümede	(-)	44	88,0%	6	85,7%	1,000 ^{x2}
Bozukluk (n:57)	(+)	6	12,0%	1	14,3%	
Konuşmada	(-)	33	73,3%	7	100,0%	0,181 ^{x2}
Bozukluk (n:52)	(+)	12	26,7%	0	0,0%	
Dikkat Eksikliği	(-)	20	46,5%	1	16,7%	0,166 ^{x2}
(n:49)	(+)	23	53,5%	5	83,3%	
Özgül Öğrenme	(-)	30	71,4%	4	66,7%	1,000 ^{x2}
Güçlüğü (n:48)	(+)	12	28,6%	2	33,3%	
Mental	(-)	39	88,6%	6	85,7%	1,000 ^{x2}
Retardasyon	(+)	5	11,4%	1	14,3%	
Okul Başarısı	İyi	12	29,3%	1	14,3%	0,656 ^{x2}
	Orta	18	43,9%	2	28,6%	
	Kötü	11	26,8%	4	57,1%	
Okuma Yazma Öğrenme Zamanı (n:48)						
Okul Öncesi		1	2,4%	0	0,0%	0,220 ^{x2}
1.Sınıf İlk Dönem		21	51,2%	2	28,6%	
1.Sınıf İkinci Dönem		14	34,1%	4	57,1%	
2.Sınıf İlk Dönem		4	9,8%	1	14,3%	
Daha Sonra		1	2,4%	0	0,0%	

^m Mann-whitney u test / ^{x2} Ki-kare test(Fischer test)

Korpus kallozumda T2H olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında sözel puan, performans puanı, toplam puanlarda anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir. Yine iki grup arasında yürümede bozukluk, konuşmada bozukluk, dikkat eksikliği, özgül öğrenme güçlüğü, mental retardasyon, okul başarısı dağılımı, okuma-yazmayı öğrenme zamanı açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir (Tablo 27).

Tablo 27.Korpus kallozumda T2H olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:57)

		Korpus Kallozumda T2H (-) (n:48)		Korpus Kallozumda T2H (+) (n:9)		p
		Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	
Sözel Puan		83,4 ± 16,6	84,0	73,8 ± 13,6	71,5	0,370 ^m
Performans Puanı (n:21)		78,1 ± 17,1	78,0	79,8 ± 25,5	71,0	0,788 ^m
Total Puan		80,6 ± 17,1	77,0	77,0 ± 19,6	71,5	0,788 ^m
Yürümede Bozukluk (n:57)	(-)	41	85,4%	9	100,0%	0,582 ^{x²}
	(+)	7	14,6%	0		
Konuşmada Bozukluk (n:52)	(-)	32	72,7%	8	100,0%	0,174 ^{x²}
	(+)	12	27,3%	0		
Dikkat Eksikliği (n:49)	(-)	18	45,0%	3	33,3%	0,523 ^{x²}
	(+)	22	55,0%	6	66,7%	
Özgül Öğrenme Güçlüğü (n:48)	(-)	26	66,7%	8	88,9%	0,186 ^{x²}
	(+)	13	33,3%	1	11,1%	
Mental Retardasyon (n:51)	(-)	38	90,5%	7	77,8%	0,284 ^{x²}
	(+)	4	9,5%	2	22,2%	
Okul Başarısı (n:48)	İyi	12	30,0%	1	12,5%	0,392 ^{x²}
	Orta	15	37,5%	5	62,5%	
	Kötü	13	32,5%	2	25,0%	
Okuma Yazma Öğrenme Zamanı (n:48)						
Okul Öncesi		1	2,5%	0		0,439 ^{x²}
1.Sınıf İlk Dönem		18	45,0%	5	62,5%	
1.Sınıf İkinci Dönem		16	40,0%	2	25,0%	
2.Sınıf İlk Dönem		4	10,0%	1	12,5%	
Daha Sonra		1	2,5%	0		

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test(Fischer test)

Talamusta T2H olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında sözel puan, performans puanı, toplam puanlarda anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir. Yine iki grup arasında yürümede bozukluk, konuşmada bozukluk, dikkat eksikliği, özgül öğrenme güçlüğü, mental retardasyon, okuma-yazmayı öğrenme zamanı açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir. Ancak okul başarısı dağılımına bakıldığında, talamusta T2H olan grupta okul başarısı anlamlı olarak daha düşük görüldü ($p<0.05$) (Tablo 28).

Tablo 28. Talamusta T2H olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:57)

		Talamusta T2H (-) (n:37)		Talamusta T2H (+) (n:20)		p
		Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	
Sözel Puan		82,1 ± 15,8	84,5	80,8 ± 17,7	78,0	0,831 ^m
Performans Puanı		84,4 ± 19,1	78,5	70,3 ± 14,2	72,0	0,102 ^m
Total Puan		83,0 ± 18,5	81,5	75,8 ± 15,2	74,0	0,355 ^m
Yürümede Bozukluk (n:57)	(-)	32	86,5%	18	90,0%	0,700 ^{x²}
	(+)	5	13,5%	2	10,0%	
Konuşmada Bozukluk (n:52)	(-)	25	78,1%	15	75,0%	0,795 ^{x²}
	(+)	7	21,9%	5	25,0%	
Dikkat Eksikliği (n:49)	(-)	16	48,5%	5	31,3%	0,253 ^{x²}
	(+)	17	51,5%	11	68,8%	
Özgül Öğrenme Güçlüğü (n:48)	(-)	23	71,9%	11	68,8%	0,822 ^{x²}
	(+)	9	28,1%	5	31,3%	
Mental Retardasyon (n:51)	(-)	30	90,9%	15	83,3%	0,422 ^{x²}
	(+)	3	9,1%	3	16,7%	
Okul Başarısı (n:48)	İyi	12	41,4%	1	5,3%	0,006 ^{x²}
	Orta	10	34,5%	10	52,6%	
	Kötü	7	24,1%	8	42,1%	
Okuma Yazma Öğrenme Zamanı (n:48)						
Okul Öncesi		1	3,4%	0		0,140 ^{x²}
1.Sınıf İlk Dönem		16	55,2%	7	36,8%	
1.Sınıf İkinci Dönem		11	37,9%	7	36,8%	
2.Sınıf İlk Dönem		1	3,4%	4	21,1%	
Daha Sonra		0		1	5,3%	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test(Fischer test)

Kapsula internada T2H olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında sözel puan ve toplam puanlarda anlamlı ($p>0.05$) farklılık görülmemiştir. Ancak performans puanında iki grup arasındaki fark anlamlı görülmüştür ($p<0,05$). Yine iki grup arasında yürümede bozukluk, konuşmada bozukluk, dikkat eksikliği, özgül öğrenme güçlüğü, mental retardasyon, okul başarısı dağılımı, okuma-yazmayı öğrenme zamanı açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir (Tablo 29).

Tablo 29.Kapsula internada T2H olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:57)

		Kapsula Internada T2H (-) (n:52)		Kapsula Internada T2H (+) (n:5)		p
		Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	
Sözel Puan		81,9 ± 16,5	80,0	78,0 ± 18,4	78,0	1,000 ^m
Performans Puanı (n:21)		80,6 ± 17,7	78,0	57,0 ± 1,4	57,0	0,042 ^m
Total Puan		81,2 ± 17,4	79,0	67,5 ± 9,2	67,5	0,254 ^m
Yürümede Bozukluk (n:57)	(-)	46	88,5%	4	80,0%	0,494 ^{x2}
	(+)	6	11,5%	1	20,0%	
Konuşmada Bozukluk (n:52)	(-)	36	76,6%	4	80,0%	1,000 ^{x2}
	(+)	11	23,4%	1	20,0%	
Dikkat Eksikliği (n:49)	(-)	18	40,9%	3	60,0%	0,414 ^{x2}
	(+)	26	59,1%	2	40,0%	
Özgül Öğrenme Güçlüğü (n:48)	(-)	31	72,1%	3	60,0%	0,621 ^{x2}
	(+)	12	27,9%	2	40,0%	
Mental Retardasyon (n:51)	(-)	41	89,1%	4	80,0%	0,480 ^{x2}
	(+)	5	10,9%	1	20,0%	
Okul Başarısı (n:48)	İyi	12	27,9%	1	20,0%	1,000 ^{x2}
	Orta	19	44,2%	1	20,0%	
	Kötü	12	27,9%	3	60,0%	
Okuma Yazma Öğrenme Zamanı (n:48)						
Okul Öncesi		1	2,3%	0	0,0%	0,156 ^{x2}
1.Sınıf İlk Dönem		22	51,2%	1	20,0%	
1.Sınıf İkinci Dönem		16	37,2%	2	40,0%	
2.Sınıf İlk Dönem		3	7,0%	2	40,0%	
Daha Sonra		1	2,3%	0	0,0%	

^m Mann-whitney u test / ^{x2} Ki-kare test(Fischer test)

Melanositik manifestasyonları yoğun olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldı. Yüz dahil tüm vücutta yaygın CALL, aksiller, inguinal çillenme ve Lisch nodülleri olan hastalar ve diğerleri olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında sözel puan, performans puanı, toplam puanlarda anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir. Yine iki grup arasında yürümede bozukluk, konuşmada bozukluk, dikkat eksikliği, özgül öğrenme güçlüğü, mental retardasyon, okuma-yazmayı öğrenme zamanı ve okul başarısı açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir. (Tablo 30).

Tablo 30. Melanositik manifestasyonları yoğun olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:60)

		Melanositik manifestasyonları yoğun olmayan (n:46)		Melanositik manifestasyonları yoğun olan (n:14)		P
		Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	
Sözel Puan		77,2 ± 14,5	78,0	92,3 ± 16,4	89,5	0,080 ^m
Performans Puanı (n:21)		74,9 ± 16,2	72,0	87,0 ± 21,7	85,5	0,173 ^m
Total Puan		76,0 ± 15,2	74,0	89,7 ± 19,3	85,5	0,149 ^m
Yürümede Bozukluk (n:60)	(-)	41	89,1%	12	85,7%	0,660 ^{X²}
	(+)	5	10,9%	2	14,3%	
Konuşmada Bozukluk (n:55)	(-)	30	73,2%	13	92,9%	0,124 ^{X²}
	(+)	11	26,8%	1	7,1%	
Dikkat Eksikliği (n:50)	(-)	19	47,5%	3	30,0%	0,319 ^{X²}
	(+)	21	52,5%	7	70,0%	
Özgül Öğrenme Güçlüğü (n:49)	(-)	29	74,4%	6	60,0%	0,370 ^{X²}
	(+)	10	25,6%	4	40,0%	
Mental Retardasyon (n:52)	(-)	34	85,0%	12	100,0%	0,316 ^{X²}
	(+)	6	15,0%	0		
Okul Başarısı (n:50)	İyi	12	32,4%	2	15,4%	0,452 ^{X²}
	Orta	14	37,8%	7	53,8%	
	Kötü	11	29,7%	4	30,8%	
Okuma Yazma Öğrenme Zamanı (n:50)						
Okul Öncesi		1	2,7%	0	0,0%	0,107 ^{X²}
1.Sınıf İlk Dönem		20	54,1%	4	30,8%	
1.Sınıf İkinci Dönem		11	29,7%	8	61,5%	
2.Sınıf İlk Dönem		4	10,8%	1	7,7%	
Daha Sonra		1	2,7%	0	0,0%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test(Fischer test)

Pleksiform nörofibromu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında sözel puan, performans puanı, toplam puanlarda anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir. Yine iki grup arasında yürümede bozukluk, konuşmada bozukluk, dikkat eksikliği, mental retardasyon, okuma-yazmayı öğrenme zamanı, okul başarısı dağılımı açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir. Ancak PNF varlığıyla özgül öğrenme güçlüğü arasında anlamlı bir ters ilişki saptanmış olup ($p<0.05$), rastlantısal olduğu düşünülmüştür (Tablo 31).

Tablo 31. Pleksiform nörofibromu olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:60)

		PNF (-) (n:49)		PNF (+) (n:11)		p
		Ort.±s.s /n- %	Medyan	Ort.±s.s /n- %	Medyan	
Sözel Puan		78,3 ± 15,7	76,0	89,7 ± 15,9	87,5	0,139 ^m
Performans Puanı (n:21)		75,0 ± 17,3	72,0	86,8 ± 19,2	89,0	0,119 ^m
Total Puan		76,5 ± 16,9	74,0	88,3 ± 16,1	92,0	0,086 ^m
Yürümede Bozukluk (n:60)	(-)	45	91,8%	8	72,7%	0,108 ^{x²}
	(+)	4	8,2%	3	27,3%	
Konuşmada Bozukluk (n:55)	(-)	35	77,8%	8	80,0%	0,878 ^{x²}
	(+)	10	22,2%	2	20,0%	
Dikkat Eksikliği (n:50)	(-)	18	45,0%	4	40,0%	0,776 ^{x²}
	(+)	22	55,0%	6	60,0%	
Özgül Öğrenme Güçlüğü (n:49)	(-)	31	77,5%	4	44,4%	0,047^{x²}
	(+)	9	22,5%	5	55,6%	
Mental Retardasyon (n:52)	(-)	38	88,4%	8	88,9%	1,000 ^{x²}
	(+)	5	11,6%	1	11,1%	
Okul Başarısı (n:50)	İyi	9	22,5%	5	50,0%	0,060 ^{x²}
	Orta	20	50,0%	1	10,0%	
	Kötü	11	27,5%	4	40,0%	
Okuma Yazma Öğrenme Zamanı (n:50)						
Okul Öncesi		1	2,5%	0	0,0%	0,157 ^{x²}
1.Sınıf İlk Dönem		17	42,5%	7	70,0%	
1.Sınıf İkinci Dönem		17	42,5%	2	20,0%	
2.Sınıf İlk Dönem		4	10,0%	1	10,0%	
Daha Sonra		1	2,5%	0	0,0%	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test(Fischer test)

Nörofibromları olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında sözel puan, performans puanı, toplam puanlarda anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir. Yine iki grup arasında yürümede bozukluk, konuşmada bozukluk, dikkat eksikliği, özgül öğrenme güçlüğü, mental retardasyon, okul başarısı dağılımı, okuma-yazmayı öğrenme zamanı açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir (Tablo 32).

Tablo 32. Kutanöz ve/veya subkutanöz nörofibromu olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:60)

		Kutanöz ve/veya subkutanöz nörofibrom (-) (n:36)		Kutanöz ve/veya subkutanöz nörofibrom (+) (n:24)		p
		Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	
Sözel Puan		78,3 ± 14,2	77,0	84,5 ± 18,1	85,0	0,418 ^m
Performans Puanı		74,7 ± 14,2	74,5	81,7 ± 21,4	78,0	0,597 ^m
Total Puan		76,3 ± 13,9	75,5	83,2 ± 19,8	80,0	0,459 ^m
Yürümede	(-)	31	86,1%	22	91,7%	0,511 ^{x²}
Bozukluk	(+)	5	13,9%	2	8,3%	
(n:60)						
Konuşmada	(-)	22	71,0%	21	87,5%	0,141 ^{x²}
Bozukluk	(+)	9	29,0%	3	12,5%	
(n:55)						
Dikkat	(-)	12	46,2%	10	41,7%	0,749 ^{x²}
Eksikliği	(+)	14	53,8%	14	58,3%	
(n:50)						
Özgül	(-)	19	76,0%	16	66,7%	0,470 ^{x²}
Öğrenme	(+)	6	24,0%	8	33,3%	
Güçlüğü						
(n:49)						
Mental	(-)	25	89,3%	21	87,5%	0,841 ^{x²}
Retardasyon	(+)	3	10,7%	3	12,5%	
(n:52)						
Okul Başarısı	İyi	7	25,9%	7	30,4%	0,916 ^{x²}
(n:50)	Orta	12	44,4%	9	39,1%	
	Kötü	8	29,6%	7	30,4%	
Okuma Yazma Öğrenme Zamanı (n:50)						
Okul Öncesi		0	0,0%	1	4,2%	1,000 ^{x²}
1.Sınıf İlk Dönem		13	50,0%	11	45,8%	
1.Sınıf İkinci Dönem		10	38,5%	9	37,5%	
2.Sınıf İlk Dönem		2	7,7%	3	12,5%	
Daha Sonra		1	3,8%	0	0,0%	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test(Fischer test)

Hereditör ve sporadik NF1 olan hastalar karşılaştırıldığında sözel puan, performans puanı, toplam puanlarda anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir. Yine iki grup arasında yürümede bozukluk, konuşmada bozukluk, dikkat eksikliği, özgül öğrenme güçlüğü, mental retardasyon, okul başarısı dağılımı, okuma-yazmayı öğrenme zamanı açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir (Tablo 33).

Tablo 33. Aile öyküsü olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:60)

		Aile Öyküsü (-) (n:35)		Aile Öyküsü (+) (n:25)		P
		Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	
Sözel Puan		82,7 ± 15,7	80,0	78,7 ± 18,7	76,5	0,640 ^m
Performans Puanı		78,4 ± 17,2	75,0	78,3 ± 22,3	73,0	0,785 ^m
Total Puan		80,7 ± 16,8	77,0	77,8 ± 19,6	72,0	0,697 ^m
Yürümede Bozukluk (n:60)	(-)	31	88,6%	22	88,0%	0,946 ^{X²}
	(+)	4	11,4%	3	12,0%	
Konuşmada Bozukluk (n:55)	(-)	28	84,8%	15	68,2%	0,143 ^{X²}
	(+)	5	15,2%	7	31,8%	
Dikkat Eksikliği (n:50)	(-)	14	48,3%	8	38,1%	0,474 ^{X²}
	(+)	15	51,7%	13	61,9%	
Özgül Öğrenme Güçlüğü (n:49)	(-)	20	69,0%	15	75,0%	0,646 ^{X²}
	(+)	9	31,0%	5	25,0%	
Mental Retardasyon (n:52)	(-)	29	90,6%	17	85,0%	0,537 ^{X²}
	(+)	3	9,4%	3	15,0%	
Okul Başarısı (n:50)	İyi	10	34,5%	4	19,0%	0,066 ^{X²}
	Orta	14	48,3%	7	33,3%	
	Kötü	5	17,2%	10	47,6%	
Okuma Yazma Öğrenme Zamanı (n:50)						
Okul Öncesi		1	3,4%	0	0,0%	0,774 ^{X²}
1.Sınıf İlk Dönem		14	48,3%	10	47,6%	
1.Sınıf İkinci Dönem		12	41,4%	7	33,3%	
2.Sınıf İlk Dönem		2	6,9%	3	14,3%	
Daha Sonra		0	0,0%	1	4,8%	

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test(Fischer test)

Genetik mutasyonu negatif ve pozitif sonuçlanmış hastalar karşılaştırıldığında sözel puan, performans puanı, toplam puanlarda anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir. Yine iki grup arasında yürümede bozukluk, konuşmada bozukluk, dikkat eksikliği, özgül öğrenme güçlüğü, mental retardasyon, okul başarısı dağılımı, okuma-yazmayı öğrenme zamanı açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir (Tablo 34).

Tablo 34. Genetik mutasyonu negatif ve pozitif sonuçlanan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:28)

		Mutasyon (-) (n:8)		Mutasyon (+) (n:20)		P
		Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	
Sözel Puan		82,3 ± 15,3	88,0	90,5 ± 14,0	87,5	0,796 ^m
Performans Puanı		74,7 ± 15,0	79,0	89,2 ± 24,9	84,0	0,606 ^m
Total Puan		79,0 ± 16,4	83,0	90,2 ± 19,7	83,5	0,606 ^m
Yürümede Bozukluk (n:28)	(-)	8	100,0%	16	80,0%	0,295 ^{x²}
	(+)	0		4	20,0%	
Konuşmada Bozukluk (n:25)	(-)	6	75,0%	13	76,5%	1,000 ^{x²}
	(+)	2	25,0%	4	23,5%	
Dikkat Eksikliği (n:27)	(-)	2	25,0%	7	36,8%	0,551 ^{x²}
	(+)	6	75,0%	12	63,2%	
Özgül Öğrenme Güçlüğü (n:27)	(-)	5	62,5%	13	68,4%	0,766 ^{x²}
	(+)	3	37,5%	6	31,6%	
Mental Retardasyon (n:27)	(-)	7	87,5%	19	100,0%	0,296 ^{x²}
	(+)	1	12,5%	0		
Okul Başarısı (n:23)	İyi	3	37,5%	5	33,3%	0,842 ^{x²}
	Orta	1	12,5%	7	46,7%	
	Kötü	4	50,0%	3	20,0%	
Okuma Yazma Öğrenme Zamanı (n:24)						
Okul Öncesi		0	0,0%	1	6,3%	0,772 ^{x²}
1.Sınıf İlk Dönem		4	50,0%	8	50,0%	
1.Sınıf İkinci Dönem		3	37,5%	5	31,3%	
2.Sınıf İlk Dönem		1	12,5%	1	6,3%	
Daha Sonra		0	0,0%	1	6,3%	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test(Fischer test)

Epilepsi öyküsü olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında sözel puan, performans puanı, toplam puanlarda anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir. Yine iki grup arasında yürümede bozukluk, konuşmada bozukluk, dikkat eksikliği, özgül öğrenme güçlüğü, mental retardasyon, okul başarısı dağılımı, okuma-yazmayı öğrenme zamanı açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir (Tablo 35).

Tablo 35.Epilepsi öyküsü olan ve olmayan hastaların nörogelişimsel, akademik ve IQ düzeylerinin karşılaştırılması (n:60)

		Epilepsi Öyküsü (-) (n:52)		Epilepsi Öyküsü (+) (n:8)		p
		Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan	
Sözel Puan		82,1 ± 17,8	81,0	79,6 ± 11,1	80,0	1,000 ^m
Performans Puanı		79,6 ± 18,7	76,5	74,6 ± 18,1	74,0	0,620 ^m
Total Puan		80,8 ± 18,8	77,0	77,0 ± 11,8	77,0	0,836 ^m
Yürümede Bozukluk (n:60)	(-)	46	88,5%	7	87,5%	1,000 ^{x²}
	(+)	6	11,5%	1	12,5%	
Konuşmada Bozukluk (n:55)	(-)	35	74,5%	8	100,0%	0,178 ^{x²}
	(+)	12	25,5%	0		
Dikkat Eksikliği (n:50)	(-)	21	47,7%	1	16,7%	0,150 ^{x²}
	(+)	23	52,3%	5	83,3%	
Özgül Öğrenme Güçlüğü (n:49)	(-)	31	72,1%	4	66,7%	1,000 ^{x²}
	(+)	12	27,9%	2	33,3%	
Mental Retardasyon (n:52)	(-)	39	88,6%	7	87,5%	1,000 ^{x²}
	(+)	5	11,4%	1	12,5%	
Okul Başarısı (n:50)	İyi	13	31,0%	1	12,5%	0,565 ^{x²}
	Orta	17	40,5%	4	50,0%	
	Kötü	12	28,6%	3	37,5%	
Okuma Yazma Öğrenme Zamanı (n:50)						
Okul Öncesi		1	2,4%	0	0,0%	0,440 ^{x²}
1.Sınıf İlk Dönem		21	50,0%	3	37,5%	
1.Sınıf İkinci Dönem		16	38,1%	3	37,5%	
2.Sınıf İlk Dönem		3	7,1%	2	25,0%	
Daha Sonra		1	2,4%	0	0,0%	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test(Fischer test)

5. TARTIŞMA

Nörofibromatozis tip 1 multisistemik, otozomal dominant kalıtılan genetik bir hastalıktır. Hastaların yaklaşık yarısında kalıtsal geçiş, yarısında de novo mutasyon olduğu bildirilmiştir [3]. Evans ve arkadaşlarının Birleşik Krallık'ta yaptığı bir çalışmada vakaların %58'inde aile öyküsü tespit edilmiştir [2]. McKeever ve arkadaşlarının çalışmasında aile öyküsü %57 olarak bildirilmiştir [139].

Bu çalışmada 3-18 yaş arasında olan 63 NF1 hastası retrospektif olarak değerlendirilerek, aile öyküsü %44 saptanmıştır. Bu oranın literatüre göre düşük olmasının, ailenin diğer bireylerinin takibimizde olmamasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

NF1'de erkek ve kadın cinsiyet, tüm etnik kökenler ve ırklar eşit oranda etkilenmektedir [14, 54]. Bizim çalışmamızda kız/ erkek oranı 1,1 saptanmıştır.

NF1'in fenotipik ekspresyonu yaşla progrese olmakta, klinik özellikler ilk iki dekatta ortaya çıkmaktadır [40]. Korf ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ortalama hastalık tanı yaşı 5 yıl olarak tespit edilmiştir [25]. McKeever ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada ortalama tanı yaşı 4,6 olarak bildirilmiştir [139]. Bizim çalışmamızda ortalama tanı yaşı 6,3 saptanmıştır. Ortalama tanı yaşının literatürde belirtilene göre daha geç olmasının nedeninin, hastaneye geç başvuru olduğunu düşünülmüştür. Buradan yola çıkarak geç başvuran (≥ 10 yaş) hastaları dışladığımızda ortalama tanı yaşı 5,0 yıl saptanmıştır. Bu da literatür bilgisi ile uyumlu görünmektedir. Çalışmamızda hastaların %63,4'ünün (n:30) ilk değerlendirme sonrası tanı kriterlerini doldurduğu görülmüştür. Takip sırasında tanı alan hastalarımızın (n:23) ortalama tanı yaşı yine literatür ile tutarlı olarak 4 ± 2 yaş saptanmıştır. DeBella ve ark.'nın çalışmasında, CALL olan çocukların 6-8 yaşlarında %88-97'sinin NIH tanı kriterlerini karşıladığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da buna benzer şekilde; tarafımıza 6 yaş ve üzerinde başvuran hastaların %88,8'inin ilk muayenede tanı kriterlerini karşıladığı saptanmıştır. Bunun da literatürde bilgisiyle uyumlu olduğu görülmüştür.

CALL, NF1 hastalarının neredeyse tamamında bulunan ve en erken ortaya çıkan deri bulgusudur. Ortaya çıkış zamanı ile ilgili çalışmaların sonucu değişkenlik göstermektedir. Ferner ve ark. tarafından 2007 yılında yapılan çalışmada hastaların %99'undan çoğunda bulunduğu ve doğumdan 12 yaşa kadar ortaya çıkabileceği [29], Nunley ve ark. 2009 yılında yaptığı çalışmada genellikle doğumda mevcut olduğu ve 2 yaşa kadar gelişebileceği bildirilmiştir [53]. Bizim çalışmamızda da CALL, hastaların %100'ünde mevcut olup,

literatürle uyumlu olarak %41'inin (n:37) doğumda, %34,9'unun (n:22) doğumdan sonra 2 yaşa kadar ortaya çıktığı görülmüştür.

CALL tüm vücutta görülebilmekle birlikte yüzde sık rastlanmadığı, gövde ve ekstremitelerde yaygın görüldüğü bilinmektedir [4]. Bizim hastalarımızda da benzer şekilde gövde arka yüzde %100, gövde ön yüzde %98, alt ekstremitede %90, üst ekstremitede %68, yüzde ise %36 oranında CALL saptanmış olup literatür bilgisiyle uyumlu görünmektedir.

Aksiller ve inguinal çillenme NF1 tanı kriterlerinden biridir, tipik olarak CALL'den sonra ortaya çıkar. Korf ve ark. çillenmelerin 3-5 yaş aralığında oluşmaya başladığını belirtmiş [25], Ferner ve arkadaşlarının çalışmasında %85 hastada saptandığı ve 3 yaştan sonra ortaya çıktığı [29], DeBella'nın çalışmasında ise 7 yaş ve üzerindeki hastaların %90'ında saptandığı belirtilmiştir [40]. Bizim çalışmamızda aksiller veya inguinal çillenme, 5 yaş ve altındaki hastaların %50'sinde (n:8), 5 yaş üstü hastaların %90,9'unda (n:50) saptandı.

Lisch nodülleri olarak bilinen iris hamartomları NF1 tanı kriterlerinden birisidir. Ortaya çıkma yaşının kabaca CALL ile nörofibromlar arasında olduğu belirtilmektedir. Lisch nodüllerinin Ferner ve ark. çalışmasında 3 yaştan sonra [29], Blakeley ve ark. çalışmasında ise 5-10 yaş arasında ortaya çıktığı belirtilmiştir [1]. Bizim çalışmamızda ilk başvuruları geç çocukluk döneminde olan hastalarımız nedeniyle, Lisch nodülü için tüm hastalar içinde ortaya çıkma yaşı belirtmemiz anlamlı olmamaktadır. Ancak ilk göz muayenesinde Lisch nodülü saptanan hastaları dışladığımızda, Lisch nodülü başlangıç yaşının 3-12 yaş aralığında (ortalama 5,3 yaş) olduğu ve bunun da literatürde belirtilen bilgilerle uyumlu olduğu görülmüştür.

Lubs ve ark. çalışmasında, 3 yaş altındaki hastaların %5'inde, 3-4 yaş aralığında olan hastaların %42'sinde, 21 yaş ve üstü hastaların %100'ünde Lisch nodülü görüldüğü belirtilmiştir [21]. Ferner ve ark. tüm yaş grupları arasında yapılan çalışmasında %90-95 oranında görüldüğü belirtilmiş [29], Huson ve ark. tarafından tüm yaş grupları içinde %85, 20 yaş üzerinde %93 oranında görüldüğü [55], Williams ve ark çalışmasında 10 yaşın üzerindeki hastaların %70'inden çoğunda görüldüğü belirtilmiş[54]. Bizim çalışmamızda ise 5 yaş altındaki hastaların %25'inde, 10 yaş üstündeki hastaların %78'inde saptanmıştır (Tablo 36).

Tablo 36.NF1 hastalarında Lisch nodülü sıklığı ve başlangıç yaşının çeşitli çalışmalarla karşılaştırılması

	Başlangıç yaşı	Yaş aralığı	%
Huson ve ark. (1988)		Tüm yaş grupları	85
		20 yaş üstü	93
Lubs ve ark. (1991)		3 yaş altı	5
		3-4 yaş arası	42
		21 yaş üstü	100
Kordic ve ark. (2005)		0-16 yaş arası	78
Ferner ve ark (2007)	3 yaş sonrası	Tüm yaş grupları	90
Blakeley ve ark. (2019)	5-10 yaş	10 yaş üstü	70
Bu çalışma	3-12 yaş	2,8-18,7	61,9
		5 yaş altı	25
		10 yaş üstü	78

Nörofibromlar genellikle adölesan dönemde ve 20’li yaşlarda ortaya çıkar ve erişkin hastaların %99’unda görüldüğü belirtilmektedir [140]. Ehara ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılan çalışmada 17 yaş altı NF1 hastalarının %38’inde nörofibrom görüldüğü bildirilmiştir [141]. Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu olarak %39,6 oranında (n:25) kutanöz veya subkutanöz nörofibrom saptanmıştır.

Pleksiform nörofibromlar (PNF) diğer nörofibromlardan farklı olarak doğumdan itibaren vardır ve daha derin dokularda olduklarından fiziksel olarak 4-5 yaş civarında görünür hale gelmektedirler [142]. Ferner ve arkadaşlarının çalışmasında PNF’lerin, NF1 hastalarının %30-50’sinde görüldüğü belirtilmiştir [29]. Nguyen ve arkadaşlarının 2012 yılında 201 NF1 hastası ile yaptığı kohort çalışmada, fizik muayene ile superfisyel PNF %20, görüntüleme ile internal PNF %50 oranında saptanmıştır. Bizim çalışmamızda PNF %19 oranında (n:12/63) görülmüştür. Spinal MR çekimi yapılmış olan hastaları ele aldığımızda (n:25) PNF sıklığının %48’e (12/25) yükseldiği görülmektedir.

Tablo 37.Pleksiform nörofibrom sıklığının çeşitli çalışmalarla karşılaştırılması

	Fizik muayene ile (%)	Görüntüleme ile (%)	Fasyal dismorfizm (%)
Ferner (2007)	30	50	3-5
McKeever (2008)	9,3 (7/75)		
Nguyen (2012)	20	50	
Bu çalışma	11 (7/63)	48 (12/25)	6,3 (4/63)

Ramanjam ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı bir çalışmada herhangi bir iskelet sistemi lezyonu varlığı %3-8 arasında saptanmıştır [143]. Karl McKeever ve ark. tarafından 2008 yılında 16 yaşından küçük 75 hasta ile yapılan çalışmada skolyoz görülme prevalansı %8 olarak bildirilmiş. Delucia ve ark çalışmasında NF1’li çocukların %21 ile 49 kadarında skolyoz görüldüğünü belirtmiştir [95]. Bizim çalışmamızda bu oranın %28,5 (n:18) olduğu görülmüştür.

Delucia ve ark. anterolateral tibial eğilme ve tibial displazinin %5 [95], Schnur ve ark. %1-4 oranında olduğunu belirtmişlerdir [144]. Bizim 2 hastamızda (%3,1) tibial displazi saptanmış olup bu bilgiyle uyumlu görülmüştür.

Optik yol gliomu, NF1 hastalarında en sık görülen intrakranial malignitedir ve NF1 hastalarının %10-15’inde saptandığı belirtilmektedir [71]. Bizim çalışmamızda optik gliomu olan hasta sayısı 16 (%25,3) olup 8’i kız, 8’i erkektir.

Tablo 38.Optik yol gliomu sıklığının çeşitli çalışmalarla karşılaştırılması

	Başlangıç yaşı	N	%
Listernick (2007)	0-7 yaş		15-20
Ferner (2007)	0-7 yaş		15
McKeever (2008)		5/75	6,7
Blakeley (2019)	0-10 yaş		
Bu çalışma	1-7 yaş	16/63	25,4

OYG’lerin 2/3’ü asemptomatiktir, 1/3’ü ise görme kaybına, proptozise veya puberte prekoks ve boy kısalığına neden olabilir [69, 71], tedavi gereksinimi oluşabilir. Bu çalışmada da benzer

şekilde, OYG'si olanların %37,5'inin (n:6) kemoterapi aldığı saptanmıştır. Optik kiazma veya posterior optik yollar üzerinde olan gliomların, prekiazmatik olanlara göre daha çok tedavi gerektirdiğini belirten çalışmalar mevcuttur [73]. Ancak bu çalışmada kemoterapi alan OYG'lerin %66'sının prekiazmatik olduğu görüldü. Başka bir çalışmada kadınların erkeklere göre daha yüksek oranda görme kaybına uğradığı ve kadınlardaki OYG'nin daha sıklıkla tedavi gerektirdiği belirtilmektedir [145]. Çalışmamızda optik gliomun görme bozukluğuna neden olması endikasyonu ile 6 hasta kemoterapi almıştır. Bu hastaların tümünün kız hasta olduğu görülmüştür. Gerçekten de literatürde belirtildiği üzere, optik gliomu olan hastalar arasında cinsiyet prognostik faktör olarak görülebilir.

Çalışmamızda 19 hastanın ekokardiyografisi değerlendirildi. Herhangi bir patoloji varlığı %47 oranında görüldü. Tedesco ve ark. çalışmasında 48 NF1'li hastaya ekokardiyografi yapıldığı ve %27 oranında patoloji saptandığı bildirilmiştir [146]. Bizim çalışmamızda, kardiyak muayene ile herhangi bir üfürüm vb. patoloji saptanmış olan hastaların ekokardiyografilerinin değerlendirilmiş olması nedeniyle daha yüksek patoloji oranı ortaya çıktığı düşünüldü. Bu sonuçlar, NF1'li çocukların kardiyoloji takibinin önemini ortaya koymaktadır.

NF1'li hastalarda boy kısalığı prevalansı Helen ve ark. tarafından 2002 yılında yapılan çalışmada %18, Karl McKeeve ve ark. tarafından 2008 yılında yapılan çalışmada ise %6,7 olarak bildirilmiştir. Szudek ve ark. Kuzey Amerika'daki NF1'li çocuklar ile yaptığı çalışmada boy kısalığı %13-40 ve -2 SDS'den daha kısa olabilecekleri belirtilmiştir [147]. Bizim çalışmamızda da bu bilgiyle tutarlı olarak hastaların %14,5'inde (8/55) boy kısalığı (<-2 SDS) saptanmıştır.

NF1'de pulmoner kapak stenozunun topluma göre daha yüksek oranda görüldüğü [144] ve en sık gözlenen konjenital kalp defekti olduğu belirtilmiştir [126]. Bizim çalışmamızda 2 hastada (%10) pulmoner stenoz saptandı; Reller ve ark. 2008 yılında yayınlanan çalışmasında canlı doğumlarda pulmoner stenoz insidansının %0,05 saptandığı belirtilmektedir [148]. Geniş çaplı uluslararası NF1 veri tabanlarından elde edilen bilgilere göre konjenital kalp anomalisi sıklığının %2 olduğu belirtilmektedir [51]. Bizim çalışmamızda ekokardiyografisi yapılmamış olan hastaların hepsinin normal olduğu varsayılsa dahi anomali oranı %14 görülmektedir. Bu sonuçlar NF1'li çocuklarda kardiyak patolojilerin topluma oranla çok daha yüksek olduğunu ve takibinin önemini göstermektedir.

Hipertansiyon, vaskülopati ve konjenital kalp hastalığı sıklığının, NF1 ile ilişkili olarak arttığı bildirilmiştir. McKeeve ve ark. 'nın çocuk yaş grubunda yaptığı çalışmada hipertansiyon oranı

%1,3 [139], Helen Young ve ark.'nın erişkinleri de kapsayan çalışmasında %4 saptandığı belirtilmiştir [149]. Çalışmamızda hastaların hiçbirinde hipertansiyon saptanmadı. Ancak yapılan çalışmalardan anlaşılıyor ki, NF1'li hastalar ileriki yaşlarda gelişebilecek hipertansiyon açısından yakın takip edilmelidirler.

Kombine moleküler teknikler kullanıldığında NF1 hastalarında %85-95 oranında genetik mutasyonun saptanabildiği belirtilmektedir [29]. Çalışmamızda 28 hastanın genetik mutasyon sonucuna ulaşabildik. 8'inin negatif 20'sinin pozitif (%71,4) sonuçlandığı görüldü. Pozitiflik oranının literatüre düşük olduğu görülmüş olup, ileri tekniklerin uygulanmasıyla artacağı düşünülmüştür.

NF1'li bireylerde, kranial MR görüntülemelerde sıklıkla saptanan T2-hiperintensite alanlarının kitle etkisi yoktur, nörolojik defisite neden olmazlar, genel olarak NF1'li bireylerde %43-79 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir [150, 151]. Bu lezyonların 8-16 yaşlarda ortaya çıktığı, erişkin dönemde kaybolma eğiliminde olduğu bilinmektedir [29]. Bununla uyumlu olarak, yapılan çalışmalarda, çalışma grubunun yaş ortalamasının T2H prevalansını değiştirdiği görülmektedir. Payne ve arkadaşlarının longitudinal çalışmasında T2H lezyonlarının regresyonu görülmektedir [152]. Aynı hastalarla yapılan görüntüleme sonuçlarına göre T2H sıklığının sırasıyla %62,5 [153], %44 [87], %37 [152] olarak yaş ortalaması arttıkça gerilediği belirtilmiştir. Feldman ve arkadaşlarının 16 yaş altında çocuklarla yaptığı çalışmasında da benzer şekilde T2H sıklığının %66 olduğu görülmüştür [150].

Tablo 39.T2-hiperintensite lezyonlarının sıklığının çeşitli çalışmalarla karşılaştırılması

Çalışma	Yaş aralığı	N	%
North (1994)	8,0-16,8	20/32	62,5
Hyman (2003)	15,1-25,4	12/27	44,4
Payne (2013)	25,0-33,5	6/18	37
Hofman (1994)	6-16	11/12	91,6
Feldman (2003)	6,0-15,9	37/56	66
Goh (2004)	5-16	24/32	75
Hyman (2007)	8,0-16,7	68/76	89,4
Bu çalışma	2,8-18,7	42/57*	73,6

*MRG olmayan 3 hasta çıkarıldı.

T2H'lerin daha sıklıkla bazal gangliyon, beyin sapı ve serebellumda bulunduğu bildirilmiştir [51]. Tablo 42'de Hyman ve ark.'larının 2007 yılındaki çalışmasıyla [154] bizim çalışmamızın tutulum sıklıklarının karşılaştırması gösterilmiştir.

Tablo 40.T2H lokalizasyonlara göre sıklığının karşılaştırılması

	Bazal gangliyon		Beyin sapı		Serebellum		Korpus kallozum		Serebrum		Talamus	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hyman (2007) (n:68)	32	47,0	21	30,8	25	36,7	9	13,2	10	14,7	28	41,1
Bu çalışma (n:42)	32	56,1	29	50,9	29	50,9	9	15,8	24	42,1	20	35,0

North ve ark., NF1'de IQ düşüklüğünün (IQ<70) NF1'li çocukların yalnız %4-8'nde görüldüğünü belirtmiştir [103]. Hyman ve ark. 2005 yılında yaptığı çalışmada total puan IQ<70 oranını %7,3 saptamıştır [100]. Bizim çalışmamızda 21 hastanın WISC-R test sonuçları değerlendirildi. 6 hastanın total puanı 70'in altında görüldü. IQ<70 oranının literatürde belirtilene göre %28 gibi yüksek bir oranda görülmesi, IQ'nun düşük olmasından şüphe duyulan çocuklardan tetkik istenmesine bağlandı. Tüm çalışma grubu içinde oranladığımızda IQ düşüklüğünün %10 olduğu görülmektedir (Tablo 43).

Tablo 41.NF1'li hastaların ortalama IQ puanlarının çeşitli çalışmalarla karşılaştırılması

	Yaş aralığı	Sözel	Performans	Total	IQ<70 (%)
North (1994)	8,0-16,8	94,7	96,8	95,2	4-8
Hyman (2003)	15,1-25,4	98,3	96,2	97,3	
Payne (2013)	25,0-33,5	105	107	107	
Hofman (1994)	6-16	98,7	100,8	99,6	
Feldman (2003)	6,0-15,9	90,9	86,2	87,2	
Hyman (2005) (n:81)	8,0-16,7	91,9	91,1	90,6	7,3
Bu çalışma (n:21)	6,8-18,7	81,5	78,4	79,9	10 (6/60)

T2H lezyonlarının bilişsel bozulmaya veya IQ düşüklüğüne katkısı uzun yıllardır araştırılmakta olup halen tartışma konusudur. Kesitsel çalışmaların sonuçları çelişkili görünmektedir. Bazı çalışmalarda bu lezyonların IQ düşüklüğüne neden olduğu gösterilmiş [155], bazılarında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [156, 157]. Bugüne kadar yapılan üç uzun zamanlı çalışmadan ilkinde 19 [158], ikincisinde 32 [87], üçüncüsünde 16 [152] NF1'li bireyin çocukluktan ergenliğe kadar bilişsel gelişimi izlenmiş ve NF1 olmayan kardeşleri ile karşılaştırma yapılmış. İlk iki çalışmada bilişsel durumun çocukluktan ergenliğe kadar aynı düzeyde kaldığı belirtilmiş, üçüncü çalışmada ise T2H olan çocukların zamanla lezyonları regrese oldukça, bilişsel testlerde iyileşme gözlenirken, T2H olmayanlarda bu düzelme gözlenmemiş.

Feldman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada T2H'si olan ve olmayan NF1'li hastalar kognitif bulgular açısından karşılaştırılmış, T2H'si olan hastalarda IQ ortalamasının, MR görüntülemeleri normal olanlara göre daha az olduğu saptanmış [150]. Bizim çalışmamızda 57 hastanın MR görüntülemesi değerlendirildi, 42 hastanın görüntülemelerinde T2H görüldü (%70), 15 hastada görülmedi. Sözel, performans ve total IQ ölçüm sonuçlarına ulaşabildiğimiz hastaları MR görüntülemesinde T2H olan ve olmayanlar olarak ayırdığımızda, WISC-R sonuçları arasında T2H olan hastalarda, olmayanlara göre IQ düşüklüğü görüldü, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı görülmedi (Tablo 44).

Hyman ve ark. 2007 yılındaki çalışmasında T2H lezyonları lokalizasyonlara göre sınıflandırılmış. Kognitif fonksiyonlarla ilişkisinin araştırılması amacıyla WISC-III test sonuçları karşılaştırılmış. T2H varlığı ve yaygınlığının kognitif fonksiyonlara etkisi saptanmamış. Ancak talamus tutulumu olan hastaların IQ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuş, diğer lokalizasyonlarda yapılan karşılaştırmalarda anlamlı ilişki saptanmamış. Bizim çalışmamızda IQ skorları talamus tutulumu olan hastalarda daha düşük görülmesine rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı görülmedi.

Piscitelli ve ark. 2011 yılında NF1 tanılı 49 hastayı serebellum tutulumu olan ve olmayanlar olarak sınıflandırmış, serebellumda T2H varlığının IQ skorları ile ilişkisi araştırılmış. Sözel ve total IQ düzeyleri arasındaki fark anlamlı görülmüş. Bizim çalışmamızda da buna benzer şekilde, serebellum tutulumu ile IQ düşüklüğü arasındaki fark anlamlı görülmüştür.

Tablo 42.T2-hiperintensite alanları ile IQ ilişkisinin çeşitli çalışmalarla karşılaştırılması

		N	Sözel puan	p	Performans	p	Total	p
North (1994)	T2H+	20	89,3	<0,01	92,5	-	89,1	<0,01
	T2H-	12	103,6		104,0		104,2	
Hyman (2003)	T2H+	12	93,7	>0,05	97,4	>0,05	97,1	>0,05
	T2H-	15	97,4		97,2		97,1	
Payne (2013)	T2H+	6	105	>0,05	105	>0,05	106	>0,05
	T2H-	12	106		109		106	
Feldman (2003)	T2H+	37	89,7	-	82,3	<0,01	84,1	<0,05
	T2H-	19	93,4		93,9		93,1	
Goh (2004)	T2H+	24	97,1	-	92,7	-	94,1	0,16
	T2H-	8	100,5		99,8		99,7	
Bu çalışma	T2H+	16	80,7	0,337	77,3	0,187	78,8	0,280
	T2H-	5	89,0		88,5		90,0	

Dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu (DEHB) NF1’li çocukların en az %50’sinde ortaya çıkmaktadır [107]. Sanchez-Marco ve arkadaşlarının 2019 yılındaki çalışmasında 13 yaşın altındaki NF1’li 56 hasta dikkat eksikliği açısından değerlendirilmiş, %41’inin (n:23) DEHB tanısı aldığı belirtilmiştir [159]. Bizim hastalarımızdan 50’si çocuk psikiyatri uzmanı tarafından değerlendirilmiş, 28’i dikkat eksikliği tanısı almıştır (%56). Hyman ve ark 2007 yılındaki çalışmasında T2H ile dikkat eksikliği arasında ilişki saptanmadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde dikkat eksikliği ile T2H varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir (p:0,779).

McKeever ve ark. çalışmasında öğrenme bozukluğu %49,3 (n:37/75) oranında saptanmış [139]. Hyman ve ark. 2005 yılındaki çalışmasında %30-60 [100], Ramanjam ve ark 2005 yılındaki çalışmasında %70 sıklıkla görüldüğü saptanmış [143]. Bizim çalışmamızda bu açıdan değerlendirilmiş olan 49 hastanın 14’ü (%28,5) özgül öğrenme güçlüğü tanısı almıştır.

Epilepsinin NF1’li hastaların yaklaşık %6-7’sinde görüldüğü belirtilmektedir [91]. Karl McKeever’in prevalans çalışmasında epilepsi oranı %4 (n:3) olarak bildirilmiştir. Bizim

Çalışmamızda bu oran %12,6 (n:8/63) olup, epilepsi varlığının hastaların bilişsel bulgularıyla ilişkisi araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamız retrospektif olup kontrol grubumuz bulunmadığından, sonuçlar genel popölasyonu yansıtmamaktadır. Tüm literatür bilgileri ve çalışma sonuçlarımız karşılaştırıldığında, NF1 tanılı bireylerin bilişsel ve nörogelişimsel durumlarının düzenli aralıklarla değerlendirilmesinin, gerekli olan desteğin zamanında verilmesi açısından çok önemli olduğu görölmektedir. Çok büyük bir gen ailesine sahip NF1’de hala açıklanmayı bekleyen birçok bilinmezlik mevcuttur. Beyindeki yapısal anormalliklerin seyri ve patogenezinin anlaşılması, potansiyel tedavilerin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır. Kognitif bulguların erken tanınması, erkenden destek tedavilerine başlanmasını sağlayarak, bireylerin sosyal hayatlarına, akademik başarılarına büyük katkı sağlayacaktır.

6. SONUÇ

1. Tanı kriterlerinden CALL 63 hastanın tamamında, aksiller çillenme %85,7'sinde, inguinal çillenme %73'ünde, kutanöz/subkutanöz nörofibrom %39,6'sında, pleksiform nörofibrom %19'unda, Lisch nodülü %61,9'unda, optik yol gliomu %25,4'ünde, iskelet displazisi %31,7'sinde saptandı.
2. Skolyoz oranı %28,5 (n:18) oranında saptandı. Erken başlangıçlı skolyoza %80 oranında cerrahi tedavi uygulandığı, geç başlangıçlı olanlarda ise gereksinim olmadığı görüldü.
3. Optik yol gliomu hastaların %25,3'ünde (n:16) saptandı. 6 hastaya (%37,5) görme fonksiyonlarında bozulma endikasyonu ile kemoterapi verildiği, bunların tümünün kız hasta olduğu görüldü.
4. Hastaların %11,7'sinde yürüme bozukluğu, %21,8'inde konuşma bozukluğu, %56'sında dikkat eksikliği, %28,5'inde özgül öğrenme güçlüğü, %12'sinde mental retardasyon saptandı.
5. Hastaların %28'inin okul başarısı iyi, %42'sinin orta, %30 'unun okul başarısı kötü idi. Okuma yazmayı %48'inin birinci sınıfın ilk döneminde öğrendiği, %38'inin ikinci döneminde, %10'unun ikinci sınıfın ilk döneminde öğrendiği görüldü.
6. Kranial MR görüntülemelerde %73,6 oranında (42/57) T2-hiperintensite lezyonları görüldü. En sık bazal gangliyonlarda %56,1 oranında, bunu takip eden beyin sapı ve serebellumda ise her ikisinde %50,9 sıklıkla T2H görüldü. Serebrumda %42,1, talamusta %35,1, korpus kallozumda %15,8, hipokampus/amygdalada %12,3, kapsula internada %8,8 sıklıkla T2H görüldü.
7. T2H lezyonlarının lokalizasyonlara göre nörokognitif fonksiyonlarla ilişkisi incelendiğinde; T2H olanlarda, serebrumda T2H olanlarda, talamusta T2H olanlarda; bu lezyonlar olmayan hastalara göre okul başarısı anlamlı derecede düşük görüldü.
8. T2H lezyonlarının lokalizasyonlara göre dikkat eksikliği, özgül öğrenme güçlüğü, mental retardasyon gibi nörogelişimsel tanıları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Yine bu lezyonların okul başarısı ve okuma yazma zamanı ile arasında anlamlı ilişki görülmedi.
9. T2H lezyonlarının NF1'li hastalarda, bu ve literatürde çeşitli çalışmalarda yaklaşık %70 oranında saptanması nedeniyle, tanı kriteri olması açısından değerlendirilebileceği düşünüldü.

10. Bu çalışmada retrospektif olarak T2H lezyonları incelendi ve kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmadı. Hastaların kendileriyle aynı sosyokültürel şartlarda yetiştirilmiş, NF1 olmayan kardeşleriyle bilişsel düzeylerinin karşılaştırılmasının daha doğru bilgiler elde edilmesini sağlayacağı düşünüldü.
11. NF1'li hastalarda kognitif etkilenmenin ne zaman ortaya çıktığı net olarak bilinmemektedir. T2H lezyonlarının yaşla regrese olması nedeniyle; bu lezyonların bilişsel etkilenmeye etkisi ile ilgili daha kesin sonuçlara ulaşılabilmesi için, daha dar yaş aralıklarında tekrarlayan değerlendirmeler yapılması gerekmektedir. Lezyonların görüldüğü ve kaybolduğu yaşlarda bilişsel etkilenmenin tekrar değerlendirileceği ve kontrol gruplarıyla karşılaştırılacağı uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Ly, K.I. and J.O. Blakeley, *The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1*. Med Clin North Am, 2019. **103**(6): p. 1035-1054.
2. Evans, D.G., et al., *Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service*. Am J Med Genet A, 2010. **152A**(2): p. 327-32.
3. Uusitalo, E., et al., *Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland*. J Invest Dermatol, 2015. **135**(3): p. 904-906.
4. Kliegman, R.M., *Nelson textbook of pediatrics*. 21st edition. ed. 2019, Philadelphia, MO: Elsevier. pages cm.
5. *National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis*. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987. Neurofibromatosis, 1988. **1**(3): p. 172-8.
6. Gutmann, D.H., et al., *Neurofibromatosis type 1*. Nat Rev Dis Primers, 2017. **3**: p. 17004.
7. Gill, D.S., et al., *Age-related findings on MRI in neurofibromatosis type 1*. Pediatr Radiol, 2006. **36**(10): p. 1048-56.
8. Walker, J.A. and M. Upadhyaya, *Emerging therapeutic targets for neurofibromatosis type 1*. Expert Opin Ther Targets, 2018. **22**(5): p. 419-437.
9. Antonio, J.R., E.M. Goloni-Bertollo, and L.A. Tridico, *Neurofibromatosis: chronological history and current issues*. An Bras Dermatol, 2013. **88**(3): p. 329-43.
10. Becker, B. and R.E. Strowd, 3rd, *Phakomatoses*. Dermatol Clin, 2019. **37**(4): p. 583-606.
11. Senthikumar, V.A. and K. Tripathy, *Lisch Nodules*, in *StatPearls*. 2020: Treasure Island (FL).
12. Sarnat, H.B. and L. Flores-Sarnat, *Genetics of neural crest and neurocutaneous syndromes*. Handb Clin Neurol, 2013. **111**: p. 309-14.
13. Gutmann, D.H., D.L. Wood, and F.S. Collins, *Identification of the neurofibromatosis type 1 gene product*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991. **88**(21): p. 9658-62.
14. Friedman, J.M., *Epidemiology of neurofibromatosis type 1*. Am J Med Genet, 1999. **89**(1): p. 1-6.
15. Poyhonen, M., S. Kytola, and J. Leisti, *Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland*. J Med Genet, 2000. **37**(8): p. 632-6.
16. Mautner, V.F., et al., *Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1*. Dev Med Child Neurol, 2002. **44**(3): p. 164-70.
17. Cnossen, M.H., et al., *A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1*. Arch Dis Child, 1998. **78**(5): p. 408-12.
18. Cimino, P.J. and D.H. Gutmann, *Neurofibromatosis type 1*. Handb Clin Neurol, 2018. **148**: p. 799-811.
19. Evans, D.G., et al., *Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989*. Eur J Hum Genet, 2011. **19**(11): p. 1187-91.
20. Rasmussen, S.A., Q. Yang, and J.M. Friedman, *Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates*. Am J Hum Genet, 2001. **68**(5): p. 1110-8.
21. Lubs, M.L., et al., *Lisch nodules in neurofibromatosis type 1*. N Engl J Med, 1991. **324**(18): p. 1264-6.
22. Ruggieri, M., et al., *Ophthalmological manifestations in segmental neurofibromatosis type 1*. Br J Ophthalmol, 2004. **88**(11): p. 1429-33.
23. Simanshu, D.K., D.V. Nissley, and F. McCormick, *RAS Proteins and Their Regulators in Human Disease*. Cell, 2017. **170**(1): p. 17-33.
24. Harrisingh, M.C. and A.C. Lloyd, *Ras/Raf/ERK signalling and NF1*. Cell Cycle, 2004. **3**(10): p. 1255-8.
25. Korf, B.R., *Clinical features and pathobiology of neurofibromatosis 1*. J Child Neurol, 2002. **17**(8): p. 573-7; discussion 602-4, 646-51.

26. Upadhyaya, M. and D.N. Cooper, *Neurofibromatosis type 1 : molecular and cellular biology*. 2012, Berlin ; New York: Springer. xvi, 717 pages.
27. Wu, J., et al., *Plexiform and dermal neurofibromas and pigmentation are caused by Nf1 loss in desert hedgehog-expressing cells*. *Cancer Cell*, 2008. **13**(2): p. 105-16.
28. Messiaen, L.M., et al., *Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects*. *Hum Mutat*, 2000. **15**(6): p. 541-55.
29. Ferner, R.E., et al., *Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1*. *J Med Genet*, 2007. **44**(2): p. 81-8.
30. Upadhyaya, M., et al., *Three different pathological lesions in the NF1 gene originating de novo in a family with neurofibromatosis type 1*. *Hum Genet*, 2003. **112**(1): p. 12-7.
31. Ruggieri, M. and S.M. Huson, *The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses*. *Neurology*, 2001. **56**(11): p. 1433-43.
32. Evans, D.G., et al., *Schwannomatosis: a genetic and epidemiological study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018. **89**(11): p. 1215-1219.
33. Freret, M.E., C. Anastasaki, and D.H. Gutmann, *Independent NF1 mutations underlie cafe-au-lait macule development in a woman with segmental NF1*. *Neurol Genet*, 2018. **4**(4): p. e261.
34. Shen, M.H., P.S. Harper, and M. Upadhyaya, *Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1)*. *J Med Genet*, 1996. **33**(1): p. 2-17.
35. Koczkowska, M., et al., *Genotype-Phenotype Correlation in NF1: Evidence for a More Severe Phenotype Associated with Missense Mutations Affecting NF1 Codons 844-848*. *Am J Hum Genet*, 2018. **102**(1): p. 69-87.
36. Koczkowska, M., et al., *Expanding the clinical phenotype of individuals with a 3-bp in-frame deletion of the NF1 gene (c.2970_2972del): an update of genotype-phenotype correlation*. *Genet Med*, 2019. **21**(4): p. 867-876.
37. Pasmant, E., et al., *NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype*. *Hum Mutat*, 2010. **31**(6): p. E1506-18.
38. Pinna, V., et al., *p.Arg1809Cys substitution in neurofibromin is associated with a distinctive NF1 phenotype without neurofibromas*. *Eur J Hum Genet*, 2015. **23**(8): p. 1068-71.
39. Rojnueangnit, K., et al., *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*, 2015. **36**(11): p. 1052-63.
40. DeBella, K., J. Szudek, and J.M. Friedman, *Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children*. *Pediatrics*, 2000. **105**(3 Pt 1): p. 608-14.
41. St John, J., et al., *Multiple Cafe au Lait Spots in a Group of Fair-Skinned Children without Signs or Symptoms of Neurofibromatosis Type 1*. *Pediatr Dermatol*, 2016. **33**(5): p. 526-9.
42. Wimmer, K., T. Rosenbaum, and L. Messiaen, *Connections between constitutional mismatch repair deficiency syndrome and neurofibromatosis type 1*. *Clin Genet*, 2017. **91**(4): p. 507-519.
43. Roberts, A.E., et al., *Noonan syndrome*. *Lancet*, 2013. **381**(9863): p. 333-42.
44. Messiaen, L., et al., *Clinical and mutational spectrum of neurofibromatosis type 1-like syndrome*. *JAMA*, 2009. **302**(19): p. 2111-8.
45. Brems, H., et al., *Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype*. *Nat Genet*, 2007. **39**(9): p. 1120-6.
46. De Luca, A., et al., *NF1 gene mutations represent the major molecular event underlying neurofibromatosis-Noonan syndrome*. *Am J Hum Genet*, 2005. **77**(6): p. 1092-101.
47. Baralle, D., et al., *Different mutations in the NF1 gene are associated with Neurofibromatosis-Noonan syndrome (NFNS)*. *Am J Med Genet A*, 2003. **119A**(1): p. 1-8.

48. Huffmeier, U., et al., *A variable combination of features of Noonan syndrome and neurofibromatosis type 1 are caused by mutations in the NF1 gene*. Am J Med Genet A, 2006. **140**(24): p. 2749-56.
49. Evans, D.G., *Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review*. Orphanet J Rare Dis, 2009. **4**: p. 16.
50. Merker, V.L., et al., *Clinical features of schwannomatosis: a retrospective analysis of 87 patients*. Oncologist, 2012. **17**(10): p. 1317-22.
51. Miller, D.T., et al., *Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1*. Pediatrics, 2019. **143**(5).
52. Diwakar, G., et al., *Neurofibromin as a regulator of melanocyte development and differentiation*. J Cell Sci, 2008. **121**(Pt 2): p. 167-77.
53. Nunley, K.S., et al., *Predictive value of cafe au lait macules at initial consultation in the diagnosis of neurofibromatosis type 1*. Arch Dermatol, 2009. **145**(8): p. 883-7.
54. Williams, V.C., et al., *Neurofibromatosis type 1 revisited*. Pediatrics, 2009. **123**(1): p. 124-33.
55. Huson, S.M., D.A. Compston, and P.S. Harper, *A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II. Guidelines for genetic counselling*. J Med Genet, 1989. **26**(11): p. 712-21.
56. Brenaut, E., et al., *Clinical Characteristics of Pruritus in Neurofibromatosis 1*. Acta Derm Venereol, 2016. **96**(3): p. 398-9.
57. Roth, T.M., E.M. Petty, and K.F. Barald, *The role of steroid hormones in the NF1 phenotype: focus on pregnancy*. Am J Med Genet A, 2008. **146A**(12): p. 1624-33.
58. Wolkenstein, P., et al., *Quality-of-life impairment in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 128 cases*. Arch Dermatol, 2001. **137**(11): p. 1421-5.
59. Taleb, F.S., et al., *Surgical management of cervical spine manifestations of neurofibromatosis Type 1: long-term clinical and radiological follow-up in 22 cases*. J Neurosurg Spine, 2011. **14**(3): p. 356-66.
60. Verma, S.K., et al., *Considerations for development of therapies for cutaneous neurofibroma*. Neurology, 2018. **91**(2 Suppl 1): p. S21-S30.
61. Zvulunov, A., *Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis, and juvenile chronic myelogenous leukemia*. Arch Dermatol, 1996. **132**(6): p. 712-3.
62. Ferrari, F., et al., *Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type 1*. JAMA Dermatol, 2014. **150**(1): p. 42-6.
63. Cambiaghi, S., L. Restano, and R. Caputo, *Juvenile xanthogranuloma associated with neurofibromatosis 1: 14 patients without evidence of hematologic malignancies*. Pediatr Dermatol, 2004. **21**(2): p. 97-101.
64. Hernandez-Martin, A., et al., *Nevus anemicus: a distinctive cutaneous finding in neurofibromatosis type 1*. Pediatr Dermatol, 2015. **32**(3): p. 342-7.
65. Marque, M., et al., *Nevus anemicus in neurofibromatosis type 1: a potential new diagnostic criterion*. J Am Acad Dermatol, 2013. **69**(5): p. 768-775.
66. Friedman, J.M., *Neurofibromatosis 1: clinical manifestations and diagnostic criteria*. J Child Neurol, 2002. **17**(8): p. 548-54; discussion 571-2, 646-51.
67. Hirbe, A.C. and D.H. Gutmann, *Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care*. Lancet Neurol, 2014. **13**(8): p. 834-43.
68. Bajenaru, M.L., et al., *Optic nerve glioma in mice requires astrocyte Nf1 gene inactivation and Nf1 brain heterozygosity*. Cancer Res, 2003. **63**(24): p. 8573-7.
69. Campen, C.J. and D.H. Gutmann, *Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1*. J Child Neurol, 2018. **33**(1): p. 73-81.
70. Habiby, R., et al., *Precocious puberty in children with neurofibromatosis type 1*. J Pediatr, 1995. **126**(3): p. 364-7.
71. Listernick, R., et al., *Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations*. Ann Neurol, 2007. **61**(3): p. 189-98.

72. Caen, S., et al., *Comparative study of the ophthalmological examinations in neurofibromatosis type 1. Proposal for a new screening algorithm.* Eur J Paediatr Neurol, 2015. **19**(4): p. 415-22.
73. Fisher, M.J., et al., *Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis.* Neuro Oncol, 2012. **14**(6): p. 790-7.
74. Fisher, M.J., et al., *Gender as a disease modifier in neurofibromatosis type 1 optic pathway glioma.* Ann Neurol, 2014. **75**(5): p. 799-800.
75. Nguyen, R., et al., *Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1.* Orphanet J Rare Dis, 2012. **7**: p. 75.
76. Mautner, V.F., et al., *Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1.* Neuro Oncol, 2008. **10**(4): p. 593-8.
77. Tucker, T., et al., *Longitudinal study of neurofibromatosis 1 associated plexiform neurofibromas.* J Med Genet, 2009. **46**(2): p. 81-5.
78. Mautner, V.F., et al., *MRI growth patterns of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1.* Neuroradiology, 2006. **48**(3): p. 160-5.
79. Beert, E., et al., *Atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1 are premalignant tumors.* Genes Chromosomes Cancer, 2011. **50**(12): p. 1021-32.
80. Evans, D.G., et al., *Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1.* J Med Genet, 2002. **39**(5): p. 311-4.
81. Ferner, R.E. and D.H. Gutmann, *International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis.* Cancer Res, 2002. **62**(5): p. 1573-7.
82. Miettinen, M.M., et al., *Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1-a consensus overview.* Hum Pathol, 2017. **67**: p. 1-10.
83. Yang, F.C., et al., *Nf1-dependent tumors require a microenvironment containing Nf1+/- and c-kit-dependent bone marrow.* Cell, 2008. **135**(3): p. 437-48.
84. Stewart, D.R., et al., *Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).* Genet Med, 2018. **20**(7): p. 671-682.
85. Gross, A.M., et al., *Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas.* N Engl J Med, 2020. **382**(15): p. 1430-1442.
86. DiPaolo, D.P., et al., *Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain.* Radiology, 1995. **195**(3): p. 721-4.
87. Hyman, S.L., et al., *Natural history of cognitive deficits and their relationship to MRI T2-hyperintensities in NF1.* Neurology, 2003. **60**(7): p. 1139-45.
88. Gutmann, D.H., et al., *Gliomas presenting after age 10 in individuals with neurofibromatosis type 1 (NF1).* Neurology, 2002. **59**(5): p. 759-61.
89. Rosenfeld, A., et al., *Neurofibromatosis type 1 and high-grade tumors of the central nervous system.* Childs Nerv Syst, 2010. **26**(5): p. 663-7.
90. Ullrich, N.J., et al., *Brainstem lesions in neurofibromatosis type 1.* Neurosurgery, 2007. **61**(4): p. 762-6; discussion 766-7.
91. Ostendorf, A.P., D.H. Gutmann, and J.L. Weisenberg, *Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1.* Epilepsia, 2013. **54**(10): p. 1810-4.
92. Madubata, C.C., et al., *Neurofibromatosis type 1 and chronic neurological conditions in the United States: an administrative claims analysis.* Genet Med, 2015. **17**(1): p. 36-42.
93. Pinho, R.S., et al., *Migraine is frequent in children and adolescents with neurofibromatosis type 1.* Pediatr Int, 2014. **56**(6): p. 865-867.
94. Eleftheriou, F., et al., *Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: approaches to therapeutic options.* Am J Med Genet A, 2009. **149A**(10): p. 2327-38.

95. Delucia, T.A., K. Yohay, and R.F. Widmann, *Orthopaedic aspects of neurofibromatosis: update*. Curr Opin Pediatr, 2011. **23**(1): p. 46-52.
96. Stevenson, D.A., et al., *Double inactivation of NF1 in tibial pseudarthrosis*. Am J Hum Genet, 2006. **79**(1): p. 143-8.
97. Crawford, A.H. and J. Herrera-Soto, *Scoliosis associated with neurofibromatosis*. Orthop Clin North Am, 2007. **38**(4): p. 553-62, vii.
98. Clementi, M., et al., *Neurofibromatosis type 1 growth charts*. Am J Med Genet, 1999. **87**(4): p. 317-23.
99. Javed, F., et al., *Oral manifestations in patients with neurofibromatosis type-1: a comprehensive literature review*. Crit Rev Oncol Hematol, 2014. **91**(2): p. 123-9.
100. Hyman, S.L., A. Shores, and K.N. North, *The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1*. Neurology, 2005. **65**(7): p. 1037-44.
101. Krab, L.C., et al., *Impact of neurofibromatosis type 1 on school performance*. J Child Neurol, 2008. **23**(9): p. 1002-10.
102. Mautner, V.F., S. Granstrom, and R.A. Lark, *Impact of ADHD in adults with neurofibromatosis type 1: associated psychological and social problems*. J Atten Disord, 2015. **19**(1): p. 35-43.
103. North, K.N., et al., *Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis. 1: consensus statement from the NF1 Cognitive Disorders Task Force*. Neurology, 1997. **48**(4): p. 1121-7.
104. Li, W., et al., *The HMG-CoA reductase inhibitor lovastatin reverses the learning and attention deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1*. Curr Biol, 2005. **15**(21): p. 1961-7.
105. Payne, J.M., et al., *Randomized placebo-controlled study of lovastatin in children with neurofibromatosis type 1*. Neurology, 2016. **87**(24): p. 2575-2584.
106. Krab, L.C., et al., *Effect of simvastatin on cognitive functioning in children with neurofibromatosis type 1: a randomized controlled trial*. JAMA, 2008. **300**(3): p. 287-94.
107. Lehtonen, A., et al., *Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence*. Dev Med Child Neurol, 2013. **55**(2): p. 111-25.
108. Lidzba, K., et al., *The adverse influence of attention-deficit disorder with or without hyperactivity on cognition in neurofibromatosis type 1*. Dev Med Child Neurol, 2012. **54**(10): p. 892-7.
109. Garg, S., et al., *Neurofibromatosis type 1 and autism spectrum disorder*. Pediatrics, 2013. **132**(6): p. e1642-8.
110. Morris, S.M., et al., *Disease Burden and Symptom Structure of Autism in Neurofibromatosis Type 1: A Study of the International NF1-ASD Consortium Team (INFACT)*. JAMA Psychiatry, 2016. **73**(12): p. 1276-1284.
111. Allen, T., et al., *Social functioning and facial expression recognition in children with neurofibromatosis type 1*. J Intellect Disabil Res, 2016. **60**(3): p. 282-93.
112. Korkmaz, B., *Theory of mind and neurodevelopmental disorders of childhood*. Pediatr Res, 2011. **69**(5 Pt 2): p. 101R-8R.
113. Payne, J.M., et al., *Theory of mind in children with Neurofibromatosis Type 1*. Neuropsychology, 2016. **30**(4): p. 439-48.
114. Pride, N.A., et al., *Social functioning in adults with neurofibromatosis type 1*. Res Dev Disabil, 2013. **34**(10): p. 3393-9.
115. Farid, M., et al., *Malignant peripheral nerve sheath tumors*. Oncologist, 2014. **19**(2): p. 193-201.
116. Friedrich, R.E., M. Hartmann, and V.F. Mautner, *Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) in NF1-affected children*. Anticancer Res, 2007. **27**(4A): p. 1957-60.

117. King, A.A., et al., *Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1*. Am J Med Genet, 2000. **93**(5): p. 388-92.
118. De Raedt, T., et al., *Elevated risk for MPNST in NF1 microdeletion patients*. Am J Hum Genet, 2003. **72**(5): p. 1288-92.
119. Malbari, F., et al., *Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors in Neurofibromatosis: Impact of Family History*. J Pediatr Hematol Oncol, 2018. **40**(6): p. e359-e363.
120. Wasa, J., et al., *MRI features in the differentiation of malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromas*. AJR Am J Roentgenol, 2010. **194**(6): p. 1568-74.
121. Ferner, R.E., et al., *[18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET) as a diagnostic tool for neurofibromatosis 1 (NF1) associated malignant peripheral nerve sheath tumours (MPNSTs): a long-term clinical study*. Ann Oncol, 2008. **19**(2): p. 390-4.
122. Dunn, G.P., et al., *Role of resection of malignant peripheral nerve sheath tumors in patients with neurofibromatosis type 1*. J Neurosurg, 2013. **118**(1): p. 142-8.
123. Uusitalo, E., et al., *Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1*. J Clin Oncol, 2016. **34**(17): p. 1978-86.
124. Dubov, T., et al., *High prevalence of elevated blood pressure among children with neurofibromatosis type 1*. Pediatr Nephrol, 2016. **31**(1): p. 131-6.
125. Kaas, B., et al., *Spectrum and prevalence of vasculopathy in pediatric neurofibromatosis type 1*. J Child Neurol, 2013. **28**(5): p. 561-9.
126. Friedman, J.M., et al., *Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 Cardiovascular Task Force*. Genet Med, 2002. **4**(3): p. 105-11.
127. Rea, D., et al., *Cerebral arteriopathy in children with neurofibromatosis type 1*. Pediatrics, 2009. **124**(3): p. e476-83.
128. Nguyen, R., et al., *Cardiac characterization of 16 patients with large NF1 gene deletions*. Clin Genet, 2013. **84**(4): p. 344-9.
129. Pedersen, C.E., et al., *Constipation in children with neurofibromatosis type 1*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013. **56**(2): p. 229-32.
130. Yamamoto, H., et al., *Neurofibromatosis type 1-related gastrointestinal stromal tumors: a special reference to loss of heterozygosity at 14q and 22q*. J Cancer Res Clin Oncol, 2009. **135**(6): p. 791-8.
131. Listernick, R., et al., *Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study*. J Pediatr, 1994. **125**(1): p. 63-6.
132. Listernick, R., et al., *Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force*. Ann Neurol, 1997. **41**(2): p. 143-9.
133. Listernick, R., et al., *Late-onset optic pathway tumors in children with neurofibromatosis 1*. Neurology, 2004. **63**(10): p. 1944-6.
134. Prada, C.E., et al., *The Use of Magnetic Resonance Imaging Screening for Optic Pathway Gliomas in Children with Neurofibromatosis Type 1*. J Pediatr, 2015. **167**(4): p. 851-856 e1.
135. Fossali, E., et al., *Renovascular disease and hypertension in children with neurofibromatosis*. Pediatr Nephrol, 2000. **14**(8-9): p. 806-10.
136. American Academy of, P., et al., *Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home*. Pediatrics, 2011. **128**(1): p. 182-200.
137. Vranceanu, A.M., et al., *Quality of life among children and adolescents with neurofibromatosis 1: a systematic review of the literature*. J Neurooncol, 2015. **122**(2): p. 219-28.
138. Wolkenstein, P., et al., *Impact of neurofibromatosis 1 upon quality of life in childhood: a cross-sectional study of 79 cases*. Br J Dermatol, 2009. **160**(4): p. 844-8.
139. McKeever, K., et al., *An epidemiological, clinical and genetic survey of neurofibromatosis type 1 in children under sixteen years of age*. Ulster Med J, 2008. **77**(3): p. 160-3.

140. Huson, S.M., P.S. Harper, and D.A. Compston, *Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales*. Brain, 1988. **111** (Pt 6): p. 1355-81.
141. Ehara, Y., et al., *Natural course and characteristics of cutaneous neurofibromas in neurofibromatosis 1*. J Dermatol, 2018. **45**(1): p. 53-57.
142. Nguyen, R., et al., *Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits*. J Pediatr, 2011. **159**(4): p. 652-5 e2.
143. Ramanjam, V., et al., *Clinical phenotype of South African children with neurofibromatosis 1*. J Child Neurol, 2006. **21**(1): p. 63-70.
144. Schnur, R.E., *Type I neurofibromatosis: a geno-oculo-dermatologic update*. Curr Opin Ophthalmol, 2012. **23**(5): p. 364-72.
145. Diggs-Andrews, K.A., et al., *Sex Is a major determinant of neuronal dysfunction in neurofibromatosis type 1*. Ann Neurol, 2014. **75**(2): p. 309-16.
146. Tedesco, M.A., et al., *The heart in neurofibromatosis type 1: an echocardiographic study*. Am Heart J, 2002. **143**(5): p. 883-8.
147. Szudek, J., P. Birch, and J.M. Friedman, *Growth in North American white children with neurofibromatosis 1 (NF1)*. J Med Genet, 2000. **37**(12): p. 933-8.
148. Reller, M.D., et al., *Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005*. J Pediatr, 2008. **153**(6): p. 807-13.
149. Young, H., S. Hyman, and K. North, *Neurofibromatosis 1: clinical review and exceptions to the rules*. J Child Neurol, 2002. **17**(8): p. 613-21; discussion 627-9, 646-51.
150. Feldmann, R., et al., *Neurofibromatosis type 1: motor and cognitive function and T2-weighted MRI hyperintensities*. Neurology, 2003. **61**(12): p. 1725-8.
151. Levine, T.M., et al., *Cognitive profile of neurofibromatosis type 1*. Semin Pediatr Neurol, 2006. **13**(1): p. 8-20.
152. Payne, J.M., et al., *Longitudinal assessment of cognition and T2-hyperintensities in NF1: an 18-year study*. Am J Med Genet A, 2014. **164A**(3): p. 661-5.
153. North, K., et al., *Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: significance of MRI abnormalities*. Neurology, 1994. **44**(5): p. 878-83.
154. Hyman, S.L., et al., *T2 hyperintensities in children with neurofibromatosis type 1 and their relationship to cognitive functioning*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007. **78**(10): p. 1088-91.
155. Joy, P., et al., *Neuropsychological function and MRI abnormalities in neurofibromatosis type 1*. Dev Med Child Neurol, 1995. **37**(10): p. 906-14.
156. Moore, B.D., et al., *Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis*. Neurology, 1996. **46**(6): p. 1660-8.
157. Bawden, H., et al., *MRI and nonverbal cognitive deficits in children with neurofibromatosis 1*. J Clin Exp Neuropsychol, 1996. **18**(6): p. 784-92.
158. Cutting, L.E., et al., *Growth curve analyses of neuropsychological profiles in children with neurofibromatosis type 1: specific cognitive tests remain "spared" and "impaired" over time*. J Int Neuropsychol Soc, 2002. **8**(6): p. 838-46.
159. Sanchez-Marco, S.B., et al., *[Neurofibromatosis type 1 and attention-deficit disorder. Our current experience]*. Rev Neurol, 2019. **68**(1): p. 7-10.