

**T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALARININ KLİNİK VE
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Vahid AHMADİ SHEYKHSARMAST

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2018**

**T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 HASTALARININ KLİNİK VE
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Vahid AHMADİ SHEYKHSARMAST

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşen KARADUMAN**

**ANKARA
2018**

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Uzmanlık tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

o Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.

(Bu seçenekle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etmeniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir)

o Tezimin/Raporumun2023.....tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.

(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir)

o Tezimin/Raporumun.....2023.....tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.

..... / /

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, tez danışmanının Prof.Dr.Ayşen KARADUMAN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Vahid AHMADİ SHEYKHSARMAST

(İmza)

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan danışman hoca statüsünü hakkıyla yerine getiren değerli hocam Prof. Dr. Ayşen KARADUMAN'a;

Tez konusunda fikir veren, her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Sibel ERSOY EVANS'a;

Tez çalışmam sırasında ve uzmanlık eğitim süresince kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile çalışma ortamında eğitim almamı sağlayan ve her zaman destekleyen değerli hocalarım Prof. Dr. Z.Nilgün ATAKAN, Prof. Dr. Gonca ELÇİN, Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN GÜNAYDIN ve Yrd. Doç. Dr. Duygu GÜLSEREN'e;

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında destek ve yardımlarını esirgemeyen sevgili asistan arkadaşlarıma ve bölüm çalışanlarımıza;

Bana her zaman destek olan ve bugünlere gelmemi sağlayan sevgili eşim Dr. Nazlı KARİMİ SAKHVİDİ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Teşekkürlerin az kalacağı diğer üniversite hocalarımdan da bana 4 yıllık üniversite hayatım boyunca kazandırdıkları her şey için ve beni gelecekte söz sahibi yapacak bilgilerle donattıkları için hepsine teker teker teşekkürlerimi sunuyorum ve son olarak beni bu günlere sevgi ve saygı kelimelerinin anlamlarını bilecek şekilde yetiştirerek getiren ve benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen bu hayattaki en büyük şansım olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Vahid AHMADİ SHEYKHSARMAST

Nisan 2018

ÖZET

Ahmadi Sheykhsarmast V. Nörofibromatozis tip 1 hastalarının klinik ve demografik özelliklerinin retrospektif değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Ankara, 2018. Nörofibromatozis tip 1 hastalığı, klinik özellikleri iyi tanımlanmış bir otozomal dominant hastalıktır ancak literatürde epidemiyolojik verileriyle ilgili az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada NF1 hastalığının demografik ve klinik özellikleri yanısıra vitamin D düzeyi ve VKİ'nin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamız retrospektif olup toplam 128 (Kadın:69, Erkek:59) NF1 hasta seçilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $14,02 \pm 11,30$ yıl idi. Bizim çalışmamızda cafe au lait lekeleri %99,2 oranıyla NF1 hastalarının en sık deri bulgusu olarak tespit edilmiştir. Çiller %93,8 oranıyla NF1 hastalarında ikinci en sık deri bulgusu olup en çok aksilla ve inguinal bölgelerde görülmüştür. Kadın hastalarda çiller daha fazla tespit edilmiştir ($p=0,024$). Hastaların %82,9'unda vitamin D eksikliği ($<30 \mu/L$) tespit edilmiştir. Hastaların serum vitamin D düzeyi ile nörofibromların varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$) ve serum vitamin D düzeyi düşük olan hastalarda nörofibrom sıklığı artmıştır. Serum vitamin D düzeyi ile nörofibrom sayısı arasında ters ilişki bulunmasına karşın bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Nevus anemikus NF1 hastalarında nispeten sık görülen deri bulgularından biridir ve yakın zamanlarda tanı kriteri olarak değerlendirilmesi düşünülmektedir. Ayrıca nevus anemikus ile serum vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,001$) ve vitamin D düzeyi düşük olanlarda nevus anemikus sıklığı artmıştır. NF1 hastalarında daha düşük VKİ'i tespit edilmiştir, bu yüzden hastaların nutrisyon açısından dikkat edilmesi önerilmektedir. Çalışmamızın kısıtlamalar ise çalışmanın retrospektif olup bu çalışmada kontrol grubu bulunmamasıdır. Bu yüzden Türkiyede nispeten sık görülen NF1 hastaları üzerinde demografik ve klinik özellikleri açısından prospektif vaka kontrol çalışmalarının yapılmasının önemini vurgulamaktayız.

Anahtar kelimeler: Nörofibromatozis tip 1, Demografik, Klinik, Vitamin D

ABSTRACT

Ahmadi Sheykhsarmast V. Retrospective evaluation of clinical and demographic features in Neurofibromatosis type 1 patients. Hacettepe University Faculty Of Medicine, Department of Skin and Venereal Diseases, Master's Thesis. Ankara, 2018. Neurofibromatosis type 1 is an autosomal dominantly inherited, whose clinical features are well-established in the literature. However, there is quite scarce study regarding to its epidemiologic data. In this study, besides NF-1 disease's demographic and clinical characteristics; it has been aimed to obtain patients' vitamin D levels/body-mass indexes. Our study is retrospectively designed and a total of 128 NF1 patients are chosen (F:69, M:59). The mean age of included patients is $14,02 \pm 11,30$. In our study, cafe au lait spots are determined to be the most common skin manifestation (%99,2). Freckles are the second most common skin finding (%93,8) and usually prominent in axillary and inguinal areas of body. Female patients tend to have more freckles compared to male ones ($p=0,024$). %82,9 of patients are determined to have vitamin D deficiency ($<30 \mu/L$). Neurofibroma incidence is higher in the ones with lower vitamin D levels ($p<0,001$). Even though, a reverse relationship between vitamin D levels and number of neurofibromas are found, it is not statistically significant. ($p>0,05$). Nevus anemicus is shown to be one of the most frequently seen skin manifestations and recently it is being considered to be a new diagnostic criteria for NF. In addition, a statistically significant difference is found between nevus anemicus and vitamin D levels($p=0,001$) and the frequency of nevus anemicus is increased in the ones with lower vitamin D levels. A lower body-mass index is established in patients with NF1; so nutritional supplementation/care is strongly suggested for NF1 patients. Being a retrospective study and not having a control grup can be considered as our study's limitations. Therefore, here we emphasize the importance of future prospective case-control studies related to demographic and clinical characteristics of NF1 patients whose prevalance is quite high in Turkey.

Key Word: Neurofibromatosis type 1, Demographics, Clinical Features, Vitamin D

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iii
ETİK BEYAN	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Nörofibromatozis tip 1	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etyopatogenez	4
2.1.5. Patoloji	6
2.1.6. Klinik Özellikler	8
2.1.7. NF1 ile ilgili Tümörler	29
2.1.8. Tanı	30
2.1.9. Ayrıcı Tanı	30
2.1.10. Prognoz	32
2.1.11. Hasta takibi	32
2.1.12. Tedavi	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Hasta Seçimi	35
3.2. Hasta Değerlendirme	36
3.3. İstatistiksel Yöntem	37
3.4. Etik Kurul Onayı	37

4. BULGULAR	38
4.1. Demografik Özellikler	38
4.2. Klinik Özellikler	39
4.2.1. Cafe au lait lekeleri	39
4.2.2. Çiller	42
4.2.3. Nörofibromlar	43
4.2.4. Nevus Anemikus	47
4.2.5. Hipopigmente Maküller	48
4.2.6. Jüvenil Ksantogranülom	49
4.2.7. Nörolojik Bulgular	50
4.2.8. Göz Bulguları	51
4.2.9. İskelet Sistemi Bulguları	52
4.3. Serum Vitamin D Düzeyi	53
4.4. Vücut Kitle İndeksi	56
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
KAYNAKLAR	71
EKLER	83
Ek-1. Etik Kurul	83
ÖZGEÇMİŞ	84

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADHD	: Dikkat eksikliği – Hiperaktivite bozukluğu
cm	: Santimetre
CALM	: Cafe au lait maküller
CTF	: Çocuk tümörü vakfi
DM	: Diyabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EEG	: Elektroensefalografi
FCALS	: Ailesel cafe au lait lekeleri
FDG-PET	: 2-floro-2-deoksi-D-glükoz pozitron emisyon bilgisayarlı tomografi
GAP	: GTPaz aktive edici proteine
GDP	: Guanozin difosfat
GİS	: Gastrointestinal sistemi
GİST	: Gastrointestinal stromal tümörü
GTP	: Guanozin trifosfat
HLA	: İnsan lökosit antijeni
IPL-RF	: Yoğun pulsed-radio frequency
IQ	: Zeka testi
JMML	: Juvenil miyelomonositik lösemi
JXG	: Juvenil ksantogranülom
kb	: Kilo baz
kDa	: Kilo dalton
LOH	: Heterozigot fonksiyon kaybı
MEN-IIB	: Multipl endokrin neoplazi 2 B
mm	: Milimetre
MPAK	: Mitojen aktive protein kinaz
MPNST	: Malign periferik sinir kılıfı tümörü
MR	: Manyetik rezonans
m-TOR	: Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi
NF1	: Nörofibromatozis tip 1
NIH	: Ulusal sağlık enstitüsü
PNF	: Pleksiform nörofibrom

RAS	: Bir proto-onkogen
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör alfa
TPO	: Tanımlanamayan parlak objeler
USG	: Ultrasonografi
UVB	: Ultraviole B
VKİ	: Vücut kitle indeksi
25(OH)D3	: 25 hidroksikolekalsiferol



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. NF1 geni ve nörofibromin	6
2.2. Nörofibromdaki mast hücreleri	7
2.3. Gövde ön yüzünde cafe au lait lekeleri olan bir NF1'li çocuk hasta	9
2.4. Cafe au lait lekeleri	10
2.5. Alt ekstremitede farklı çaplarda cafe au lait lekeleri	10
2.6. Tipik (sol) ve atipik cafe au lait lekeleri	11
2.7. Aksilla bölgesinde çillenme	12
2.8. Boyunda çillenme ve kutanöz nörofibromu olan NF1 tanılı hasta	12
2.9. Kutanöz nörofibromlar ve cafe au lait lekeli	14
2.10. Kutanöz ve subkutan nörofibromlar	14
2.11. Üzerinde hipertrikozu olan PNF'lar	16
2.12. Gövde üst kısmında nevus anemikus	17
2.13. Jüvenil ksantogranülom	18
2.14. Glomus tümörü	19
2.15. NF1 hastalarında hipopigmente lezyonlar	20
2.16. İris'de çok sayıda Lisch nodülleri	22
2.17. MR görüntülemeye optik gliomlar	23
2.18. MR görüntülemeye TPO lezyonları	25
2.19. NF1 hastalarında görülen skolyoz	27
2.20. Sağ tibiada psödortroz, sol tibiada patolojik kırık	27
4.1. CALM'lerinin ilk ortaya çıktığı yaş	40
4.2. CALM'lerin sayısı	41
4.3. CALM'leri lokalizasyonu	41
4.4. Çillerin ilk görüldüğü yaş	42
4.5. Çillerin lokalizasyonu	43
4.6. Hastalarda görülen nörofibrom tiplerinin sıklığı	44
4.7. Nörofibromların ilk tanı konulduğu yaşı	44
4.8. Nörofibromların sayısı	45
4.9. Nörofibromların lokalizasyonu	45
4.10. PNF'ların ilk tanı konulduğu yaşı	46

4.11.	PNF'lerin lokalizasyonu	47
4.12.	Nevus anemikusun lokalizasyonu	48
4.13.	Hipopigmente maküllerin lokalizasyonu	49
4.14.	JXG'ların lokalizasyonu	50
4.15.	Lisch nodüllerinin ilk tanı aldığı yaşa göre dağılımı	52
4.16.	Hastaların vitamin D düzeyine göre dağılımı	54
4.17.	Vitamin D düzeyiyle hastaların cinsiyeti arasında ilişkisi	54
4.18.	Serum vitamin D düzeyiyle nörofibromların ilişkisi	55
4.19.	Vitamin D düzeyi ile nevus anemikus arasındaki istatistiksel ilişkisi	56
4.20.	Hastaların VKİ'ine göre dağılımı	57



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. NF1'in tanı kriterleri	8
2.2. NF1'de deri dışı bulgular	21
2.3. NF1'de bazı nörolojik bulgular	23
2.4. NF1 hastalarında görülen farklı tümörler ve risk oranları	30
3.1. VKİ'inin sınıflandırılması	36
4.1. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı	38
4.2. Hastaların ilk tanı aldığı yaşa ve cinsiyete göre dağılımı	38
4.3. Hastaların ailede NF1 hikayesi ve cinsiyete göre dağılımı	39
4.4. Anne-baba arasındaki akrabalık hikayesine ve cinsiyete göre dağılımı	39
4.5. Hastalarda cafe au lait lekelerinin varlığı ve cinsiyete göre dağılımı	40
4.6. Hastalarda çillerin varlığına ve cinsiyete göre dağılımı	42
4.7. Hastalarda nörofibrom varlığına ve cinsiyete göre dağılımı	43
4.8. Hastaların PNF'lerin varlığına ve cinsiyetine göre dağılımı	46
4.9. Hastaların nevus anemikus varlığına ve cinsiyete göre dağılımı	47
4.10. Hastaların hipopigmente maküllerin varlığına ve cinsiyete göre dağılımı	48
4.11. Hastaların JXG'lerin varlığına ve cinsiyete göre dağılımı	49
4.12. Hastaların epilepsiye göre dağılımı	50
4.13. Hastaların UBOs raporuna ve cinsiyete göre dağılımı	51
4.14. Hastaların optik gliom raporuna ve cinsiyete göre dağılımı	51
4.15. Hastaların beyinde NF lezyonlarına ve cinsiyete göre dağılımı	51
4.16. Hastaların Lisch nodüllerine ve cinsiyete göre dağılımı	52
4.17. Hastaların iskelet sistemi tutulumuna göre dağılımı	53
4.18. Hastaların vitamin D düzeyine göre dağılımı	53
4.19. Hastaların VKİ'ine ve cinsiyete göre dağılımı	57

1. GİRİŞ

Nörofibromatozis sinir dokusunda tümörlerin oluşmasına neden olan otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Bu tümörler genellikle benign olup bazen malign tümörler de gelişebilir. Genellikle çocuklukta veya erken erişkin dönemde ortaya çıkar. Nörofibromatozis, bulguları farklı 3 gruptan oluşmaktadır: Nörofibromatozis tip 1 (NF1; von Recklinghausen hastalığı), Nörofibromatozis tip 2 (NF2; Santral nörofibromatozis) ve Schwannomatozis.

Nörofibromatozis tip 1 cafe au lait lekeleri ve aksiller çillenme gibi deri lezyonları ve santral - periferik sinir sistemi tümörleriyle karakterizedir. Otozomal dominant geçişlidir ve NF1 gen mutasyonu sonucu gelişir (1). İnsidansı 2500–4000 yenidoğanda birdir (2). NF1 tanısı için aşağıdaki 7 kriterden en az 2 kriter gerekmektedir: 1) En az altı cafe au lait makül veya yama olması, 2) Herhangi bir tipte iki veya daha fazla nörofibrom veya tek bir pleksiform nörofibrom olması, 3) Aksiller veya inguinal bölgede çillenme, 4) Optik gliom, 5) İki veya daha fazla Lisch nodülü, 6) Sfenoid kanat displazisi veya psödoartroz olsun olmasın uzun kemik korteksinde incelmeye gibi kemik lezyonları, 7) Birinci derece akrabalarda NF1 tanısı olması (3,4).

NF1’de deri bulguları tanısız olarak çok önemlidir (5,6). NF1 klinik tanısı için en az 6 adet cafe au lait lekesinin olması gereklidir. Çiller ile cafe au lait lekelerinin ayrımı genelde kolay olmasına rağmen bazen özellikle çocuklarda büyük lentijinlerle karışabilir. Bu nedenle cafe au lait lekelerinin NF1’de tanı kriteri olarak kabul edilebilmesi için puberte öncesi $\geq 5\text{mm}$, puberte sonrası $\geq 15\text{mm}$ olması gerekmektedir.

NF1’de kutanöz, subkutan ve pleksiform nörofibromlar görülmektedir (7). Nörofibromlar genelde pubertede ortaya çıkarlar; ancak 4-5 yaşlarından itibaren görülebirlirler (8).

Diğer görünebilen deri bulgularından nevus anemikus, juvenil ksantogranülom, hipopigmente maküller ve kutanöz anjioma sayılabilir.

NF1’de makrosefali, skolyoz, epileptik nöbetler, öğrenme güçlüğü, zeka geriliği, boy kısalığı ve hipertansiyon gibi deri dışı bulgular görülebilmektedir.

Bazı çalışmalarda, NF1 hastalarında cinsiyetin bir prognostik faktör olabileceği öne sürülmektedir. Bu çalışmaların sonucuna göre nöronal defisitler

kadın hastalarda daha sık görülürken öğrenme güçlüğü erkeklerde daha yaygın olarak saptanmaktadır (9).

Yapılan bazı çalışmalarda, NF1 hastalarında serum vitamin D düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır (10), ancak bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. NF1 hastalarında vitamin D alımı, absorpsiyonu, sentezi, taşınması veya katabolizma ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Deri nörofibromlarının sayısı ile serum vitamin D düzeyi arasında kuvvetli korelasyon tespit edilmiştir, böylece çok sayıda ve daha büyük nörofibromları olan NF1'lerde serum vitamin D düzeyi daha düşüktür. Bu durumun mekanizmasıyla ilgili çeşitli görüşler öne sürülmektedir. Bu görüşlerden biri, çok sayıda dermal nörofibromlara sahip NF1 hastalarının derilerinin, nörofibromlarla kaplı olmasının, hastaların güneş ışığını daha az almalarına neden olduğu şeklindedir. NF1 geninin protein ürünü olan nörofibromin, normal kemik gelişiminin devamında rol oynayan Ras sinyal iletim yolunun negatif bir regülatörüdür. Vitamin D ve nörofibromin hücre proliferasyonu sırasında etkileşebilirler. NF1 hastalarında vitamin D'nin normal antiproliferatif ve proapoptotik etkilerinde azalma olabilir. Vitamin D'nin tümör gelişimini inhibe edebileceği ve hastalarda kemik mineralizasyonunu iyileştirme olasılığı üzerinde çalışmalar devam etmektedir (10).

NF1 hastalarının vücut kitle indeksi (VKİ) üzerine çok az sayıda klinik çalışma yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada NF1 hastalığı olan

erkeklerde VKİ'nin daha düşük olduğu gösterilmiştir (11,12).

NF1 hastaları özellikle pigmentle deri lezyonları nedeniyle dermatologlara erken dönemde başvururlar. Hastalığın erken tanısı, hasta ve ailesinin nörofibromatozis hastalığının klinik ve komplikasyonları hakkında bilgilendirilmesi, eğitilmesi ve uygun takibe alınması açısından önemlidir (13).

Bu çalışmanın amacı Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde NF1 tanısıyla kayıtlı olan hastalarının demografik verilerinin değerlendirilmesi, serum D vitamininin düzeyi ve kilo-boy üzerinden VKİ (Vücut Kitle İndeksi)'in hesaplanması ve bu parametrelerin NF1 bulgularıyla olan olası ilişkisinin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nörofibromatozis tip 1

2.1.1. Tanım

Nörofibromatozis tip 1 gelişimsel, pigmente ve neoplastik anomalilerle seyreden sık görülen otozomal dominant kalıtmımlı bir hastalıktır.

2.1.2. Tarihçe

Nörofibromatozis tip 1'in belirgin klinik bulguları tarih boyunca çeşitli vakalar üzerinden tanımlanmıştır (14,15). 1882 yılında Alman bir patoloğ Friedrich von Recklinghausen hastalığın klinik bulgularını tanımlamış ve patolojik olarak nörofibromaların periferik sinirlerin endonöriumundan kaynaklandığını belirtmiştir (16,17). Elli yıl sonra, Viyana'lı oftalmolog Lisch, tanıda önemli kriterlerden biri olan iris nodüllerini tanımlamıştır. Virchow aynı aileden birden çok bireyin hastalıktan etkilendiğini bildirmiştir (18).

Yirminci yüzyılın ortalarında Crowe, Schull ve Neel hastalığın detaylı bulgularını tanımlamışlardır. Hastalık 1988 yılına kadar von Recklinghausen olarak adlandırılırken, aynı yıl NİH (Ulusal Sağlık Enstitüsü) tarafından gerçekleştirilen uzlaş konferansında tanı kriterleri revize edilerek hastalığın Nörofibromatozis tip 1 olarak adlandırılması önerilmiştir (19).

2.1.3. Epidemiyoloji

Nörofibromatozis tip 1 tüm ırklarda görülebilir, erkekler ve kadınlar eşit oranda etkilenirler (16).

Prevalans ile ilgili ilk çalışma Amerika Birleşik Devletler'de hastaneye başvuran hastaların sayısı hesaplanarak gerçekleştirilmiş ve olgu sıklığı 1/3000 olarak hesaplanmıştır. Daha sonra Rusya'da yapılan bir çalışmada ise yaklaşık 1/7800 (20), İsveç ve Galler'de yapılan çalışmalarda ise prevalans 1/2500 ve 1/5000 oranlarında bildirilmiştir (2,21). NF1'in genelde yeni mutasyonlarla oluşması ve doğumda tanı konulamaması gerçek sıklığının değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte genel olarak kabul edilen NF1 prevalansı 2500-4000 doğumda birdir (22).

2.1.4. Etyopatogenez

NF1, tümör süpresör proteini olan nörofibromini kodlayan NF1 genindeki mutasyondan kaynaklanır (23). Vakaların yaklaşık %50'si NF1 geninde gelişen sporadik mutasyonlara bağlı oluşmaktadır. Sporadik, germline NF1 gen mutasyonlarının çoğu (%80) paternal kökenliken (24), mikrodelesyonların büyük çoğunluğu maternal kökenlidir (25).

NF1'in penetrasyonu %100'dür, yani NF1 gen mutasyonu olan tüm hastalarda NF1 klinik tablosu görülmektedir (26). NF1 tanısı olan bir anne veya babanın çocuğuna NF1 geçiş riski %50'dir (27). NF1 hastalarının %30-50'sinde bilinen bir aile öyküsü yoktur. Bunların yeni mutasyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir (2,21).

Ayrıca somatik mutasyonlardan kaynaklanan ve ilk olarak Riccardi ve Eichner tarafından "segmental nörofibromatozis" (28) olarak adlandırılan NF1'in bir varyasyonu olan mozaik NF1 geniş spektrumda klinik özellikler gösterir. Bu nedenle, Ruggieri ve Huson (29) tarafından mozaik NF1 hastaları jeneralize ve lokalize olarak gruplanmıştır (16). Erken somatik mutasyonlar jeneralize mozaik NF1'e neden olmaktadır ve klinik olarak mozaik olmayan formlardan ayırt edilmeyebilir. Geç somatik mutasyonlar ise sıklıkla segmental olarak tanımlanan lokalize hastalığa neden olmaktadır. Lokalize nörofibromatozis tip 1 (segmental nörofibromatozis tip 1) bulguları etkilenen bölge ile sınırlıdır. Bulgular genellikle tek taraflıdır, ancak bilateral simetrik veya asimetrik olarak de görülebilir (29).

Aynı mutasyona sahip NF1 hastaları arasında hastalık şiddeti ve bulguları açısından farklılıklar görülebilir. Bu da kalıtımla geçen spesifik mutasyonların NF1 fenotipinin oluşmasında tek belirleyici faktör olmadığını ve henüz tanımlanmamış faktörlerin etkisinin olabileceğini düşündürmektedir (30).

Mevcut laboratuvar teknikleriyle olguların %95'inde NF1 mutasyonu tesbit edilebilir, ancak mutasyon türüne göre fenotip tahmin edilememektedir. Bununla birlikte, NF1 geninin ekzon 17'deki spesifik bir mutasyonuna bağlı (üç baz çift delesyonu) gelişen hastalıkta, nörofibromlar olmaksızın sadece cafe au lait lekeleri ve çillerin görüldüğü hafif bir fenotip ortaya çıkabilmektedir. Bu mutasyonun saptanması iyi prognoz işaretidir (27,31). Ancak genetik test, altı adetten az cafe au lait lekesi bulunan, NF1'i düşündürecek ek bulgusu ve aile hikayesi olmayan bireylerde hastalık tanısı için fayda sağlamaktadır (27).

NF1 geni

İlk kez 1988 yılında düzenlenen uluslararası NF1 konsorsiyumunda kromozom 17'deki perisentromik alanın NF 1 hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (32). NF1'li iki hastada 17. kromozomun uzun kolundaki (kromozom 17q11.2) dengeli translokasyonun gösterilmesiyle NF1 geninin lokalizasyonu saptanmıştır (33,34).

NF1 geni çok sayıda mutasyona sahiptir (yaklaşık 400 mutasyon), bu yüksek mutasyon sayısı genin büyüklüğüne bağlı olabilir. NF1 gen zinciri 350 kilobaz (kb) uzunluğunda 59 ekzondan oluşmaktadır. NF1 geni nörofibromin denilen bir proteini kodlar; bu protein 250 kDa ağırlığında 2818 aminoasitten oluşur ve tümör süpresör olarak işlev gördüğü bilinmektedir (Şekil 2.1) (35).

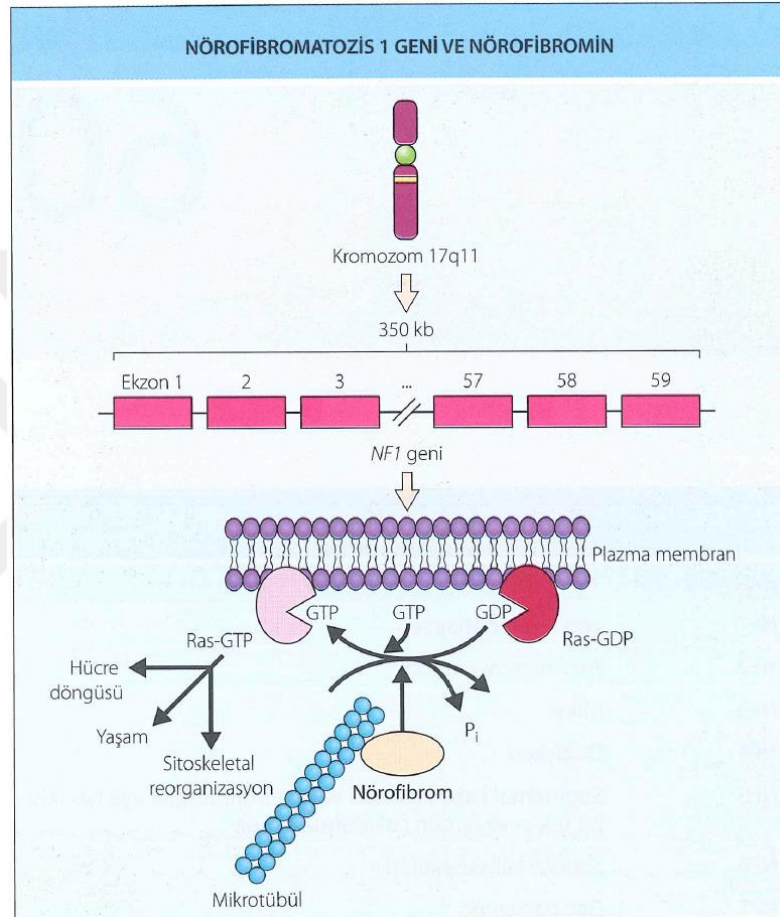
Büyük yapısına rağmen fonksiyonu hakkında çok az bilgi mevcuttur. Merkezinde bulunan 300–400 aminoasitten oluşan bölgenin fonksiyonları olduğuna dair çalışmalar vardır. Nörofibrominin bu bölgesinin GAP (GTPaz aktive edici protein)'e sekans benzerliği nedeniyle, hücre yaşam ve proliferasyonunu arttıran MAPK (Ras-mitogen-aktive protein kinaz) yolunun negatif regülatörü olduğu düşünülmektedir (Şekil 2.1) (36). Nörofibromin GAP'lar gibi GTP'yi GDP'ye hidrolize ederek Ras sinyali oluşturur ve böylece tümör süpresif etkisini gösterir. Nörofibrominin aynı zamanda mikrotübüllerle ilişkisi de gösterilmiştir (37), ancak buradaki görevi henüz açıklanamamıştır.

Nörofibromin insan dokusunda yaygın olarak eksprese edilmektedir. Normal erişkin insan derisinde hem keratinositlerde hem de melanositlerde gösterilmiştir (38).

Hastaların yaklaşık %5'inde ise mikrodelesyon görülmektedir (39). Mikrodelesyon sonucu gelişen NF1 hastalığı daha erken başlangıç, artmış nörofibrom sayısı, bilişsel bozukluk riski, dismorfik yüz görünümü, malignite riski, bağ dokusu tutulumu, eklem gevşekliliği ve mitral kapak prolapsusu ile daha ciddi bir fenotip gösterir (40).

NF1 mutasyonlarının %80'i NF1 gen ürünü olan nörofibrominin hücre içinde azalmasına neden olmaktadır. Nörofibrominin azalması sonucu ise tümör gelişimi gerçekleşmektedir.

NF1 hastalarında normal NF1 allelinin somatik hücrelerde inaktivasyonuna bağlı nörofibrominin işlevini yerine getirememesi sonucu tümör oluşumu gözlenir. Bu süreç LOH (heterozigot fonksiyon kaybı) olarak adlandırılır (41). NF1 hastalarında LOH'a bağlı genel popülasyona kıyasla gastrointestinal, karaciğer, akciğer, kemik, tiroid, göğüs ve over kanseri riskinde artış saptanmıştır (42,43).

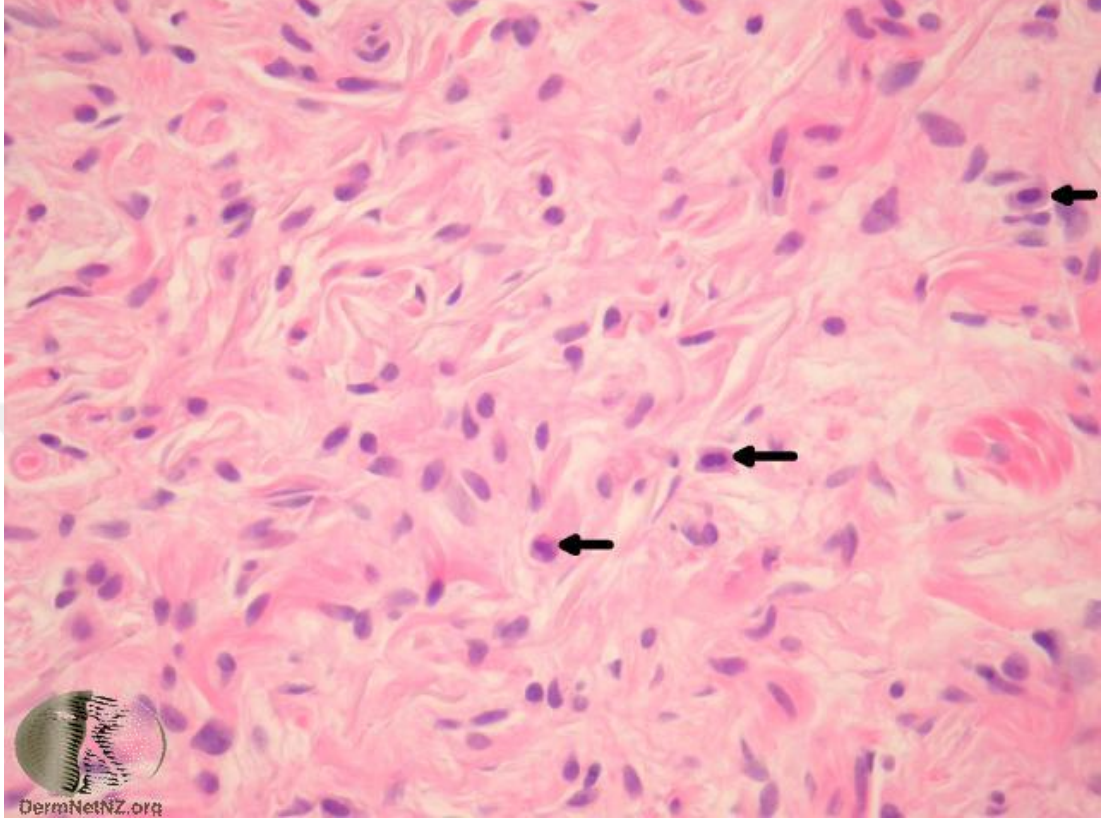


Şekil 2.1. NF1 geni ve nörofibromin (35).

2.1.5. Patoloji

Kutanöz nörofibromlar periferik sinirlerin tüm elemanlarının çoğalmasından kaynaklanır. Stromal müsin birikimi ve fibroplazi görülmektedir. Mast hücreleri nörofibromalarda artar ve bu hücreler histamin ve $TNF-\alpha$ (tümör nekrozis faktör- α) gibi birkaç büyüme faktörü üreterek bu tümörlerin gelişimine ve büyümesine neden olabilirler (44,45). Bu mast hücrelerinin artışı nörofibromu olan NF1 hastalarında

görülen kaşıntıyı açıklamaktadır. Hücrelerin dalgalı şeklinde çekirdeği ve sivri uçları vardır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Nörofibromdaki mast hücreleri (46)

Kutanöz nörofibromdaki fibroblast benzeri hücrelerin periferik sinir sistemindeki faktör XIIIa ve HLA-DR-pozitif bağ dokusu hücrelerinden üretildiği düşünülmektedir (47).

Histopatolojik incelemesinde cafe au lait lekelerinde dopa pozitif melanosit sayısı artar. Melanositler içinde dev melanozomlar ve melanin pigment granülleri vardır ve bunların bir kısmı keratinositlere, langerhans hücrelerine ve dermal makrofajlara aktarılır. Normal bireylerle karşılaştırıldığında dev pigment granülleri hem cafe au lait lekelerinde hem de normal derinin epidermal hücrelerinde ve melanositlerinde bulunabilir (47). Ayrıca NF1'li hastaların cafe au lait lekelerinde melanosit sayısında artış saptanmıştır (48). Bazı yayınlarda ise melanosit sayısının normale yakın olup, melanozomların arttığı gösterilmiştir.

2.1.6. Klinik Özellikler

NF1 hastalığı çoklu sistem tutulumu nedeniyle çeşitli klinik bulgulara sahiptir ve bu bulguların bazıları diğerlerine göre daha sık görülmektedir (6). NF1'de deri bulguları erken yaşlarda ortaya çıktığı için tanısız olarak çok önemlidir (5). Bu nedenle 1988 yılında NIH (Ulusal Sağlık Enstitüsü) NF1 tanısı için aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin olmasını önermiştir (Tablo 2.1) (19).

Tablo 2.1. NF1'in tanı kriterleri (17)

• En az altı veya daha fazla cafe au lait makülü/yaması (en uzun çapı ergenlik öncesi bireylerde ≥ 5 mm ve ergenlik sonrası bireylerde ≥ 15 mm)
• Aksiller veya inguinal çillenme
• Optik gliom
• En az iki veya daha fazla Lisch nodülü (iris hamartomu)
• Herhangi bir tipte en az iki veya daha fazla nörofibrom veya bir pleksiform nörofibrom
• Farklı bir kemik lezyonu (sfenoid kanat displazi, psödoartrozla birlikte olsun olmaksızın uzun kemik korteksinde inceleme gibi)
• Bu bulguları gösteren 1.derece akrabanın olması (anne-baba, kardeş veya çocuk)

2.1.6.1 Deri Bulguları

Deri tutulumunun az olduğu bazı genodermatozların aksine NF1'de deri bulguları hastalığın tanısında önemlidir. Bu hastalıkta sık görülen deri bulguları arasında cafe au lait lekeleri, çiller ve nörofibromlar sayılabilir (12,49).

Cafe au lait lekeleri

Cafe au lait lekeleri, NF1'in yedi tanı kriterinden biridir. Açıktan koyu kahve rengine kadar değişen, homojen makül ve yamalardır (Şekil 2.3). Tüm vücutta rastgele dağılımda görülebilmeye karşın saçlı deri, avuç içi ve ayak tabanlarında gözlenmemektedir. Keskin sınırlı ve genelde oval, boyutları 0,5 ile 50 cm arası olabilmekle birlikte lezyonların çoğu 10 cm'den küçüktür (Şekil 2.4–2.5). Bazen daha koyu renkli, düzensiz sınırlı ve homojen olmayan pigmentasyon ile atipik karakterize formları görülebilir (Şekil 2.6). Özellikle atipik cafe au lait lekeleri aynı bölgede birden fazla olduğunda veya vücudun bir tarafında gruplandığında mozaik NF1'i yansıtır olabilir (51).

Bu lezyonların malignite potansiyeli yoktur ve güneşe maruz kaldıklarında koyulaşma eğilimi gösterirler ve yaş ilerledikçe solmaya başlarlar (52). Bu lekelerin boyutu ve sayısı ile NF1'in şiddeti arasında bağlantı yoktur, ancak NF1'in tanısında önemlidir (1).

Cafe au lait lekeleri genellikle doğumda mevcut olmakla birlikte bazen yaşamın ilk ayları ile 2 yaş arasında gelişirler ve hastalığın en erken klinik bulgulardan biridir (52).



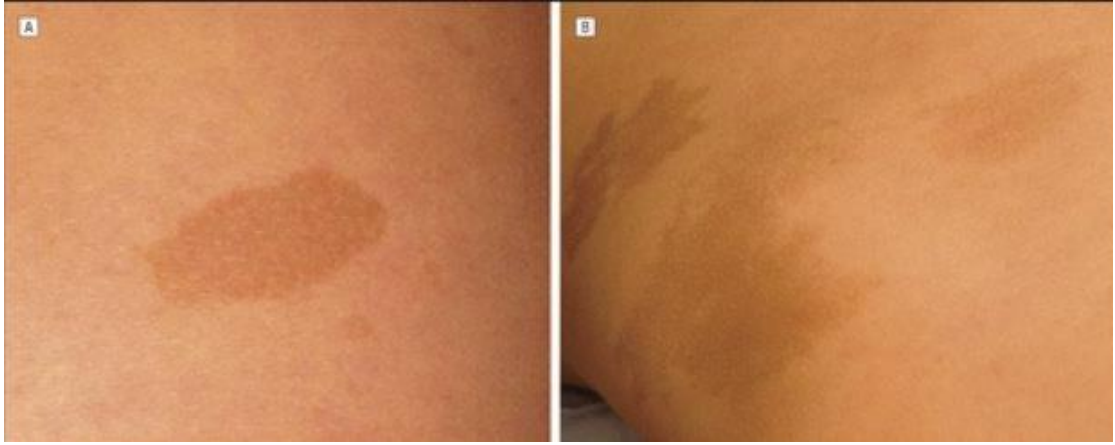
Şekil 2.3. Gövde ön yüzünde cafe au lait lekeleri olan bir NF1'li çocuk hasta (Hacettepe Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Arşivinden)



Şekil 2.4. Cafe au lait lekeleri (Hacettepe Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Arşivinden)



Şekil 2.5. Alt ekstremitelerde farklı çaplarda cafe au lait lekeleri (Hacettepe Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Arşivinden)



Şekil 2.6. Tipik (sol) ve atipik cafe au lait lekeleri (53)

Cafe au lait lekeleri, ailede NF1 tanısı olmayan çocuklarda hastalığın tek işareti olabilir. Bu yüzden hastalığın diğer bulguları yaş ilerledikçe gelişebileceği için hastanın dermatolojik incelenmesi oldukça önemlidir (54).

Cafe au lait lekeleri normal popülasyonun %10'unda, Silver Russell, Dwarfizm, MEN IIb, Legius sendromu ve McCune Albright sendromu gibi bazı genetik sendromlarda da bulunabilir ve bu yüzden tek başına spesifik değildir (54–56).

Diğer tanı kriteri olan çiller ile cafe au lait lekelerinin ayrımı genelde kolay olmasına rağmen bazen büyük çiller özellikle çocuklarda cafe au lait lekeleriyle karışabilir. Bu nedenle cafe au lait lekelerinin NF1'de tanı kriteri olarak kabul edilebilmesi için en uzun çapı ergenlik öncesi ≥ 5 mm ve ergenlik sonrası ≥ 15 mm olması gerekmektedir.

Cafe au lait lekeleri hastaların % 99'unda 5 yaşına kadar ortaya çıkmaktadır. Genellikle kalıcı olmalarına karşın bazı yaşlı hastalarında kaybolabilir veya çok fazla nörofibroma sahip bireylerde nörofibromlarla örtülmüş olabilir (54).

Çiller

Çiller tipik olarak, cafe au lait lekelerinin gelişmesinden sonra ortaya çıkar ve NF1 tanısı için temel kriterlerden biridir (50,57). İlk kez Crowe tarafından tanımlandığı için “Crowe” belirtisi olarak adlandırılır (55). Görünüm olarak güneşten kaynaklanan çillere benzer, ancak neredeyse tamamen güneş ışığına maruz kalmayan bölgelerde görülür. Çok sayıda 1-3 mm'lik maküllerdir ve boyutlar ile cafe au lait

lekelerinden ayrılırlar. En sık (%80) aksilla ve inguinal bölge gibi kıvrım yerlerinde ortaya çıkar (Şekil 2.8). Bazen boyunda, göğüslerin altında, dudakların çevresinde ve hatta yetişkinlerin gövdesinde de görülebilir (Şekil 2.7–2.8) (50,58). Bu lezyonlar genellikle 5-8 yaş arasında derinin kıvrım bölgelerinde başlar (52).

Bu lezyonların nedeni bilinmemektedir ancak kıvrım bölgelerindeki artmış olması sürtünmeye, sıcaklığa veya bu alanlara özgü nem artışına bağlı olabileceği düşünülmektedir (59,60).



Şekil 2.7. Aksilla bölgesinde çillenme (Hacettepe Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Arşivinden)



Şekil 2.8. Boyunda çillenme ve kutanöz nörofibromu olan NF1 tanılı hasta (Hacettepe Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Arşivinden)

Nörofibromlar

Nöfibromlar, NF1'in en belirgin bulgularından biridir. NF1 tanısı alan olgularda binlerce nörofibrom görülebilir, bu yüzden hastalığa nörofibromatozis ismi verilmektedir. Nörofibromlar periferik sinir kılıflarını çevreleyen benign Schwan hücrelerden köken alan tümörlerdir ve Schwan hücreleri, fibroblastlar, perinöral hücreler ve mast hücrelerinden oluşurlar (61). Nörofibromlar, sayısı, görüntü ve büyüklüğü nedeniyle NF1 hastalığının önemli bir morbidite kaynağıdır. Onyediyedi yaş altı NF1 hastaların %38'inde görülmektedir (62).

Standart bir sınıflandırma sisteminin olmamasına rağmen, nörofibromlar görünümüne ve yerleşim yerlerine göre 4 gruba ayrılırlar:

- 1) Kutanöz nörofibromlar (fokal veya diffüz)
- 2) Subkutan nörofibromlar
- 3) Pleksiform nörofibromlar (nodüler veya diffüz)
- 4) Spinal nörofibromlar

Kutanöz veya dermal nörofibromlar dermisteki işsi hücrelerin proliferasyonu sonucu gelişirler (54). Nörofibromları olan NF1 hastalarının %85'inde kutanöz nörofibromlar gelişir. Yumuşak, pembe-mor renkli, saplı ve kubbe şeklinde, bazen pedinküllü tümörlerdir ve en belirgin olarak gövde ve ekstremitelerde gözlenir (Şekil 2.9). Büyüklükleri birkaç mm'lik lezyondan dev nörofibromlara kadar değişebilir. Bazen yüzlerce olup tüm vücudu tutabilir. Kadınlarda meme areolasında sık gözlenir. Altındaki dermal defekt nedeniyle dışarıdan hafif bir basıyla içe doğru çökebilir (düğme belirtisi). Genellikle görünüm dışında semptom vermezler, ama bazen mast hücre aktivasyonu ve ardından histamin degranülasyonu sonucu kaşıntı ortaya çıkabilir (63). Ferner ve arkadaşları, bu hastalarda antihistaminlerin genellikle kaşıntıyı azaltmadığını belirtirken (27), ÇTF (Çocuk Tümörü Vakfı) lokalize kaşıntının antihistaminlerle tedavi edilebileceğini öne sürmektedirler (64).

Kutanöz nörofibromlar en erken 4-5 yaşlarında ortaya çıkar, ama genellikle ergenlik döneminde belirginleşir. Hamilelik süresince sayı ve boyutları artabilir (54). Kutanöz nörofibromlar psikolojik sıkıntılara neden olabilir, ancak subkutan ve pleksiform nörofibromlardan farklı olarak malignite potansiyeli taşımazlar (54).

Subkutan nörofibromlar dermisin derin kısmında oluşurlar, daha az belirgin sınırları vardır ve kutanöz nörofibromlara göre biraz daha serttirler (Şekil 2.10) (54).

NF1 hastalarının %20'sinde en az bir adet subkutan nörofibrom bulunur (65) ve bunların %25'inde tümöre bağlı lokal komplikasyonlar izlenir. Boyun ve inguinal bölgedeki subkutan nörofibromlar lenfadenopatiyle karışabilir (66). Bazen ağrıya, nörolojik belirtilere ve deformiteye neden olabilirler (54). En az iki subkutan nörofibromun olması internal nörofibromlar ile yakın ilişkili olup bu hastalarda MPNST gelişme ihtimali daha yüksektir (67). Meme de yerleşen subkutan nörofibromlar, meme kanser ile karışabilir (54). Genel popülasyonda 50 yaşından genç kadınlarda meme kanser riski %2'dir, bu oran NF1 tanılı kadın hastalarda %8'dir (68).



Şekil 2.9. Kutanöz nörofibromlar ve cafe au lait lekeli (Hacettepe Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Arşivinden)



Şekil 2.10. Kutanöz ve subkutan nörofibromlar (Hacettepe Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Arşivinden)

Pleksiform nörofibrom (PNF)

Birden fazla sinir fasikülünden kaynaklanır ve sinirin uzunluğu boyunca büyüyebildikleri için kutanöz nörofibromlardan farklıdır (52,69). Sert nodül, subkutan şişlik veya diffüz olarak ortaya çıkar ve alttaki dokuları infiltre ederek deri, fasya, kas ve hatta iç organlara yayılabilir (70). Nodüler ve diffüz pleksiform nörofibromlar vücudun herhangi bir yerinde görülebilirler, ancak birçoğu daha derin olduklarından fizik muayene sırasında fark edilemezler (71). PNF'lar yumuşak doku ve kemikte hipertrofiye yol açarak baş, boyun ve ekstremitelerde asimetriye neden olabilirler. Sinirler üzerine bası yaparak nörolojik bulgular oluşturabilirler.

PNF'lar diğer nörofibromlardan farklı olarak doğumdan itibaren vardır ve 4-5 yaşlarında fiziksel olarak görülebilir. NF1 tanılı yetişkinlerin %30'unda görülür, ancak BT veya MR incelemesinde internal pleksiform nörofibromlar ile bu oran %40'a kadar çıkabilir (72). Bu tümörlerin çoğu asemptomatiktir (71). PNF üzerinde hiperpigmentasyon ve hipertrikoz gelişebilir ve bu bazen konjenital melanositik nevuslarla karışabilir (Şekil 2.11) (73). Geniş pleksiform nörofibromlar nörolojik belirtilere ve şekil bozukluğuna neden olabilirler. Eksizyonları güçtür, ciddi kanamalar ve yara iyileşmesinde gecikmeye neden olabilirler (27).

Nörofibromları olan hastalarda bağ dokusu malignitesi gelişme riski 100 kat daha fazladır (74), bu yumuşak doku nörofibrosarkomalarının çoğu malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPNST)'dir. Bu tümör, subkutan NF veya PNF'dan kaynaklanır, ancak nörofibrom olmadan da gelişebilir (75,76). NF1 hastalarında PNF'lardan MPNST gelişme riski %10 olarak tahmin edilmektedir (2). En çok 20 ile 30 yaşlar arasında ortaya çıkar (77). PNF'larda hızlı büyüme veya dirençli ağrı olması malign değişimin habercisi olabilir. MR görüntülemesi, tümörün alanını ve boyutunu gösterebilir (78), ancak FDG-PET (2-floro-2-deoksi-D-glükoz pozitron emisyon bilgisayarlı tomografi) görüntüleme ile hedefli biyopsi en duyarlı ve spesifik tanı yöntemidir (79). Tümör derecesi ve histopatolojisi prognoz ile korelasyon göstermekle birlikte, MPNST'lerin FDG-PET ölçümleri prognoz ile daha iyi korelasyon göstermektedir (79). MPNST sıklıkla tedaviye dirençlidir ve metastaz yapar ve genel olarak kötü bir prognoza sahiptir (80). MPNST'ler NF1 hastalarında önemli bir mortalite nedeni olup geniş cerrahi sınırlardaki radikal eksizyona ve

ardından kemoradyoterapiye rağmen 5 yıllık sağ kalım oranları sıklıkla akciğer ve kemik metastazlarının yanı sıra lokal rekürrens nedeniyle düşüktür (52).

Bazı NF1 hastaları daha fazla MPNST riski taşırlar. Tüm NF1 geninde delesyonu olan hastalarda MPNST gelişme riskinin %16-25 arasında olduğu düşünülmektedir (81). MPNST gelişiminde diğer risk faktörler ise:

- 1) Nörofibromatöz nöropati (78,81)
- 2) Terapötik radyasyon maruziyeti (77)
- 3) Derin yerleşimli pleksiform nörofibromlar (76)
- 4) Kendisinde veya ailesinde MPNST oluşma hikayesinin olması (82)
- 5) Brakiyal ve lumbosakral pleksuslar daki nörofibromlar (76).



Şekil 2.11. Üzerinde hipertrikozu olan PNF'lar (Hacettepe Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Arşivinden)

NF1 hastalığında diğer deri bulgularından nevus anemikus, juvenil ksnatogranülom, glomus tümörü, hipopigmente makül, melanom ve hemanjiyomlar görülebilmektedir (13)(50).

Nevus anemikus

Nevus anemikus konjenital, soluk nevüslerdir. Bu lezyonların solukluğu, yüzeysel dermisteki kan damarlarının katekolaminlere duyarlılığının artması sonucu oluşan kalıcı vazokonstriksiyondan kaynaklanmaktadır (83,84). Genellikle asemptomatiktir. Kenarları düzensizdir ve nevus depigmentozus veya vitiligo'dan farklı olarak diyaskopi ile kaybolur. Isı veya bir buz küpü uygulaması ile lezyonun çevresindeki hiperemi sonucu sınırları belirginleşir. En sık gövdede bulunur (Şekil 2.20), bazen boyun ve ekstremitte proksimalinde de görülebilir (Şekil 2.12). NF1'in tanı kriterlerinin özellikle 2 yaşın altındaki hastalarda daha az belirgin olması nedeniyle son zamanlarda, şüpheli NF1 hastalarında nevus anemikusun tanı için önemli bir deri bulgusu olduğu öne sürülmektedir (50). İki prospektif çalışmada NF1 hastalarında nevus anemikus sıklığı %50 olarak tespit edilmiştir (85,86). Diğer bir çalışma sonucu ise NF1'li hastaların %25'inde nevus anemikus tanımlanmıştır; ancak NF1'deki nevus anemikus bulgusunun rastlantısal olup olmadığı belli değildir (50).



Şekil 2.12. Gövde üst kısmında nevus anemikus (Hacettepe Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Arşivinden)

Jüvenil ksantogranülo (JXG)

NF1 tanılı hastalarda JXG da görölmektedir. JXG iyi sınırlı, turuncu papülonodüllerdir. Çapları 1 ile 20 mm arasında değişir. Tek veya birden fazla olabilir ve genellikle baş ve boyun bölgesinde görölür; ancak herhangi bir vücut bölgesinde de ortaya çıkabilir (Şekil 2.13) (87). En çok bebekler ve küçük çocuklarda görölmektedir. NF1 tanılı hastalarda insidansı %0,7-37,5 olarak bildirilmiştir (88).

Ferrari ve arkadaşları NF1'in erken tanısında JXG ve nevus anemikusun tanıya yardımcı olabileceğini öne sürmüşlerdir (88). ortalama %18'inde hayatın ilk 3 yılında bir veya daha fazla JXG gelişebilir. JXG'un NF1 ve JMML (jüvenil miyelomonositik lösemi) ile olan ilişkisinin bilinmesi önemlidir, ancak etiyopatogenezi kesin olarak bilinmemektedir. JXG'u olan NF1 hastalarında, JXG'u olmayan NF1 hastalara göre JMML gelişme riski 20-30 kat daha fazladır (89). Bu nedenle, JXG ve NF1'li hastalar JMML'nin gelişimi açısından değerlendirilmelidirler. JMML gelişen çocuklarda lenfadenopati, anemi, trombositopeni, lökositoz ve hepatosplenomegali görülebilir.



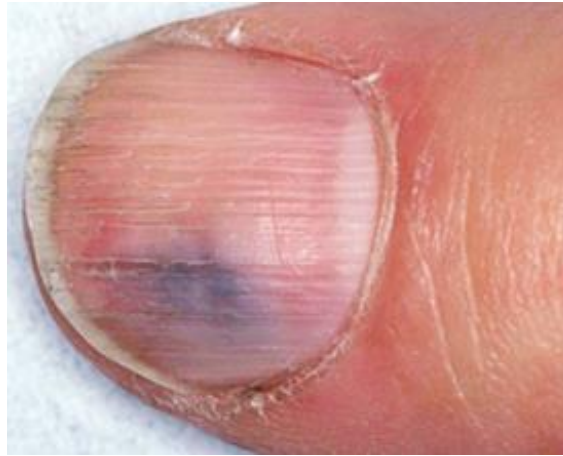
Şekil 2.13. Jüvenil ksantogranülo (90)

Glomus tümörleri

Son zamanlarda NF1 hastalarında glomus tümörlerinin görüldüğü rapor edilmiştir, ancak bu hastalıktaki sıklığı ve ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. NF1 geninde biallelik inaktivasyonu sonucu oluşması düşünülmektedir (91).

Glomus tümörü glomus cisimciğinin bir tümörüdür. Glomus cisimleri vücut sıcaklığını kontrol eden küçük dermal arteriyovenöz anastomozlardır. Özellikle subungual yerleşim gösteren, soliter, pembe-mor renkli, papül veya nodüllerdir (Şekil 2.14). Bir mm'den 20 mm'e kadar değişen büyüklükte olabilir. Tümörler lokal hassasiyet, ödem ve soğukta ağrıya neden olabilirler (91,92). Ağrı spontan olabileceği gibi, özellikle soğuğa maruz kalınca ortaya çıkan paroksizmal ataklar şeklinde de görülebilir. Çoğunlukla el ve ayak parmak tırnak yatağının altında bulunur. MR görüntülemesi lezyonların gösterilmesinde yardımcı olabilir. Her yaşta görülebileceği gibi 20-40 yaş arasında daha siktir. Subungual glomus tümörleri kadınlarda daha sık görülür.

Glomus tümörü benign seyirli olmakla birlikte, birkaç olgu şeklinde malign transformasyon ve metastaz gösterilmiştir (93).



Şekil 2.14. Glomus tümörü (94)

Diğer deri bulguları

Diğer deri bulgularından, hemanjiyomlar da NF1'de gözlenebilmektedir. Multipl pigmente nevuslar ve kutis laksa da bildirilmiştir. Bir erkek NF1'li vakada epidermodisplazya verrüsiformis rapor edilmiştir (7). Oral lezyonlar, olguların

%5'inde gözlenip damak, bukkal mukoza, dil ve dudaklarda papillomatoz tümörler veya makroglossi şeklinde gözlenebilir (95).

Nörokutanöz hastalıklarda hem hiperpigmente hem de hipopigmente lezyonlar bulunabilir (Şekil 2.15). NF1 hastalarının yaklaşık %100'ünde cafe au lait lekesi bulunurken, hipopigmente lekelerin prevalansı belirlenmemiştir. Ancak gözlemsel bir vaka kontrol çalışmasında NF1 hastalarının %13,9'unda hipopigmente lezyon görülürken kontrol grubunda bu oran %4,38 olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, NF1 hastalarında hipopigmente lezyonların patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir (96).



Şekil 2.15. NF1 hastalarında hipopigmente lezyonlar (Hacettepe Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Arşivinden)

Bazı NF1 hastalarında deri (97,98) ve deri dışı (99) melanom rapor edilmiştir. Ancak melanom ile NF1'in ilişkisi tartışmalıdır ve gerçek insidansı bilinmemektedir (insidansı %0,1-%5,4 arasında değişir) (59). NF1 hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada 11 deri melanomu vakası tespit edilmiş ve kontrol grubuna göre bu hastaların ağırlıklı olarak kadın, daha genç ve lezyonlarında Breslow kalınlığının daha fazla olduğu bulunmuştur (98).

NF1'de görülen diğer bir deri belirtisi ise yaygın kaşıntıdır. Bu kaşıntının patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, nörofibromalarda bulunan mast

hücrelerinin artışı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu mast hücreleri bu tümörlerde hızlı artış gösterir ve histamin salgılayarak kaşıntıya neden olabilir (100). Lokalize kaşıntı, altta yatan omurilik veya merkezi sinir sistemi tümörünün varlığının göstergesi olabilir (101).

2.1.6.2 Deri Dışı Bulgular

Nörofibromatozis tip 1 her organı tutabilmektedir. Bu bulgulardan bazıları Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

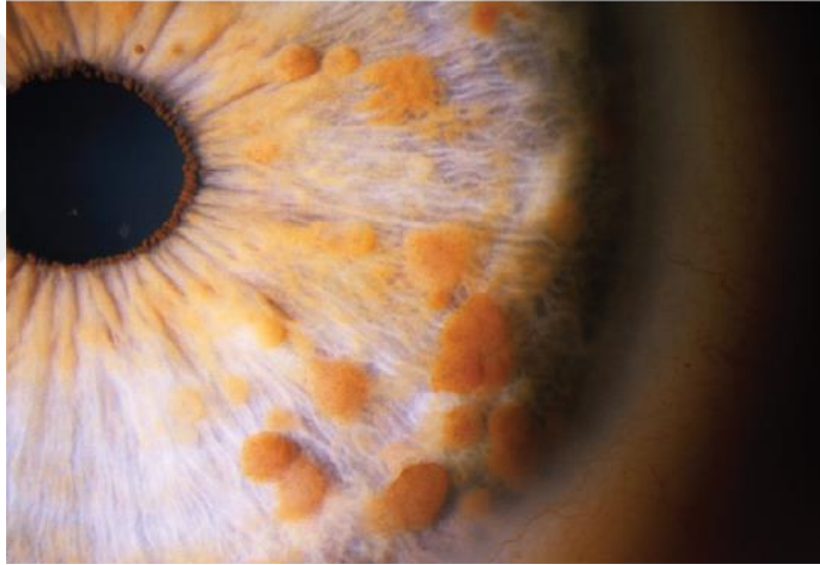
Tablo 2.2. NF1’de deri dışı bulgular (50)

■ Oftalmolojik
○ Lisch Nodülleri
○ Optik glioma
■ Nörolojik
○ Baş ağrısı
○ Öğrenme güçlükleri / ADHD
○ Astrositom
○ Nöbetler
■ İskelet sistemi
○ Uzun kemik veya sfenoid kanat displazisi
○ Makrosefali
○ Kısa boy
○ Pektus ekskavatum
○ Psödoartroz (özellikle tibia)
■ Kardiyovasküler
○ Hipertansiyon
○ Vasküler displazi
■ Endokrin
○ Erken ergenlik
○ Feokromositoma
■ Gastrointestinal
○ Kabızlık
○ Gastrointestinal stromal tümörler (GİST)

Göz bulguları

NF1 hastalarında pigmente iris hamartomları (Lisch nodülleri) 6 yaşın altındaki hastaların %10'unda görülürken, 20 yaş üzerindeki NF1 hastalarının %90'ında bulunur (4,102). Bu lezyonlar 1-2 mm çapında, kubbe şeklinde, sarı-kahve renkli papüllerdir ve en iyi slit lamp muayenesinde görülürler (Şekil 2.16) (103). Lisch nodülleri irisin alt yarısında yoğunlaşmaktadır ve NF1 tanısı için oldukça önemli bir bulgudur. Genellikle semptom vermezler ve komplikasyon oluşturmazlar. Lisch nodülü sayısıyla hastalığın şiddeti arasında bir ilişki yoktur.

Ayrıca NF1 hastalarında nadiren konjenital ve kalıtsal glokom, koroid anomalileri ve etiyojisi bilinmeyen bilateral konjenital ptozis bildirilmiştir (27).



Şekil 2.16. İris’de çok sayıda Lisch nodülleri (104)

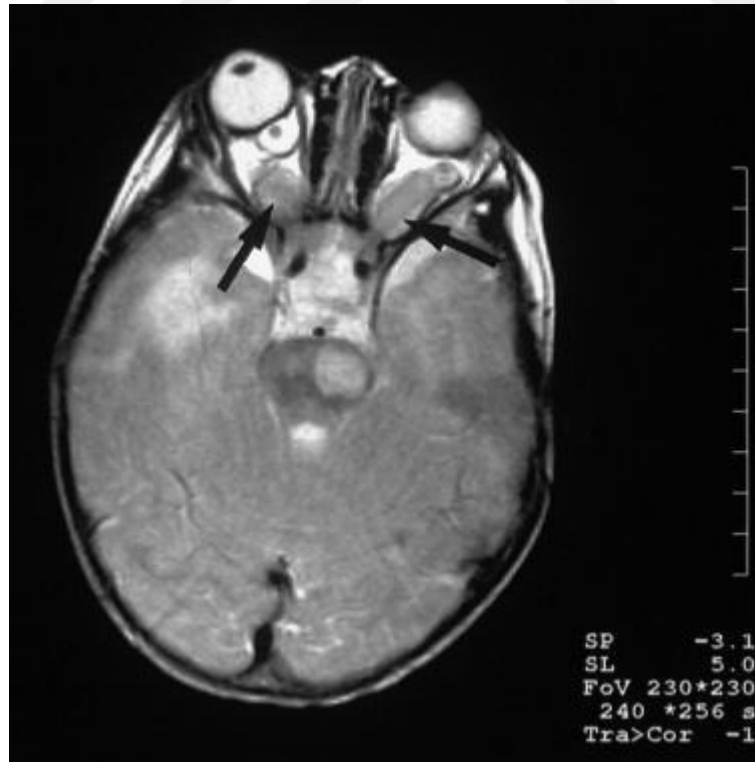
Nörolojik bulgular

NF1 hastalarında hem periferik hem de merkezi sinir sistemi tutulur ve buna bağlı komplikasyonlar önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilir. NF1’de bildirilmiş nörolojik komplikasyonlar Tablo 2.3’de yer almaktadır (54).

Tablo 2.3. NF1’de bazı nörolojik bulgular (54)

• MR’da izlenen tanımlanamayan parlak objeler (TPO) (%50-75)
• Öğrenme güçlüğü (%30-50)
• Optik gliom (%10-15)
• MPNST (%3-15)
• Epileptik nöbetler (%5)
• Zeka geriliği (< %5)

Gliomlar, genellikle optik yolak, serebellum ve beyin sapı gibi merkezi sinir sisteminin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir (27,105). Bunların içinde en çok yerleştiği yer optik yolaktır (Şekil 2.17). Optik gliomlar NF1 hastalarında en sık görülen intrakraniyel malignitedir ve çoğu düşük dereceli pilositik astrositomlardır (106). Optik gliom genellikle 6 yaşından önce ortaya çıkar ve NF1 hastalarının %10-15’inde bulunur (107). Hastaların %5’inde basınca bağlı görme bozukluğu, optik sinir atrofisi, erken puberte ve propitozise yol açabilir (54,105).

**Şekil 2.17.** MR görüntüleme optik gliomlar (54)

Erken puberte NF1 hastalarının %3'ünde bulunur (108). Küçük çocuklarda görme kaybının olup olmadığının tespiti güç olduğundan çocuklarda en az 7 yaşına kadar düzenli olarak deneyimli bir oftalmolog tarafından 6 aylık aralıklarla görme keskinliği, renkli görme, görsel alanlar ve fundoskopi muayenesi yapılmalıdır (27,105). Nörolojik olarak asemptomatik hastalarda genellikle MR görüntülemesi önerilmemektedir. Ayrıca tespit edilen asemptomatik lezyonların nörolog ve oftalmologlar tarafından takibi önerilmektedir (61).

Optik yolak dışındaki gliomlar, NF1'li hastaların %3-5'inde görülür ve en sık beyin sapı, diensefalon ve serebellumda yerleşirler (27,109). Bu tümörlerde genellikle optik gliomlar gibi düşük dereceli pilositik astrositomlardır, ancak bazen yüksek dereceli astrositomlar şeklinde de ortaya çıkabilirler. Bu nedenle NF1 hastalarında agresif nonoptik glial tümörlerin ve tümör benzeri kitlelerin takibi için MR görüntülemesi önerilmektedir (27,109). Genel popülasyonda görülen beyin sapı gliomlarıyla karşılaştırıldığında, NF1 hastalarındaki lezyonlar sıklıkla daha yavaş seyir gösterir ve kendiliğinden gerileyebilirler (61).

MPNST yüksek dereceli bir yumuşak doku tümörüdür. Bu tümör, subkutan nörofibrom veya PNF'dan kaynaklanır, ancak nörofibrom olmadan da gelişebilir (75,76). Beş yıllık sağkalım oranı %40-50'dir.

NF1 hastalarının %50-75'inde yapılan beyin MR'ının T2 sekansında hiperintens bölgeler görülebilir, bu bölgeler tanımlanamayan parlak objeler (TPO) olarak adlandırılmaktadır (110) (Şekil 2.18). Bu yapıların nöropsikiyatrik semptomlara etkisi henüz bilinmemektedir. Geçmişte, TPO'lar ile bilişsel bozukluklar arasında ilişki olduğu düşünülmekteydi; ancak son çalışmalar bu görüşü desteklememektedir (111,112).

Hafif mental retardasyon NF1 hastalarının %30-50'sinde saptanabilmektedir, ancak genellikle şiddetli değildir (107).

Spinal sinir kökü nörofibromlar asemptomatik olabilir veya omurilik üzerinde basınç oluşturabilirler (27). Bu hastalar hafif distal duyu ve motor semptomları ile başvururlar (78). NF1 nörofibromatik nöropati, progresif olmamasına rağmen etkilenen bireyler malign periferik sinir kılıfı tümör gelişme riski altında olduklarından düzenli takipleri gerekmektedir (78).

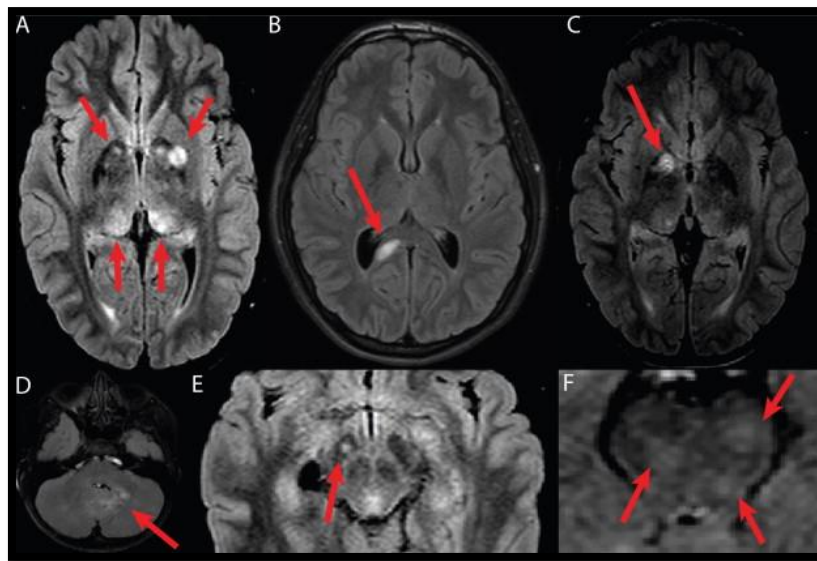
Subependimal glial hücre proliferasyonuna bağlı Chiari 1 malformasyonu NF1 hastalarının %1,5'inde görülebilir.

Sfenoid kanat displazisi, görme bozukluğu yapmadan ekzoftalmusa neden olabilir; bu deformite temporal lobun orbitaya prolabe olmasına neden olabilir (27).

Epilepsi, çocuk ve yetişkin NF1 hastaların yaklaşık %5'inde görülür (27). Bu nöbetler anormal EEG (elektroensefalografi) bulgularına yol açabilir ancak spesifik kortikal lezyon saptanamayabilir (113). Bu nöbetlerin beyin travması, enfeksiyon yanı sıra temporal skleroz ve NF1 ile ilişkili gliomlar gibi çeşitli nedenleri vardır. Tüm nöbet türleri oluşabilir, ancak kompleks parsiyel nöbetler daha sık görülmektedir ve genellikle karbamazepin veya lamotrijene cevap verirler.

Bilişsel bozukluk en sık rastlanan nörolojik bulgudur ve dikkat eksikliği / hiperaktivite bozukluğu (ADHD), otizm, davranış anormallikleri, psikososyal sorunlar, düşük IQ ve öğrenme güçlüğü ile karakterizedir (27,114). Hastaların yaklaşık %5'inde ise IQ 70'in altındadır ve öğrenme sorunları çocukların en az %60'ında ortaya çıkmaktadır, bu hastalar arasında mental retardasyon sıklığı artmaktadır (115).

NF1'de primer ilerleyici multipl skleroz sıklığı artar (116). NF1 hastalarında vaskülopatiye bağlı serebrovasküler hastalıklar görülebilir. Ayrıca Moya moya sendromu, serebral anevrizma, internal karotis ve serebral arter stenozu / oklüzyonu rapor edilmiştir. Bu vaskülopatiler radyoterapi ile daha da kötüleştirilebilir (27,117).



Şekil 2.18. MR görüntülemeye TPO lezyonları (108)

İskelet sistemi bulguları

NF1 hastalarında en sık görülen iskelet anomalileri skolyoz ve makrosefalidir (118,119). NF1'li çocukların yaklaşık %10'unda idiyopatik veya distrofik skolyoz gelişir ve ağırlıklı olarak alt servikal ve üst torasik omurlar etkilenir (Şekil 2.19), bu yüzden NF1 tanılı çocukların yıllık spinal muayenesi yapılmalıdır (120).

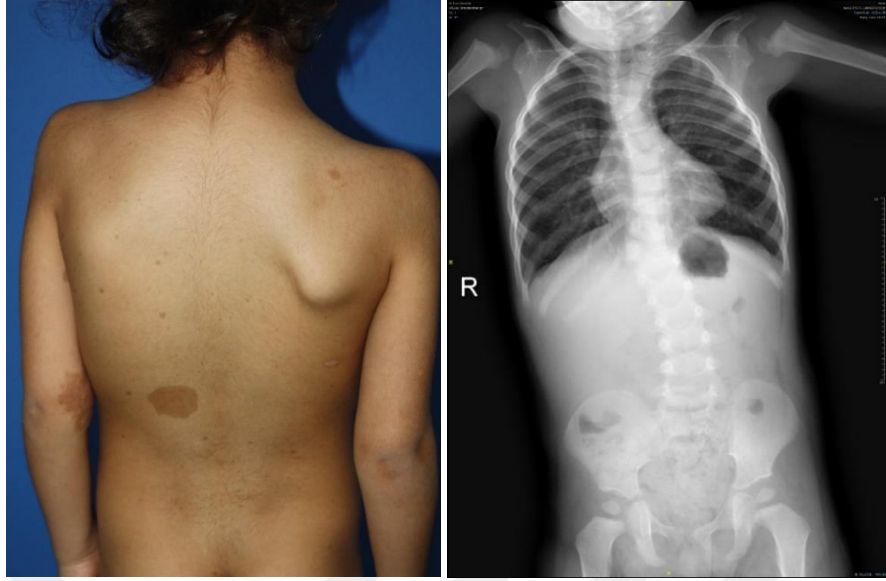
NF1 hastalarının yaklaşık %30'unda, boy kısalığı görülmektedir ve ekstremiteler ile aksiyel iskeleti simetrik olarak etkilemektedir (27).

NF1 hastalarının düşük kemik mineral yoğunluklarına ve düşük vitamin D düzeyine sahip oldukları bildirilmiştir (52). Çalışmalarda, NF1 hastalarında kemiklerde kırılma riskinin çocuklarda üç kat, yetişkinlerde ise beş kat arttığı gösterilmiştir (121,122).

NF1'de görülen diğer bir iskelet anomalisi ise uzun kemiklerde görülen psödoartrozdur (Şekil 2.20). Konjenital bir bozukluktur ve özellikle tibiada eğilmeye neden olabilir. Kemik korteksinde incelme ile başlar ve yaşamın ilk yılında patolojik kırıklara neden olabilmektedir. Tekrarlayan kırıkların kötü iyileşmesi sonucu psödoartroz gelişmektedir (7,54). Sık olmamasına rağmen tanısız bir klinik bulgudur.

NF1'in diğer iskelet deformitelerinden biri de sfenoid kanat displazisidir, genellikle konjenital ve ünilateraldir (7). Sfenoid kanat displazisi, asemptomatik bireylerde dikkatli fizik muayene ve radyografik incelemelerle saptanabilir (103).

NF1 hastalarında, genel popülasyona göre rabdomiyosarkom gelişme riski yaklaşık 20 kat artmıştır (52). Bu rabdomiyosarkomlar vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilmekle birlikte, bazı çalışmalarda mesane ve prostatta daha sık görüldüğü bildirilmiştir (123).



Şekil 2.19. NF1 hastalarında görülen skolyoz (Hacettepe Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Arşivinden)



Şekil 2.20. Sağ tibiada psödortroz, sol tibiada patolojik kırık (Hacettepe Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Arşivinden)

Kardiyovasküler sistem bulguları

Nörofibromin vasküler endotel ve düz kasta bulunur. Bu yüzden NF1 gen mutasyonu sonucu nörofibromin kaybı, vaskülopatiye neden olabilir (124). NF1'in kardiyovasküler bulguları konjenital kalp hastalığı, vaskülopati ve hipertansiyonu içermektedir. Ayrıca NF1 hastalarında koroner kalp hastalığı genel popülasyona kıyasla daha sık görülmektedir. NF1'de vaskülopati genellikle arteriyel sistemi etkiler ve stenoz, anevrizma ve arteriovenöz malformasyon şeklinde ortaya çıkabilir. Renal arter stenozu NF1 hastalarının en az %1'inde görülmektedir ve bu hastalarda vaskülopatinin en sık görülen şeklidir. Hipertansiyonu olan NF1 hastaları için renal arteryografi endikedir. Bu malformasyonlar NF1 hastalarında önemli mortalite nedenidir (124).

Hipertansiyon, NF1 hastalarında mortalitenin önemli nedenlerinden biridir (27,124). Genellikle esansiyel hipertansiyon olarak ortaya çıkar, bazen özellikle çocuklarda renovasküler stenoz (125), feokromasitoma (126) veya aort koarktasyonuna (61) bağlı oluşabilir.

Serebrovasküler hastalık, özellikle genç NF1 hastalarında stenoz veya oklüzyona bağlı oluşur ve klinik olarak güçsüzlük, istemsiz hareketler, baş ağrısı veya iskemiye sekonder nöbetlere neden olabilir. Ani başlangıçlı nörolojik defisiti olan hastaların serebrovasküler hastalık açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (127). Histopatolojik olarak vasküler lezyonlarda, ateroskleroz olmaksızın fibromusküler displazi ile birlikte schwann hücrelerinin proliferasyonu görülmektedir (127).

NF1 hastalarında feokromositoma %0,1-%5,7 sıklığında görülür. Çoğu (%90) benignidir ve genellikle yetişkin yaşlarda görülür (128). Bununla birlikte, malignite riski nedeniyle hipertansiyon, özellikle paroksizmal hipertansiyon veya baş ağrısı, terleme, çarpıntı veya anksiyete gibi katekolamin artışına bağlı semptomları olan herhangi bir hastada, 24 saatlik idrarda katekolamin metabolitleri ölçülmelidir (27). Biyokimyasal olarak feokromasitoma tesbit edilir ise tümörün lokalizasyonu için MR görüntülemesi gerekir (124).

Solunum sistemi bulguları

Şiddetli skolyoz veya pleksiform nörofibromlar göğüse bası yaparak restriktif akciğer hastalığına neden olabilir.

NF1 hastalarında görülen malign periferik sinir kılıfı tümörlerinin metastaz yaptığı en önemli organlardan biri akciğerdir (76).

Gastrointestinal sistemi bulguları

Gastrointestinal sistem (GİS), vücudun diğer bölgeleri gibi nörofibromlar ve malign periferik sinir kılıfı tümörleri tarafından tutulabilir, bununla birlikte, nörofibromatoz ile ilişkili çeşitli Gİ maligniteler de görülebilmektedir.

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), NF1 hastalarında nadir değildir ve hastaların %25'inde bildirilmiştir (129). GİST esas olarak ince bağırsakta bulunur. Vakaların çoğunda, GİS tümörleri asemptomatik ve küçük olup, benign bir seyir izlerler (130). Gastrointestinal kanama ve anemiye neden olabilirler, bu nedenle bazı tümörlerin çıkarılması gerekebilir. GİS tümörlerinde de FDG–PET’de tutulum görülebmesinden dolayı malign periferik sinir kılıfı tümörleri ile karıştırılabilir.

NF1 hastalarında GİS’inde endokrin tümörleri de görülebilir ve bunlar genellikle periampüler yerleşimlidirler. Bildirilen en yaygın endokrin tümör ise somatostatinomadır; bununla birlikte gastrinoma, insülinoma, karsinoidler ve paragangliomalar da bildirilmiştir (129).

2.1.7. NF1 ile ilgili Tümörler

Nörofibromatozis tip 1, benign ve malign tümörlerin gelişimine eğilimli bir genodermatozdur (52). Genellikle NF1 ile ilişkili tümörler arasında optik gliom, glioblastoma, malign periferik sinir kılıfı tümörü, gastrointestinal stromal tümörü, meme kanseri, lösemi, feokromositoma, duodenal karsinoid tümör ve rabdomyosarkom sayılabilir (123,131,132) (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. NF1 hastalarında görülen farklı tümörler ve risk oranları (82)

Tümör	Risk oranı
• Optik gliom	%15-20
• MPNST	%8-13
• GİST	%4-25
• Meme kanseri	%5
• Lösemi	%5
• Feokromositoma	%0,1–5,7
• Duodenal karsinoid tümör	%1
• Rabdomyosarkom	%1,4-6

2.1.8. Tanı

NF1 tanısı klinik kriterlere göre konulmaktadır. Mevcut genetik testleriyle hastaların %95'inde NF1 mutasyonu tesbit edilebilir, ancak genellikle mutasyon türüne göre fenotip tahmin edilememektedir (27,31).

Moleküler genetik testler, tanıyı desteklemekle birlikte, testin pozitifliği hastalığın şiddetini ve prognozunu göstermediğinden rutin olarak önerilmemektedir. Ancak altı adetten az cafe au lait lekesi bulunan, NF1'i düşündürecek ek bulgusu ve aile hikayesi olmayan şüpheli bireylerde kullanılabilir (50).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Cafe au lait lekeleri, ailesel cafe au lait lekeleri olanların yanısıra NF2, Legius sendromu, Watson sendromu, schwannomatozis, Noonan sendromu, çoklu lentijnöz (LEOPARD) sendromu, McCune-Albright sendromu, multipl endokrin neoplazi tip 2B, PTEN gen mutasyon spektrumu (Bannayan-Riley-Ruvalcaba, Cowden sendromları), Jüvenil hiyalin fibromatozis, konjenital jeneralize fibromatozis, çoklu lipomatozis, Klippel-Trenanunay-Weber sendromu, Proteus sendromlarında da görülebildiğinden ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır.

FCALS (ailesel cafe au lait lekeleri), otozomal dominant geçişli bir bozukluktur. Bu bireylerde cafe au lait lekeleri dışında NF1'in başka belirtileri gözlenmez. FCALS'ın NF1 ile bağlantılı olup olmadığı tartışmalıdır (133,134).

NF2 hastalığı, cafe au lait lekeleri ve nörofibroma benzer lezyonları nedeniyle genellikle NF1 ile karıştırılır, ancak NF2 çok daha az sıklıkta görülmektedir (135). Ayrıca Lisch nodüllerinin bulunmaması yanı sıra farklı bir tümör spektrumu ve oküler özellikleriyle NF1'den ayırt edilebilir. NF2'ye bağlı tümörler arasında vestibüler schwannomalar, spinal ve MSS meninjiomları bulunur. NF2 ile ilişkili göz bulguları ise juvenil posterior subkapsüler lentiküler opasiteler, retinal membranlar ve retinal hamartomlardır. Malignite ve mortalite riski NF1'den daha fazladır. Öğrenme güçlüğü insidansı NF1'den çok daha düşüktür (136).

Son zamanlarda bildirilen SPRED1 gen mutasyonuna bağlı oluşan Legius sendromunda, hafif kognitif problemler ve makrosefali ile birlikte cafe au lait lekeleri ve aksiller çillenmeler görüldüğü bildirilmektedir (31). NF1 ile Legius sendromu arasında klinik örtüşme olmasına rağmen, Legius sendromu daha hafif bir fenotipe sahiptir ve genetik olarak ayırt edilebilir.

NF1'in bir alt tipi olan ve ayrııcı tanıda düşünülen diğer bir hastalık ise Watson sendromudur. Bu sendrom cafe au lait lekeleri, aksiller-inguinal çillenme, pitozis, düşük palpebral fissürler, düşük kulaklar, pulmoner stenoz, konvülziyon, mental retardasyon ve boy kısalığı ile karakterizedir. Cafe au lait lekeleri ve çillenme ile NF1'e ve yüz morfolojisi açısından Noonan sendromuna benzediği için 'NF-Noonan sendromu' da denilmektedir (136).

Ayrııcı tanıda düşünülmesi gereken bir diğer hastalık, çoklu lentijin veya LEOPARD sendromudur. Bu sendromda Noonan sendromunun yüz özelliği yanı sıra NF1'e benzer hiperpigmente lekeler, lentijinler, oküler hipertelorizm, pulmoner stenoz, anormal genital gelişimi ve sensorinöral sağırılık görülmektedir (136).

NF1 aynı zamanda lokalize doku büyümesine ve farklı pigment lezyonlara neden olan sendromlar ile karıştırılabilir (27). Örneğin, sinir kılıfı tümörleri dışında herhangi bir nörokutanöz problemi olmayan bir hastada çoklu lipomlu hastalığı düşünülmelidir. Bu hastalık otozomal dominant geçişli olup 20-30 yaşlarında görülmektedir. Bu lipomlar bazen ağırlı olup en çok gövde, üst ekstremitelerde

ve alt ekstremité proksimalinde yerleşirler ve nörofibromalar ile karışabilirler (54). Tanı için eksizyon ve histopatoloji incelenmesi gerekmektedir.

Ayrıca NF1 gen mutasyonuna bağılı nadir kalıtsal bir durum olan spinal nörofibromatozis, simetrik çoklu spinal sinir kökü nörofibromları ve cafe au lait lekeleri ile karakterizedir, ancak NF1 hastalığının diğér özellikleri bulunmamaktadır (54).

2.1.10. Prognoz

Hastalığın prognozu hastalar arasında farklı olup çoğı hastada major bir komplikasyon gelişmemektedir. Karakteristik olarak cafe au lait lekeleri doğumda veya erken çocukluk döneminde gözlenir. Kütanoz nörofibromlar ise çocukluk çağında ortaya çıkıp puberte döneminde sayıları hızlıca artar. Bununla birlikte nörofibromlar doğumda ortaya çıkıp progresif olarak daha yaygın hale de gelebilirler. Puberte öncesi, erken başlangıç ve hızlı progresyon genellikle kötü prognozu gösterir (54).

Üriner ve gastrointestinal sistem veya santral sinir sistem tutulumu kötü prognoz göstergesidir (53,101).

Hastalık gebelikte kötü seyirli olabilir; hipertansiyon, hızlı progresyon, yeni lezyonların ortaya çıkması veya lezyonlarda genişleme ve malignite riskinde artış gözlenebilir (53,101).

Ortalama yaşam süresi malignite gelişebilmesi nedeniyle 54 yıldır (52). NF1 ile ilişkili en önemli maligniteler arasında malign periferik sinir kılıfı tümörleri, gliomlar, lösemi, feokromositomlar ve gastrointestinal stromal (GİS) tümörler sayılabilmektedir.

2.1.11. Hasta takibi

Dermatologlar, detaylı deri muayenesiyle hastalığın tanısında, diğér hastalıklardan ayırt edilmesinde ve tanı sonrası hasta ve ailesinin bilgilendirilmesinde önemli role sahiptirler. Detaylı klinik değerlendirmeye birlikte tüm aile bireyleri de muayene edilmelidir. Muayeneler nörofizyolojik değerlendirme, iskelet sistemi muayenesi, odyografi ve göz muayenesini içermektedir. Takipte çocuklar 6 ayda bir,

erişkinler ise yılda bir muayeneye çağırılır. Renovasküler stenoz ve feokromositoma sonucu oluşan hipertansiyon için kan basıncı takibi yapılmalıdır (7).

Birlikte gözlenebilen akromegali, Addison hastalığı, jinekomasti, osteomalazi ve hiperparatiroidizm açısından laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. MR görüntüleme fokal nörolojik belirtisi veya semptomu ve makrosefalisi olan çocuklarda yapılmalıdır. Rutin beyin görüntüleme yapılması tartışmalıdır. Asemptomatik beyin lezyonlarının tespiti hastanın ve ailesinin anksiyetesini artıracak ve klinik yaklaşımı da değiştirmeyecektir (7).

2.1.12. Tedavi

Günümüzde ağrı ve kanama gibi semptomların varlığında nörofibromlar cerrahi olarak çıkarılmaktadır. Birçok çalışmada spesifik olarak pleksiform nörofibroma yönelik çeşitli ilaçlar denenmektedir (137–139). Bu ilaçlardan biri olan sirolimus (Rapamisin), mTOR'u (sinir sisteminde hücre büyümesinin regülatörü) hedef almaktadır. Bu ilacın tüberosklerozun çeşitli tümörlerinin tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir (140,141). Bir başka farmakolojik ajan olan imatinib mesilat, 3 yaşındaki NF1 tanılı kız çocuğunun solunum yoluna bası yapan bir PNF tedavisinde kullanılmış ve PNF boyutunu azalttığı gösterilmiştir; bu ilaç ile ilgili faz 2 klinik araştırmalar halen devam etmektedir. İmatinib, c-kit reseptör aktivitesine müdahale ederek kök hücre faktörünün büyüme-arttırıcı etkilerini inhibe eder (142).

Pigmente lezyonlar için genellikle güneş koruyucu kremler dışında tedavi seçeneği yoktur. Cafe au lait lekeleri zamanla solup giderek daha az görünür hale gelebilirler. Günümüzde bu pigment lezyonlar için çeşitli tedaviler denenmektedir. Bir çalışmada 8 NF1 hastasının hem çilleri hem de cafe au lait lekeleri için yoğun pulsed-radyo frekanslı (IPL-RF) lazer ve topikal D3 vitamin kombinasyonu kullanılmıştır ve özellikle çiller üzerinde iyi sonuçlar alınmıştır. Bu kombinasyon tedavisinin sonucu en az 6 ay boyunca takip edilmiş ve bu süreçte lezyonlarda repigmentasyon gözlenmemiştir (143). Bir başka çalışmada ise, aynı grup hastaya, topikal vitamin D3 analogları kullanılmış ve klinik ve histopatolojik etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonucunda lezyonların belirgin solması ve melanin inkontinansında artış tespit edilmiştir (144).

D vitamini ve NF1 arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan bazı araştırmalarda vitamin D eksikliği olan NF1 hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla nörofibrom sayısı tespit edilmiştir (10). Bu yüzden serum vitamin D düzeyi düşük olan NF1 hastalarına vitamin D desteği önerilmektedir (10).

Son zamanlarda, NF1'li fareler üzerinde yapılan çalışmada simvastatin ile 3-hidroksi-3-metilglutaryl koenzim A redüktazın inhibisyonu sonucu NF1'li farelerin kognitif bozukluklarda gerileme görülmüştür, ancak çocuk NF1 hastaları üzerine yapılan bir vaka kontrol çalışmasında ise 12 hafta boyunca günde tek doz simvastatin tedaviyle plasebo alan grupları arasında bileşsel bozukluklar üzerinde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (145).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma Ekim 2017 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Çalışma retrospektif olarak tasarlanmış ve Ocak 2014 ile Eylül 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversite Hastanelerine başvuran ve NF1 tanısı alan hastaların dosyaları incelenerek gerçekleştirilmiştir. Toplam 128 hastanın verileri dosyalardan ve Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri elektronik veri tabanından (Nucleus sistemi) toplanmıştır.

Dosya incelemesiyle daha önce değerlendirilmiş demografik bilgiler, café au lait lekeleri, çillenmeler, nörofibromlar ve tipleri, nevus anemikus, hipopigmente maküller gibi dermatolojik bulgular, var ise nörolojik, göz ve iskelet sistemi tutulumları kaydedilmiştir. Ayrıca Ekim ve Aralık ayları arasında bakılmış serum 25 (OH) D3 düzeyi ve dosyalarda kayıtlı olan en son kilo ve boy ölçümleri üzerinden VKİ (vücut kitle indeksi) hesaplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. Klinik olarak kesin NF1 tanısı olması,
2. Hastaların Dermatolog, Nörolog, Göz ve Ortopedi uzmanı tarafından en az bir defa muayene edilmiş olması,
3. Sonbahar veya kış aylarında en az bir defa serum vitamin D düzeyi bakılmış olması,
4. Hastaların medikal kayıtlarında kilo ve boy değerlerinin kayıtlı olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

1. NF1 tanısı kesin olmayan bireyler veya segmental NF1'li hastalar
2. Serum vitamin D bakılmamış ve / veya sonbahar ve kış aylarında vitamin D desteği alan hastalar
3. Kilo ve boy değerlerinin kayıtlı olmaması

3.2. Hasta Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen NF1 hastalarının ad, soyad, dosya numarası, yaş, cinsiyet, NF1'in ilk tanı aldığı yaş (ilk başvurduğu yaş), birinci derece akrabalarında NF1 tanı hikayesi, hastanın anne-baba arasında akrabalık hikayesi, deri bulgularının (cafe au lait lekeler, çiller, nörofibromlar, nevus anemicus, hipopigmente makül ve juvenil ksantogranülom) sayısı, ilk görüldüğü yaş ve lokalizasyonu, nörolojik, göz ve ortopedik bulguları, Ekim ile Aralık ayları arasında bakılmış serum vitamin D düzeyi ve en son ölçülmüş kilo-boy değerleri kaydedildi. Kilo ve boy üzerinden VKİ hesaplanıp not edildi.

Serum 25(OH)D3 düzeyleri $<10 \mu/L$ ise ciddi eksiklik; $10-20 \mu/L$ ise orta derecede eksiklik ve $20-30 \mu/L$ ise hafif derecede eksiklik ve $30-80 \mu/L$ optimum olarak kabul edildi.

Vücut Kitle İndeksi için Tablo 3.1'de sınıflandırma yapılmıştır.

Tablo 3.1. VKİ'nin sınıflandırılması

SINIFLANDIRMA	BKİ (kg/m^2)
Zayıf	< 18.50
Normal	$18.50-24.99$
Fazla Kilolu	≥ 25.00
Şişman (obez)	$30.00-34.99$
İleri Obez	$35.00-39.99$
Morbid Obez	≥ 40.00

3.3. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 23.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve median (25. yüzdilik-75. yüzdilik); kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Kategorik değişkenler arasında ilişki olup olmadığı ki kare testi veya Fisher kesin test ile incelendi. Vitamin D düzeyiyle hasta demografik ve klinik bulguları arasında farklılık olup olmadığı Mann Whitney U testi ile belirlendi. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiye Spearman Korelasyon Katsayısı ile bakıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

3.4. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 10 Ekim 2017 tarihinde GO 17/804-24 karar numarası ile etik kurul onayı alındı.

4. BULGULAR

Bu çalışma retrospektif bir çalışma olup çalışmaya NF1 tanısı olan 128 hasta dahil edilmiştir.

4.1. Demografik Özellikler

Hastaların %53,9'u kadın (N=69) ve %46,1'i (N=59) erkek idi. Kadın hastaların erkek hastalara oranı 1,1 idi. Yaş ortalaması $14,02 \pm 11,30$ yıl (1-62 yıl) idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

		N	%	Yaş ortalaması (yıl)
Cinsiyet	Kadın	69	53,9	$13,57 \pm 9,50$
	Erkek	59	46,1	$14,54 \pm 13,16$
	Toplam	128	100	$14,02 \pm 11,30$

Hastaların ilk tanı aldığı yaş ortalaması $6,91 \pm 8,24$ yıl idi (1-62 yıl). Hastaların %80,4'ü (N=103) ilk dekatta tanı almıştı ve bu hastaların 56'sı kadın ve 47'si erkek idi. Ayrıca hastaların %10'u (N=13) ikinci dekatta (6'sı kadın, 7'si erkek) ve %9,6'sı (N=12) ise 20 yaşından sonra tanı almış idi (7'si kadın ve 5'i erkek) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların ilk tanı aldığı yaşa ve cinsiyete göre dağılımı

İlk tanı aldığı yaş	Cinsiyet						
	Kadın		Erkek		Toplam		
	N	%	N	%	N	%	
1-10 yaş	56	43,7	47	36,7	103	80,4	>0,05
10–20 yaş	6	4,6	7	5,4	13	10	>0,05
≥ 20 yaş	7	5,7	5	3,9	12	9,6	>0,05

Hastaların sadece %37,5'inin (N=48) ailesinde NF1 hikayesi mevcuttu. Bu hastaların 27'si kadın ve 21'i erkek idi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların ailede NF1 hikayesi ve cinsiyete göre dağılımı

Ailede NF1 hikayesi	Cinsiyet						
	Kadın		Erkek		Toplam		
	N	%	N	%	N	%	
Var	27	21,1	21	16,4	48	37,5	>0,05
Yok	42	32,8	38	29,7	80	62,5	>0,05

Ailede NF1 hikayesiyle cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

Hastaların %7,9’unda (N=10) anne-baba arasında akrabalık hikayesi mevcuttu. Bu hastaların 8’i kadın ve 2’si erkek idi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Anne-baba arasındaki akrabalık hikayesine ve cinsiyete göre dağılımı

Anne-baba arasında akrabalık	Cinsiyet						<i>p</i>
	Kadın		Erkek		Toplam		
	N	%	N	%	N	%	
Var	8	6,3	2	1,6	10	7,9	>0,05
Yok	61	47,6	57	44,5	118	92,1	>0,05

Anne-baba arasında akrabalık hikayesiyle hastaların cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

4.2. Klinik Özellikler

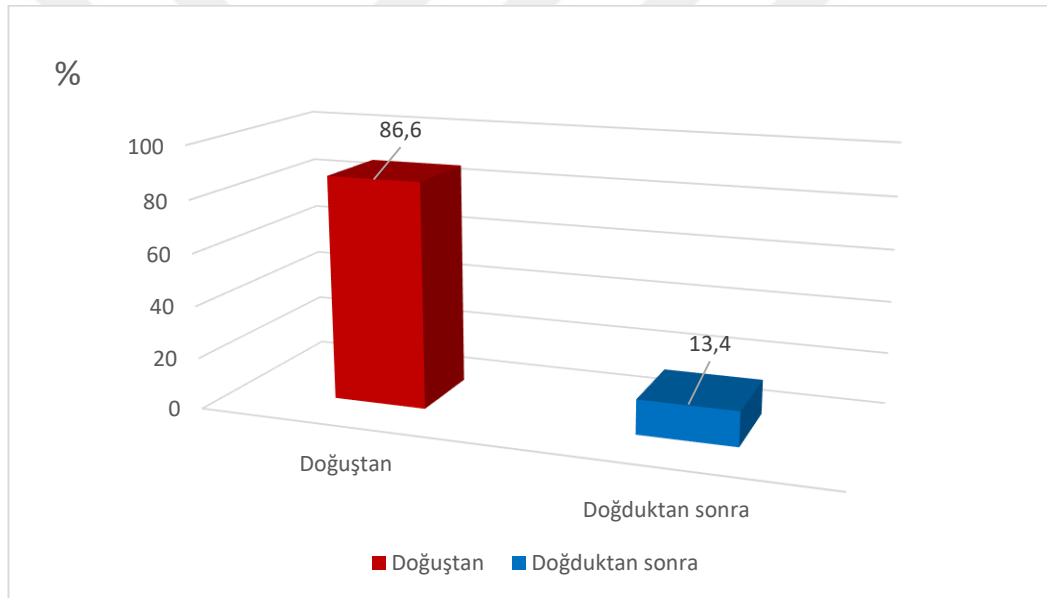
4.2.1. Cafe au lait lekeleri

CALM hastaların %99,2’sinde (N=127) mevcuttu, sadece bir kadın hastada bu lekeler gözlenmemişti. Lekelerin %93,8’i (N=120) tipik ve %5,4’ü (N=7) atipik idi. Tipik CALM’leri olan hastaların 66’sı kadın ve 54’ü erkek idi, atipik CALM’leri olan hastaların ise 2’si kadın ve 5’i erkek idi (Tablo 4.5).

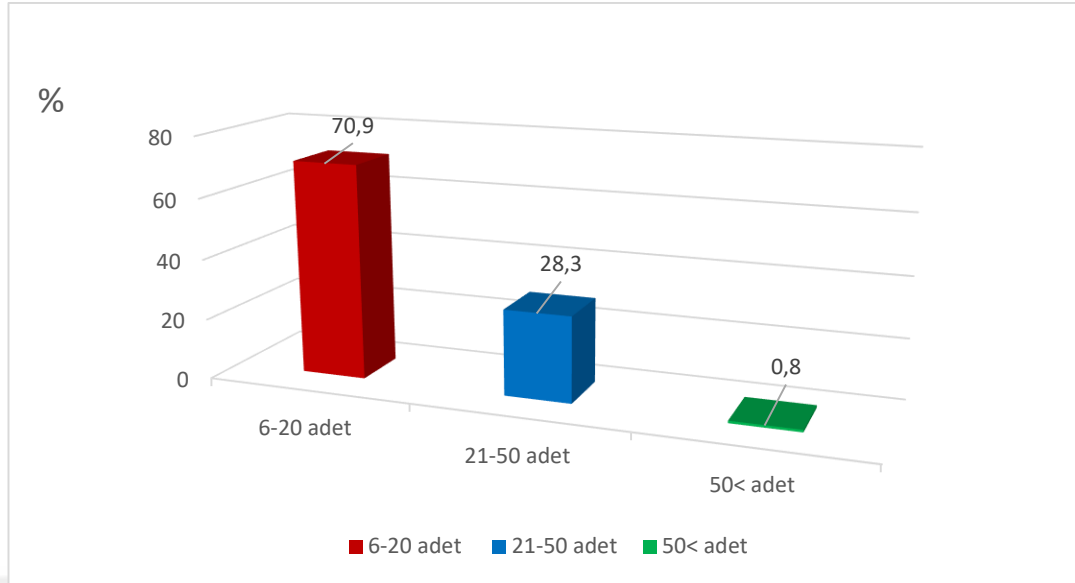
Tablo 4.5. Hastalarda cafe au lait lekelerinin varlığı ve cinsiyete göre dağılımı

CALM tipleri	Cinsiyet						<i>p</i>
	Kadın		Erkek		Toplam		
	N	%	N	%	N	%	
Tipik CALM’leri olanlar	66	51,6	54	42,2	120	93,8	>0,05
Atipik CALM’leri olanlar	2	1,5	5	3,9	7	5,4	>0,05

Cafe au lait lekeleri, %86,6 (N=110) doğuştan görülürken %13,4'ü (N=17) doğduktan sonra ortaya çıkmışlardı. Atipik CALM'lerin tamamı ise doğuştan mevcuttu (Şekil 4.1).

**Şekil 4.1.** CALM'lerinin ilk ortaya çıktığı yaş

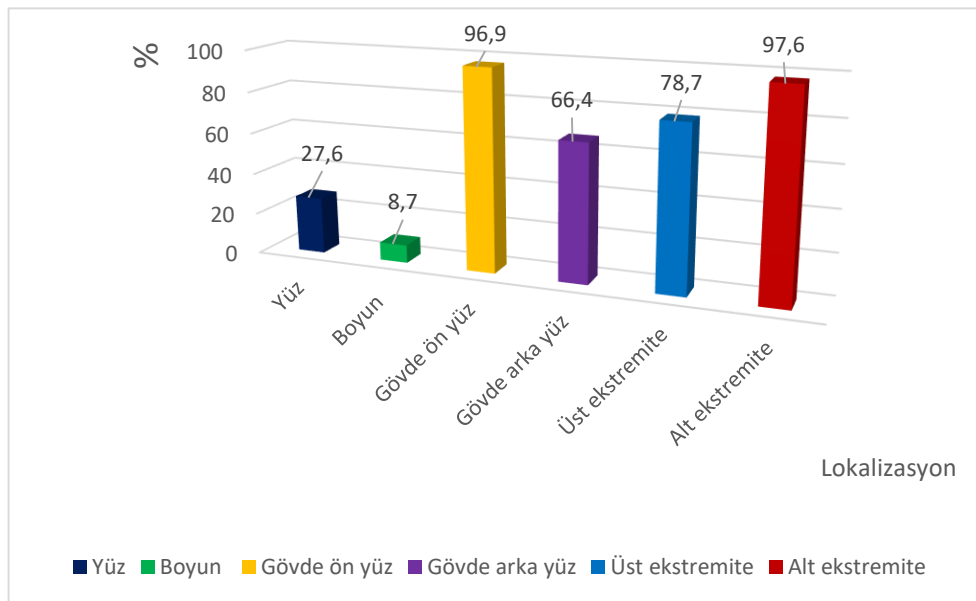
CALM'ler hastaların %70,9'unda (N=90) 6 ile 20 adet arasında ve %28,3'ünde (N=36) ise 21 ile 50 adet arasında tespit edildi. CALM'ler sadece bir hastada (%0,8) 50'den fazla sayıda gözlemlendi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. CALM'lerin sayısı

CALM'ler %97,6 (N=125) ve %96,9 (N=123) oranıyla en çok alt ekstremitelerde ve gövde ön yüzünde saptandı. Daha sonra sırasıyla %78,7 (N=100) üst ekstremitelerde, %66,4 (N=85) gövde arka yüzünde, %27,6 (N=35) yüzde ve %8,7 (N=11) ise boyunda yerleşmişlerdi (Şekil 4.3).

Cafe au lait lekelerin varlığı, sayısı ve lokalizasyonu ile hastaların cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$).



Şekil 4.3. CALM'leri lokalizasyonu

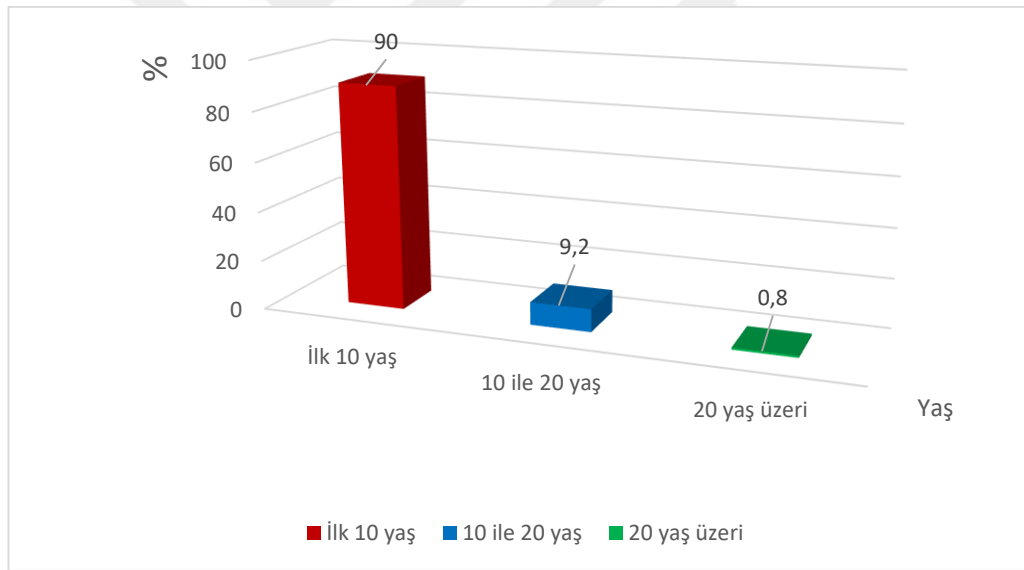
4.2.2. Çiller

Çiller hastaların %93,8'inde (N=120) gözlemlendi. Bu hastaların 68'i kadın ve 52'si erkek idi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastalarda çillerin varlığına ve cinsiyete göre dağılımı

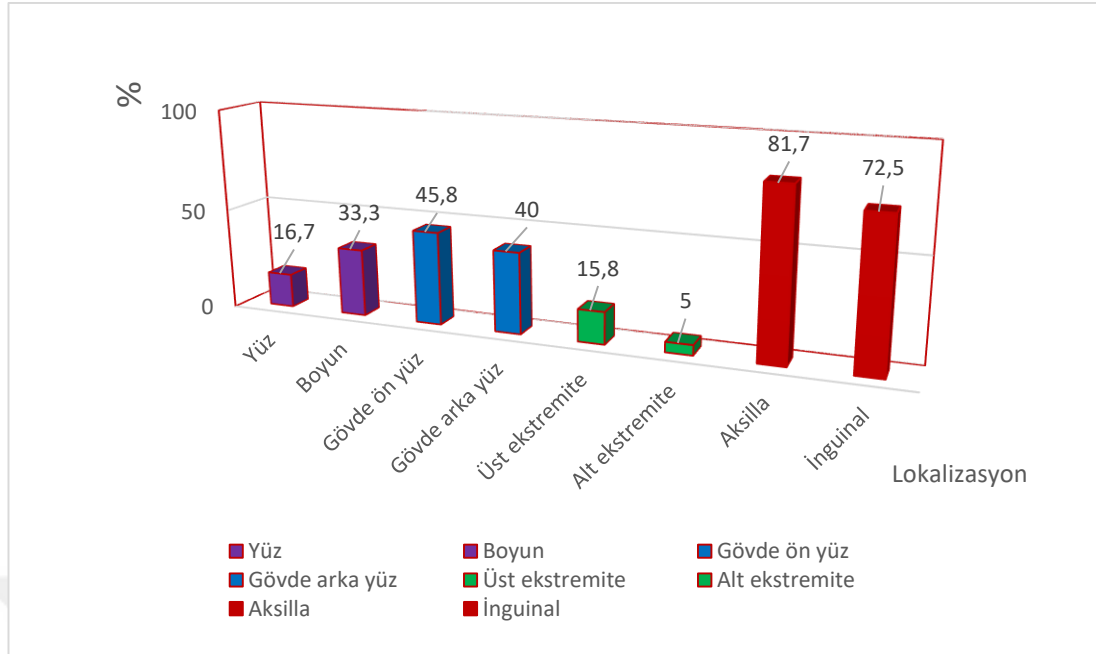
	Cinsiyet						
	Kadın		Erkek		Toplam		
	N	%	N	%	N	%	
Çilleri olan hastalar	68	53,2	52	40,6	120	93,8	<i>p</i>

Kayıtlardan çillerin, hastaların %90'ında (N=108) ilk dekatta görülürken %9,2'sinde (N=11) ikinci dekatta çıktığı öğrenildi. Çillerin sadece 1 hastada (%0,8) 20 yaşından sonra ortaya çıktığı belirlendi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Çillerin ilk görüldüğü yaş

Çillenmenin en sık görüldüğü bölgeler %81,7 (N=98) oranıyla aksilla ve %72,5 (N=87) oranıyla inguinal bölge olarak tespit edildi. Daha sonra sırasıyla %45,8 (N=55) gövde ön yüzünde, %40 (N=48) gövde arka yüzünde, %33,3 (N=40) boyunda, %16,7 (N=20) yüzde, %15,8 (N=19) üst ekstremitede ve %5 (N=6) alt ekstremitede gözlemlendi (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Çillerin lokalizasyonu

Çillerin lokalizasyonu ile hastaların cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamı bir farklılık bulunmamaktaydı ($P>0,05$).

Çilleri olan kadın hastaların sayısı çilleri olan erkek hastalara göre daha fazla idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ($P=0,024$).

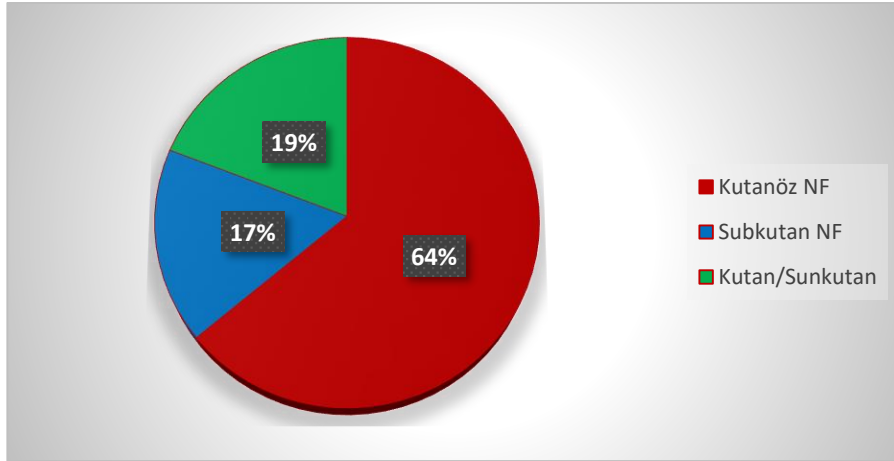
4.2.3. Nörofibromlar

Hastaların %36,7'sinde ($N=47$) kutanöz ve/veya subkutan nörofibrom kaydedildi. Nörofibrom görülen hastaların 24'ü kadın ve 23'ü erkek idi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastalarda nörofibrom varlığına ve cinsiyete göre dağılımı

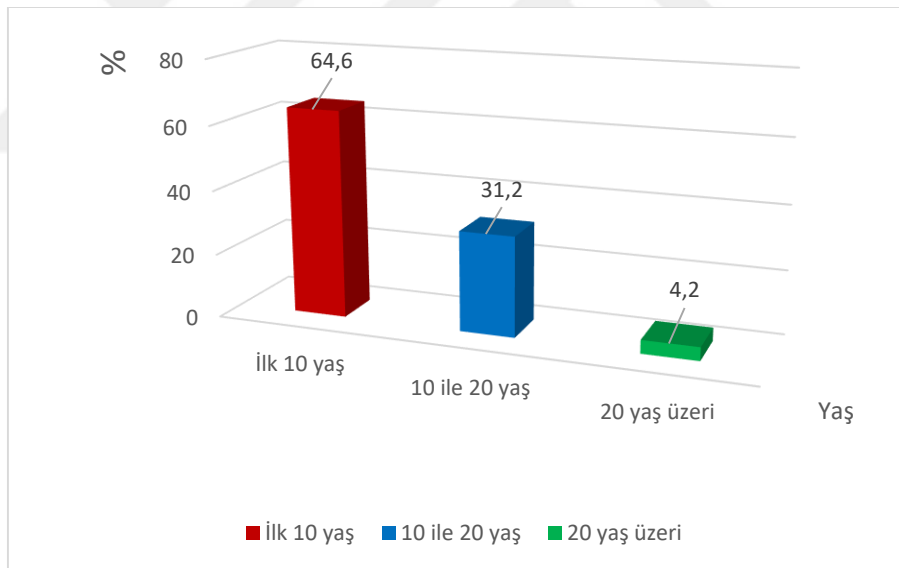
	Cinsiyet						
	Kadın		Erkek		Toplam		
	N	%	N	%	N	%	
NF olan hastalar	24	18,8	23	17,9	47	36,7	<i>p</i> >0,05

Nörofibromları olan hastaların %64'ünde ($N=30$) sadece kutanöz, %17'sinde ($N=8$) sadece subkutan ve %19'unda ($N=9$) ise hem kutanöz hem de subkutan tip nörofibrom tespit edildi (Şekil 4.6).



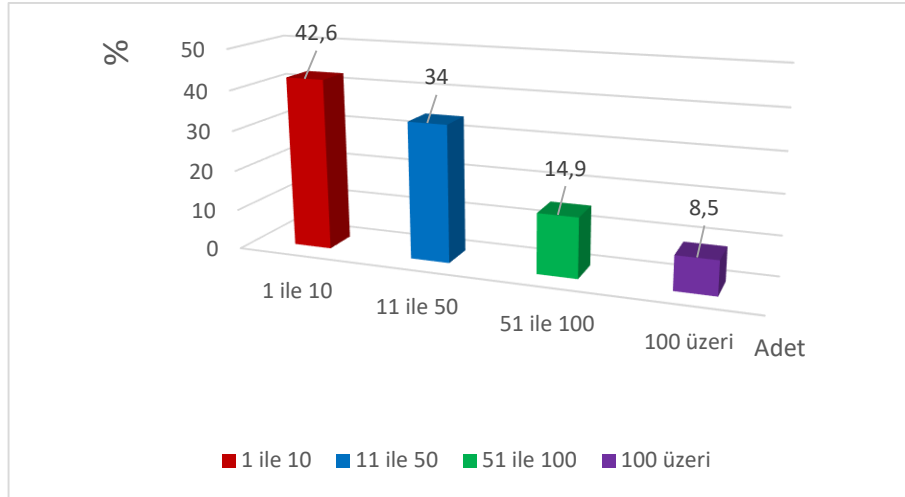
Şekil 4.6 Hastalarda görülen nörofibrom tiplerinin sıklığı

Nörofibromların %64,6'sı (N=31) ilk dekatta görülürken %31,2'si (N=15) ikinci dekatta ortaya çıktığı öğrenildi. Sadece 2 hastada (%4,2) 20 yaş üstünde nörofibrom tespit edildi (Şekil 4.7)



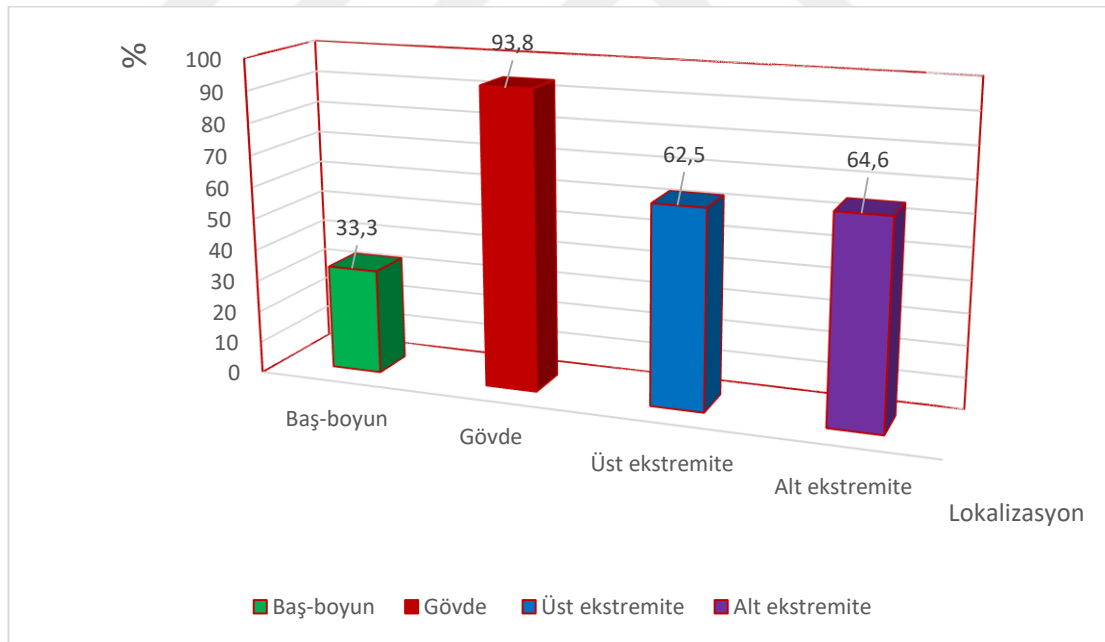
Şekil 4.7. Nörofibromların ilk tanı konulduğu yaşı

Kutanöz/subkutan nörofibrom sayısı hastaların %42,6'sında (N=20) 1 ile 10, %34'ünde (N=16) 11 ile 50, %14,9'unda (N=7) 51 ile 100 adet arasında ve %8,5'inde (N=4) 100'den fazla olarak saptandı (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Nörofibromların sayısı

Lokalizasyon açısından nörofibromlar %93,8 (N=45) oranıyla en sık gövdede yerleşmekteydi. Daha sonra sırayla %64,6 (N=31) alt ekstremitede, %62,5 (N=30) üst ekstremitede ve %33,3 (N=16) baş-boyunda tespit edildi (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Nörofibromların lokalizasyonu

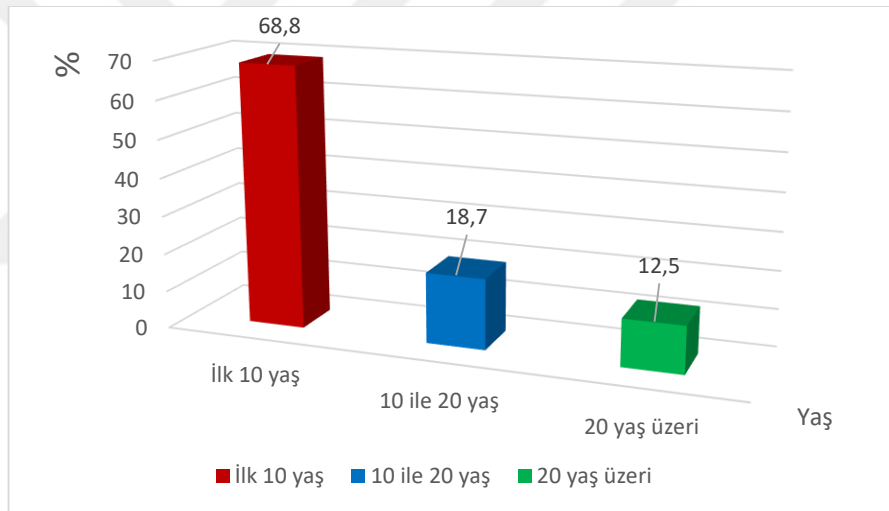
PNF'lar hastaların %25'inde (N=32) saptandı. PNF görülen hastaların 18'i kadın ve 14'ü erkek idi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastaların PNF'lerin varlığına ve cinsiyetine göre dağılımı

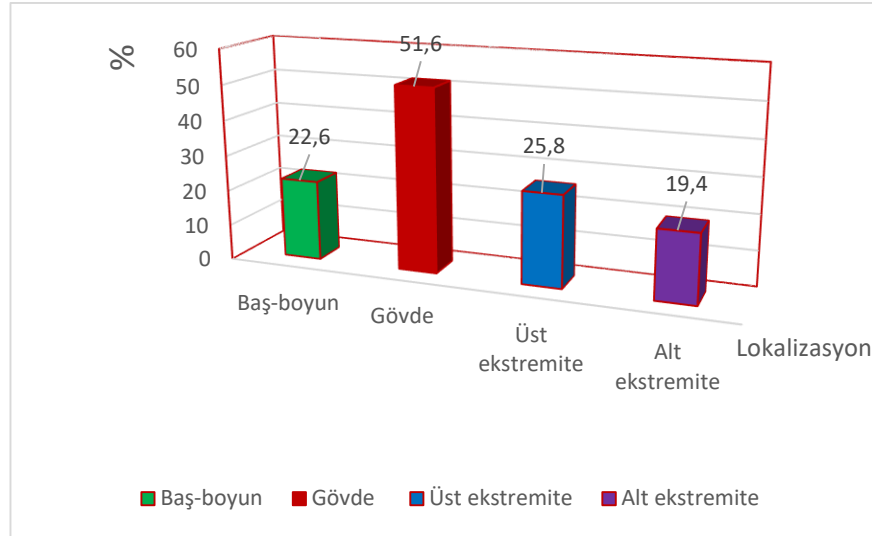
	Cinsiyet						
	Kadın		Erkek		Toplam		
	N	%	N	%	N	%	
PNF'ları olan hastalar	18	14,1	14	10,9	32	25	>0,05

Hastaların %81,3'ünde (N=26) tek PNF görülürken %28,7'sinde (N=6) birden fazla sayıda PNF tespit edildi.

PNF'ların %68,8'i (N=22) ilk dekatta görülürken %18,7'si (N=6) ikinci dekatta ortaya çıktığı öğrenildi. PNF'lar hastaların sadece %2,5'inde (N=4) 20 yaşından sonra ortaya çıkmıştı (Şekil 4.10).

**Şekil 4.10.** PNF'ların ilk tanı konulduğu yaşı

PNF'lar %51,6 (N=16) oranında en sık gövdede gözlendi. Daha sonra sırasıyla üst ekstremitede %25,8 (N=8), baş-boyunda %22,6 (N=7) ve alt ekstremitede %19,4 (N=6) tespit edildi (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. PNF'lerin lokalizasyonu

Tüm nörofibrom tipleriyle hastaların cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

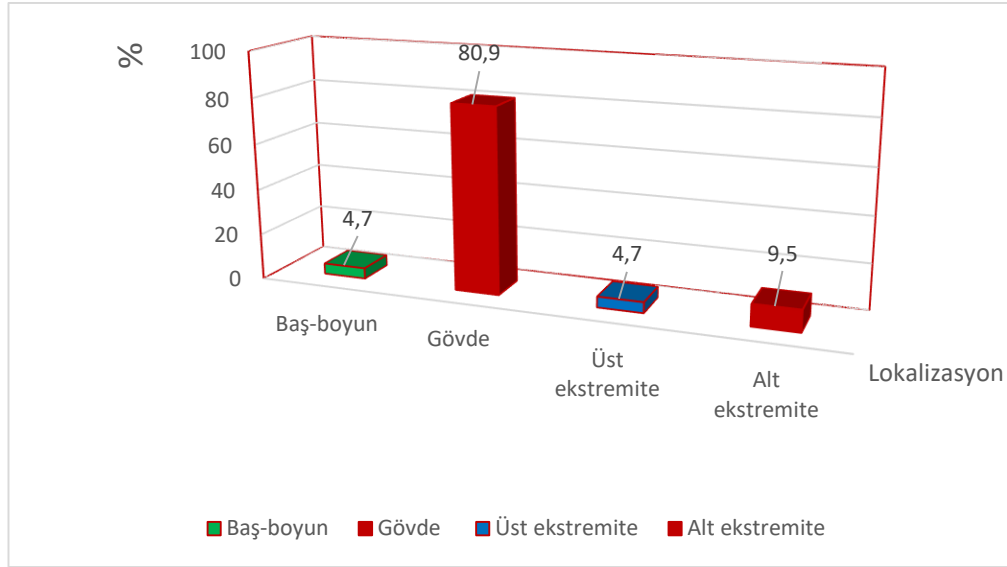
4.2.4. Nevus Anemikus

Nevus anemikus hastaların %32,8'inde (N=42) mevcuttu. Bu hastaların 22'si kadın ve 20'si erkek idi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hastaların nevus anemikus varlığına ve cinsiyete göre dağılımı

Nevus anemikus	Cinsiyet						
	Kadın		Erkek		Toplam		
	N	%	N	%	N	%	
Var	22	17,2	20	15,6	42	32,8	p

Nevus anemikus tek olarak %69 (N=29), birden fazla ise %31 (N=13) oranıyla idi. En sık yerleşim yeri ise %80,9 (N=34) oranıyla gövde olarak kaydedildi. Daha sonra sırasıyla %9,5 (N=4) alt ekstremitéde, %4,7 (N=2) üst ekstremitéde ve %4,7 (N=2) ise baş-boyun bölgede tespit edildi (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Nevus anemicusun lokalizasyonu

Nevus anemicus ile hastaların cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

4.2.5. Hipopigmente Maküller

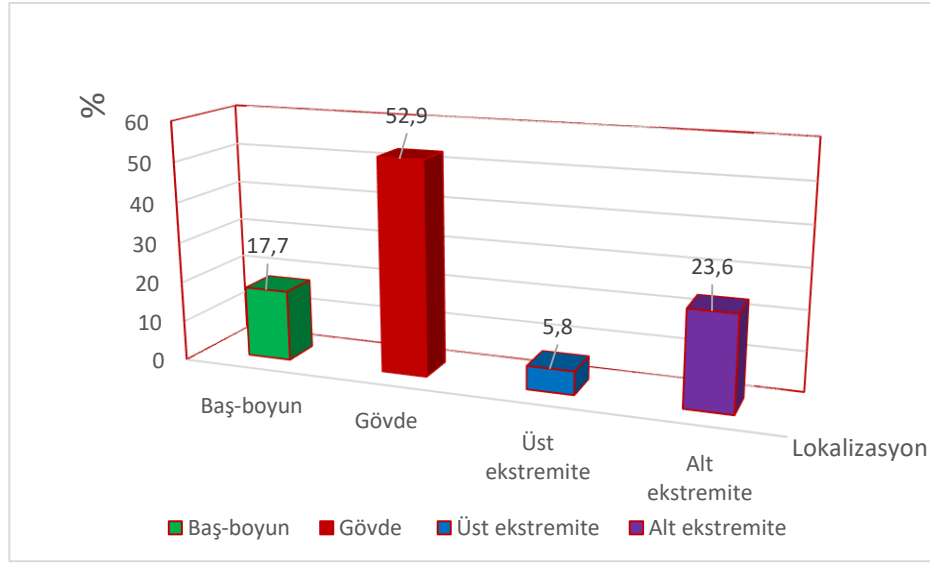
Hipopigmente maküller hastaların %13,2'sinde (N=17) mevcuttu. Bu lezyonları bulunan hastaların 10'ü kadın ve 7'si erkek idi (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hastaların hipopigmente maküllerin varlığına ve cinsiyete göre dağılımı

Hipopigmente maküller	Cinsiyet						
	Kadın		Erkek		Toplam		
	N	%	N	%	N	%	
Var	10	7,8	7	5,4	17	13,2	<i>p</i> >0,05

Hipopigmente maküllerin sayısı bir adet hastaların %70,5'inde (N=12) ve birden fazla sayıda %29,5'inde (N=5) tespit edildi.

Bu lezyonlar en sık gövdede %52,9 (N=9) oranıyla idi. Daha sonra sırasıyla alt ekstremitéde %23,6 (N=4), baş-boyunda %17,7 (N=3) ve sadece bir hastada (%5,8) üst ekstremitéde olduğu belirlendi (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Hipopigmente maküllerin lokalizasyonu

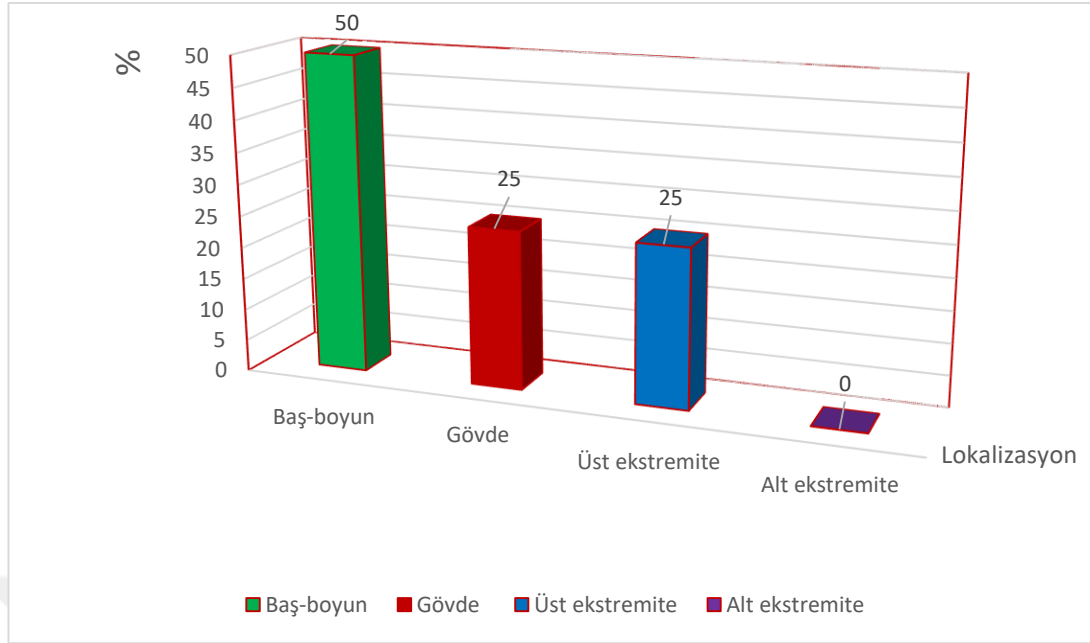
Hipopigmente makülleriyle hastaların cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

4.2.6. Jüvenil Ksantogranülom

Hastaların sadece %3,1'inde (N=4) JXG mevcuttu. JXG görülen hastaların 3'ü kadın ve 1'i erkek idi (Tablo 4.11). Yerleşim yerlerine bakıldığında JXG'lerin %50'si (N=2) baş-boyunda, %25'i (N=1) gövde arka yüzünde ve %25'i ise (N=1) üst ekstremitéde yerleştiği belirlendi (Şekil 4.14).

Tablo 4.11. Hastaların JXG'lerin varlığına ve cinsiyete göre dağılımı

	Cinsiyet						
	Kadın		Erkek		Toplam		
	N	%	N	%	N	%	
JXG bulunan hastalar	3	2,3	1	0,8	4	3,1	<i>p</i> >0,05



Şekil 4.14. JXG'ların lokalizasyonu

JXG ile hastaların cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

4.2.7. Nörolojik Bulgular

Hastaların %9,4'ünde (N=12) epilepsi hikayesi olduğu gözlemlendi. Epilepsi hikayesi olan hastaların 8'i kadın ve 4'ü erkek idi (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hastaların epilepsiye göre dağılımı

Epilepsi hikayesi	Cinsiyet						<i>p</i>
	Kadın		Erkek		Toplam		
	N	%	N	%	N	%	
Var	8	6,2	4	3,2	12	9,4	>0,05

Hastaların %53,1'inde (N=68) MR görüntülemesi yapıldığı, bu hastaların 39'unun kadın ve 29'unun erkek olduğu belirlendi. Yapılan MR sonucuna göre %72'sinde (N=49) TPO rapor edilmişti. TPO görülen hastaların 27'si kadın ve 22'si erkek idi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hastaların TPO raporuna ve cinsiyete göre dağılımı

	Cinsiyet						
	Kadın		Erkek		Toplam		
	N	%	N	%	N	%	
TPO bulunanlar	27	39,7	22	32,3	49	72	>0,05

Ayrıca MR yapılan hastaların %30,9’unda (N=21) optik gliom rapor edilmişti. Optik gliom görülen hastaların 11’i kadın ve 10’u erkek idi (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Hastaların optik gliom raporuna ve cinsiyete göre dağılımı

Optik gliom	Cinsiyet						
	Kadın		Erkek		Toplam		
	N	%	N	%	N	%	<i>P</i>
Var	11	16,2	10	14,7	21	30,9	>0,05

MR görüntülemeye %36,8 (N=25) oranıyla beyinde NF hamartom lezyonları rapor edilmişti. Bu hastaların 12’si kadın ve 13’ü erkek idi (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Hastaların beyinde NF lezyonlarına ve cinsiyete göre dağılımı

	Cinsiyet						
	Kadın		Erkek		Toplam		
	N	%	N	%	N	%	
Beyinde NF Hamartom lezyonları bulunan hastalar	12	17,6	13	19,2	25	36,8	>0,05

Nörolojik bulgular ile hastaların cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

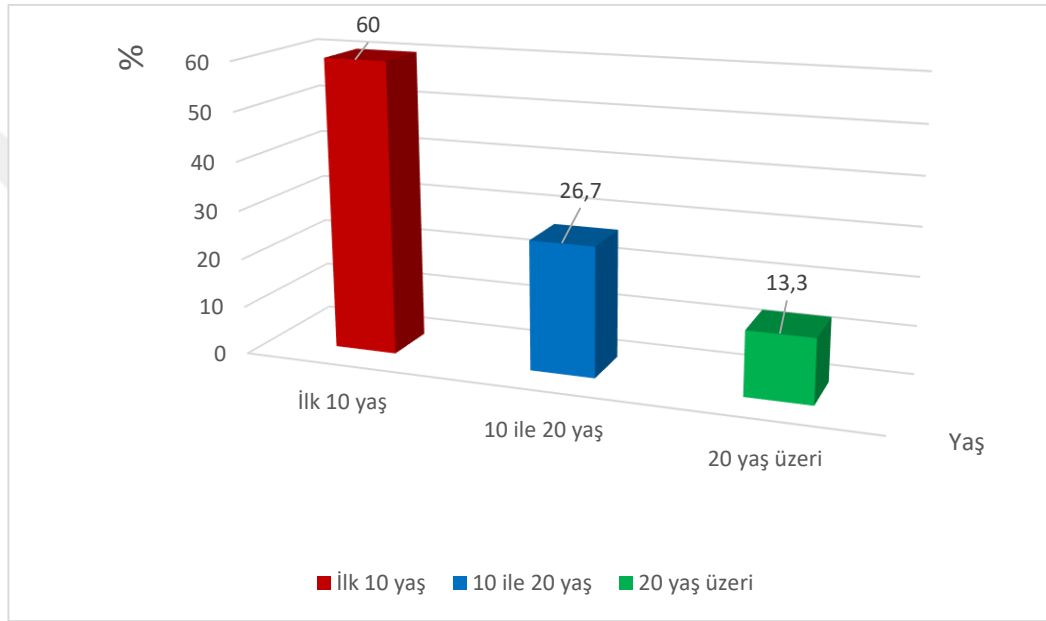
4.2.8. Göz Bulguları

Göz bulgularından sadece Lisch nodülü sıklığı incelendi ve hastaların %35’inde (N=45) mevcuttu. Bu hastaların 28’i kadın ve 17’si erkek idi (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hastaların Lisch nodüllerine ve cinsiyete göre dağılımı

Lisch nodülü	Cinsiyet						<i>p</i>
	Kadın		Erkek		Toplam		
	N	%	N	%	N	%	
Var	28	21,8	17	13,2	45	35	>0,05

Lisch nodülleri %60 (N=27) oranıyla ilk dekatta, %26,7'si (N=12) ikinci dekatta ve %13,3'ü (N=6) 20 yaşından sonra ortaya çıkmıştı (Şekil 4.15).

**Şekil 4.15.** Lisch nodüllerinin ilk tanı aldığı yaşa göre dağılımı

Lisch nodülü ile hastaların cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

4.2.9. İskelet Sistemi Bulguları

İskelet sistemi bulgularından en sık skolyoz olduğu belirlendi. Skolyoz, hastaların %35'inde (N=45) mevcuttu. Skolyoz görülen hastaların 29'ü kadın ve 16'sı erkek idi.

Psödoartroz %8,5 (N=11) oranıyla ikinci en sık görülen iskelet sistemi bulgusu idi. Bu hastaların 4'ü kadın ve 7'si erkek idi. Psödortrozların tamamının tibiada olduğu gözlemlendi. Sadece bir kadın hastada sfenoid kanat displazisi vardı (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Hastaların iskelet sistemi tutulumuna göre dağılımı

	Cinsiyet						<i>p</i>
	Kadın		Erkek		Toplam		
	N	%	N	%	N	%	
Skolyozu olanlar	29	22,5	16	12,5	45	35	>0,05
Psödoartroz	4	3,1	7	5,4	11	8,5	>0,05
Sfenoid kanat displazisi	1	0,8	0	0	1	0,8	>0,05

Hastaların sadece %7,4'ünde (N=5) makrosefali mevcuttu, bu hastaların 2'si kadın ve 3'ü erkek idi. Sadece bir erkek hastada MPNST rapor edildiği belirlendi.

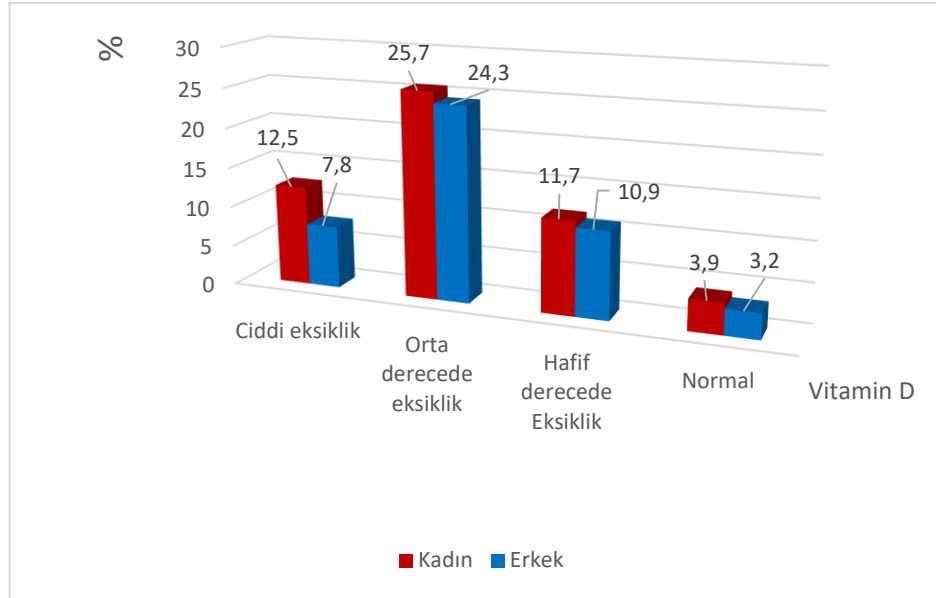
İskelet sistemi bulgularıyla hastaların cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

4.3. Serum Vitamin D Düzeyi

Hastalarda bakılan serum 25(OH)D3 düzeyine göre %20,3'ünde (N=26) ciddi eksiklik, %50'sinde (N=64) orta derecede eksiklik, %22,6'sında (N=29) hafif derecede eksiklik saptandı. Hastaların %7,1'inde (N=9) vitamin D düzeyi normal seviyede idi. Hastaların vitamin D düzeyine ve cinsiyete göre dağılımı detaylı olarak Tablo 4.18'de ve Şekil 4.16'da gösterilmiştir.

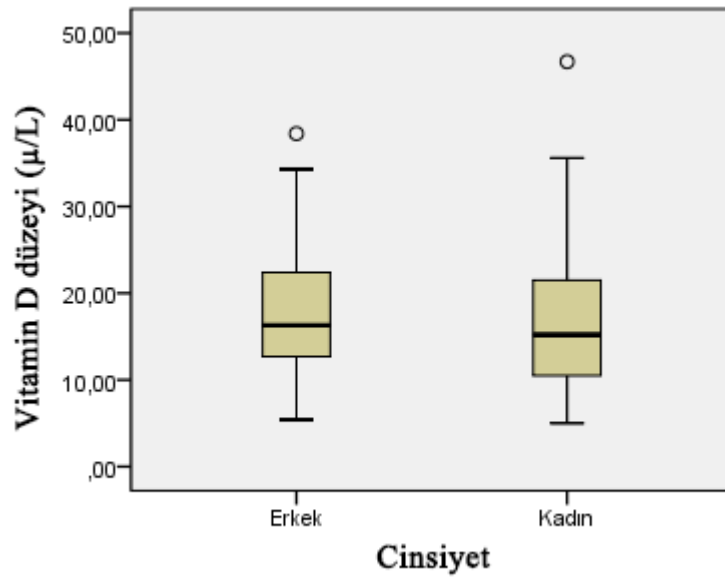
Tablo 4.18. Hastaların vitamin D düzeyine göre dağılımı

Vitamin D düzeyi (µ/L)	Cinsiyet						<i>p</i>
	Kadın		Erkek		Toplam		
	N	%	N	%	N	%	
Ciddi eksiklik (<10)	16	12,5	10	7,8	26	20,3	$>0,05$
Orta derecede eksiklik (10-20)	33	25,7	31	24,3	64	50	$>0,05$
Hafif derecede eksiklik (20-30)	15	11,7	14	10,9	29	22,6	$>0,05$
Normal (>30)	5	3,9	4	3,2	9	7,1	$>0,05$



Şekil 4.16. Hastaların vitamin D düzeyine göre dağılımı

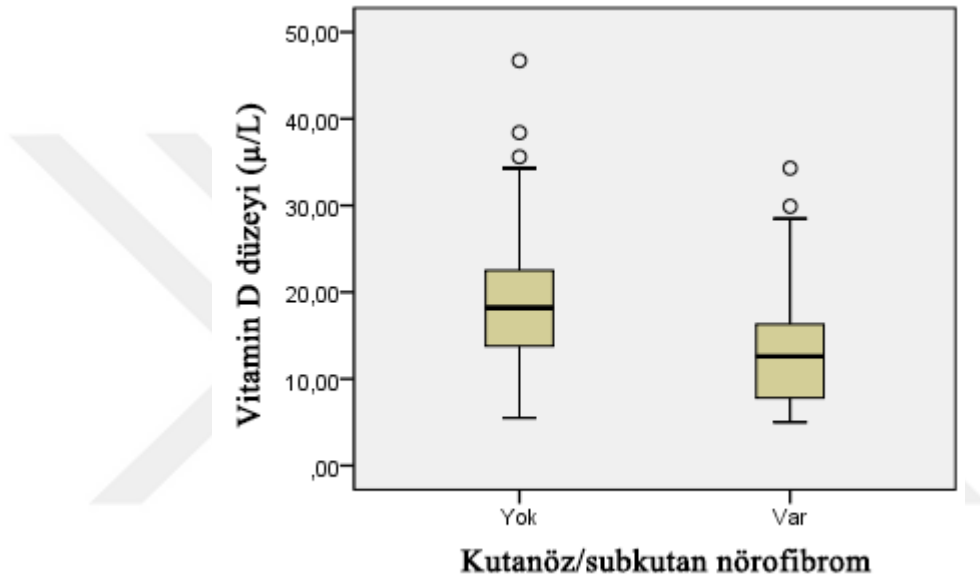
Vitamin D düzeyinin ortanca değeri kadınlarda 15,2 ($\mu\text{g/L}$) (10,4 - 21,9), erkeklerde ise 16,3 ($\mu\text{g/L}$) (12,6 - 22,5) idi. Bu durum kadınlarda vitamin D düzeyinin erkeklere göre daha düşüktü. Hastaların vitamin D düzeyi ile cinsiyeti arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,018$) (Şekil 4.17).



Şekil 4.17. Vitamin D düzeyiyle hastaların cinsiyeti arasında ilişkisi

Serum vitamin D düzeyi ile hastaların cafe au lait lekeleri, çilleri ve PNF'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

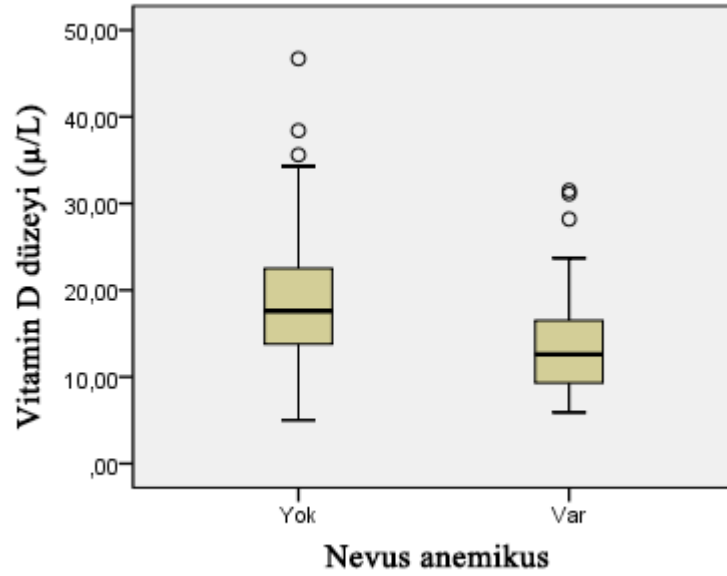
Vitamin D düzeyinin ortanca değeri nörofibromu olan hastalarda 12,6 ($\mu\text{g/L}$) (7,8 - 16,5), nörofibromu olmayanlarda ise 18,2 ($\mu\text{g/L}$) (13,6 - 22,5) idi. Buna göre vitamin D düzeyi düşük olanlarda nörofibrom görülme sıklığının arttığı tespit edildi. Düşük vitamin D düzeyi ile nörofibrom görülme sıklığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Şekil 4.18).



Şekil 4.18. Serum vitamin D düzeyiyle nörofibromların ilişkisi

Nörofibrom sayısı ile serum vitamin D düzeyi arasında ters ilişki ($r_s = -0,251$) bulundu, yani serum vitamin D düzeyi azaldıkça nörofibrom sayısının arttığı tespit edildi, ancak aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,089$).

Vitamin D düzeyinin ortanca değeri nevus anemikusu olan hastalarda 12,6 ($\mu\text{g/L}$) (9,3 - 16,7), olmayanlarda ise 17,6 ($\mu\text{g/L}$) (13,8 - 22,5) idi. Buna göre vitamin D düzeyi düşük olanlarda nevus anemikus sıklığının arttığı tespit edildi. Vitamin D düzeyi ile nevus anemikus varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$) (Şekil 4.19).



Şekil 4.19. Vitamin D düzeyi ile nevus anemikus arasındaki istatistiksel ilişkisi

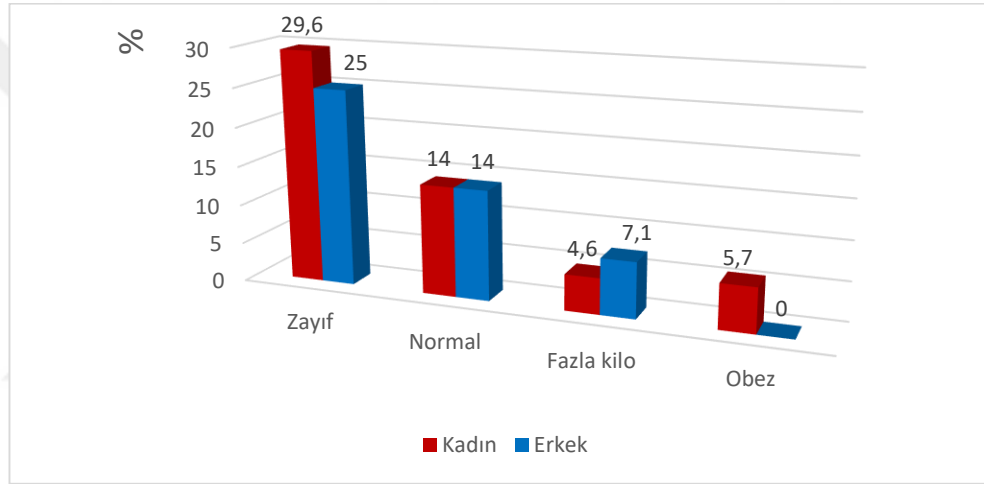
4.4. Vücut Kitle İndeksi

Hastaların %54,6'sında (N=70) VKİ'i 18,5'den küçük olup zayıf olarak değerlendirildi. Hastaların %28'inde (N=36) VKİ'i 18,5 ile 24,9 arasında olup normal olarak yorumlandı. Hastaların %11,7'si (N=15) VKİ'i 25 ile 30 arasında olup fazla kilo yada hafif obez şekilde değerlendirildi. Hastaların %5,7'sinde ise (N=7) VKİ'i 30'un üzerinde olup obez olarak değerlendirildi. Hastaların VKİ'i değerine ve cinsiyete göre dağılımı detaylı olarak Tablo 4.19'da ve Şekil 4.20'de gösterilmiştir.

VKİ ile CALM varlığı ve sayısı, çillenme varlığı, NF varlığı ve sayısı, nevus anemikus, hipopigmente maküller ve JXG varlığı, nörolojik ve iskelet sistemi bulguları, Lisch nodüllerin varlığı ve vit D düzeyi arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmamaktaydı ($p>0,05$).

Tablo 4.19. Hastaların VKİ'ine ve cinsiyete göre dağılımı

VKİ (kg/m ²)	Cinsiyet					
	Kadın		Erkek		Toplam	
	N	%	N	%	N	%
Zayıf (<18,5)	38	29,6	32	25	70	54,6
Normal (18,5-24,9)	18	14	18	14	36	28
Fazla kilo (25-29,9)	6	4,6	9	7,1	15	11,7
Obez (>30)	7	5,7	0	0	7	5,7

**Şekil 4.20.** Hastaların VKİ'ine göre dağılımı

5. TARTIŞMA

Multisistem tutulumlu NF1 hastalığı, klinik özellikleri iyi tanımlanmış bir hastalıktır ancak literatürde epidemiyolojik verileriyle ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Prevalans ile ilgili ilk çalışma Birleşik Devletler’de yapılmış olup hastalığın sıklığı 1/3000 olarak tespit edilmiştir. İsveç ve Galler’de yapılan çalışmalarda ise prevalans 1/2500 ve 1/5000 oranlarında saptanmıştır (2,21). Bununla birlikte genel olarak kabul edilen NF1 prevalansı 2500-4000 doğumda birdir (97,132,143,144).

Türkiyede NF1 hastalığının demografik özellikleriyle ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Diğer ülkelerde NF1 ile ilgili yapılan çalışmalara göre erkekler ve kadınlar eşit olarak etkilenmektedirler (8,15,143,144,147). Bizim çalışmamızda kadın erkek oranı 1,1 olarak tespit edilmiştir. Bu oranın literatürde belirtilen oranlardan farklı olmasının nedeninin çalışmamızın toplum bazlı bir çalışma olmamasına ve sadece NF1 tanısı alan hastalar üzerinde yapılmış olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

NF1, otozomal dominant geçişli bir genetik bozukluk olup hastaların %50-70’inde aile öyküsü bildirilmiştir (2,21). İngilterede yapılan bir çalışmada NF1 olgularının yaklaşık yarısının ailesel olduğu tespit edilmiştir (149). Benzer şekilde Parichehr ve arkadaşlarının bir çalışmasında NF1 hastalarının %50’sinde aile öyküsü tespit edilmiştir (150). Çalışmamızda literatürdeki bilgilerden farklı olarak ailevi NF1 hikayesi olan hasta oranı %37,5 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda aile öyküsünün daha düşük oranda olmasının nedeni hastaların ailelerinin NF1 açısından araştırılmaması ve bu yüzden tanı almamış olabileceklerinden dolayı olduğu düşünülmüştür.

Son zamanlarda NF1 hastalarında cinsiyetin bir prognostik faktör olabileceği öne sürülmektedir (9,151). Warrington ve Fischer tarafından yapılan iki retrospektif klinik çalışmadan elde edilen sonuçlara göre optik gliomlu NF1 tanılı kadın hastalarda görme bozukluğu optik gliomu olan erkek hastalardan 5-10 kat daha fazla bulunmuştur (151,152). Diggs ve arkadaşlarının çalışmasında ise nöronal defisitler kadın hastalarda daha sık görülürken öğrenme güçlüğü erkeklerde daha yaygın olarak saptanmıştır (9). Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak değerlendirilen demografik ve klinik özelliklerin tamamı kadınlarda erkeklerden

daha fazla görülmüştür, ancak bu özellikler ile hastaların cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Sadece çillenme ile hastaların cinsiyeti arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,024$), ancak çilleri olmayan hasta sayısı az olduğundan ($N=8$) bu ilişki rastlantısal olarak tespit edilmiş olabilir.

NF1'de genellikle klinik özellikler ilk iki dekatta ortaya çıkmaktadır (4). Literatüre göre NF1'in klinik tanısı %94 oranıyla 8 yaşında konulmaktadır (4,13,103,111). Korf ve arkadaşları tarafından 41 NF1 tanısı olan hasta (1 ay ile 14 yaş) üzerinde yapılan bir çalışmada ortalama hastalık tanı yaşı 5 yıl olarak tespit edilmiştir (57). Çalışmamızda ise hastalar ortalama 6,91 yaşında tanı almışlardır. Ayrıca bu hastalar %80,4 oranıyla ilk dekatta, %90,4 oranıyla ilk ikinci dekatta tanı almışlardır. Bu değerler literatürdeki bilgiler ile benzerlik göstermektedir.

Deri tutulumunun az olduğu bazı genodermatozların aksine NF1'de deri bulguları hastalığın tanısında önemlidir (12,49). Bu hastalıkta en sık görülen deri bulgusu cafe au lait lekeleridir (12,49,148). Gilbert ve arkadaşları çalışmalarında NF1'i olan hastaların %95'inde cafe au lait lekelerinin görüldüğünü bildirmişlerdir (154). North ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu lekelerin sıklığı %99 olarak bildirilmiştir (50). De Schepper ve arkadaşlarının çalışmasına göre 1 yaşın altındaki NF1 hastalarının %95-100'ünde cafe au lait lekeleri bulunmuştur (155). Bizim çalışmamızda cafe au lait lekeleri %99,2 oranıyla en sık görülen deri bulgusu olarak saptanmıştır. Bu bilgiler literatür ile uyumlu gözükmektedir.

Cafe au lait lekeleri morfolojik özelliklerine göre tipik veya atipik olarak ortaya çıkabilir (22,52,148). Keskin sınırlı ve genelde oval, açıktan- koyu kahve renge kadar değişen homojen makül ve yamalar tipik cafe au lait lekeleri olarak adlandırılmaktadır (8,22). Atipik cafe au lait lekeleri ise daha koyu renkli, düzensiz sınırlı ve homojen olmayan pigmentasyon şeklinde görülürler (52, 151). NF1 hastalarında en çok tipik cafe au lait lekeleri görülmektedir (53,153,156). Atipik cafe au lait lekelerinin görülme sıklığı ile ilgili çok az çalışma mevcuttur. Nunley ve arkadaşlarının çalışmasında 110 NF1 tanılı hastanın sadece 2'sinde (%1,8) atipik cafe au lait lekesi rapor edilmiştir (53). Çalışmamızda görülen cafe au lait lekelerinin %93,8'i tipik, %5,4'ü atipik olup bu bilgiler literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

NF1'in en erken ortaya çıkan deri bulgusu cafe au lait lekeleridir (60,152). Cafe au lait lekelerinin ortaya çıkış zaman ile ilgili çalışmaların sonucu değişkenlik göstermektedir. Literatürdeki bazı çalışmalara göre cafe au lait lekeleri genellikle doğumda mevcut olmakla birlikte bazen yaşamın ilk ayları ile 2 yaş arasında gelişebilirler (52,54). Duong ve arkadaşlarının çalışmasında cafe au lait lekeleri olan 728 NF1 tanılı hasta Mart 2003 ile Ekim 2009 arasında izlenmiş olup cafe au lait lekeleri doğumda az sayıda iken yaş ilerledikçe sayılarının arttığı bildirilmiştir (157). Bizim çalışmamızda ise literatür ile uyumlu olarak cafe au lait lekelerinin %86,6'sı doğumda mevcut olup %13,4'ü doğumdan sonra ortaya çıkmıştır.

Sağlıklı bireylerde %20 oranında 1 – 2 adet, %1 oranında 3 -5 adet cafe au lait lekeleri bulunabilir (150,154), ancak NF1 tanısı için en az 6 adet cafe au lait lekelerinin bulunması gerekmektedir (51). Bildiğimiz kadarıyla NF1 tanılı hastalarda cafe au lait lekelerin sayısı ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Sadece Kara ve arkadaşları tarafından yapılan bir retrospektif çalışmada multipl cafe au lait lekeleri olan ancak NF1'in diğer tanı kriterleri olmayan 110 hastanın 3 yıllık takibi sonunda 34 hastanın NF1 tanısı aldığı ve bu 34 hastada cafe au lait lekelerinin ortalama sayısı 11,8 (6 – 20) adet olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda cafe au lait lekeleri hastaların %70,9'unda 6 ile 20 adet arasında, %28,3'ünde ise 21 ile 50 adet arasında tespit edilmiştir. Cafe au lait lekeleri sadece bir hastada 50'den fazla sayıda görülmüştür. Çalışmamızda cafe au lait lekelerinin sayısı ile hastalığın şiddeti arasında ilişkili bulunmamıştır.

Cafe au lait lekeleri tüm vücutta rastgele dağılımda görülmekle birlikte en çok alt ekstremitelerde (özellikle kalçada) bildirilmiştir (5,52,148). Saçlı deri, el içi ve ayak tabanında bulunmamaktadır (5,53,158). Çalışmamızda cafe au lait lekeleri %97,6 oranıyla en çok alt ekstremitelerde tespit edilmiştir. Alt ekstremitte bölgesinde en sık kalçada bulunmuştur. Saçlı deride ve palmoplantar bölgede cafe au lait lekeleri görülmemiştir. Bu bulgular literatürdeki bilgiler ve diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Çiller tipik olarak %90 sıklıkta cafe au lait lekelerinin gelişmesinden sonra 5-8 yaş arasında ortaya çıkar ve NF1 tanısı için temel kriterlerden biridir (50,57). De Schepper ve arkadaşlarının çalışmasında çiller NF1 hastalarının %80'inde görülmüştür (155). Ferner ve arkadaşlarının çalışmasında ise çillenme NF1

hastalarının %85'inde 3 yaşından sonra bildirilmiştir (27). Çalışmamızda çiller hastaların %93,8'inde saptanmış olup café au lait lekelerinden sonra ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Yine bizim çalışmamızda bu lekelerin hastaların %82,5'inde ilk 8 yaşında ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar literatür bilgileriyle uyumlu bulunmuştur.

Çiller NF1 hastalığında görünüm olarak güneşten kaynaklanan çillere benzer, ancak neredeyse tamamen güneş ışığına maruz kalmayan bölgelerde görülür (8,154,155). En sık (%80) aksilla ve inguinal bölge gibi kıvrım yerlerinde ortaya çıkar (22,50). Bazen boyunda, göğüslerin altında, dudakların çevresinde ve hatta yetişkinlerin gövdesinde de görülebilir, ancak kıvrım bölgeleri dışındaki çiller tanı kriteri olarak değerlendirilmemektedir (50,57,148). Huson ve arkadaşları tarafından 135 NF1 tanılı hasta üzerinde yapılan bir çalışmada çillerin hastaların %67'sinde aksillada, %44'ünde inguinalde ve %29'unda göğüs altında görüldüğü bildirilmiştir (160). Çalışmamızda çiller %81,7 oranıyla en çok aksillada ve %72,5 oranıyla inguinal bölgede görülmüştür. Ayrıca kıvrım bölgeleri dışında sırasıyla %45,8 gövde ön yüzünde, %40 gövde arka yüzünde, %33,3 boyunda, %16,7 yüzde, %15,8 üst ekstremitelerde ve %5 alt ekstremitelerde tespit edilmiştir. Bu sonuçlar literatürdeki bilgileri desteklemektedir.

Bildiğimiz kadarıyla NF1 hastalarında çiller ile cinsiyet arasında ilişki olup olmadığı üzerine çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda çilleri olan kadın hasta sayısının çilleri olan erkek hasta sayısından daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Çillenme ile hastaların cinsiyeti arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,024$), ancak çilleri olmayan hasta sayısı az olduğundan ($N=8$) bu ilişki rastlantısal olarak tespit edilmiş olabilir.

Nörofibromlar, NF1'in en belirgin bulgularından biridir ve sayılarının fazlalığı, görüntü ve büyüklüğü nedeniyle NF1 hastalığının önemli bir morbidite kaynağıdır (15,30,61). Bu tümörler benign dermal ve pleksiform nörofibromlardan MPNST'e kadar değişebilir (13,54,103). Literatüre göre 17 yaş altı NF1 hastalarının %38'inde nörofibrom görülmektedir (161). Nörofibromları olan NF1 hastalarının %85'inde en sık kutanöz nörofibromlar rapor edilmiştir ve bu kutanöz nörofibromlar en belirgin olarak gövde ve ekstremitelerde gözlenmektedir (51,53,100). Subkutan nörofibromlar ise derin dermisde oluşurlar ve NF1 hastalarının %20'sinde en az bir

adet subkutan nörofibrom bulunabileceği bildirilmiştir (4,64,155). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde hastalarıda %36,7 oranıyla nörofibrom tespit edilmiştir. Nörofibromlu hastalarda %84 oranıyla en sık kutanöz nörofibrom tespit edilmiştir. Hastaların %36'sında ise subkutan nörofibrom görülmüştür. Bu değerler literatürdeki bilgiler ile benzerlik göstermektedir.

NF1 olmayan bireylerde tek başına bir adet nörofibrom olabilir ancak NF1 tanısı için en az iki adet nörofibromun varlığı gerekmektedir (100,150). Nörofibromlar NF1 hastalarında, birkaç adetten yüzlerce ve hatta binlerce sayıda gözlenebilmektedir (148,157,158). Ancak literatürü taradığımızda NF1 hastalığında nörofibrom sayısı ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca literatürde nörofibromlar tüm vücutta rastgele dağılımda görülebilmekle birlikte en çok gövdede ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (22,51,53,156,157). Çalışmamızda ise kutanöz/subkutan nörofibrom sayısı hastaların %42,6'sında 1 ile 10, %34'ünde 11 ile 50, %14,9'unda 51 ile 100 adet arasında ve %8,5'inde 100'den fazla olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda lokalizasyon açısından nörofibromlar %93,8 oranıyla en sık gövdede görülmüştür. Çalışmamızdaki nörofibromların lokalizasyonu literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Kutanöz nörofibromların ortaya çıkış zamanı ile ilgili literatürü taradığımızda ortak görüş olarak kutanöz nörofibromlar en erken 4-5 yaşında görülürken tipik olarak 8-12 yaşlarında (puberte döneminde) gözlenirler (30,55,158). Çalışmamızda ise hastalarda nörofibromlar en erken 2-3 yaşlarında görülmekle birlikte %80,6 oranıyla ilk 10 yaşında ortaya çıkmıştır. Bu sonuçlar literatürdeki bilgileri desteklemektedir.

PNF'lar diğer nörofibromlardan farklı olarak doğumdan itibaren vardır ve 4-5 yaşlarında fiziksel olarak tespit edilebilirler (50,69,165). NF1 tanılı yetişkinlerin %30'unda görülebilirler, ancak BT veya MR incelemesinde internal pleksiform nörofibromlar ile bu oran %40'a kadar çıkabilir (67, 69). Schnur ve arkadaşlarının çalışmasında PNF'lar, NF1 hastalarının %30-50'sinde görülmüş olup en çok yaşamın ilk on yılında ortaya çıktığı bildirilmiştir (136). Korf ve arkadaşlarının çalışmasına göre PNF'lar doğumda mevcut olup en sık çocuklukta ve puberte sırasında tespit edilmiştir (155). Bongiorno ve arkadaşlarının bir çalışmasında 258 NF1 tanılı hastanın 10 yıl süre ile takibi sonunda hastaların %21'inde PNF geliştiği

bildirilmiştir (166). Çalışmamızda ise PNF'lar %36,7 sıklıkta olup %68,8 oranıyla en çok hayatın ilk 10 yılında görülmüştür. Bu sonuçlar literatür bilgileri ve diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

PNF'lar vücudun herhangi bir yerinde görülebilir, ancak birçoğu daha derin olduklarından fizik muayene sırasında fark edilemeyebilirler (52,69). Bildiğimiz kadarıyla PNF'ların sayısı ve sıkça yerleştiği yer ile ilgili çalışmalar bulunmamaktadır. Çalışmamızda PNF'u olan hastaların %81,3'ünde tek PNF görülürken %28,7'sinde birden fazla sayıda PNF tespit edilmiştir. Ayrıca PNF'lar %51,6 oranıyla en sık gövdede görülmüştür.

Literatürdeki son yayınlar, NF1 hastalarında vasküler bir anomali olarak bilinen nevus anemikusun sık görüldüğüne dikkat çekmektedir (83,85,86). NF1'in tanı kriterlerinin özellikle 2 yaşın altındaki hastalarda daha az belirgin olması nedeniyle şüpheli NF1 hastalarında nevus anemikusun tanı için önemli bir deri bulgusu olduğu öne sürülmektedir (50,83,151). Nevus anemikus en sık olarak gövdede bulunur, ancak bazen boyun ve ekstremitte proksimalinde de görülebilir (83,84). İlk kez Fleisher ve Zeligmann NF1 hastalarında nevus anemikusun görüldüğünü rapor etmişlerdir ancak NF1 hastalığı ile ilişkili olup olmadığını, yada rastlantısal bir bulgu olup olmadığını anlayamamışlardır (50). Nevus anemikus görülme sıklığı çalışmalar arasında değişkenlik göstermektedir. Marque ve arkadaşlarının bir prospektif çalışmasında NF1 hastalarının %51'inde (77/151) nevus anemikus tespit edilmiş olup kontrol grubunun sadece %2'sinde (6/302) nevus anemikus tespit edilmiştir, ayrıca nevus anemikus her iki grupta da en çok göğüsün ön üst kısmında görülmüştür. Bu çalışmada nevus anemikus ile optik gliom ve TPO gibi NF1'in diğer klinik bulguları ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (86). Hernandez ve arkadaşlarının bir prospektif çalışmasında İspanyada 3 farklı merkezde toplam 99 NF1 tanılı çocuk hasta değerlendirilmiş olup nevus anemikus %8,8-51 arasında bildirilmiştir. Bu hastalarda nevus anemikus en sık göğüste, özellikle göğüs ön duvarında görülmüştür (85). Ferrari ve arkadaşlarının çalışmasında ise NF1'li hastalarının %25'inde nevus anemikus tanımlanmış ancak çalışmalarında kontrol grubu dahil edilmemiştir (88). Bizim çalışmamızda diğer çalışmaların sonuçlarından farklı olarak nevus anemikus hastaların %32,8'inde görülmüştür. Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde nevus anemikus %80,9 oranıyla en sık gövdede

özellikle sağ presternal bölge lateralinde tespit edilmiştir. Ayrıca Marque ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde hastalarımızda nevus anemicus ile diğer klinik bulgular arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

NF1 hastalığında hem hiperpigmente hem de hipopigmente lezyonlar bulunabilir (70,93). NF1 hastalarının yaklaşık %100'ünde cafe au lait lekesi bulunurken, literatürde hipopigmente lekelerin prevalansı belirlenmemiştir (8,93). Javier Garsia ve arkadaşlarının gözlemsel bir vaka kontrol çalışmasında NF1 hastalarının %13,9'unda hipopigmente lezyon görülürken kontrol grubunda bu oran %4,38 olduğu bildirilmiştir (96). Çalışmamızda Javier'in çalışmasına benzer şekilde hastaların %13,2'sinde hipopigmente maküller izlenmiştir, ancak kontrol grubu olmadığından normal popülasyon ile sıklığı değerlendirilememiştir.

NF1 tanılı hastalarda diğer önemli deri bulgularından JXG görülebilmektedir (87,158). Ferrari ve arkadaşları çalışmalarında NF1'in erken tanısında JXG ve nevus anemicusun tanıya yardımcı olabileceğini öne sürmüşlerdir (88). Literatüre göre JXG, NF1 hastalarının %0,7–37,5'inde ve hayatın ilk 3 yılında bir veya daha fazla sayıda gelişebilir ve genellikle baş ve boyun bölgesinde görülürler (87–89); ancak herhangi bir vücut bölgesinde de ortaya çıkabilirler (84,87). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hastaların %3,1'inde JXG görülmüştür ve %50 oranıyla en sık baş-boyun bölgesinde izlenmiştir.

NF1 hastalarında hem periferik hem de merkezi sinir sistemi tutulabilir ve buna bağlı komplikasyonlar önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilir (8,100,135). Epilepsi, NF1'li çocuk ve yetişkin hastaların yaklaşık %6-7'sinde görülür (21,113,167). Bu oran normal popülasyona göre iki kat daha fazladır (168). Epilepsi NF1 hastalarında genellikle fokaldır ve beyin tümörlerine veya enfeksiyona sekonder olarak geliştiği düşünülmektedir (21,113,167). Bizim çalışmamızda diğer çalışmaların sonuçlarına yakın olarak hastaların %9,4'ünde epilepsi hikayesi tespit edilmiştir ancak kayıtlarda hastalarımızda epilepsi nedenine dair veri elde edilmemiştir.

NF1 hastalarının %50-75'inde yapılan beyin MR'ının T2 sekansında hiperintens TPO bölgeler görülebilir (107,109). Çalışmamızda ise yapılan beyin MR görüntülemesinin sonucuna göre %72 oranıyla TPO rapor edilmiştir. Bu sonuçlar diğer yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.

NF1 hastalarında gliomlar, genellikle optik yolaklar, serebellum ve beyin sapı gibi merkezi sinir sisteminin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir (27,105). Bunların içinde en çok yerleştiği yer optik yolaktır (105,107). Optik gliomlar NF1 hastalarında en sık görülen intrakranyal malignitedir (30,103,155) ve NF1 hastalarının %10-15'inde bulunur (54,105). Bu tümörlerin 2/3'ü asemptomatik olup mitotik aktiviteleri düşüktür ve genellikle malign dönüşüme uğramazlar (107,109). Optik gliomların küçük bir kısmı ise tümörün genişlemesi sonucu görme kaybı ve proptozise yol açabilir (4,50). En iyi şekilde MR görüntüleme ile tanı konulur (105,169). Çalışmamızda ise literatüre benzer şekilde optik gliom en sık intrakranyel tümör olarak görülmüştür ancak diğer çalışmalardan farklı olarak sıklığı %30,9 oranıyla tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki bu yüksek oranın nedeni hastanemizde NF1 hastalığı için dermatoloji, pediatri, onkoloji ve nöroloji bölümlerinden oluşan bir çalışma grubunun bulunması nedeniyle daha fazla sayıda NF1 hastasının hastanemize başvurmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

NF1 hastalarında yapılan beyin MR'ın T2 sekansında izointens veya hiperintens odaklar görülebilir. Bu lezyonlar NF hamartomları olarak bilinir (170,171). Bu lezyonlar 2-10 yaş arasında görünür hale gelir ancak daha sonra ikinci on yıla kadar gerilerler (170,172). NF1'li hastaların $\leq$ % 93'ünde görülebilir ve kitle etkisi veya ödem yapmazlar (170,173). Bizim çalışmamızda beyin MR'ı yapılan hastaların T2 sekansında %36,8 oranıyla NF hamartomları tespit edilmiştir. Ancak lezyonların hangi yaşta ortaya çıktığı kayıtlarda bulunamamıştır.

Lisch nodülleri NF1 hastalarında temel tanı kriterlerinden biridir (59,102,174). Tanı için en az iki adet Lisch nodülünün görülmesi gerekmektedir, ancak Lisch nodülü sayısı hastalığın şiddeti arasında bir ilişki yoktur (4,35,104). Literatüre göre Lisch nodülleri en erken 2 ile 4 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır (57,102,155). Sıklık olarak 6 yaşın altındaki hastaların %10'unda görülürken, 20 yaş üzerindeki NF1 hastalarının %90'ında bulunabilir (4,99,159). DeBella ve arkadaşlarının bir çalışmasında Lisch nodülleri NF1 hastalarında 5 yaşına kadar %40, 10 yaşına kadar %70 ve erişkinlerde yaklaşık %95 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (4). Nichols ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise 369 NF1 tanılı hastanın göz bulguları değerlendirilmiş, Lisch nodülleri en erken 2 yaşındaki çocuklarda görüldüğü ve NF1'li erişkinlerinin %90'ından fazlasında bulunduğu

bildirilmiştir (174). Çalışmamızda Lisch nodülleri Nichols ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde en erken 2 yaşında görülmüştür, ancak diğer çalışmalardan farklı olarak 20 yaşından sonraki hastaların %30'unda tespit edilmiştir. Literatür ile bizim çalışmamızdaki bu farklılığın nedeninin çalışmamızdaki 20 yaş üzeri hasta sayısının az olmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

NF1 hastalığı deri, nörolojik ve göz bulguları dışında iskelet sistemini de tutabilmektedir (65,116,119). Literatüre göre NF1 hastalarında iskelet sistemi bulgularından en sık skolyoz rapor edilmiştir ve hastaların %10-26'sında gelişebilmektedir (118,119,146). Çalışmamızda ise literatüre benzer şekilde skolyoz en sık görülen iskelet sistemi bulgusu olup, hastalarımızda %35,1 oranıyla daha fazla oranda tespit edilmiştir.

Uzun kemiklerde, özellikle tibia ve fibula displazisine bağlı gelişen psödoartroz NF1'in seyrek ancak karakteristik bir iskelet sistemi bulgusu olarak bildirilmiştir (164,165). Psödoartroz genellikle tek taraflı olup en sık tibiada gelişmektedir (66,176) ve NF1 hastalarının %2'sinde görülebilmektedir (64,117). Çalışmamızda ise literatüre benzer şekilde psödoartrozların tamamı tek taraflı ve tibiada gelişmekle birlikte literatürden farklı olarak %8,5 oranıyla bizim hastalarımızda daha fazla tespit edilmiştir.

Literatüre göre posterior orbita duvarında kemik defekti olan sfenoid kanat displazisi tipik olarak orbital pleksiform nörofibrom ile ilişkilidir, ancak izole olarak da görülebilir (118,176,177). NF1 hastalarında sfenoid kanat displazisi genellikle asemptomatik olduğundan sıklık oranı çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir. Eski literatürlere göre sfenoid kanat displazisi %1'den az sıklıkta bildirilmiştir (3,65,118) ancak son zamanlarda görüntüleme yöntemlerinin kullanılması sıklığının artması nedeniyle bu oranın da artmış olduğu belirtilmektedir. Friedrich ve arkadaşlarının bir çalışmasında 42 NF1 tanılı hastanın MR ve BT sonucuna göre %3-11 oranında sfenoid kanat displazisi olduğu tespit edilmiştir (177). Friedman ve arkadaşlarının çalışmasında NF1 hastalarının %14'unda sfenoid kanat displazisi bildirilmiştir (162). Çalışmamızda ise eski literatür ile uyumlu olarak %0,8 oranında sfenoid kanat displazisi tespit edilmiştir.

Vitamin D optimum metabolik fonksiyonların sağlanması için gerekli kalsiyum ve fosfat dengesinin sağlanmasında, kemik gelişiminde ve

mineralizasyonunda temel rol oynayan steroid yapılı bir prohormondur. D vitamininin en önemli kaynağı UVB ışınlarının etkisi ile sentezini sağlayan deridir. Gıdalar ise D vitamini ihtiyacının yaklaşık %10-20'sini karşılayabilmektedir. D vitamini eksikliği tüm dünyada önemli bir sorun haline gelmiş olup yaklaşık 1 milyar kişide D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. Vitamin D düzeyi ülkeler arasında ve hatta ülkelerin farklı bölgelerinde farklılıklar gösterebilmektedir (178).

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalara göre NF1 hastalarında serum vitamin D düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır (10,141,142). Hirbe ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada NF1 hastalarında deri nörofibromlarının sayısı ile serum vitamin D düzeyi arasında kuvvetli korelasyon tespit edilmiş, böylece çok sayıda ve daha büyük nörofibromları olan NF1'lerde serum vitamin D düzeyinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (52). Çalışmamızda ise diğer çalışmalara benzer şekilde hastalarda %92,9 oranında vitamin D eksikliği tespit edilmiş, ancak kontrol grubu olmadığı için normal popülasyon sıklığıyla kıyaslanamamıştır. Ayrıca Hirbe çalışmasına benzer şekilde vitamin D düzeyi düşük olan hastalarda nörofibrom sıklığı artmıştır ve istatistiksel olarak bu anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Ayrıca nörofibrom sayısı ile serum vitamin D düzeyi arasında ters ilişki bulunmuştur, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,089$).

NF1 hastalarında nevus anemikusun varlığıyla serum vitamin D düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma bulunmasa da çalışmamızda serum vitamin D düzeyi düşük olanlarda nevus anemikusun sıklığının arttığı gözlenmiştir. NF1 hastalarındaki serum vitamin D düzeyi ile nevus anemikus varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$).

NF1 hastalarının vücut kitle indeksi (VKİ) üzerine çok az sayıda klinik çalışma mevcuttur (11,12). Koga ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada özellikle erkek NF1 hastalarının VKİ'sinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (11). Çalışmamızda ise Koga'nın çalışmasına benzer şekilde hastaların %54,6'sında düşük VKİ'i hesaplanmıştır, ancak farklı olarak bizim çalışmamızda %29,6 oranıyla kadın hastalarında erkeklere göre (%25) daha fazla sayıda düşük VKİ'i tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki düşük VKİ'in kadınlarda erkeklerden daha fazla sayıda tespit edilmesinin nedeninin hastalarımızın rastgele seçilmesine ve bu nedenle kadın hasta sayısının erkeklerden daha fazla olmasına bağlı olduğu düşündürmüştür.

Sonuç olarak bu çalışmada NF1 hastalığının demografik ve klinik özelliklerinin sıklığı yanısıra hastalarda vitamin D düzeyi ve VKİ'nin değerlerinin hesaplanması ve bu özellikler arasındaki ilişkinin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Ancak çalışmamızın retrospektif olup bu çalışmada kontrol grubunun bulunmaması nedeniyle, sonuçlar genel popülasyonu yansıtmamaktadır. Çalışmamızda özellikle nörolojik ve göz muayene notları gibi bazı kayıtların eksik olması nedeniyle bu bulgular daha detaylı değerlendirilememiştir. Hastalarımızda vitamin D düzeyini etkileme ihtimali olan faktörler tamamen elimine edilememiştir. Ayrıca bildiğimiz kadarıyla NF1 ile ilgili demografik özellikler üzerine Türkiye'de başka bir çalışma bulunmaması nedeniyle sonuçlar NF1 hastalarının verileriyle kıyaslanamamıştır.

Biz bu çalışma ile Türkiye'de nispeten sık görülen NF1 hastalarında demografik ve klinik özellikleri değerlendiren daha geniş kapsamlı prospektif vaka kontrol çalışmalarının yapılmasının önemini vurgulamaktayız.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Hastaların klinik bulguları daha çok hayatın ilk dekatında belirginleştiği için özellikle ilk 10 yıl düzenli muayene olmaları önerilmektedir.
- NF1’de en sık ve en erken ortaya çıkan deri bulgusu cafe au lait lekeleri olup genellikle doğumda mevcut olmakla birlikte hayatın ilk yılında da ortaya çıkabilir.
- Cafe au lait lekeleri NF1 hastalarında genellikle tipik morfolojide görülmektedir. Ayrıca bu lekeler en sık alt ekstremitelerde özellikle de kalçada tespit edilmektedir.
- NF1 hastalarında çiller en sık aksilla ve inguinalde görülmektedir ve genellikle hayatın ilk 10 yılında ve cafe au lait lekelerinden sonra ortaya çıkar.
- Çiller çalışmamızda kadın hastalarda daha fazla tespit edilmiştir ve bu bilgi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak çalışmamızdaki çilleri olmayan NF1 hasta sayısı az olduğundan çiller ile hastaların cinsiyeti arasında ilişki olup olmadığını söylemek mümkün değildir. Bunun için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
- NF1’de en çok kutanöz tip nörofibromlar görülür ve genellikle hayatın ilk 10 yılında tespit edilirler.
- Nörofibromların tüm tipleri en sık gövdede görülmektedir.
- Nevus anemikus NF1 hastalarında cafe au lait lekeleri ve çillerden sonra en sık tespit edilen deri bulgusudur. Nevus anemikusun yakın zamanda NF1 tanı kriteri olarak yer alması uygun olabilir.
- Nevus anemikus en sık gövde ön yüzünde özellikle presternal bölge sağ lateralinde görülmektedir.
- Hiperpigmente lekelerin yanısıra hipopigmente maküller de NF1 hastalarında görülebilmektedir. Ancak bu lekelerin rastlantısal veya NF1 hastalığının bir bulgusu olduğunu söyleyebilmek için daha fazla çalışma gerekmektedir.
- JXG NF1 hastalarında en çok baş-boyun bölgesinde görülmektedir.
- NF1 hastalarında yapılan beyin MR’ında %72 oranında TPO görülmüştür. Bu yüksek oranın literatürle de uyumlu bulunması nedeniyle TPO’nun NF1 tanı kriteri olmasını önermekteyiz.
- Optik gliom NF1 hastalarında en sık görülen intrakranial malignitedir.

- Psödoartroz NF1 hastalarında en sık tibiada ortaya çıkmaktadır.
- NF1 hastalarında vitamin D düzeyinin düşük olduğu tespit edildiğinden hastaların serum 25(OH)D3 düzeyi düzenli olarak takip edilmeli ve gerekirse tedavi önerilmelidir.
- Vitamin D düzeyi düşük olanlarda daha fazla nörofibrom ve nevus anemikus saptandığından dolayı NF1 hastalarında vitamin D desteğinin çok önemlidir.
- NF1 hastalarında daha düşük VKİ'i tespit edildiğinden hastaların nutrisyon açısından diyetisyene danışılması uygun olabilir.
- Türkiyede nispeten sık görülen NF1 hastaları üzerinde demografik ve klinik özellikler açısından daha geniş kapsamlı prospektif vaka kontrol çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Korf BR. Clinical features and pathobiology of neurofibromatosis 1. *J Child Neurol.* 2002;17(8):573-7-4, 646–51.
2. Huson SM, Compston DAS CP et al. A genetic study of Von Recklinghausen neurofi bromatosis in South East Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet.* 1989;26:704–11.
3. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Neurofibromatosis. 1988;1(3):172–8.
4. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *J Pediatrics.* 2000;105(3):608–14.
5. Burwell RG, James NJ, Johnston DI. Café-au-lait spots in schoolchildren. *Arch Dis Child.* 1982;57(8):631–2.
6. Szudek J, Birch P, Friedman JM. Growth in North American white children with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet.* 2000;37(12):933–8.
7. Alam M. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 6th ed. *Arch Dermatol.* 2004. s. 140.
8. VM Riccardi. Neurofibromatosis update. 1989;2(5-6):284-91.
9. Diggs-Andrews KA, Brown JA, Gianino SM, Rubin JB, Wozniak DF, Gutmann DH. Sex Is a major determinant of neuronal dysfunction in neurofibromatosis type 1. *Ann Neurol.* 2014;75(2):309–16.
10. Lammert M, Friedman JM, Roth HJ, Friedrich RE, Kluwe L, Atkins D, et al. Vitamin D deficiency associated with number of neurofibromas in neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2006;43(10):810–3.
11. Koga M, Koga K, Nakayama J, Imafuku S. Anthropometric characteristics and comorbidities in Japanese patients with neurofibromatosis type 1: A single institutional case-control study. *J Dermatol.* 2014;41(10):885–9.
12. Koga M, Yoshida Y, Imafuku S. Nutritional, muscular and metabolic characteristics in patients with neurofibromatosis type 1. *J Dermatol.* 2016;43(7):799–803.
13. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al . Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 2003. s. 1825-33.
14. Zanca A, Zanca A. Antique illustrations of neurofibromatosis. *Int J Dermatol.* 1980;19(1):55–8.
15. Ragge NK, Munier FL. Ancient neurofibromatosis. *Int J Science.* 1994;368(6474):815.
16. Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1). In: *Handbook of clinical neurology.* 2013. s. 939–55.

17. Crump T. Translation of case reports in Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen by F. v. Recklinghausen. *Adv Neurol.* 1981;29:259–75.
18. Arch V. Ueber die Reform der pathologischen und therapeutischen Anschauungen durch die mikroskopischen Untersuchungen. 1847. s. 345-9.
19. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *JAMA Neurol.* 1988;45(5):575–8.
20. Sergeyev AS. On the mutation rate of neurofibromatosis. *J Hum genet.* 1975;28(2):129–38.
21. Samuelsson B, Axelsson R. Neurofibromatosis. A clinical and genetic study of 96 cases in Gothenburg, Sweden. *Acta Derm Venereol.* 1981;95:67–71.
22. Poyhonen M, Kytölä S, Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. *J Med Genet.* 2000;37(8):632–6.
23. Bollag G, McCormick F, Clark R. Characterization of full-length neurofibromin: tubulin inhibits Ras GAP activity. *EMBO J.* 1993;12(5):1923–7.
24. Jadayel D, Fain P, Upadhyaya M, Ponder MA, Huson SM, Carey J, et al. Paternal origin of new mutations in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Int J Science.* 1990;343(6258):558–9.
25. Upadhyaya M, Ruggieri M, Maynard J, Osborn M, Hartog C, Mudd S, et al. Gross deletions of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene are predominantly of maternal origin and commonly associated with a learning disability, dysmorphic features and developmental delay. *J Hum Genet.* 1998;102(5):591–7.
26. Ritter JL RV. An argument for very high penetrance and a comparison of sporadic and inherited cases. *Am J Hum Genet.* 1985;(37):A135.
27. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007;44(2):81–8.
28. Riccardi VM, Smirniotopoulos J. Neurofibromatosis, Phenotype, Natural History, and Pathogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1992;51(6):658.
29. Ruggieri M, Huson SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. Vol. 56, *Neurology.* 2001. s. 1433–43.
30. Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): Diagnosis and management. 1st ed. Vol. 115, *Handbook of Clinical Neurology.* 2013. s. 939–955.
31. Brems H, Chmara M, Sahbatou M, Denayer E, Taniguchi K, Kato R, et al. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet.* 2007;39(9):1120–6.
32. Skolnick MH, Ponder B, Seizinger B. Linkage of NF1 to 12 chromosome 17 markers: a summary of eight concurrent reports. *Genomics.* 1987;1(4):382–3.

33. Fountain JW, Wallace MR, Bruce MA, Seizinger BR, Menon AG, Gusella JF, et al. Physical mapping of a translocation breakpoint in neurofibromatosis. *L Int J Science*. 1989;244(4908):1085–7.
34. Ledbetter DH, Rich DC, O'Connell P, Leppert M, Carey JC. Precise localization of NF1 to 17q11.2 by balanced translocation. *Am J Hum Genet*. 1989;44(1):20–4.
35. Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet*. 1996;33(1):2–17.
36. Wigler MH. Oncoproteins. GAPs in understanding Ras. *Int J Science*. 1990;346(6286):696–7.
37. Gregory PE, Gutmann DH, Mitchell A, Park S, Boguski M, Jacks T, et al. Neurofibromatosis type 1 gene product (neurofibromin) associates with microtubules. *Somat Cell Mol Genet*. 1993;19(3):265–74.
38. Malhotra R, Ratner N. Localization of neurofibromin to keratinocytes and melanocytes in developing rat and human skin. *J Invest Dermatol*. 1994;102(5):812–8.
39. Kluwe L, Siebert R, Gesk S, Friedrich RE, Tinschert S, Kehrer-Sawatzki H, et al. Screening 500 unselected neurofibromatosis 1 patients for deletions of the NF1 gene. *Hum Mutat*. 2004;23(2):111–6.
40. Mensink KA, Ketterling RP, Flynn HC, Knudson RA, Lindor NM, Heese BA, et al. Connective tissue dysplasia in five new patients with NF1 microdeletions: further expansion of phenotype and review of the literature. *J Med Genet*. 2006;43(2):e8.
41. Colman SD, Williams CA, Wallace MR. Benign neurofibromas in type 1 neurofibromatosis (NF1) show somatic deletions of the NF1 gene. *Nat Genet*. 1995;11(1):90–2.
42. Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *Br J Cancer*. 2013;108(1):193–8.
43. Ratner N, Miller SJ. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(5):290–301.
44. Riccardi VM. Mast-cell stabilization to decrease neurofibroma growth. Preliminary experience with ketotifen. *Arch Dermatol*. 1987;123(8):1011–6.
45. Nürnberger M, Moll I. Semiquantitative aspects of mast cells in normal skin and in neurofibromas of neurofibromatosis types 1 and 5. *J Dermatology*. 1994;188(4):296–9.
46. <https://www.dermnetnz.org/topics/neurofibroma-pathology>
47. Takata M, Imai T, Hirone T. Factor-XIIIa-positive cells in normal peripheral nerves and cutaneous neurofibromas of type-1 neurofibromatosis. *Am J Dermatopathol*. 1994;16(1):37–43.

48. Hoda SA, Hoda RS. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Adv Anat Pathol. 2004;11(6):323.
49. Ferner RE. The neurofibromatoses. Pract Neurol. 2010;10:82-93.
50. North KN. Neurofibromatosis type 1. J Am Acad Dermatol. 2009;61(1):1–16.
51. Chernoff KA, Schaffer J V. Cutaneous and ocular manifestations of neurocutaneous syndromes. Clin Dermatol. 2016;34(2):183–204.
52. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: A multidisciplinary approach to care. Lancet Neurol. 2014;13(8):834–43.
53. Nunley KS, Gao F, Albers AC, Bayliss SJ, Gutmann DH. Predictive Value of Café au Lait Macules at Initial Consultation in the Diagnosis of Neurofibromatosis Type 1. Arch Dermatol. 2009;145(8):883–7.
54. Korf BR. Clinical features and pathobiology of neurofibromatosis 1. J Child Neurol. 2002;2:1076.
55. Crowe F, Schull W, Neel J. A clinical, pathological and genetic study of multiple neurofibromatosis. 1956. s. 80-82.
56. Kresak J, Walsh M. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. J Pediatr Genet. 2016;5(2):098–104.
57. Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots. J Pediatrics. 1992;90(6):924–7.
58. Korf BR. Clinical features and pathobiology of neurofibromatosis 1. J Child Neurol. 2002;17(8):573-7-4, 646–51.
59. De Schepper S, Boucneau J, Lambert J, Messiaen L, Naeyaert J-M. Pigment cell-related manifestations in neurofibromatosis type 1: an overview. Pigment cell Res. 2005;18(1):13–24.
60. Riccardi VM. Von Recklinghausen Neurofibromatosis. N Engl J Med. 1981;305(27):1617–27.
61. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis Type 1 Revisited. J Pediatrics. 2009;123(1):124–33.
62. Page PZ, Page GP, Ecosse E, Korf BR, Leplege A, Wolkenstein P. Impact of neurofibromatosis 1 on Quality of Life: A cross-sectional study of 176 American cases. Am J Med Genet Part A. 2006;140A(18):1893–8.
63. Le LQ, Parada LF. Tumor microenvironment and neurofibromatosis type I: connecting the GAPS. Oncogene. 2007;26(32):4609–16.
64. <http://www.ctf.org/understanding-nf/nf1>.
65. Tsao H, Luo S. 61 - Neurofibromatosis and Tuberous Sclerosis. Third Edit. Dermatology: 2-Volume Set. 1882. s. 925-941.
66. Goldsmith LA, Fitzpatrick TB (Thomas B. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 2012. s. 78.
67. Sbidian E, Wolkenstein P, Valeyrie-Allanore L, Rodriguez D, Hadj-Rabia S, Ferkal S, et al. NF-1Score: A Prediction Score for Internal Neurofibromas in

- Neurofibromatosis-1 Members of the NF France Network. *J Invest Dermatol*. 2010;130(10):2173–8.
68. Sharif S, Moran A, Huson SM, Iddenden R, Shenton A, Howard E, et al. Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. *J Med Genet*. 2007;44(8):481–4.
 69. Nguyen R, Kluwe L, Fuensterer C, Kentsch M, Friedrich RE, Mautner V-F. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. *J Pediatr*. 2011;159(4):652–5.e2.
 70. Riccardi VM. The genetic predisposition to and histogenesis of neurofibromas and neurofibrosarcoma in neurofibromatosis type 1. *Neurosurg Focus*. 2007;22(6):E3.
 71. Mautner V-F, Asuagbor FA, Dombi E, Fünsterer C, Kluwe L, Wenzel R, et al. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol*. 2008;10(4):593–8.
 72. Mautner VF, Hartmann M, Kluwe L, Friedrich RE, Fünsterer C. MRI growth patterns of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. *Neuroradiology*. 2006;48(3):160–5.
 73. Riccardi VM. Pathophysiology of neurofibromatosis. IV. Dermatologic insights into heterogeneity and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 1980;3(2):157–66.
 74. Walker L, Thompson D, Easton D, Ponder B, Ponder M, Frayling I, et al. A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK. *Br J Cancer*. 2006;95(2):233–8.
 75. King AA, Debaun MR, Riccardi VM, Gutmann DH. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet*. 2000;93(5):388–92.
 76. Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res*. 2002;62(5):1573–7.
 77. Evans DGR, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2002;39(5):311–4.
 78. Ferner RE, Hughes RAC, Hall SM, Upadhyaya M, Johnson MR. Neurofibromatous neuropathy in neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet*. 2004;41(11):837–41.
 79. Ferner RE, Golding JF, Smith M, Calonje E, Jan W, Sanjayanathan V, 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 2008;19(2):390–4.
 80. Storm FK, Eilber FR, Mirra J, Morton DL. Neurofibrosarcoma. *J Cancer*. 1980;45(1):126–9.

81. Drouet A, Wolkenstein P, Lefaucheur J-P, Pinson S, Combemale P, Gherardi RK, et al. Neurofibromatosis 1-associated neuropathies: a reappraisal. *J Neurology*. 2004;127(9):1993–2009.
82. Poyhonen M, Niemela S, Herva R. Risk of malignancy and death in neurofibromatosis. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121(2):139–43.
83. Mountcastle EA, Diestelmeier MR, Lupton GP. Nevus anemicus. *J Am Acad Dermatol*. 1986;14(4):628–32.
84. Greaves MW, Birkett D, Johnson C. Nevus anemicus: a unique catecholamine-dependent nevus. *Arch Dermatol*. 1970;102(2):172–6.
85. Hernández-Martín A, García-Martínez FJ, Duat A, López-Martín I, Noguera-Morel L, Torrelo A. Nevus Anemicus: A Distinctive Cutaneous Finding in Neurofibromatosis Type 1. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(3):342–7.
86. Marque M, Roubertie A, Jaussent A, Carneiro M, Meunier L, Guillot B, et al. Nevus anemicus in neurofibromatosis type 1: A potential new diagnostic criterion. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):768–75.
87. Chu MW, Werner A, Moody-Antonio SA. Juvenile xanthogranuloma of the tympanic membrane: a case report. *Ear Nose Throat J*. 2012;91(9):364, 366, 368.
88. Ferrari F, Masurel A, Olivier-Faivre L, Vabres P. Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *JAMA dermatology*. 2014;150(1):42–6.
89. Zvulunov A, Barak Y, Metzker A. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis, and juvenile chronic myelogenous leukemia. World statistical analysis. *Arch Dermatol*. 1995;131(8):904–8.
90. Cambiaghi S, Restano L, Caputo R. Juvenile Xanthogranuloma Associated with Neurofibromatosis 1: 14 Patients without Evidence of Hematologic Malignancies. *Pediatr Dermatol*. 2004;21(2):97–101.
91. Brems H, Park C, Maertens O, Pemov A, Messiaen L, Messia L, et al. Glomus tumors in neurofibromatosis type 1: genetic, functional, and clinical evidence of a novel association. *Cancer Res*. 2009;69(18):7393–401.
92. De Smet L, Sciot R, Legius E. Multifocal glomus tumours of the fingers in two patients with neurofibromatosis type 1. *J Med Genet*. 2002;39(8):e45.
93. Watanabe K, Sugino T, Saito A, Kusakabe T, Suzuki T. Glomangiosarcoma of the hip: report of a highly aggressive tumour with widespread distant metastases. *Br J Dermatol*. 1998;139(6):1097–101.
94. <https://www.medpagetoday.com/quizzes/diagnosis/69509>
95. Frontmatter. In: Rook's Textbook of Dermatology. Malden, Massachusetts, USA: Blackwell Publishing, Inc. 2008. s. 12.1-12.85.
96. Hypopigmented macules: A common finding in neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):AB161.

97. Salvi PF, Lombardi A, Puzzovio A, Stagnitti F, Tisba M, Gaudinieri A, et al. Cutaneous melanoma with neurofibromatosis type 1: rare association? A case report and review of the literature. *Ann Ital Chir.* 2004;75(1):91–5.
98. Gallino G, Belli F, Tragni G, Ferro F, Massone PP, Ditto A, et al. Association between cutaneous melanoma and neurofibromatosis type 1: analysis of three clinical cases and review of the literature. *Tumori.* 2000;86(1):70–4.
99. Honavar SG, Singh AD, Shields CL, Shields JA, Eagle RC. Iris melanoma in a patient with neurofibromatosis. *Surv Ophthalmol.* 2000;45(3):231–6.
100. Viskochil D. Neurofibromatosis: A Handbook for Patients, Families, and Healthcare Professionals,. *Am J Hum Genet.* 2005;77(4):681.
101. Johnson RE, Kanigsberg ND, Jimenez CL. Localized pruritus: a presenting symptom of a spinal cord tumor in a child with features of neurofibromatosis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(5 Pt 2):958–61.
102. Otsuka F, Kawashima T, Imakado S, Usuki Y, Hon-Mura S. Lisch nodules and skin manifestation in neurofibromatosis type 1. *Arch Dermatol.* 2001;137(2):232–3.
103. Friedman JM. Neurofibromatosis 1: clinical manifestations and diagnostic criteria. *J Child Neurol.* 2002;17(8):548-54-2, 646–51.
104. Makino S, Tampo H, Arai Y, Obata H. Correlations between choroidal abnormalities, Lisch nodules, and age in patients with neurofibromatosis type 1. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:165–8.
105. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol.* 2007;61(3):189–98.
106. Rosser T, Packer RJ. Intracranial neoplasms in children with neurofibromatosis 1. *J Child Neurol.* 2002;17(8):630-7-51.
107. Thiagalingam S, Flaherty M, Billson F, North K. Neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: follow-up of 54 patients. *Ophthalmology.* 2004;111(3):568–77.
108. Cnossen MH, Stam EN, Cooman LC, Simonsz HJ, Stroink H, Oranje AP, et al. Endocrinologic disorders and optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatrics.* 1997;100(4):667–70.
109. Cakirer S, Karaarslan E. Spontaneous involution of a non-optic astrocytoma in neurofibromatosis type I: serial magnetic resonance imaging evaluation. *Acta Radiol.* 2004;45(6):669–73.
110. Duffner PK, Cohen ME, Seidel FG, Shucard DW. The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis. *J Neurology.* 1989;39(3):373–8.
111. Feldmann R, Denecke J, Grenzebach M, Schuierer G, Weglage J. Neurofibromatosis type 1: motor and cognitive function and T2-weighted MRI hyperintensities. *J Neurology.* 2003;61(12):1725–8.

112. Hyman SL, Gill DS, Shores EA, Steinberg A, Joy P, Gibikote S V, et al. Natural history of cognitive deficits and their relationship to MRI T2-hyperintensities in NF1. *J Neurology*. 2003;60(7):1139–45.
113. Kulkantrakorn K, Geller TJ. Seizures in neurofibromatosis 1. *Pediatr Neurol*. 1998;19(5):347–50.
114. North KN, Riccardi V, Samango-Sprouse C, Ferner R, Moore B, Legius E, et al. Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis. 1: consensus statement from the NF1 Cognitive Disorders Task Force. *J Neurology*. 1997;48(4):1121–7.
115. Acosta MT, Gioia GA, Silva AJ. Neurofibromatosis type 1: new insights into neurocognitive issues. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006;6(2):136–43.
116. Ferner RE, Hughes RA, Johnson MR. Neurofibromatosis 1 and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(5):582–5.
117. Kimura M, Kamata Y, Matsumoto K, Takaya H. Electron microscopical study on the tumor of von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Acta Pathol Jpn*. 1974;24(1):79–91.
118. White AK, Smith RJ, Bigler CR, Brooke WF, Schauer PR. Head and neck manifestations of neurofibromatosis. *Laryngoscope*. 1986;96(7):732–7.
119. Akbarnia BA, Gabriel KR, Beckman E, Chalk D. Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis. *J Neurology*. 1992;17(8):244-8.
120. Dulai S, Briody J, Schindeler A, North KN, Cowell CT, Little DG. Decreased bone mineral density in neurofibromatosis type 1: results from a pediatric cohort. *J Pediatr Orthop*. 2007;27(4):472–5.
121. Tucker T, Schnabel C, Hartmann M, Friedrich RE, Frieling I, Kruse H-P, et al. Bone health and fracture rate in individuals with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet*. 2009;46(4):259–65.
122. Heervä E, Koffert A, Jokinen E, Kuorilehto T, Peltonen S, Aro HT, et al. A controlled register-based study of 460 neurofibromatosis 1 patients: increased fracture risk in children and adults over 41 years of age. *J Bone Miner Res*. 2012;27(11):2333–7.
123. Sung L, Anderson JR, Arndt C, Raney RB, Meyer WH, Pappo AS. Neurofibromatosis in children with Rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma study IV. *J Pediatr*. 2004;144(5):666–8.
124. Oderich GS, Sullivan TM, Bower TC, Gloviczki P, Miller D V, Babovic-Vuksanovic D, et al. Vascular abnormalities in patients with neurofibromatosis syndrome type I: clinical spectrum, management, and results. *J Vasc Surg*. 2007;46(3):475–84.
125. Fossali E, Signorini E, Intermite RC, Casalini E, Lovaria A, Maninetti MM, et al. Renovascular disease and hypertension in children with neurofibromatosis. *Pediatr Nephrol*. 2000;14(8–9):806–10.

126. Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol.* 1999;162(5):1582–6.
127. Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, Gutmann DH, Huot SJ, Lin AE, et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 Cardiovascular Task Force. *Genet Med.* 2002;4(3):105–11.
128. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14(4):935–56.
129. Agaimy A, Vassos N, Croner RS. Gastrointestinal manifestations of neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease): clinicopathological spectrum with pathogenetic considerations. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(9):852–62.
130. Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(1):90–6.
131. Sharif S, Ferner R, Birch JM, Gillespie JE, Gattamaneni HR, Baser ME, et al. Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma: substantial risks after radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2006;24(16):2570–5.
132. Khalil J, Afif M, Elkacemi H, Benoulaid M, Kebdani T, Benjaafar N. Breast cancer associated with neurofibromatosis type 1: a case series and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2015;9:61.
133. Leppig KA, Kaplan P, Viskochil D, Weaver M, Ortenberg J, Stephens K. Familial neurofibromatosis 1 microdeletions: cosegregation with distinct facial phenotype and early onset of cutaneous neurofibromata. *Am J Med Genet.* 1997;73(2):197–204.
134. Abeliovich D, Gelman-Kohan Z, Silverstein S, Lerer I, Chemke J, Merin S, et al. Familial café au lait spots: a variant of neurofibromatosis type 1. *J Med Genet.* 1995;32(12):985–6.
135. Lu-Emerson C, Plotkin SR. The neurofibromatoses. Part 2: NF2 and schwannomatosis. *Rev Neurol Dis.* 2009;6(3):E81-6.
136. Schnur RE. Type I neurofibromatosis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23(5):364–72.
137. Widemann BC, Salzer WL, Arceci RJ, Blaney SM, Fox E, End D, et al. Phase I Trial and Pharmacokinetic Study of the Farnesyltransferase Inhibitor Tipifarnib in Children With Refractory Solid Tumors or Neurofibromatosis Type I and Plexiform Neurofibromas. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):507–16.
138. Babovic-Vuksanovic D, Ballman K, Michels V, McGrann P, Lindor N, King B, et al. Phase II trial of pirfenidone in adults with neurofibromatosis type 1. *J Neurology.* 2006;67(10):1860–2.
139. Babovic-Vuksanovic D, Widemann BC, Dombi E, Gillespie A, Wolters PL, Toledo-Tamula MA, et al. Phase I Trial of Pirfenidone in Children with

- Neurofibromatosis 1 and Plexiform Neurofibromas. *Pediatr Neurol.* 2007;36(5):293–300.
140. Franz DN, Leonard J, Tudor C, Chuck G, Care M, Sethuraman G, et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol.* 2006;59(3):490–8.
 141. Wienecke R, Fackler I, Linsenmaier U, Mayer K, Licht T, Kretzler M. Antitumoral activity of rapamycin in renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(3):e27-9.
 142. Yang F-C, Ingram DA, Chen S, Zhu Y, Yuan J, Li X, et al. Nf1-dependent tumors require a microenvironment containing Nf1+/- and c-kit-dependent bone marrow. *NIH Public Access.* 2008;135(3):437–48.
 143. Yoshida Y, Sato N, Furumura M, Nakayama J. Treatment of pigmented lesions of neurofibromatosis 1 with intense pulsed radio frequency in combination with topical application of vitamin D₃ ointment. *J Dermatol.* 2007;34(4):227–30.
 144. Nakayama J, Kiryu H, Urabe K, Matsuo S, Shibata S, Koga T, et al. Vitamin D₃ analogues improve café au lait spots in patients with von Recklinghausen's disease: experimental and clinical studies. *Eur J Dermatol.* 1999;9(3):202–6.
 145. Krab LC, de Goede-Bolder A, Aarsen FK, F Pluijm SM, Bouman MJ, van der Geest JN, et al. Effect of Simvastatin on Cognitive Functioning in Children With Neurofibromatosis Type 1: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2008;300(8):287-294.
 146. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):834–43.
 147. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *J Pediatrics.* 2009;123(1):124–33.
 148. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of Neurofibromatosis 1 in German Children at Elementary School Enrollment. *Arch Dermatol.* 2005;141(1):71–4.
 149. Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, 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):327–32.
 150. Ghalayani P, Saberi Z, Sardari F. Neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease): A family case report and literature review. *Dent Res J (Isfahan).* 2012;9(4):483–8.
 151. Warrington NM, Sun T, Luo J, McKinstry RC, Parkin PC, Ganzhorn S, et al. The cyclic AMP pathway is a sex-specific modifier of glioma risk in type I neurofibromatosis patients. *Cancer Res.* 2015;75(1):16–21.
 152. Fisher MJ, Loguidice M, Gutmann DH, Listernick R, Ferner RE, Ullrich NJ, et al. Gender as a disease modifier in neurofibromatosis type 1 optic pathway glioma. *Ann Neurol.* 2014;75(5):799–800.
 153. <https://emedicine.medscape.com/article/911900-clinical#b5>

154. Gilbert-Dussardier B, Briand-Suleau A, Laurendeau I, Bilan F, Cavé H, Verloes A, et al. Copy number variants and rasopathies: germline KRAS duplication in a patient with syndrome including pigmentation abnormalities. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):101.
155. Savar A, Cestari DM. Neurofibromatosis type I: Genetics and clinical manifestations. *Semin Ophthalmol*. 2008;23(1):45–51.
156. Hand JL. What's new with common genetic skin disorders? *Minerva Pediatr*. 2015;27(4):460–5.
157. Duong TA, Bastuji-Garin S, Valeyrie-Allanore L, Sbidian E, Ferkal S, Wolkenstein P. Evolving Pattern with Age of Cutaneous Signs in Neurofibromatosis Type 1: A Cross-Sectional Study of 728 Patients. *Dermatology*. 2011;222(3):269–73.
158. Ben-Shachar S, Dubov T, Toledano-Alhadeef H, Mashiah J, Sprecher E, Constantini S, et al. Predicting neurofibromatosis type 1 risk among children with isolated café-au-lait macules. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1077-10833.e3.
159. Monroe CL, Dahiya S, Gutmann DH. Dissecting Clinical Heterogeneity in Neurofibromatosis Type 1. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2017;12(1):53–74.
160. Huson SM, Harper PS, Compston DA. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales. *Brain*. 1988;111 (Pt 6):1355–81.
161. Ehara Y, Yamamoto O, Kosaki K, Yoshida Y. Natural course and characteristics of cutaneous neurofibromas in neurofibromatosis 1. *J Dermatol*. 2018;45(1):53–7.
162. Margaret R. Wallace. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis,. *Am J Hum Genet*. 2000;67(1):264.
163. Tsao H. Update on familial cancer syndromes and the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(6):939-69-2.
164. Rad E, Tee AR. Neurofibromatosis type 1: Fundamental insights into cell signalling and cancer. *Semin Cell Dev Biol*. 2016;52:39–46.
165. Hernández-Martín A, Duat-Rodríguez A. Neurofibromatosis tipo 1: más que manchas café con leche, efélides y neurofibromas. Parte II. Actualización sobre otras manifestaciones cutáneas características de la enfermedad. NF1 y cáncer. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(6):465–73.
166. Bongiorno M, Pistone G, Arico M. Manifestations of the tongue in Neurofibromatosis type 1. *Oral Dis*. 2006;12(2):125–9.
167. Ostendorf AP, Gutmann DH, Weisenberg JLZ. Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. *Epilepsia*. 2013;54(10):1810–4.
168. LEHTONEN A, HOWIE E, TRUMP D, HUSON SM. Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(2):111–25.

169. Helfferich J, Nijmeijer R, Brouwer OF, Boon M, Fock A, Hoving EW, et al. Neurofibromatosis type 1 associated low grade gliomas: A comparison with sporadic low grade gliomas. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;104:30–41.
170. Parisi P, Persechino S, Paolino MC, Nicita F, Torrente I, Bozzao A, et al. Four-year follow-up study in a NF1 boy with a focal pontine hamartoma. *Ital J Pediatr*. 2013;39:10.
171. Castillo M, Green C, Kwock L, Smith K, Wilson D, Schiro S, et al. Proton MR spectroscopy in patients with neurofibromatosis type 1: evaluation of hamartomas and clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16(1):141–7.
172. Salamon J, Mautner V, Adam G, Derlin T. Multimodal Imaging in Neurofibromatosis Type 1-associated Nerve Sheath Tumors. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren. J Röfo*. 2015;187(12):1084–92.
173. Huijbregts SC, Loitfelder M, Rombouts SA, Swaab H, Verbist BM, Arkink EB, et al. Cerebral volumetric abnormalities in Neurofibromatosis type 1: associations with parent ratings of social and attention problems, executive dysfunction, and autistic mannerisms. *J Neurodev Disord*. 2015;7(1):32.
174. Nichols JC, Amato JE, Chung SM. Characteristics of Lisch nodules in patients with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2003;40(5):293–6.
175. Eleftheriou F, Kolanczyk M, Schindeler A, Viskochil DH, Hock JM, Schorry EK, et al. Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: Approaches to therapeutic options. *Am J Med Genet Part A*. 2009;149A(10):2327–38.
176. Schindeler A, Little DG. Recent insights into bone development, homeostasis, and repair in type 1 neurofibromatosis (NF1). *J Bone*. 2008;42(4):616–22.
177. Friedrich RE, Stelljes C, Hagel C, Giese M, Scheuer HA. Dysplasia of the orbit and adjacent bone associated with plexiform neurofibroma and ocular disease in 42 NF-1 patients. *Anticancer Res*. 2010;30(5):1751–64.
178. Cad M, Tasarım G, Hizmetleri Y, Araştırmalar BB. Osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği. 2016;395(21).

EKLER

Ek-1. Etik Kurul



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -1440

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 24 EKİM 2017 SALI
Toplantı No : 2017/23
Proje No : GO 17/804 (Değerlendirme Tarihi: 10.10.2017)
Karar No : GO 17/804- 24

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ayşen KARADUMAN' ın sorumlu araştırmacı olduğu ve Dr. Vahid Ahmadi SHEYKHSARMAST' ın uzmanlık tezi olan, GO 17/804 kayıt numaralı, **"Nörofibromatozis Tip 1 Hastaların Klinik ve Demografik Özelliklerinin Retrospektif Değerlendirilmesi"** başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Üye) | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye) | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Nevdet SAGLAM (Üye) | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | İZİNLİ
15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | 17. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |

ÖZGEÇMİŞ

1. KİŞİSEL BİLGİLER

ADI, SOYADI: DOĞUM TARİHİ ve YERİ:	Vahid AHMADI SHEYKHSARMAST 01.01.1980/İRAN
HALEN GÖREVİ: Araştırma Görevlisi YAZIŞMA ADRESİ: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, 06100, Ankara TELEFON: 0312 3051706 E-MAIL: vahidahmadi58@gmail.com	

2. EĞİTİM

YILI	DERECESİ	ÜNİVERSİTE	ÖĞRENİM ALANI
207	Lisans	Tabriz	Tıp Fakültesi

3. AKADEMİK DENEYİM

GÖREV DÖNEMİ	ÜNVAN	BÖLÜM	ÜNİVERSİTE
2014-halen	Araştırma Görevlisi	Deri ve Zührevi Hastalıkları	Hacettepe Üniversitesi

4. SON BEŞ YILDAKİ ÖNEMLİ YAYINLAR