

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 TANILI
HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE EŞLİK EDEN MALİGNİTELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nihal ŞAHİN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2015

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 TANILI
HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE EŞLİK EDEN MALİGNİTELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nihal ŞAHİN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof Dr. Funda ÇORAPCIOĞLU

Etik Kurul Onayı: KOÜ KAEK 2014/98

2015

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa No

İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	i
TEŞEKKÜR	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Nörofibromatozis tip 1'in tarihçesi	2
2.1.1. Genetik çalışmaların tarihçesi	2
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Etyopatogenezis.....	5
2.3.1. Genetik arka plan.....	5
2.3.2. Nörofibrominin fonksiyonu.....	6
2.3.3. Nörofibromatozis tip 1'de genotip ile fenotip arasındaki ilişki.....	6
2.3.4. Nörofibromatozis tip 1 geninin ekspresyonunun düzenlenmesi	7
2.3.5. Tümör supresör gen olarak nörofibromatozis tip 1 geni	7
2.3.6. Nörofibromatozis tip 1'deki lezyonların etyopatogenezi	7
2.4. Nörofibromatozis tip 1'in klinik özellikleri	10
2.4.1. Café-au-lait lekeleri	11
2.4.2. Aksiller/İnguinal çillenme	12
2.4.3. Nörofibromlar	12
2.4.4. Lisch nodülleri	13
2.4.5. İskelet sistemi anomalileri	14
2.4.6. Nörolojik anomaliler	15
2.4.7. Kardiyovasküler anomaliler	17
2.4.8. Gastrointestinal anomaliler.....	17
2.4.9. Endokrinolojik anomaliler.....	18
2.5. Nörofibromatozis tip 1'de ayırıcı tanı	18
2.6. Nörofibromatozis tip 1'e eşlik eden tümörler	21
2.6.1. Nörofibromatozis tip 1'de kanser sıklığı.....	21
2.6.2. Malign periferik sinir kılıf tümörü	21

2.6.3. Optik gliom.....	22
2.6.3.1. Optik gliomun klinik özellikleri	23
2.6.3.2. Optik gliomda tanı ve izlem	24
2.6.3.3. Optik gliomun sınıflandırılması	25
2.6.3.4 Optik gliomda tedavi yöntemleri.....	26
2.6.4. Santral sinir sisitemi gliomları.....	27
2.6.5. Lösemi	27
2.6.6. Nörofibromatozis tip 1' de görülen diğer tümörler	27
2.7. Nörofibromatozis tip 1 hastalarının klinik izlemi	28
2.8. Genetik danışmanlık.....	30
2.8.1. Genetik testler.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Çalışma grubunun seçimi	32
3.2. Nörofibromatozis tip 1 hastalarının değerlendirilmesi	32
3.2.1. Nörofibromatozis tip 1 hastalarının demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri.....	32
3.2.2. Nörofibromatozis tip1'e eşlik eden santral sinir sistemi tümörlerinin değerlendirilmesi	34
3.2.3. Optik gliom ve diğer santral sinir sistemi tümörü olan hastalarda onkolojik tedavi ayrıntıları	35
3.2.3.1. Kemoterapi protokolleri	35
3.2.3.2. Radyoterapi.....	35
3.2.3.3. Cerrahi Tedavi	36
3.2.4. Optik gliom ve diğer santral sinir sistemi tümörü olan hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesi	36
3.2.5. Optik gliom ve diğer santral sinir sistemi tümörü olan hastalarda tedavi sonrası onkolojik izlemleri.....	36
3.2.6. Optik gliom ve diğer santral sinir sistemi tümörü olan tedavisiz izlenen hastalarda takip	36
3.2.7. Nörofibromatozis tip 1' de görülen diğer malignitelerin değerlendirilmesi, tedavi ve izlemi	36
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	37
4. BULGULAR	38
4.1. Nörofibromatozis tip 1'li hastaların demografik ve kilinik özellikleri	38
4.2. Nörofibromatozis tip1'li hastaların tümörler açısından değerlendirilmesi.....	42

4.3. Tümör saptanan nörofibromatozi tip 1’li hastalara uygulanan tedaviler.....	49
4.4. Nörofibromatozis tip 1’li hastaların izlemdeki genel durumları	49
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇLAR.....	57
7. ÖZET	59
8. İNGİLİZCE ÖZET	60
9. KAYNAKLAR.....	61



TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistanlık eğitimim boyunca bana her zaman destek olan, özellikle tez çalışmam süresince yardım ve desteğiyle her zaman yanımda olan hocam Prof. Dr. Funda Çorapcıoğlu'na, Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Şükrü Hatun'a ve tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma,

Birlikte çalıştığımız tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, özellikle iyi bir hekim olma yolunda önümde örnek olan kıdemli asistanlarım Dr.Özlem Kayabey ve Dr.Fatma Demirbaş'a, asistanlık sürecinde iyi birer çalışma arkadaşı olan daha da önemlisi çok iyi birer dost olan Dr. Asiye Güngörmüş, Dr. Kenan Doğan ve Dr Aslı Ece Yakıcı'ya

Bugüne kadar eğitim ve öğretim sürecimde emeği olan tüm öğretmenlerime,

Yaşamım boyunca sevgileri ve destekleri ile her zaman yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nihal Şahin

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

3'UTR: 3' çevrilmeyen bölge

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

CAL: Café au lait

DM: Diabetes mellitus

DNA: Deoksiribonükleik asit

EEG: Elektroensefalografi

EGFR: Epidermal growth faktör reseptörü

EKO: Ekokardiyografi

FISH: Floresan in-situ hibridizasyon

GISTs: Gastrointestinal stromal tümörler

GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör

GTPaz: Guanozin trifosfataz

HNPCC: Homozigot herediter nonpolipozis kolon kanseri

IQ: Zeka katsayısı

JKML: Juvenil kronik miyeloid lösemi

JMML: Juvenil myelomonositik lösemi

JXG: Juvenil ksantogranülom

KİT: Kemik iliği transplantasyonu

KML: Kronik miyelomonositik lösemi

KT: Kemoterapi

LGG2 2004-2012: Düşük gradeli gliom tedavi protokolü 2004-2012

LOH: Heterozigosite kaybı

MAPK: Mitojen ile aktive edilen protein kinaz

MLPA: Multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu

MPSKT: Malign periferik sinir kılıf tümörü

MR: Manyetik rezonans

mRNA: Mesajcı ribonükleik asit

NF 1 geni: Nörofibromatozis 1 geni

NF 1: Nörofibromatozis tip 1

NF 2: Nörofibromatozis tip 2

NIH: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü

OG: Optik gliom

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PFS: Progresyonsuz sağ kalımı

Ras-GRD: Ras GAP ilişkili yapısal bölge

RT: Radyoterapi

SNPs: Tek nükleotid polimorfizmi

SSS: Santral sinir sistemi

UBO: Tanımlanamayan parlak nesneler

USG: Ultrasonografi

VEP: Uyarılmış görsel potansiyel

VUR: Vezikoüreteral reflü

WISC-R: Wechsler çocuklar için zeka ölçeği

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: Nörofibromatozis tip 1 NIH tanı kriterleri	10
Tablo 2: Nörofibromatozis tip 1 ayırıcı tanısında yer alan ancak klinik veya histopatolojik bulgular ile ayırt edilebilen hastalıklar	20
Tablo 3: Nörofibromatozis tip 1 ile ilişkili optik gliom açısından çocuklarda tanı ve izlem için kanıta dayalı öneriler	25
Tablo 4: Nörofibromatozis tip 1’li çocuklarda her vizitte izlenmesi gerekenler.....	29
Tablo 5: Düşük gradeli gliom tedavi protokolü 2004-2012	35
Tablo 6: Nörofibromatozis tip 1 hastalarının demografik özellikleri.....	38
Tablo 7: Yaş gruplarına göre tanı kriterlerinin dağılımı	39
Tablo 8: Yaş gruplarına göre saptanan kriter sayısı	39
Tablo 9: UBO görülen hastaların değerlendirilmesi.....	41
Tablo 10: Nörofibromatozis tip 1’li hastalarda tümör tiplerinin değerlendirilmesi.....	43
Tablo 11: Tümör saptanan nörofibromatozis tip 1’li hastaların demografik özellikleri	44
Tablo 12: Tümör tanısı alan nörofibromatozis tip 1’li hastaların demografik, klinik ve tedavi özellikleri	45
Tablo 13: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü kriterlerinin tümör varlığına göre değerlendirilmesi	47
Tablo 14: Tümör varlığına göre antropometrik verilerin karşılaştırılması.....	48
Tablo 15: Tümör varlığına göre nörolojik patolojilerin değerlendirilmesi	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Kutanöz nörofibrom gelişimi için öngörölmüş model	9
Şekil 2: Nörofibromatozis tip 1’li bir hastada café-au-lait lekeleri ve aksiller çillenme.....	11
Şekil 3: Pleksiform nörofibrom ve subkutanöz nörofibromlar.....	13
Şekil 4: Lisch nodülleri	13



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nörofibromatozis tip 1 (NF 1) dünya genelinde 3000 kişide bir görülen, cinsiyete ve etnik kökene bağlı olmayan, nispeten yaygın kalıtsal bir hastalıktır ^{1,2}. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından 1988 yılında NF 1 için tanı kriterleri belirlenmiştir ³. 1990 yılında 17q11.2 kromozomunda NF 1 geni gösterilmiştir. Bu genin ürünü olan nörofibromin tümör süpresör fonksiyon göstermektedir ^{4,5}.

Tüm vücutta görülebilecek malignitelerin dışında santral sinir sisteminde (SSS) ve periferik sinir sisteminde benign ve malign tümör oluşum eğilimi fazladır ⁶. Optik gliom (OG), SSS gliomları, malign periferik sinir kılıf tümörü (MPSKT), yumuşak doku sarkomları, gastrointestinal stromal tümör, lösemi, feokromasitoma görülen malignite tipleridir. Nörofibromatozis tip 1 hastalarının mortalite nedenleri genel popülasyon ile aynıdır ancak topluma göre daha erken yaşlarda görülmektedir. Sağkalım genel popülasyona göre belirgin derecede düşüktür. Pleksiform nörofibromlar, OG ve öğrenme güçlüğü önemli morbidite nedenleridir.

Otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır ve % 100 penentrans görülmektedir. Ancak fenotipik özelliklerin birçoğunun sıklığı ve şiddeti yaşla birlikte artmaktadır ⁷. İlerleyici klinik özelliklerin olmasından dolayı erken çocukluk döneminde tanı kriterlerine uygunluk açısından tanı zorluğu yaşanabilmektedir. Fenotipi ne olursa olsun tüm hasta gruplarında benign veya malign tümör görülmektedir. Ancak hangi klinik spektrumda malignite potansiyelinin yüksek olduğu bilinmemektedir. Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Bilim Dalının son 10 yıllık deneyiminde NF 1 tanısı ile izlenen hastaların klinik spektrumunun incelenerek malignite tanısı alan hastaların göze çarpan klinik özelliklerinin ayırt edilmesi, tedavi ve izlem sonuçlarının değerlendirilerek ülkemiz verilerine ve literatür sonuçlarına ek veriler ve kıyaslar katmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Nörofibromatozis tip 1 klinik olarak çocukluk çağında belirti veren, ilerleyici seyir gösteren ve birçok sistemi etkileyen otozomal dominant geçişli toplumda en sık rastlanan nörokutan hastalıktır ⁸⁻¹⁰.

2.1. Nörofibromatozis tip 1'in tarihçesi

Nörofibromatozis tip 1 1882'de Friedrich Daniel Von Recklinghausen tarafından cildi, sinir sistemini, kemikleri, gözü ve diğer sistemleri ilgilendiren bir dizi klinik belirtilerden oluşan nöroektodermal bozukluk olarak tanımlanmıştır ¹¹. Periferik sinir tümörlerinin ve cilt nöromalarının sinir kılıfı ve sinir pleksusu etrafındaki yumuşak dokudan ortaya çıktığını öne sürmüştür. Ciltte pigment alanlar tariflemiştir. Ancak hastalığın parçası olarak "café au lait" (CAL) lekelerini tanımlamamıştır. Santral sinir sistemi tümörlerine nadiren de olsa cilt bulgularının eşlik ettiğini vurgulamıştır ¹². Nörofibromların dışında belirti olarak maküler pigmentasyonu gösteren öncülerin 1896 yılında Marie ve ark. olduğu bilinmektedir¹³. Verocay ¹⁴, 1910 yılında sinir tümörleri için nörinoma adını önermiş ve Von Recklinghausen hastalığında görülen çeşitli tümörlerin nöroektodermal hücrelerden köken aldığını öne sürmüştür. Diğer bir klinik bulgu olarak 1937'de Lisch tarafından iris yüzeyinde nodüller tanımlanmıştır¹⁵. Bunlar kahverengi, berrak sarı bir renk arasında değişen, iris yüzeyinden çıkıntı yapan kubbe şeklinde yükselti olan melanositik hamartomlardır. Sonuç olarak bunlara Lisch nodülleri adı verildi. Aynı yıl 11 hastadan oluşan NF 1 serisinde yapılan bir çalışmada 9 hastada psödoartroz saptadı¹⁶. 1940 yılında ise hastalığın bir parçası olarak OG'dan bahsedildi ¹⁷. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından 1988 yılında NF 1 için tanı kriterleri belirlenmiştir ³.

2.1.1. Genetik çalışmaların tarihçesi

İlk kez 1900 yılında hastalığın kalıtsal bir doğası olduğu Thomson tarafından dile getirildi¹⁷. Bundan 8 yıl sonra ise kalıtımın cinsiyete bağlı olmadığı, Mendel'in kalıtım yasalarına göre dominant geçiş gösterdiği belirtildi¹². 1987 yılına gelindiğinde ise Barker¹⁸, Seizinger ve ark.¹⁹ tarafından 17. Kromozomun perisentromerik bölgesinde NF 1 geni haritalandırıldı. Cawthon ⁴ ve Viskochil ^{5,20} ise 1990'da 17q11.2 geninin haritasını çıkarttı ve genin izolasyonu, klonlanması ve karakterizasyonu için çalışmalar yürüttü. 1993'de bu genin süpresör gen olduğu kararına varıldı ^{21,22}.

Heterojenite ve ekspresyon değişkenliğine ilişkin geçici ekspresyon, bireysel ekspresyon, patofizyolojik ya da genetik heterojenite olarak en az üç aşama olduğu Goloni-Bertollo ve ark.²³ tarafından ileri sürüldü. Geçici ekspresyonun ilerleyici klinik özellikleri, bireysel ekspresyonun ortaya çıkan belirtilerde kişiden kişiye yüksek değişkenlik olmasını, patofizyolojik ya da genetik heterojenitenin ise aile bireylerinin veya bazı hastaların bulguları arasında büyük farklılıklar olmasını açıkladığı belirtildi. Nörofibromatozis tip 1’de görülen malign transformasyonun CDKN2A/p16 geni delesyonuna ikincil p16 proteininin ifade kaybı ile ilişkili olduğu sonucuna varıldı²⁴. 1999’da nörofibromların malign transformasyonu sürecinde bu geninin inaktivasyonunun rol aldığı öne sürüldü. Nörofibromatozis gen mutasyonlarının NF 1 gen kodları sekansı boyunca dağıldığı ve guanozin trifosfataz (GTPaz) ile ilişkili alanda gruplanmadığı Mattocks ve ark.²⁵ tarafından 2004 yılında gösterildi.

Nörofibromların büyük çoğunlukta mast hücrelerinden oluştuğu ve bunların tümör büyümesine katkı sağladığı 2001’de öne sürüldü. Bunun üzerine nörofibromların tedavisinde mast hücrelerinin etki mekanizmasını stabilize edebilen ya da degranülasyonunu engelleyen ilaçların kullanımı düşünöldü¹¹. Özerdem²⁶ ise 2004 yılında NF 1’li hastalarda artmış anjiogenezinin tümörlerdeki perisit ve endotel hücrelerinin proliferasyonuna yol açtığını göstermiş ve bunun NF 1 tedavisinde potansiyel hedef olarak kullanılabileceğine dikkat çekmiştir. Nörofibromların oluşumunda schwann hücrelerinde nörofibrin ekspresyonunun yokluğu ile birlikte hareket eden bazı hücre tiplerinin ve büyüme faktörü sinyallerinin ilişkili olduğu belirtilmiştir²⁷.

Kantaputra ve ark.²⁸ 2012 yılında NF 1 geninde c.4821delA isimli nörofibromin oluşumunun durması ile sonuçlanan yeni bir mutasyon tespit etmiştir. Mikro RNA miR-204 ekspresyonunda azalma olduğu ve bunun NF 1’de görülen tümörler için yeni bir biyomarker olarak kullanılabileceği bildirildi²⁹. Nörofibromatozis tip 1 gen ürünlerine yönelik araştırmalar ile etkilenen bireylerin daha iyi tanınması ve izlenmesi sağlandı. Ancak bu ilerlemelere rağmen henüz nörofibromatozis lezyonlarını kesin tedavi edecek ya da oluşumunu engelleyecek yöntemler bulunamadı. Günümüzde tedavi edilebilir komplikasyonların erken tanısı ve genetik danışmanlık tıbbi bakımda esas rolü almıştır¹¹.

2.2. Epidemiyoloji

Nörofibromatozis tip 1 toplumda sık görülür. Görülme sıklığı 3000 kişide bir olarak tahmin edilmektedir. Tüm ırkları ve her iki cinsi etkiler. Etnik gruplar arasında prevalansın büyük ölçüde farklılık gösterdiğine dair kanıt yoktur. Farklı etnik gruplarda ciddi bulguların sıklığı da benzer saptanmıştır³⁰. Bir istisna olarak OG beyaz ırka göre siyahlarda daha az görülmektedir. Bunun tam tersi durum ise karsinoid tümör için geçerlidir³¹.

Vakaların yarısı aileseldir, diğer yarısında ise hastalık yeni mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır^{6,32}. Nörofibromatozis tip 1 geni tahmini yeni mutasyon oranının beklenenden yüksek olduğu bilinmekte ancak bu oranın yüksek olmasının temeli bilinmemektedir⁷. Bugün dünya çapında en az 1 milyon NF 1 hastası olduğuna inanılmaktadır³³. İnsanlarda bu kalıtım paternini gösteren kalıtsal hastalıklar arasında en yaygın görülen otozomal dominant hastalıktır. Görülme sıklığının erişkinlere göre küçük çocuklarda daha yüksek olmasının nedeni muhtemelen NF 1 hastalarının bir kısmının erken ölmesi olarak açıklanabilir. Nörofibromatozis tip 1 erişkinlerde tam penetrans gösterir. Ancak hastalığın birçok fenotipik özelliğinin yaşla birlikte görülme sıklığı ve şiddeti artar⁷. Mutasyon taşıyan birçok süt çocuğunda ve küçük çocuklarda NIH kriterleri ile tanı koyulamayabilir^{30, 34-37}. Sekiz yaşındaki etkilenen bireylerin neredeyse tamamında, 20 yaşındakilerin ise %100'ünde hastalık ortaya çıkmıştır^{37, 38}.

Üreme yetisi NF 1'li kişilerde normal bireylerin yarısı olarak saptanmış ve etkilenmiş erkeklerde kadınlara göre daha düşük olduğu görülmüş^{30,39}. Üreme yetisi, bir kişinin çocuk sahibi olma yeteneğini etkileyen tüm faktörlerin fonksiyonudur. Azalmış yeti ise NF 1'li hastaların ortalama olarak hasta olmayanlara göre daha az çocuğu var demektir. Nörofibromatozis tip 1 hastalarında ortalama yaşam ömrü azalmıştır. Ancak artmış mortalite çoğunlukla çocuk sahibi olunduktan sonraki yaşlarda gerçekleşir. Sağkalım genel popülasyona kıyasla NF 1 hastalarında önemli oranda düşüktür. En sık ölüm sebebi toplumun geneli ile benzer olarak kanser, miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay ve pnömonidir. Ancak bu nedenler NF 1'li hastalarda yaşamın erken döneminde ortaya çıkmaktadır. Santral sinir sistemi tümörleri, özellikle gliomlar ve ikinci bir primer tümör NF 1 hastalarında olağandan daha yaygındır⁷.

2.3. Etyopatogenezis

Nörofibromatozis 1 genindeki (NF 1 geni) mutasyon NF 1'i başlatmak için gerekli tek faktör olmasına rağmen farklı organ sistemlerindeki etkilerinin etyopatogenezi daha karmaşık görünmektedir. Farklı klinik fenotiplerin geniş spektrumunun, gelişiminin, ciddiyetinin ve prognozunun çok sayıda hücre tipi, hücre sinyalizasyon ağları ve hücre-hücre dışı matriks etkileşimleri arasındaki çapraz iletişim sonucu olarak ortaya çıktığı görülmektedir. Çift vuruş yoluyla NF 1 geninin bi-alelik inaktivasyonu CAL lekeleri, nörofibrom ve glomus tümörleri gibi belirli bulguların gelişmesinde önemli görülmüştür. Her iki durumda da çift vuruş ile ilgili çalışmalar yalnızca lezyonlardan sonradan çoğaltılmış klonal hücrelerde yapılmıştır ⁴⁰.

2.3.1. Genetik arka plan

Nörofibromatozis tip 1'e tümör baskılayıcı protein olan nörofibromini kodlayan NF 1 genindeki mutasyonlar neden olur^{41,42}. Nörofibromatozis tip 1 geni, 17q11.2 kromozom bandı üzerinde bulunan genomik deoksiribonükleik asidin (DNA) yaklaşık 280 kb'lık kısmını kapsayan ve 57 yapısal ekson ve alternatif olarak eklenmiş 4 eksondan (9a, 10a2, 23a ve 48a) oluşmaktadır⁴³. Ancak büyük boyutlu NF 1 geni yalnızca de nova mutasyon sıklığının fazla olması ile açıklanamaz. Nörofibromatozis tip 1 kalıtımı otozomal dominant özellik gösterir ve etkilenen tüm bireylerde açıkça heterozigot mutasyon görülmektedir. Çünkü NF 1 geninin her iki alelinde yapısal inaktivasyon olan kişiler bulunmamıştır. Homozigot NF 1 geni -/- olan farelerin in utero öldüğü görüldü. Bu sonuç nörofibrominin yaşam için gerekliliğini göstermektedir. Diğer bir yandan ise NF 1 geni +/- olan farelerde nörofibrom gelişmemiş ve yaşamın ilk yılı boyunca görünüşleri normal saptanmıştır. Ancak daha sonra NF 1 geni +/- olan farelerde diğer vahşi farelerle benzer tümörler gelişmiş ama görülme sıklıkları daha fazla olmuştur ⁴⁴.

İnsanlardaki NF 1 vakalarının yaklaşık % 50'sinde NF 1 geninde sporadik mutasyonlar görülür. Sporadik germline mutasyonlar cinse bağlı farklılık gösterir. Yeni gelişen mutasyonların çoğunun (%80'inin) paternal kökenli olduğu görüldü ⁴⁵. Oysa mikrolelesyon olarak adlandırılanların çoğu maternal kökenlidir ⁴⁶. Mikrolelesyonlar NF 1 geninin tamamını ve bunlara komşu 17 geni içeren bölgeleri kapsamaktadır ⁴⁷.

2.3.2. Nörofibrominin fonksiyonu

Nörofibromatozis tip 1 geni yaklaşık 9 kb açık okuma çevresi içeren, 11-13 kb mesajcı ribonükleik aside (mRNA) transkript edilir ve 280 kDa ağırlığındaki nörofibromin olarak adlandırılan proteine çevrilir⁴³. Nörofibrominin transmembran proteoglikan syndecan, aktin, tübülün ve ara filamentler gibi çok sayıda diğer proteinlerle direkt ya da indirekt etkileşimi bildirilmiştir. Bu etkileşimin tam olarak fonksiyonu bilinmemektedir ve NF 1’de görülen farklı belirtileri tek başına açıklayabileceğine dair bilgi yoktur. Nörofibrominin Ras GAP ve Sec 14 adında sadece iki fonksiyonel bölgesi tanımlanmıştır. Ancak Sec 14’ün biyolojik olarak rolü bilinmemektedir⁴⁸⁻⁵⁰. Ras GAP ilişkili yapısal bölge (Ras-GRD) çeşitli hücrelerde aktif Ras GTP’ı inaktif Ras GDP’a dönüşümünü hızlandırır ve p21 Ras sinyal yolunun negatif düzenleyicisi olarak rol oynar. Ras GTPaz, hücre büyümesini ve farklılaşmasını düzenleyen Raf / MEK / ERK mitojen ile aktive edilen protein kinaz (MAPK) kaskadını içeren birçok yollak ile etkileşir⁵¹. Nörofibromatozis tip 1 Ras/MAPK yolağındaki proteinlerin kodlandığı genlerde germline mutasyonlar sonucu oluşan Rasopati olarak adlandırılan gelişim sendromları sınıfına aittir⁵².

2.3.3. Nörofibromatozis tip 1’de genotip ile fenotip arasındaki ilişki

Nörofibromatozis tip 1 geni ile ilgili sadece iki genotip-fenotip ilişkisi bildirilmiştir. Bunun ilki; tüm NF 1 genini kapsayan NF 1 mikrolelesyonlar ile NF 1’in ciddi formları arasındaki ilişkidir^{53, 54}. Nörofibromatozis tip 1 mikrolelesyonu olan hastalarda kutanöz nörofibrom yükü fazla ve dismorfik özellikler ile öğrenme güçlüğü daha sıktır. İkinci ilişki ise NF 1 geninde 17 ekzonda 3bp çerçeve içerisindeki spesifik delesyonu (c.2970-2972 delAAT) içerir. Bu delesyon birçok hastada hafif bir fenotip ile karakterize edilen bir duruma yol açar⁵⁵. Bu hastalarda tipik olarak NF 1’e özel pigmental belirtiler ve Lisch nodülleri görülür. Ancak kutanöz nörofibromlar ve klinik olarak saptanabilen pleksiform nörofibromlar gelişmez⁵⁶.

Nörofibromatozis tip1’in hafif formları fertilizasyon sonrası oluşmuş NF 1 gen mutasyonlarına bağlı mozaizm nedeni ile olabilir. Erken embriyonik gelişim boyunca ortaya çıkan somatik mutasyonlar klasik NF 1’den farksız hafif bir hastalık olan mozaizm ile genelleştirilmiştir. Embriyonel gelişimden sonraki bir aşamada oluşan mutasyonlar bulguları gövdenin bir kısmı için sınırlı olan segmental NF 1 ile sonuçlanır. Gonadal mozaizm ise nadir bir mozaizm türüdür. Bu mutasyonlar sadece gonadlarda ortaya çıkar.

Etkilenmemiş anne ve babanın 2 veya daha fazla NF 1’li çocuğu varsa bu durumdan şüphelenilmelidir ⁵⁷. Bildiğimiz kadarı ile mozaizmin aile öyküsü olmayan hafif NF 1’li vakaların çocuklarında hastalığın ciddi formunun görülmesini açıklayabileceği yayınlanmamıştır ancak buna dair spekülasyonlar vardır ⁴⁰.

2.3.4. Nörofibromatozis tip 1 geninin ekspresyonunun düzenlenmesi

Nörofibromatozis tip 1 gen ekspresyonu birden fazla aşamada düzenlenir ^{58, 59}. Proteinlerin NF 1 mRNA ile ya da proteinler ile etkileşimi veya neden oldukları bozulma, NF 1 ekspresyonunu modifiye edici olarak kabul edilebilir. Nörofibromatozis tip 1 mRNA ile etkileştiği bilinen tek protein, 3’ çevrilmeyen bölgenin (3’UTR) 5 potansiyel bölgesinden birine bağlanan tümör antijen HuR proteinidir ⁶⁰. Genellikle HuR posttranskripsiyonel mRNA’nın stabilizasyonu ve çekirdekten taşınması ile ilgilidir. Ayrıca tümör büyümesinin düzenlenmesi ile de ilişkilendirilmiştir ⁶¹. Son çalışmalar bu micro RNA’nın (miR-10b) NF1 mRNA 3’UTR’sini hedef alarak ve Ras sinyal yolağını modüle ederek NF 1 tümöröenezisini düzenlediğini göstermiştir ⁶². Genellikle mikro RNA hedef mRNA’nın 3’UTR’sini hibridize eder ve mRNA tranlasyonunu önleyebilir veya ayrılmasına aracılık edebilir ⁴⁰.

2.3.5. Tümör supresör gen olarak nörofibromatozis tip 1 geni

Nörofibromatozis tip 1’in farklı karakteristik özellikleri fonksiyonel NF 1 alelinin her ikisinin de kaybı ile ilişkilidir. Nörofibromatozis tip 1’de görülen birçok benign ve malign tümörde somatik çift vuruş mutasyon ortaya konulmuştur ^{42, 56}. Bu durum en iyi nörofibromların içindeki bir grup schwann hücresinde karakterize edilmiştir. Bu sonuçlar Knudson’un tümör oluşumunda çift vuruş hipotezi ışığında, NF 1 geninin tümör supresör gen olduğunu desteklemektedir. Bir tümör supresörün somatik inaktivasyonu üç temel mekanizma ile olur. Bunlar heterozigosite kaybı (LOH), somatik intragenik mutasyonlar ve promoter hipermetilasyonudur. Mitotik rekombinasyon, kromozomal mikrolezyonlar ve reduplikasyon ile kromozom kaybı LOH’na yol açan mekanizmalardır ⁶³.

2.3.6. Nörofibromatozis tip 1’deki lezyonların etyopatogenezi

Nörofibromlarda, CAL lekelerinde, glomus tümöründe NF 1 genindeki bi-alelik inaktivasyon kanıtlanmıştır. Ek olarak psödoartrozu olan iki hastada LOH gösterilmiştir ⁶⁴.

Bi-alelik inaktivasyon ayrıca NF 1’de görülen MPSKT, feokromositoma, astrositomlar, juvenil myelomonositik lösemi (JMML) gibi malignitelerin bazılarında da gözlenmiştir⁵⁷. Bu gözlemler, “Hangi bulgu ve belirtiler tek başına yetersizlik sonucu ortaya çıkmaktadır?” ve “Her iki alel kaybı NF 1’de ne rol oynamaktadır?” gibi soruları ortaya çıkarmıştır⁴⁰.

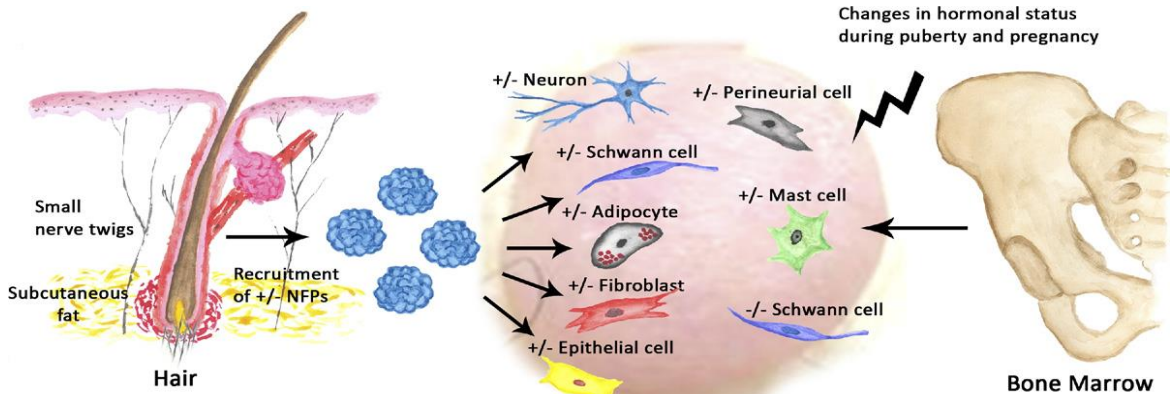
Hiperpigmente lezyonlarda primer patojen olarak düşünülen NF 1 geni somatik ya da çift vuruş mutasyonu CAL lekelerinden alınmış melanosit hücre kültürlerinde gösterilmiştir. Saptanabilir ikinci hit mutasyonu olmadan yabancı alel ifade kaybı CAL lekelerinden elde edilmiş melanositlerde gösterildi^{65, 66}. Glomus tümörleri NF 1 geninde inaktif iki alel bulunan glomus cisiminden (eş katmanlı kontraktıl alfa-aktin pozitif glomus hücreleri içeren termoregülatör şant) kaynaklanır⁶⁷.

Nörofibromlar schwann hücrelerinin bir alt grubunda NF 1 geninin bi-alelik inaktivasyonu ile karakterize lezyonlardır. Schwann hücrelerinin anahtar rol oynadığı anlayışı insan nörofibromlarından elde edilmiş hücre kültürlerinin genetik analizleri ve genleri iptal edilmiş (knockout) farelerde yapılan çalışmaları temel almaktadır^{56, 68, 69}. Bu çalışmalar göstermiştir ki NF 1 geni bi-alelik inaktivasyonu nörofibrom oluşumu için ön koşuldur. Ancak tümörögenesis sadece NF 1 +/- temelinde oluşabilir⁷⁰. Nörofibromlar periferik sinir hücrelerinin tüm elemanlarını içerir ancak gelişigüzel organize olmuşlardır. Histokimyasal, immunhistokimyasal ve elektron mikroskobik incelemeler schwann hücrelerine özgü hücresel farklılaşmayı ortaya koymuştur. En çok kollajenaz hücre dışı matriks içine yerleşmiş fibroblastlar, perinörol hücreler, mast hücreleri, aksonal uzantılar, kan damarları görülür^{71, 72}. Ancak kutanöz ve pleksiform nörofibromlar belirgin farklılıklar gösterir. Bunların maksimal büyüme hızları, ortalama boyutları oldukça farklıdır ve kutanöz nörofibrom hiçbir zaman maligniteye dönüşmezken, pleksiform nörofibromların malignite dönüşüm potansiyeli belirgin olarak yüksektir. Bu nedenle bu farklı tümör tiplerinin patogenezi ayrı ayrı ele alınmalıdır. Nörofibromların patogenezisini aydınlatmak amacıyla birkaç fare modeli oluşturulmuş. Ancak bu modeller insanlardaki hastalığın bir kısmını yansıtmış ve daha çok pleksiform nörofibromlara odaklanılmıştır⁴⁰.

Pleksiform nörofibromlar sinir gövdelerini içeren ve çevre dokuları infiltre eden kitlelerdir⁶³. Pleksiform nörofibrom oluşumuna neden olan bi-alelik inaktivasyon embriyonik hücrelerde yer alır. Hücrelerin büyük çoğunluğunu üretme potansiyeli olanlar tek NF 1 geninde çift vuruş mutasyonu taşırlar^{69, 73}. Fare modeli çalışmaları göstermiştir ki

NF 1 +/- schwann hücreleri gereklidir ancak tümör formasyonu oluşumu için yeterli değildir. Tümör progresyonu için NF 1 +/- schwann hücreleri ile tümör mikroçevresindeki NF 1 +/- hücre soyları arasında olan etkileşim gereklidir⁷⁴. Nörofibromatozis tip 1 +/- schwann hücreleri mast hücrelerinin kemotaksisini, migrasyonunu, proliferasyonunu ve hayatta kalmasını sağlayan soluble kit ligand sekrete ederler⁷⁵. Yaklaşık olarak %2-5 pleksiform nörofibrom MPSKT'ne dönüşür⁷⁶. Çünkü bi-alelik inaktivasyon ile benign nörofibromlar oluşur. Yalnız NF 1 genindeki mutasyon pleksiform nörofibromun MPSKT'ne dönüşümü için yeterli değildir. MPSKT'ünde diğer düzenleyici genlerde de ek mutasyonlar tariflenmiştir. Bunlar p16INK4A ve p14ARF kodlayan CDKN2A'da homozigot delesyon ve TP 53 kaybıdır⁵⁸. Birçok MPSKT'nün karyotipi karmaşıktır. Bu bilgi pleksiform nörofibrom ile ilişkili MPSKT'ünde ya da doğrudan periferik sinir kaynaklı olanlarda tam olarak açıklığa kavuşturulmuştur⁴⁰.

Kutanöz nörofibromlardan oluşturulmuş insan hücre kültürleri schwann hücrelerinin tipik özelliklerini gösterir ve NF 1 geni bi-alelik inaktivasyon barındırır^{56,77,78}. Kutanöz nörofibromların büyümesinin sınırlı oluşu büyüme için gerekli olan NF 1 geni çift vuruş mutasyonunun gelişimsel olarak geç ortaya çıktığını yansıtabilir. Nörofibromatozis tip 1 +/- schwann hücre klonları bir gerçeği göstermektedir. Bu da her bir kutanöz nörofibrom kendine özgü çift vuruş mutasyona sahiptir ve her birinde sadece bir çift vuruş mutasyon bulunur. Nörofibromatozis tip 1 geni +/- genotip açıkça büyüme avantajı olan hücrelere neden olur. Fakat kutanöz nörofibromlardaki schwann hücrelerinin ne oranda NF 1 +/- genotip taşıdığı ve tümör büyümesinin ne kadarının NF 1 +/- diğer hücrelerin sayısındaki artış ile açıklanabileceği bilinmemektedir. Ancak schwann hücreleri, onları çift vuruş mutasyon için olası sunucu kılan sürekli bölünen hücreleri temsil etmemektedir⁷⁹. Ek olarak dermis diğer bölünme potansiyeli yüksek olan hücrelerden kaynaklanan subkutanöz



Şekil 1: Kutanöz nörofibrom gelişimi için öngörölmüş model

yağ dokusu ve saç köklerini içerir^{80,81}. Son çalışmalarda insanlardaki kütanöz nörofibromların invitro olarak nörofibromlardan elde edilen farklı tip (schwann hücreleri, epitelyal hücreler ve fibroblastlar) hücrelerin multipotent NF 1 +/- prekürsör hücrelerini içerdiği gösterilmiştir (Şekil 1)⁷⁸. Bu sonuçlar saç köklerinin multipotent hücreleri sunarak kütanöz nörofibrom gelişimine katkı sağladığını düşündürür⁴⁰.

2.4. Nörofibromatozis tip 1'in klinik özellikleri

Nörofibromatozis tip 1'de görülen en sık bulgular ciltteki pigmentasyon değişiklikleri, lisch nodülleri ve çok sayıdaki benign nörofibromlardır. Fakat NF 1 hastalarında sıklıkla öğrenme bozuklukları, iskelet anomalileri, vasküler bozukluklar, SSS tümörleri MPSKT eşlik eder. Nörofibromatozis tip 1'in kliniği son derece değişkendir. Sadece ilişkisiz kişiler arasında değil tek bir aile içindeki kişiler arasında da farklıdır. Hatta bir kişinin yaşamının farklı evrelerinde dahi değişkenlik gösterir. Birçok kişide hastalığın pigment lezyonları, lisch nodülleri ve öğrenme güçlüğü gibi sadece hafif belirtileri vardır ancak ciddi komplikasyonların sıklığı yaşla birlikte artar. Çeşitli klinik belirtilerin farklı karakteristik ortaya çıkış zamanları vardır^{6,38,82,83}.

1988 yılında NIH konsensüs konferansı tarafından oluşturulan NF 1 tanı kriterleri rutin olarak kullanılır^{3,6,84}. Bu kriterlere göre tanı konulabilmesi için Tablo 1'deki klinik özelliklerden iki veya daha fazlası mevcut olmalıdır³.

Tablo 1: Nörofibromatozis tip 1 NIH tanı kriterleri

- ≥ 6 adet CAL lekeleri (En uzun çapı puberte öncesinde > 5 mm, puberte sonrasında > 15 mm olan)
- ≥ 2 adet herhangi bir tipte nörofibrom ya da 1 tane pleksiform nörofibrom
- Aksiller ya da inguinal bölgede çillenme
- İki veya daha fazla sayıda Lisch nodülü
- Optik gliom
- Ayırt edici kemik lezyonlar (psödoartroz olsun veya olmasın; sfeonoid kanat displazisi, uzun kemiklerde displazi ya da korteks incilmesi)
- Yukarıdaki kriterlere dayalı olarak birinci derece akrabalarda (anne, baba, kardeş ya da çocukta) NF 1 olması

*Kısaltmalar: CAL; Café au lait, NF 1; Nörofibromatozis 1, NIH; Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü

Bu klinik kriterler erişkinler için hem çok özgün hem de son derece duyarlıdır ⁸⁴. Çocuklarda ise tanı konması daha sorunludur. Yapılan bir çalışmada 20 yaşındaki hastaların tamamının, 8 yaşındakilerin ise % 95'inin tanı kriterlerini karşıladığı bulunmuştur. Bir yaştan altındaki hastaların %70'inde 2 veya daha fazla klinik özellik vardır. Yüzde 30'unda ise sadece bir klinik belirti vardır. Bu gruptakilerin NIH kriterlerini karşılamaları için birinci derece yakınları NF 1 tanısı almalıdır. Buna göre sporadik vakaların % 46'sı bir yaştan altında NIH kriterlerini karşılamada başarısız olmaktadır ³⁸.

2.4.1. Café-au-lait lekeleri

Café-au-lait lekeleri, doğumdan sonra ilk bir yıl içinde ortaya çıkan ve erken çocukluk döneminde sayılarında artış olan düz, homojen maküler lezyonlardır. Café-au-lait lekesi sayısı zamanla stabillenir. Normal popülasyonun % 25'inde 1-3 tane CAL lekesi vardır. Ancak 6 veya daha fazla CAL lekesi varlığı yüksek ihtimalle bu kişinin NF 1 olduğunu düşündürür ^{35,85}. Aile öyküsü negatif olan ve diğer tanı kriterleri olmayan çocuklarda CAL lekesi olması tek başına tanı koydurucu değildir. Bu çocuklar diğer belirtilerin ortaya çıkması açısından takip edilmelidir, kesin tanı genellikle 4 yaşına kadar konulabilir. Alternatif olarak genetik testler ile moleküler tanı da konabilir ³⁵. Erişkin NF 1 hastalarının %95'inde CAL lekesi vardır. Ancak yaşla birlikte renkleri solma eğilimindedir ve bu nedenle ayırt edilmeleri zordur. Wood lambası direk gözlemle ayırt edilemeyen maküllerin gösterilmesi için kullanılabilir ⁸⁶.



Şekil 2: Nörofibromatozis tip 1'li bir hastada café-au-lait lekeleri ve aksiller çillenme

2.4.2. Aksiller/İnguinal çillenme

Çillenme CAL lekelerinden ayrı bir tanı kriteridir. Çillenme çoğunlukla doğumda belirgin değildir. Çoğunlukla 4-5 yaşlarında görülür. Çiller aksiller ve inguinal bölge dışında diğer kıvrımlı bölgelerde de görülebilir. Özellikle kadınlarda boyun ve meme altında görülür. Bu durum kutanöz lezyonların bölgesel koşullar tarafından şekillenebileceğini düşündürmüştür ⁸⁷.

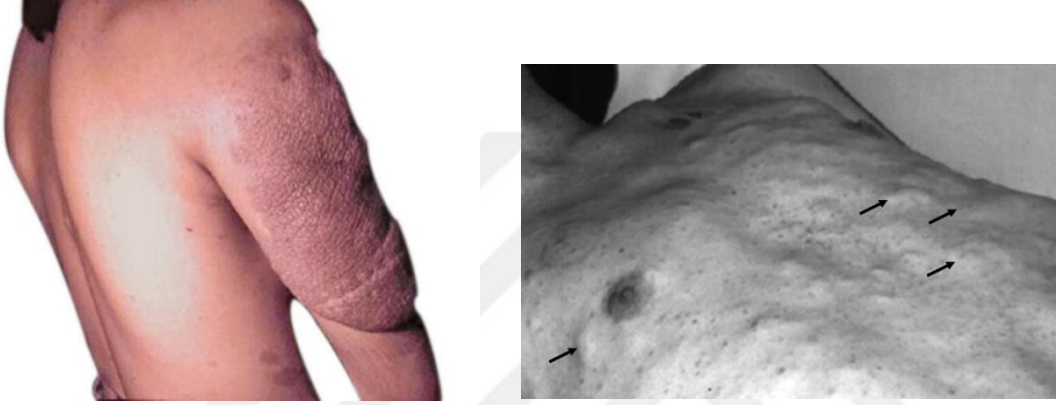
2.4.3. Nörofibromlar

Nörofibromlar benign periferik sinir kılıf tümörüdür. Kutanöz, subkutanöz, nodüler ve diffüz pleksiform lezyonlardır ³⁵. Kutanöz nörofibromlar en yaygın tipidir ⁸⁸. Genel olarak bu lezyonlar ergenlik döneminde veya ergenlikten hemen önce görülmeye başlarlar. Yaşla birlikte sayılarında ve büyüklüklerinde artış olur. Çoğunluğu gövdede olmak üzere sayıları birkaç tane ile birkaç yüz arasında değişkenlik gösterir. Hamilelik ile tümörlerin sayısı ve boyutu değişir. Bu nedenle bu tümörlerin hormonlara duyarlı bileşenlerinin olduğu düşünülmüştür ⁸⁹. Kutanöz nörofibromlar benigndir ve malign dönüşüm göstermezler. Ancak genellikle yetişkinler için önemli bir kozmetik problem teşkil ederler. Nörofibromlardaki hızlı büyüme ile ilişkili olan kaşıntı önemli ve sıkıntı verici bir semptomdur. İritasyon genellikle antihistaminiklere yanıt vermez ve mast hücre stabilizatörlerinin yararı belirsizdir.

Subkutanöz nörofibromlar, genellikle ergenlik veya erken erişkinlik döneminde belirginleşirler. Palpasyonla tanınırlar ve etkilenmiş periferik sinir dağılımı boyunca dokunmakla hassasiyet, karıncalanma görülebilir. Maligniteye dönüşüm nadiren olur ⁹⁰.

Nodüler pleksiform nörofibromlar, proksimal sinir kökleri ve büyük sinirler boyunca kompleks kümeler şeklinde ortaya çıkarlar. Subkutanöz nörofibromlar ile benzerdirler. Bu lezyonların spinal kolon boyunca progresif büyümeleri vertebra erozyonuna ve spinal kord basısına yol açar ⁹¹. Diffüz pleksiform nörofibromların konjenital olduğu düşünülmektedir. Ancak genellikle süt çocuklarında belirgin değildir. Bebeklerde lezyon üzerindeki alanı hiperpigmente cilt örter ve yaşla birlikte giderek büyüyecektir ⁹². Pleksiform nörofibromlar önemli morbidite nedenidir. Çünkü bir sinirin uzunluğu boyunca büyüyebilirler, birçok sinir dalını ve pleksuslarını içerirler ⁹⁰. En önemli morbidite sebepleri şekil bozukluğuna yol açmalarıdır ve semptomatik pleksiform nörofibromlara artmış mortalite oranı eşlik eder⁹². Pleksiform nörofibromların çevre yumuşak dokuları ve kemik hipertrofilerini

infiltrate etmesi bazı vakalarda görülebilir⁹⁰. Sıklıkla geniş bir hiperpigmente alanın derinlerinde bulunur. Büyüme oranları öngörülemez ve göreceli olarak inaktif oldukları dönemleri izleyen özellikle ergenlik dönemi gibi hızlı büyüme dönemleri olur. Şekil bozukluğuna neden olan yüz pleksiform nörofibromları yaşamın ilk üç yılı içinde görülür. Pleksiform nörofibromların çıkarılması etrafını çevreleyen sinirler ve damarsal yapılar nedeni ile oldukça zordur. Cerrahi müdahaleler deneyimli yumuşak doku tümörü cerrahları veya plastik cerrahlar tarafından yapılmalıdır⁹³.



Şekil 3: Pleksiform nörofibrom ve subkutanöz nörofibromlar

2.4.4. Lisch nodülleri

Lisch nodülleri nispeten NF 1'e spesifik pigmentasyon gösteren iris hamartomlarıdır. Herhangi bir şekilde görme işlevini etkilemezler. Bu lezyonlar çocuklarda NF 1 tanısının konulmasında yardımcıdırlar. Altı yaşından küçük çocukların %10'undan daha azında fakat erişkinlerin %90'undan fazlasında saptanabilirler. Nodüller büyük ve çok sayıda ise veya iris açık renkli ise direkt oftalmoskop ile görülebilirler. Ancak nodüllerin tespiti için göz hastalıkları uzmanı tarafından yarı lamba ile yapılacak ayrıntılı bir muayene önerilmektedir⁹⁴.



Şekil 4: Lisch nodülleri

2.4.5. İskelet sistemi anomalileri

Nörofibromatozis tip 1’de görülen kemik anomalileri NIH kriterlerinden biri olan psödoartroz ve kemik displazilerini ayrıca boy kısalığı, skolyoz, osteoporozu içerir ^{95,96}. Psödoartroz kemik parçalarının kaynamaması sonucu oluşur ⁸⁷. Bu bozukluk hayatın ilk birkaç ayında kemik oluşumundaki defekt ve eğilme sonucunda ortaya çıkar. Psödoartroz NF 1’li hastaların %5’inde süt çocukluğu döneminde ortaya çıkar. Psödoartrozlu vakaların %50-80’inde NF 1 vardır. Bu nedenle psödoartroz saptanan hastalar NF 1 açısından değerlendirilmelidir. Genellikle süt çocuklarında veya erken çocukluk döneminde tibiada anterolateral yönde eğrilik görülür ve ilerledikçe korteks incilmesi ve kırık olarak ortaya çıkar. Daha sonra iyileşme normal olmaz ve psödoartroz gelişir. İpsilateral fibula psödoartroz da sıklıkla tibia psödoartrozuna eşlik eder. Psödoartroz erkeklerde daha fazla görülür. Patolojik kırıkların tanısı ağırlık taşıyana kadar ya da ilk yürüme çağına kadar gözden kaçabilir. Patolojik kırıkların yarısı iki yaşından önce ortaya çıkar. Psödoartroz etkilenen uzuvda ciddi fonksiyon kaybına yol açar. Bazı hastalarda mobilite ampute edilmiş ekstremitelere protez replasmanı ile olur ⁹⁷. Tibial psödoartroz ve distrofik skolyoz gibi fokal kemik anomalileri ciddi kusurlara yol açmalarına rağmen NF 1’li insanlarda daha az sıklıkla görülürler.

Nörofibromatozis tip1 hastalarında boy uzunluğu ve baş çevresi yaşitlarına göre ortalamanın altında olabilir ⁹⁸⁻¹⁰¹. Ancak boy uzunluğu -3 standart sapmanın, baş çevresi de -4 standart sapmanın altında olanlar nadirdir. Jeneralize osteopeni ve osteoporozis NF 1’de beklenenden daha fazladır ¹⁰²⁻¹⁰⁸.

Yapılan klinik çalışmalarda NF 1’li hastalarda skolyoz görülme sıklığı %10 - 26 arasında bildirilmiştir ¹⁰⁹. Sıklıkla 6 – 10 yaş arasında, erken ergenlik döneminde ortaya çıkar. Skolyozun en yaygın şekli servikal ve üst torakal omurgada anterior açılanmayı içeren kifozdur ⁹. Distrofik ve non-distrofik olarak iki farklı tipi vardır. Distrofik tip ilerleyicidir ve vertebralarda kanatlaşma, çentiklenme ile birliktedir ayrıca her zaman 10 yaşının altında ortaya çıkar. Buna karşın daha hafif form olan non-distrofik tip adolesan dönem boyunca görülmektedir ^{110,111}. Cerrahi tedavi veya korse gibi ortopedik müdahaleler gerekebilir ⁹. Cerrahi girişimler NF 1’de kemiklerde yapısal değişiklikler olması nedeni ile zordur. Bu nedenle tecrübeli omurga cerrahları tarafından yapılmalıdır.

Nonossifiye fibromlar NF 1’de tübüler uzun kemiklerde görülen lezyonlardır ¹¹². Ağrıya ve patolojik kırıklara neden olabilirler ayrıca malign kemik tümörlerinden ayırt edilmeleri gerekir ⁸⁴.

Nörofibromatozis tip 1’li hastaların sağlıklı popülasyon ile karşılaştırıldığında kendi yaş gruplarına göre daha düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip oldukları görülmüştür. Azalmış kemik yoğunluğunun ciddiye osteopeni ve osteoporoz arasında değişmektedir. Kemik yoğunluğundaki bu azalmanın nedeni bilinmemektedir ⁹⁵.

2.4.6. Nörolojik anomaliler

Nörolojik anomaliler bilişsel bozuklukları, öğrenme güçlüğünü, nöbetleri, kranial görüntülemelerde anomalileri içermektedir. Makrosefali yaygın olarak görülmektedir. Nörolojik komplikasyonlar tümörler ve aquadukt stenozu gibi malformasyonlar sonucunda gelişir ^{35,113}. Sfenoid kanat displazisi nedeniyle olan kafatası deformitesi sonucu temporal lob orbitaya herniye olarak pulsatil ekzoftalmusa yol açar ³⁵.

Bilişsel bozukluklar ve öğrenme güçlükleri NF 1’li çocuklarda yüksek sıklıkta ortaya çıkmaktadır ¹¹⁴. Zeka katsayısı (IQ) puanları genel nüfusa veya etkilenmemiş kardeş kontrollere göre NF 1’li çocuklarda 5-10 puan daha düşüktür ¹¹⁵. Özgül  ğrenme güçlüğü NF 1’li çocukların %30-60’ında görülmektedir. Bu bozukluk normal veya normalin üzerinde zeka olmasına rağmen okuma yazma güçlüğünü, görsel mek nsal sorunları, bellek bozukluğunu ve dikkat eksikliğini içerebilir. Ayrıca davranış problemlerini, uyku bozukluğunu, sosyalleşmede bozukluğu, düşük benlik saygısını, sosyal verilerin yanlış yorumlanmasını içerir. Dikkat eksikliği, hiperaktivite, otistik spektrum bozukluğunda da bir artış görülmektedir. Artikülasyon bozuklukları da sık görülen sorunlardandır. Hastalığın fiziksel belirtileri ile birlikte bilişsel yetersizliklerin olması NF 1’li okul  ağı çocuklarında benlik saygısı üzerine olumsuz bir etkiye sahip olabilir ^{116,117}.

Nöbet geçirme çok sık görülen komplikasyon olmasa da, NF 1’li hastalarda biraz daha sık görülür. 499 etkilenmiş vakadan oluşan bir seride nöbet sıklığı genel toplumun iki katı olarak %4,2 olarak saptandı. Nöbetler herhangi bir türde olabilir ve herhangi bir yaşta başlayabilir. Nörofibromatozis tip 1’de artmış tümör riski göze alındığında ilk nöbet başvurusunda manyetik rezonans (MR) ile kranial görüntüleme yapılmalıdır ¹¹⁸. Epilepsi, genellikle hafif seyirlidir ve NF 1’li bireylerin %6-7’inde görülmektedir. Bu hastalarda kortikal yapısal bozukluk olması muhtemeldir ¹¹⁹.

Periferik nöropati NF 1’de nörofibromatozis tip 2’e göre (NF 2) daha az sıklıkla görülmektedir. Nörofibromatozis tip 1 hastalarında %4 sıklıkta sinir basısı ve %3 sıklıkta spinal kök basısı bildirilmektedir ^{15,86,113,120}. Nörofibromatozis tip 2’li hastalarda periferik nöropati klinik belirtileri ile karşılaşma ise neredeyse %50 oranındadır ¹²⁰. Bununla birlikte NF 1’de periferik nöropati, spinal komplikasyonlara ve MPSKT’ne bağlı morbiditelerin sık eşlik ettiği ciddi bir komplikasyondur ¹²¹. Nörofibromatozis tip 1 hastalarına kranial görüntüleme yapılırsa sıklıkla anomaliler tespit edilir. Bunlar NF 1 ilişkili parlak noktalar ve artmış beyin volümüdür ¹²². Sinyal yoğunluğu artmış fokal alanlar NF 1’li çocuklarda ilk olarak T2 ağırlıklı beyin MR görüntülemelerinde tespit edildi. Bu lezyonlar tanımlanamayan parlak nesneler (UBO) olarak adlandırıldılar. Ayrıca vakuolleşme değişiklikleri veya displastik değişiklikler de denilebilmektedir. Nörofibromatozis tip 1 hastalarının %60-70’inde karakteristik olarak bulunmaktadır. Lezyonlar sıklıkla bazal gangliyonlar, serebellum, beyin sapı, subkortikal beyaz cevherde ortaya çıkar ve displastik glial proliferasyonun eşlik ettiği miyelin içindeki sıvının arttığını gösterdiği düşünülmektedir ^{123,124}. Bu lezyonlar malign veya premalign şekilde davranış göstermezler. Genellikle fokal nörolojik defisitlerle ilişkili değildirler ve yaşla birlikte kaybolma eğilimindedirler ^{124, 125}. Bunların klinik önemleri bilinmemektedir. Tanımlanamayan parlak nesneler ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişkinin verileri çelişkilidir. Bir çalışmada 40 NF 1 hastasının 25’inde UBO saptandı ve bu hastalarda diğerlerine oranla belirgin derecede düşük IQ ve dil puanı, görsel motor entegrasyon ve koordinasyon bozukluğu saptandı ¹²⁶. Başka bir çalışmada ise UBO bulunan kardeşler ile etkilenmemiş kardeşler karşılaştırılmış ve IQ puanlarında düşüklük bulunmuştur ¹²⁷. Üçüncü bir çalışmada bu lezyonlar ile entelektüel bozukluk arasında ilişki görülmemiştir ¹²⁴. Nörofibromatozis tip 1 hastalarında beyin hacminin artmış olması (megalensefali) bilişsel anomaliler ile ilişkili olabilir ^{122,128-130}.

Çeşitli retrospektif seride nörogörüntüleme yapılan NF 1’li çocukların %2 – 6’nda moyamoya sendromu, intrakranial anevrizma gibi serebral vasküler anomaliler görülür. Çoğu hasta anjiyografik olarak progresyon gösterse de asemptomatikti, revaskülarizasyon için bazı cerrahi işlemler gerekmektedir. Serebrovasküler displazi varlığı NF 1 kabul edilen hastalarda radyoterapi (RT) veya beyin cerrahisi yapılması gerektiğinde akılda tutulmalıdır ^{131, 132}.

2.4.7. Kardiyovasküler anomaliler

Nörofibromatozis tip 1'e literatürde eşlik eden birçok konjenital kalp hastalığı bildirilmiştir. Bu lezyonlar valvuler pulmoner darlık, periferik pulmoner arter dallarında darlık, atrial ve ventriküler septal darlık, aort koarktasyonu, hipertrofik kardiomyopati olarak rapor edilmiştir ^{133,134}.

Hipertansiyon prevalansı genel popülasyona göre NF 1 hastalarında daha siktir ve her yaşta ortaya çıkabilir ^{82,135-137}. Çoğu vakada hipertansiyon esansiyeldir ama aynı zamanda renal arter stenoza, aort koarktasyonu ve feokromasitoma sonucu ortaya çıkabilir.

Nörofibromatozis tip 1 ve hipertansiyonu olan çocuklarda sıklıkla sebep olarak renovasküler patolojiler bulunmuştur ^{138,139}. Renal arter darlığı NF 1'de yaklaşık %2'inde saptanır. Renal arter darlığı hipertansif çocuklarda, genç erişkinlerde, hamilelerde, dirençli hipertansiyonu olan yaşlılarda, abdominal üfürüm olanlarda düşünülmelidir ^{35, 135}.

Karakteristik NF 1 vaskülopatisi arteriyel darlık, tıkanıklık, anevrizma, psödoanevrizma, rüptür veya arteriyovenöz fistül oluşumuna neden olabilir. Bu vaskülopati kalp, beyin veya diğer hayati organlarla ilişkili olursa ciddi hatta ölümcül sonuçlar doğurabilir ^{132,135,140-142}.

Nörofibromatozis tip 1'li çocuklarda serebrovasküler bozukluklar internal karotid arterde, median serebral arterde, anterior serebral arterde darlık ya da tıkanıklık olarak ortaya çıkmaktadır. Küçük telenjiyektazik damarlar ve etrafında stenotik alanlar, anjiyografide sigara dumanı şeklinde moyamoya denilen görüntüler oluştururlar¹³². Moyamoya primer beyin tümörüne yönelik RT alan NF 1'li çocuklarda beklenenden yaklaşık üç kat daha sık görülür¹⁴³. Ektazik damarlar ve intrakranial anevrizmalar da genel popülasyona göre NF 1 olan bireylerde daha sık görülür ^{144,145}.

2.4.8. Gastrointestinal anomaliler

Karın şişkinliği, ağrı, dispepsi, kanama ve kabızlık gastrointestinal nörofibrom belirtileri olabilir. Duodenumda yerleşmiş olan karsinoid tümörlerde yüzde kızarma, telenjiyektaziler, ishal, bronkokonstriksiyon gibi belirtiler ortaya çıkar¹⁴⁶. Gastrointestinal stromal tümörler (GISTs) NF 1'de gastrointestinal sistemin yaygın mezenşimal tümörü olarak görülebilir. Hastalar genellikle anemi ve gastrointestinal kanama ile başvururlar. Ama NF 1 ile ilişkili tümörlerin çoğunluğu iyi prognoza sahiptir ¹⁴⁷.

2.4.9. Endokrinolojik anomaliler

Erken ergenlik özellikle kiazma tümörleri olan NF 1’li çocuklarda ortaya çıkabilir ^{101,148}. Nörofibromatozis tip 1’de gecikmiş puberte de siktir ancak nedeni bilinmemektedir.

Nörofibromatozis tip 1’li çocukların çoğunun boyu ortalamaya göre daha kısa olmasına rağmen, büyüme hormonu eksikliği daha az sayıdadır. Büyüme hormonu eksikliği olanlar uygun tedaviden fayda görebilirler ⁹⁸⁻¹⁰¹.

Nörofibromatozis tip 1’de gebelikler genellikle normal olsa da ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Hipertansiyon gebelikte semptomatik olabilir ya da daha önceden varolan semptomlar şiddetlenir ⁸⁹. Son araştırmalarda nörofibromların %75’inde progesteron reseptörleri gösterilmiştir ¹⁴⁹. Ancak kombine oral kontraseptifler ve sadece progesteron içeren hapların nörofibromların büyümesine neden olduğuna dair bilgi bulunmamaktadır¹⁵⁰. Gebelik sırasında nörofibromların boyutları, sayısı artmaktadır ve spinal pleksiform nörofibromların büyümesi sonucunda kord sıkışmasına karşı dikkatli olunmalıdır ⁸⁹. Nörofibromlar nedeni ile sezaryan sıklığında artış olmuştur ¹. Klinisyenler nörofibromların bebeğin doğumuna engel olmadığından emin olmalıdırlar ⁸⁴.

2.5. Nörofibromatozis tip 1’de ayırıcı tanı

Ayrıcı tanıda NF 1’in diğer formları da dahil, CAL lekeleri ve bunlarla karışan hiperpigmente lezyonların olduğu durumlar yer almaktadır. Aynı şekilde tümörler veya vücutta lokalize büyümeler nörofibromlar ile karışabilir ¹⁵¹⁻¹⁵⁷. Genel popülasyonun %10’unda bir veya iki adet CAL lekesi bulunabilir. Nörofibromatozis tip 1 kriterlerinin diğerlerini bulundurmayan ancak 3-5 adet CAL lekesi olan çocuklar uzmanlar tarafından segmental NF 1 ve NF 2 olabileceğinden dolayı takip edilmelidirler ¹⁵⁸. Nörofibromatozis tip 1 ayırıcı tanısında en sık dikkate alınan durumlar Tablo 2’de belirtilmiştir ³².

Segmental NF 1, NF 1 genindeki somatik mutasyon sonucu ortaya çıkar. Vücudun bir kısmı embriyolojik gelişim sırasında mutasyonun oluşum zamanına göre etkilenmiştir ¹⁵⁸. Ayrıcı tanı segmental NF 1’de, NF 1’e oranla komplikasyonların daha nadir görünmesinden dolayı önemlidir. Ayrıca etkilenmiş bireylerin çocuklarında görülme riski daha düşüktür. Homozigot herediter nonpolipozis kolon kanseri (HNPCC) homozigot gene sahip olanlarda CAL lekesi ve etkilenen birinci derece yakınların varlığı görülebilir. Ancak etkilenmiş kardeş ve anne göreceli olarak normaldir ¹⁵². Legius sendromunda SPRED1’de otozomal dominant kalıtılan heterozigot mutasyonların neden olduğu birden

fazla CAL lekesi, aksiller çillenme ve makrosefali görülür. Fakat nörofibrom, lisch nodülü ve etkilenmiş yakın yokluğu nedeni ile bu ailelerde NF 1 olma olasılığı düşüktür ¹⁵⁹⁻¹⁶¹.

Watson sendromu NF 1'in farklı olan tek alt tipidir ve aile içindeki fenotipi uniformdur. Pulmoner darlık, bilişsel bozukluklar, CAL lekesi, eğer varsa birkaç kutanöz nörofibrom ile karakterizedir ¹⁵¹.

Nörofibromatozis-Noonan Sendromunun bu iki sendromun özellikleri olan farklı bir fenotip olduğuna dair net bir kanıt yoktur. Bazı NF 1 olgularında Noonan sendromundakine benzer yüz özellikleri vardır ve bu özellikler aile içinde benzer değildir. Moleküler çalışmalar nörofibromatozis-Noonan sendromuna NF1 geninin mutasyonlarının neden olduğunu göstermektedir. Bu mutasyonlardan bazıları klasik NF 1 hastalarında da saptanmaktadır ¹⁵³.

Nörofibromatozis tip 2 otozomal dominant geçişli yaklaşık olarak 25000'de bir görülen klinik ve genetik olarak NF 1'den farklı olan nörokütanöz bir hastalıktır¹⁵⁴. 22q11.2 kromozomunun inaktivasyonuna neden olan mutasyonlar sonucu oluşur ve bilateral vestibüler schwannom görülmesi ile karakterizedir^{155,156}. Etkilenen bireylerde ayrıca periferik sinirlerde, kranial sinirlerde ve kütanöz sinirlerde schwannom geliştiği görülür. Nörofibromatozis tip 2'de CAL ve deri lezyonları daha az görülür ağırlıklı olarak schwannomlar vardır. Santral sinir sistemi meningiomları, gliomları vardır ve yarık lamba muayenesi yapıldığında olguların çoğunda juvenil subkapsüler lens opasiteleri saptanır ¹⁵⁶.

Schwannomatoziste NF 2'nin göz belirtileri ve vestibüler schwannom olmaksızın periferik sinir schwannomları, spinal schwannomlar ve kutanöz schwannomlar gelişebilir ¹⁵⁷.

Multiple lipomlar öncelikle gövdede, proksimal uylukta, kolların distalinde ortaya çıkar ve otozomal dominant olarak aktarılır. Bazen biyopsi ile schwannom ve lipomların kutanöz nörofibromlardan ayırt edilmesi gerekir ⁸⁴

Tablo 2: Nörofibromatozis tip 1 ayırıcı tanısında yer alan ancak klinik veya histopatolojik bulgular ile ayırt edilebilen hastalıklar

Hastalıklar	Klinik özellikler
Legius Sendromu	Dominant kalıtım gösteren multiple CAL lekesi, aksiller çillenme, makrosefali (Lisch nodülü, nörofibrom ya da santral sinir sistemi tümörü görülmez)
HNPCC	Multiple CAL lekesi, aksiller çillenme, beklenenden genç yaşta HNPCC ilişkili malignite oluşumu ile ilişkili deri nörofibromları, genellikle akraba evliliği ve HNPCC aile öyküsü
NF 2	Bilateral vestibüler schwannom, diğer periferik sinirlerin, kranial sinirlerin schwannomları, kutanöz schwannomlar, menengiom, juvenil posterior subkapsüler katarakt
Schwannomatozis	Kranial, periferik, spinal sinirlerde schwannomlar,
Noonan Sendromu	Boy kısalığı, konjenital kalp hastalığı, yele boyun, karakteristik yüz
LEOPARD Sendromu	Multiple lentigolar, hipertelorizm, sağırılık, konjenital kalp hastalığı
McCune-Albright sendromu	Düzensiz sınırlı geniş CAL lekesi, poliostatik fibröz displazi
MEN 2B	Mukozal nöromalar, konjunktival nöromalar, feokromasitoma, tiroid medüller karsinomu, gastrointestinal ganglionöromatozis, geniş dudaklar, marfanoid görünüm
Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu	Multiple lipomlar, hemanjiomlar, makrosefali, glans penis etrafında pigment maküller
Juvenil hiyalin fibromatozis	Multiple subkutanöz tümörler, gingival fibromatozis
Konjenital jeneralize fibromatozis	Multiple ciltte, subkutanöz dokuda, iskelet kasında, kemiklerde, diğer organlarda tümörler
Multiple Lipomatozis	Multiple kutanöz lipomlar
Klippel-Trenaunay-Weber sendromu	Kutanöz hemanjiom, variköz venler, arteriovenöz fistül, hemihipertrofi
Proteus Sendromu	Birden çok dokuda hamartomatöz büyümeler, yumuşak doku nevüsü, epidermal nevüs, hiperostozis
Multiple CAL lekesi	Diğer NF 1 bulguları olmadan otozomal dominant geçişli CAL lekesi
Piebald triadi	Ciltte pigment alanlar, unpigmente alanların hiperpigmente alan sınırında depigmentasyon, beyaz perçem

*Kısaltmalar:

CAL; Café au lait, HNPCC; Homozigot herediter nonpolipozis kolon kanseri, MEN 2B; Multiple endokrin neoplazisi tip 2B, NF 1; Nörofibromatozis tip 1, NF 2; Nörofibromatozis tip 2

2.6. Nörofibromatozis tip 1'e eşlik eden tümörler

Nörofibromatozis tip 1'in en önemli özelliklerinden biri nörofibrom olarak isimlendirilen multiple periferik sinir kılıf tümörünün gelişmesidir. Nörofibromlar benign tümörler olmasına rağmen malign periferik sinir kılıfı tümörleri de oluşabilir ^{4,5,20,162}. Nörofibromatozis tip 1 hastalarının azınlık bir kısmı hastalığın komplikasyonu olarak malignite geliştirmesine rağmen kanser morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir ¹⁶³.

2.6.1. Nörofibromatozis tip 1'de kanser sıklığı

Nörofibromatozis tip 1'de malignite sıklığının değerlendirilmesi, tespitlerin yanlışlığı ve etkilenen bireylerde ortaya çıkabilen NF 1 ile ilişkili olmayan kanserler nedeni ile zordur¹⁶⁴. Uluslararası NF 1 veritabanı kullanılarak yapılan bir çalışmada SSS neoplazmları (OG hariç) etkilenmiş bireylerde % 2, etkilenmiş birey akrabalarında %1,2 olarak bulunmuş. SSS dışı neoplazmalar (nörofibromlar hariç) ise etkilenen bireylerde %4,9, akrabalarında ise % 3,2 olarak rapor edilmiştir ⁸⁶.

Nörofibromatozis tip 1'de kanser riskini incelemek için başka bir yol ise kanser hastalarından oluşan büyük bir toplulukta NF 1 durumunu araştırmaktır. Matsui ve ark ¹⁶⁵ 26.084 adet kanserli Japon çocukta 56 NF 1 hastası saptadı. Bu sayı beklenenin 6,45 katı fazlaydı. Nörofibromatozis tip 1'li çocuklardaki tümör tipleri ise OG, diğer SSS gliomları, MPSKT, rabdomyosarkom ve lösemi idi ¹⁶⁶.

2.6.2. Malign periferik sinir kılıf tümörü

Malign periferik sinir kılıf tümörü daha önceleri malign schwannoma ya da nörofibrosarkom olarak da isimlendirilmekteydi ve genel popülasyonda da oluşabilmesine rağmen NF 1'in önemli komplikasyonlarından biridir ¹⁶⁷. Yapılan çalışmalarda MPSKT görülen NF 1'lilerin, NF 1 olmayanlara göre daha küçük yaşta olduğu saptandı. Başvuru şikayetleri arasında ağrı, sinir basısına bağlı nörolojik defisit, artmış tümör kitlesi vardı. Bu çalışmada hastaların %81'inde aynı anda eşlik eden nörofibrom saptandı ve tümörün bunlardan kaynaklandığı düşünüldü. Çalışmaların tedavi sonuçları ile ilgili zayıf kalmıştır. Nörofibromatozis tip 1 olanlarda 5 yıllık sağkalım oranı diğerlerine göre daha düşük olarak bulundu. En sık metastaz yeri akciğer iken ardından yumuşak doku, kemik, karaciğer,

karın boşluğu, adrenal bez, diyafram, mediasten, beyin, overler, böbrekler, retroperiton gelmektedir ¹⁶⁸.

Klinisyenler nörofibromlardaki özellikle pleksiform nörofibromlardaki beklenmedik büyümelere ve açıklanamayan ağrılara karşı uyanık olmalıdır. Hastaların hepsinde olmasa bile çoğunda MPSKT'nün önceden var olan nörofibromdan ortaya çıktığı açıktır. Travmaya bağlı nörofibromlarda büyüme ve ağrı görülebileceğinden malignite tanısı karışabilir. Ayrıca büyük pleksiform tümörün küçük bir kısımda malign bileşen bulunabilir ve yapılan biyopsi bu bölgeyi gözden kaçırmış olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme nörofibromlardaki nonmalign dokunun malign dokuya dönüşümünü ayırt etmede güvenilir değildir¹⁶³. Galyum taramasının kullanılabileceğine dair bir çalışma bildirilmiş ancak yararı henüz gösterilememiştir¹⁶⁹. Bazı uzmanlar MPSKT taramasında 18-fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisini kullandı. Artmış uptake MPSKT için karakteristik olarak düşünüldü. Ancak bazı benign pleksiform nörofibromlar ile MPSKT arasında çakışma olduğu görüldü ¹⁷⁰.

Malign periferik sinir kılıfı tümöründe her iki NF 1 geninde mutasyon saptandı ancak bunun da nörofibromlara karakteristik olduğu görüldü. Bu nedenle malign değişimi göstermek için yeterli değildir ¹⁷¹. p53 fonksiyon kaybı gibi ilave genetik değişikliklerin etkisi olasıdır. Malign periferik sinir kılıfı tümöründe primer tümör ve hücre hatalarının her ikisinde de epidermal growth faktör reseptörünün (EGFR) ekspresyonu ve fonksiyonu gösterildi. Normal schwann hücrelerinde EGFR ekspresyonu karakteristik değildir. Malign değişim sürecine EGFR bu aktivasyonunun dahil olduğu öne sürülebilir ¹⁷².

Hastaların tedavisindeki amaç cerrahi sınır temiz olarak lezyonun tamamen çıkarılmasıdır. Adjuvan RT yüksek gradeli lezyonlarda ve tamamı çıkarılamayan 5 cm'den büyük MPSKT'ünde tedavide rol oynar. İfosfomid ve doksorubisin metastatik hastalıkta ve palyatif tedavi olarak operasyonun düzgün yapılabilmesi için tümör boyutunun azaltılması amacıyla kullanılır ¹⁷³.

2.6.3. Optik gliom

Optik gliom NF 1 ile birlikte en sık görülen MSS tümörü olup, tanı ve tedavisi ile ilgili tartışma konusu olmuştur. Optik gliom aslında bir çocukluk tümörüdür ¹⁷⁴. Nörofibromatozis tip 1 ile ilişkili OG'u olan birçok hastada ağrısız davranış görülmesine rağmen 1/6'ında görme kaybı, erken ergenlik gibi klinik belirtiler ortaya çıkar ¹⁷⁵⁻¹⁷⁷.

2.6.3.1. Optik gliomun klinik özellikleri

Son on yılda OG'un klinik özellikleri ve doğal gelişim süreci hakkında birçok gözlem yapılmıştır. Tümörün de novo ortaya çıkabileceği gibi çocukluk dönemi sonrası veya erişkin dönemde progresyon gösterebileceği gözlenmiştir ¹⁷⁸. Nörofibromatozis tip 1'li hastaların kranial görüntülemeleri geriye dönük taranmış ve çocuklarda OG sıklığı %15 olarak saptanmıştır ^{175,179}. Son çalışmalarda uluslararası veri tabanı kullanılmış ve benzer değerler saptanmıştır. Optik gliom prevelans hızı %5-25 arasında rapor edilmiştir ¹⁸⁰⁻¹⁸².

Altı yaş ve altındaki NF 1'li çocuklar OG gelişimi açısından en fazla risk altındaki gruptur ^{175,179,183}. Son yıllarda daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde semptomatik OG ortaya çıkabileceği giderek daha netleşmiştir¹⁷⁸. Semptomu olan çocuklarda genellikle tanı anında azalmış görme keskinliği, anormal pupil fonksiyonu, renkli görmede azalma, optik sinir atrofi ya da proptozis gibi oftalmolojik bulgular vardır^{175,179}. Arka optik yolu tutan tümörü olan çocuklarda görme kaybı daha olasıdır ¹⁷⁷. Görme kaybı şikayeti küçük çocuklarda nadiren olduğundan güvenilir bir şekilde kullanılabilecek, görme değişikliklerini tespit edebilecek ölçütler üretilmelidir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada semptomu olan hastaların %72'sinde görme keskinliğinde azalma, %31'inde proptozis ve 1 hastada da nistagmus saptanmış. Altı yaş ve altındaki çocuklarda proptozis daha sık görülen bir semptomdur. Erken ergenlik ise sadece 6 yaşından daha büyük çocuklarda görüldü ¹⁸⁴. Benzer sonuçlar iki farklı retrospektif çalışmada da bildirilmiştir ^{185,186}. Kiazmatik OG'lu %12-40 arasındaki çocukta başvuru şikayeti olarak ya da tanı sonrasında erken puberte ortaya çıkmıştır ^{187,188}. Erken pubertenin ilk bulgusu genellikle büyüme hızında artış olduğundan tüm NF 1'li çocukların büyüme eğrilerinin takip edilmesi gerekmektedir ¹⁸⁹.

Nörofibromatozis tip 1 ile ilişkili OG'da tek bir doğal seyir olduğunu tahmin etmek imkansızdır. Kranial görüntülemelerde asemptomatik OG saptanabilir ve tümör asla büyümeyebilir, semptoma yol açmayabilir. Hızlı progresyon gösteren intraorbital tümörler ilk tanı anında daha tümör büyümemişken proptozise ve önemlisi tek taraflı görme kaybına neden olabilirler. Birçok örnekte tedavi olmadan spontan gerileme bildirilmiştir ^{190,191}. Sporadik OG'lu hastalarda kafa içi basınç artışı ve hidrosefali bulgularının ortaya çıkması daha muhtemeldir. Erken ergenlik ise NF 1 ile ilişkili OG'da başvuru şikayeti olarak daha yaygındır ¹⁷⁶. Progresif hastalık sporadik grupta daha fazla olmasına rağmen ikincil MSS tümörü gelişimi NF 1 ilişkili grupta daha yaygındır. Bunun muhtemel nedeni RT

uygulanması olabilir ¹⁸⁹. Nörofibromatozis tip 1 ile ilişkili OG'da optik sinir tutulumu daha yaygın iken kiazmal ve postkiazmal tümör görülme sıklığı sporadiklerde daha sıktır ^{192,193}. Bilateral optik sinir tutulumu neredeyse sadece NF 1 hastalarında görülür ¹⁹⁴.

2.6.3.2. Optik gliomda tanı ve izlem

Nörofibromatozis tip 1 çalışmalarında birçok ilerleme olmasına rağmen halen OG izlemi ve taranmasına dair kesin sonuçlar yoktur¹⁸⁹. 1997 yılında toplanan OG çalışma grubu görme kaybını azaltma amacıyla erken tanı koymaya yönelik herhangi bir karar alamadı¹⁷⁹. Asemptomatik OG tespit edildikten sonra progresyon göstermemesine rağmen tarama amaçlı tekrarlanan görüntülemeler fazla maliyete, ebeveynlerde anksiyete artışına ve görüntüleme sırasında uygulanan sedasyon maruziyetine bağlı risklere neden olur. Sıkı tarama programlarına rağmen normal görüntülemeler sonrasında da OG ortaya çıkabilmektedir ^{195,196}. Rutin olarak yapılan görüntülemelerin OG takibinde etkinliği olduğuna dair kesin kanıt yoktur. Göz muayenesinin güvenilir olmadığı durumlarda yapılması önerilir ¹⁸⁹.

Küçük çocuklar şikayetlerini söyleyemediğinden görme bulguları güvenilir değildir. Görme fonksiyonunu değerlendirmek için çeşitli ölçüm yöntemleri kullanılır. Bunlar görme keskinliği, görme alanı, görsel uyarılmış potansiyeldir (VEP) ^{177,197}. Görme keskinliği kullanılabilecek en güvenilir ve önemli klinik göstergelerden biridir. Hiçbir zaman görme alanı, görme keskinliği bozulmadan etkilenmemektedir ¹⁹⁸. Bebeklerde de kolayca kullanılabilecek testler vardır ve yüksek güvenilirlik gösterir ^{199,200}. Semptomatik çocuklarda görme keskinliği normale göre iki satır daha azalmıştır. Şaşılık, kırma kusuru nedenleri dışında görme keskinliğinde azalma saptanırsa MR ile görüntüleme yapılmalıdır¹⁸⁹. Görme alanı muayenesi küçük çocuklarda uzun sürmesi ve süreklilik gerektirmesi nedeni ile zordur. Yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik nedeni ile güvenilirliği düşüktür ²⁰¹. Görsel uyarılmış potansiyel elektrofizyolojik bir inceleme yöntemidir. Seri VEP incelemelerindeki küçük değişiklikler klinik olarak önem teşkil etmezler. Bu nedenle tarama aracı olarak kullanılmasına dair kanıt yoktur ²⁰². Asemptomatik hastaların oftalmolojik görüntüleme ve tarama açısından nasıl izleneceğine dair bir konsensüs yoktur¹⁷⁸. İngiltere'deki merkezler 7 yaşına kadar izlenmesini önermektedir ⁸⁴. Diğer merkezlerde ise 10 ve 25 yıl arasında taramanın devam edilmesi savunulur. Anormal göz muayenesi bulgusu varsa MR ile görüntüleme yapılmalıdır ¹⁷⁹. Bir yaşından küçük

çocuklarda göz muayeneleri güvenilir değildir. Bir yaş altındakiler NF 1 tanısı konulduktan sonra en az bir kez görüntüleme yapılmalıdır. Tablo 3'te OG açısından NF 1'li çocukların tanı ve izlemi için kanıta dayalı öneriler verilmiştir ¹⁸⁹.

Tablo 3: Nörofibromatozis tip 1 ile ilişkili optik gliom açısından çocuklarda tanı ve izlem için kanıta dayalı öneriler

<i>NF 1' li asemptomatik çocuklarda tarama yöntemleri</i>	
1	Normal göz muayenesi olan asemptomatik çocuklarda kranial görüntüleme ve VEP ile tarama kesin öneri değildir. (kanıt düzeyi A3)
2	<8 yaşındaki tüm NF 1'li çocuklar göz muayenesi olmalıdır. Bu incelemede görme keskinliği, görme alanı, pupiller, göz akapaklar, iris ve fundus değerlendirilmelidir. (A 2)
3	>8 yaşındaki NF 1'li çocuklarda OG gelişme riski önemli ölçüde azalmaktadır. Bu yaş grubundaki çocuklar için 18 yaşına kadar her 2 yılda bir göz muayenesi önerilmektedir. (B 3)
4	Erişkin NF 1'liler için herhangi bir özellikli göz muayenesi önerilmemektedir. (A 3)
5	Tüm NF 1'li çocukların her yıl boy ve ağırlıkları ölçülmeli ve büyüme eğrileri takipl edilmelidir. Erken puberte bulguları açısından dikkatli olunmalıdır. (A 3)
6	< 1 yaşındaki çocukların izlemi için kanıta dayalı bir öneri bulunmamaktadır.
7	Güvenilir göz muayene bulguları elde edilemeyen çocuklarda görüntüleme yöntemleri uygulanabilir. (B 3)
<i>Optik gliom şüphesi olan çocukların değerlendirilmesi</i>	
8	Göz muayenesinde bir anomali saptanırsa kranial ve orbital MR görüntülemesi yapılmalıdır. (A 2)
<i>Bilinen OG olan NF 1' li çocukların uzun dönemde izlemi</i>	
9	Optik gliom olan NF 1'li çocukların izlemi komplekstir. Bu nedenle nörofibromatozis ve çocukluk çağı kanserleri ile deneyimi olan merkezlerde izlenmelidir. (A 3)
10	Optik gliom tanısı konulduktan sonra göz muayenesi 3 ayda bir yapılmalı, tanı konulduktan 1 yıl sonra sıklık azaltılabilir. MR görüntülemeleri de göz muayenesi ile aynı sıklıkta ya da daha az sıklıkta yapılabilir. (A 3)

*Kısaltmalar:

NF 1: Nörofibromatozis tip 1, OG: Optik gliom, VEP: Görsel uyarılmış potansiyel, MR: Manyetik rezonans

2.6.3.3. Optik gliomun sınıflandırılması

Cerrahi endikasyon, cerrahi yöntemi seçmek ve prognozu belirlemek için topografik olarak üç sınıfa ayrılmıştır. Kiazmanın önünde yeralan retrobulber OG ilk tiptir. Bu tipin iki alt tipi vardır. Bu alt tipler intraorbital gliom ve intrakranial uzantılı ve kiazmatik

tutulumlu intraorbital gliomdur. Bu tip tümörler genellikle klinikte ekzoftalmus, görme kaybı, tek veya çift taraflı şaşılık ile ortaya çıkabilir. İkinci tip ise limbik alan, talamus, hipotalamus ve serebral pedinkül arasına yerleşmiş OG'dur. Homononim hemianopsi, kafa içi basınç artışı, temporal epilepsi, hemiparezi, endokrin bozukluklar bu tipte görülen bulgulardır. Son olarak üçüncü tip kiazmatik tiptir ve iki alt tipi vardır. Bunlar hipotalamus invazyonu eşlik eden ve etmeyen şeklindedir ²⁰³.

2.6.3.4 Optik gliomda tedavi yöntemleri

Farklı merkezlerde uygun tedavi yöntemini oluşturmak için farklı tedaviler hakkında tartışmalar mevcuttur ¹⁷⁹. Kiazma tutulumu olmayan OG'da cerrahi tedavi ile kür sağlanmakta ancak hastaların %25'inde tanı anında kiazma tutulumu vardır ²⁰⁴⁻²⁰⁶.

Hipotalamik tutulum olan ya da kiazmatik OG üçüncü ventriküle bası yaparak hidrosefaliye yol açabilir. Bu durumda dekompresyon cerrahisi uygulanması gerekir. Nörofibromatozis tip 1'li çocuklarda OG tanısı için biyopsi yapılması gerekmemektedir ancak alışılmışın dışında lokalizasyon ya da bulgular olması halinde yapılabilir ²⁰⁷.

Mevcut veriler RT tedavisini ikincil tümöre, endokrinolojik ve nöropsikolojik sekellere yol açması nedeni ile önermemektedir ²⁰⁶. Ayrıca NF 1 olan çocuklarda RT uygulanması serebral vaskülopati açısından önemli bir risk oluşturmaktadır ²⁰⁸.

Kemoterapi (KT) küçük çocuklarda RT gereksinimini geciktirmek amacıyla kullanılır²⁰⁹. Karboplatin ve vinkristinin birlikte kullanımının 5 yaşından daha küçük çocuklarda progresif düşük gradeli OG'u kontrol altında tuttuğu görülmüştür ²¹⁰. Çocukların küçük ama önemli bir kısmında karboplatine karşı allerji görülebilir. Bu durumda diğer tedavi rejimlerinin kullanılması savunulmuştur. Temozolomid tek başına kullanılabileceği gibi prokarbazin, vinkristin, 6-thioguanin, lomustine ile kombine edilebilir ^{211,212}. Temozolomid oral uygulanabilmesi nedeni ile avantajlıdır ve kiazmatik infiltratif gliomları tedavi etmek için kullanılabilir ²⁰⁴⁻²⁰⁶. Nörofibromatozis tip 1 ile ilişkili OG'da biyokimyasal ve hücrel anomalilere karşı hedefe yönelik tedaviler klinik çalışma evresindedir. RAS yolunu inhibe eden, antianjiojenik terapiler (vasküler endotelial growth faktör inhibitör ya da vinblastin) gibi ilaçlar tek başlarına tedavide yerini alacaklar ya da konvansiyonel KT ile kombine edileceklerdir¹⁸⁹.

2.6.4. Santral sinir sisitemi gliomları

Nörofibromatozis tip 1 olan kişilerde OG'un yanısıra gliomlar nöral aks boyunca oluşabilir. Serebellar astrositom, ependimom, üçüncü ventrikül astrositomu, serebral astrositom, beyin sapı gliomu, spinal kord tümörleri görülebilir. Bu tümörlerin NF 1'lilerde malign dönüşüm gösterme riski daha fazladır ²¹³. Santral sinir sistemi gliomu görülme riski erken çocukluk çağında artar ve erişkin dönemde de devam eder^{214,186}. Sıklıkla klinik olarak intrakranial basınç artışı ile ortaya çıkar. Optik gliom gelişen NF 1'lilerde ikincil SSS gliomu görülme ihtimali artarken, SSS dışındaki tümörlerin artmaz²¹⁵. Genel popülasyonda görülen SSS gliomları kötü prognozludur. Nörofibromatozis tip 1'de görülen gliomlar daha yavaş seyirlidir ve genellikle tedavi gerektirmez ²¹⁶. Nörofibromatozis tip 1'e eşlik eden beyin sapı gliomlarında da OG'larda olduğu gibi radyolojik ilerleme veya nörolojik bulgu ve belirti olmadığı sürece konservatif yaklaşım önerilir ¹⁶³.

2.6.5. Lösemi

Stilller ve ark. ²¹⁷ toplum tabanlı yaptıkları çalışmada NF 1 hastalarında kronik miyelomonositik lösemi (KML), akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve non hodgkin lenfoma riskini rölatif olarak artmış buldu. Histiyoitlerden oluşan kütanöz nodül olan juvenil ksantogranülom (JXG) NF 1'li çocuklarda artmış bulundu ve genel popülasyonda artmış juvenil kronik miyeloid lösemi (JKML) riski ile ilişkili bulundu. Juvenil kronik miyeloid lösemi riski artmış olarak gösterilse de NF 1 ve JXG olan çocukların JKML açısından izlenmesinin klinik yararı kesin olarak gösterilmemiştir ²¹⁸. Hemopoetik klonal bozukluk granülosit - makrofaj koloni uyarıcı faktöre (GM-CSF) karşı aşırı duyarlılık ile karakterizedir²¹⁹. Ayrıca diğer sitokinlere karşı da duyarlılık artmıştır²²⁰. Nörofibromatozis tip 1 ilişkili olmayan miyeloid malignitelerin aksine NF 1 olanlarda Ras mutasyonu yoktur²²¹. Nörofibromatozis tip 1 hastalarında lösemik hücrelerde NF 1 geninde LOH gözlenmiştir ²²².

2.6.6. Nörofibromatozis tip 1' de görülen diğer tümörler

Birçok diğer benign ve malign tümör NF 1 ile ilişkili bulunmuştur ¹⁶³. Nonnörojenik sarkomlar arasında rabdomyosarkom genel popülasyona göre NF 1 hastalarında daha sık görülmektedir²²³⁻²²⁵. Olgular erken yaşta ortaya çıkma eğiliminde ve genellikle yerleşim yeri genitoüriner sistem olmaktadır. Tedavi sonuçları genel popülasyon ile benzerdir ²²³.

Gastrointestinal stromal tümörler gastrointestinal sistemde en sık görülen mezenşimal tümörlerdir. Nörofibromatozis tip 1’de GISTs çoğunluklar ince barsak yerleşimlidir. NF 1 olmayanlarda ise midede daha sık görülür. Kanama, intestinal obstrüksiyon ve perforasyon en sık bulgulardır^{226,227}. GISTs rastlantısal olarak diğer tümörlerin taraması amacıyla yapılan görüntülemelerde veya başka sebeple yapılan cerrahiler sırasında saptanabilir²²⁸. Çoğu GISTs’de somatik KIT ve PDGFGA mutasyonları olmasına rağmen NF 1 ilişkili olanlarda bu mutasyonların yokluğu muhtemelen farklı bir patogenetik mekanizmanın varlığının göstergesidir¹⁴⁷. Bu bilgi ile uyumlu olarak bu tümörler tirozin kinaz inhibitörü olan imatinibe zayıf yanıt göstermiştir²²⁹.

Feokromasitoma çok nadir görülen bir tümördür. Nöral krest kaynaklı kromaffin hücrelerinden gelişmektedir ve tümör hücreleri katekolamin salgılayarak hipertansiyon ve flaşinge neden olmaktadır. Bu tümöre asıl olarak Ret proto onkogen, von Hippel Lindau, suksinat dehidrojenaz kompleks genleri eşlik etmesine rağmen NF 1 gen lokusunda LOH saptanmıştır^{230,231}. Gastrik karsinoid tümör multiple endokrin tümörlere, atrofik gastrite ve permissiyöz anemiye eşlik etmektedir. Nörofibromatozis tip 1 ile birlikte nadir görülmektedir²³². Nörofibromatozis tip 1’li hastadan elde edilmiş gastrik karsinoid tümör örneklerinde NF 1 lokusunda LOH gösterilmiştir²³³.

Glomus tümörleri yüksek inervasyonlu glomus cisimciklerinden kaynaklanan, 5 mm’den küçük benign ama çok ağrılı tümörlerdir. Bu tümörler aktin pozitif düz kas hücrelerinden bialelik NF 1 gen inaktivasyonu sonucu artan Ras/MAPK aktivitesiyle oluşur. Glomus tümörleri NF 1 spektrumunun parçası olarak kabul edilmiştir⁶⁷.

Nörofibromatozis tip 1’li kadın ve erkeklerde genel nüfusa göre kanser görülme riski artmıştır. İngiltere’de yapılan çalışmalarda meme kanserine genel popülasyona göre NF 1’li kadınlarda daha sık rastlanmakta ve daha erken yaşlarda (50 yaşından önce) ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle NF 1’li kadınlara mammografi ile erken tarama önerilmelidir^{234,236}.

2.7. Nörofibromatozis tip 1 hastalarının klinik izlemi

Nörofibromatozis tip 1 tanısı konulduktan sonra hastalar NF 1 konusunda uzmanlaşmış genetik uzmanı, nörolog, dermatolog ve pediatristleri içeren merkezlere yönlendirilmelidir. Durum ile ilişkili komplikasyonların çoğunun taranması önerilmemektedir. Ancak küçük çocuklar şikayetlerini net belirtmeyeceğinden görme

muayenesi yapılmalıdır. Nörofibromatozis tip 1’de öğrenme ve davranışsal sorunlar sık olduğundan bu açıdan izlem önemlidir. Bazal beyin ve spinal görüntüleme ve rutin toraks ve karın incelemeleri asemptomatik tümörlerin yönetimini garantilememektedir. Tablo 4’te NF 1’li çocuklarda her vizit sırasında dikkat edilmesi gerekenler verilmiştir ⁸⁴.

Tablo 4: Nörofibromatozis tip 1’li çocuklarda her vizitte izlenmesi gerekenler

- Okul başarısı ve gelişimi
- Yedi yaşına kadar görme semptomları, görme keskinliği, fundoskopi muayenesi
- Baş çevresi ölçümü (Hızlı artış tümör veya hidrosefali lehinedir)
- Boy, ağırlık (Anormal pubertal gelişim açısından)
- Puberte evrelemesi (hipofizer ve hipotalamik lezyonlar erken veya geç puberteye yol açabilir)
- Kan basıncı (Renal arter stenzou, feokromositoma)
- Kardiyovasküler değerlendirme (Konjenital kalp hastalıkları özellikle pulmoner stenoz açısından)
- Spinal değerlendirme (Skolyoz ± alta yatan pleksiform nörofibrom ile birlikte)
- Cildin değerlendirilmesi (kutanöz, subkutanöz ve pleksiform nörofibromlar)
- Belirti varsa o sistem özellikle değerlendirilmelidir.

Hastaların izleminde ve eğitiminde önemli olan hastaların yaşlarına göre değerlendirilmesidir. Malign periferik sinir kılıf tümörü gibi ilerleyen vizitlerde semptomatik hale gelebilen ciddi komplikasyonlar her yaşta olabilir. Nörofibromatozis tip 1 olan bireyler herhangi bir yeni gelişen belirtinin NF 1 ile ilişkili olabileceğine dikkat etmeleri konusunda bilgilendirilmelidir. Komplikasyon olmayan tüm çocuklar yılda bir kez, ideal olanı tüm alanlarda yararlı, koordine bakım sağlayabilecek bir çocuk doktoru tarafından izlenmelidir. Yaşlı yetişkinler için yılda bir kez kliniğe başvurabilecek imkanlar sunulmalıdır. On altı-25 yaş arasındaki kişiler hayatlarının hassas evrelerindedir, bu nedenle NF 1 ve oluşabilecek komplikasyonlar hakkında çok iyi şekilde bilgilendirilmelidir. Genetik kalıtım ve psikolojik yardım açısından ilgili birimlerden

danışmanlık istenmesi tavsiye edilmektedir. Özellikle nörofibromlar sıklıkla ergenlik döneminin sonlarında ortaya çıkmaya başladığından bu dönemlerdeki destek önemlidir.

Yirmili yaşların ortalarından sonra hastaların izlemi hastalığın şiddetine ve hastaların tercihinine bağlıdır. Ciddi hastalığı olan yetişkinler genellikle bu aşamada tanı alır ve hayat boyu NF1 kliniğinde takip edilmelidirler. Hafif hastalığı olan yetişkinlerin komplikasyon riski düşüktür. Bu hastaların NF 1 klinikleri tarafından izlemleri gerekmiyorsa eğer takip edecek kişilerin karşılaşılabilecek problemleri net biliyor olması gerekir. Nörofibromatozis tip 1 birçok sistemi etkileyen bir hastalıktır ⁸⁴.

2.8. Genetik danışmanlık

Nörofibromatozis tip 1 olan bireylerin %50'sinin etkilenmiş bir aile bireyine sahip olduğu yaklaşık %50'sinin ise denovo mutasyona sahip olduğu son yapılan Kuzey Amerika ve Avrupa çalışmalarında bulunmuştur. Anne ve babadan biri etkilenmiş ise kardeşlerin etkilenme riski %50'dir. Ebeveynlerinde NF 1 tanı kriterleri olmasa bile etkilenen bireyin kardeşlerinde risk az da olsa genel popülasyona göre germline mozaizm nedeniyle daha fazladır ²³⁷. Nörofibromatozis tip 1'li bir bireyin her çocuğunun kalıtsal olan mutant gene sahip olma oranı %50'dir. Penetrans ise %100'dür. Yani NF 1 mutasyonunu kalıtsal olarak taşıyan her çocuk NF 1 klinik özelliklerini gösterecektir. Ancak ebeveynlerine göre daha ciddi veya hafif hastalık görülebilir. Diğer aile bireylerinin riski probandın ebeveynlerine bağlıdır. Etkilenmiş bir anne-baba varsa onların kendi ebeveynlerinde ve diğer çocuklarda risk vardır.

Genetik riskin belirlenmesi ve prenatal tanı için NF 1'de genetik danışmanlık uygulanmasının en uygun zamanı gebelik öncesidir. Etkilenmiş veya riski olan genç erişkinlere genetik danışmanlık teklif edilmelidir (üreme seçeneklerini ve çocuklarının taşıyacağı potansiyel riski tartışmayı içeren). Nörofibromatozis tip 1 için artmış riskli gebeliklerde prenatal tanı amniosentez veya koryon villüs örneklemesiyle elde edilen fetal hücrelerden elde edilen DNA analizi ile yapılabilir. Nörofibromatozis tip 1 için preimplantasyon tanısı bildirilmiştir ²³⁸⁻²⁴¹. Preimplant genetik tanı terapötik gebelik sonlandırılmasını istemeyenler için yeni bir seçenek sunmaktadır ²⁴². Üç günlük embriyonlardan hücre elde edilerek tanı konur. Nörofibromatozis tip 1 mutasyonu saptanmayanlar anneye transfer edilir ⁸⁴. Etkilenmiş bireyde hastalığa neden olan alel prenatal preimplantasyon testleri öncesinde saptanmış olmalıdır. İki veya daha fazla

mutasyonun bir ailede olması genetik bağlantı analizinin prenatal tanıda kullanımını etkiler. Ciddi NF 1’de ultrasonografi ile prenatal tanı bildirilmiştir. Ancak ultrasonografi muayenesi çoğunlukla bilgilendirici değildir ²⁴³. Nörofibromatozis tip 1’de prenatal tanı testi talebi çok yaygın değildir. Bunun nedeni büyük ihtimalle NF 1’in şiddetinin ve başlangıç yaşının dağılımının geniş olmasıdır. Tıbbi uzmanlar ve aileler arasında prenatal testlerin kullanımı için farklı görüşler mevcuttur. Özellikle bu testlerin erken tanıdan ziyade gebelik sonlandırılması için kullanımı konusunda tartışmalar vardır. Bu konuların test öncesi dönemde tartışılması gereklidir ³².

2.8.1. Genetik testler

Genetik testler prenatal tanı için ve atipik klinik belirtisi olanlarda ve karakteristik özelliklerin görülmesi için daha küçük olan çocuklarda tanı için kullanılabilir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü kriterleri olan bireylerin %95’inde NF 1 mutasyonu saptandı ^{244,245}. Bu testlerin protokolleri mRNA ve genomik DNA analizlerini içerir. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), direkt sekanslama, mikrosatellit marker analizi, multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA), floresan in-situ hibridizasyon (FISH) gibi yöntemler kullanılabilir. Geniş delesyon genotipi klinik şüphesi olanlarda tüm NF 1 geni delesyonları göstermek için NF 1 genom bölgesinde multiple tek nükleotid polimorfizmi (SNPs) veya diğer polimorfik genetik markerlarını analiz etme kullanılabilir ²⁴⁶. Tüm NF 1 geninde delesyon NF 1’li bireylerin %4-5’inde saptanır. Bağlantı çalışması mümkündür, ancak etkilenmiş aile bireyi olan bireylerde klinik NF 1 tanısını kesinleştirmek için ve aile içinde genetik ilişkiyi belirlemek için kullanılabilir ^{46,247,248}. Bağlantı çalışmalarında kullanılan 1700’den fazla intragenic SNPs, dbSNP içindeki NF 1 lokusunda listelenir ³².

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Çocuk Onkoloji Bilim Dalında Mart 2014-Mart 2015 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.1. Çalışma grubunun seçimi

Çocuk Onkoloji Bilim Dalı Polikliniğinde muayene edilen hastalar arasında NF 1 tanısı ile takip edilen 88 hasta belirlendi. Bu hastalardan 55'inin kayıtlarına ulaşılabildi. Çalışma grubu bu hastalardan oluşturuldu. Çalışmaya alınma kriterleri Mart 2004- Mart 2015 tarihleri arasında;

- 18 yaşın altında olan,
- Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü kriterlerini karşılayan,
- Daha önce NF 1 tanısıyla başka bir merkezde izlenmemiş veya tedavi edilmemiş olan,
- Tanı, izlem ve tedavisi merkezimizde yapılan ve en az 3 aydır izlenen
- Dosyasında tanı ve tedavi ile ilgili bilgilerin eksiksiz bulunduğu hastalar çalışma grubuna alındı.

3.2. Nörofibromatozis tip 1 hastalarının değerlendirilmesi

3.2.1. Nörofibromatozis tip 1 hastalarının demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri

Çalışma grubundaki hastalara ait dosya kayıt bilgileri incelenerek, hastaların cinsiyetleri, tanı sırasındaki yaşları, toplam takip süreleri, hangi tanı kriterlerinin var olduğu belirlendi.

Hastaların klinik özelliklerine ait verilerden; fizik incelemede kan basıncı ve diğer vital bulguları, antropometrik ölçümleri (boy, kilo, baş çevresi), hastanın muayenede saptanabilen NF 1 tanı kriterleri, NF 1'e eşlik eden kriter dışı diğer bulgular ve eşlik eden tümörlere bağlı bulgular açısından tüm sistemler ayrıntılı olarak değerlendirildi. Nörofibromatozis tip 1'in rutin takibi içinde hastanın özelliğine göre belirli aralıklar ile kontrolleri yapıldı.

Café au lait lekeleri, aksiller ve inguinal çillenme, nörofibrom açısından cilt muayenesi yapıldı. Pleksiform nörofibromu olan hastalarda MPSKT dönüşüm için haberci belirtiler sorgulandı. Bu belirtiler 1 aydan uzun süren veya gece uykudan uyandıran ağrı, yeni gelişen ve açıklanamayan nörolojik patoloji ve sfinkter kusur kaybı, yumuşak olan nörofibromun sertleşmesidir.

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından eşlik eden göz patolojileri açısından genel göz muayenesi yapıldı. Ayrıca Lisch nodülleri açısından yarı lamba muayenesi, optik gliom açısından optik diskin değerlendirilmesi için göz dibi muayenesi, görme kayıpları açısından görme alanı muayeneleri yapıldı.

Psödoartroz, konjenital kemik displazileri, skolyoz, patolojik kırıklar ve diğer eşlik edebilecek kemik anomalileri açısından hastalar değerlendirildi. Muayenede bulgu saptanan hastalar Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Anabilim Dalına yönlendirildi ve bu anabilim dalı tarafından takip ve tedavileri yapıldı.

Yıllık muayene sırasında nörolojik muayene ayrıntılı olarak yapıldı. Tüm hastalar Çocuk Nöroloji Bilim Dalı tarafından da izlendi. Öyküde nöbet geçirme sorgulandı. Hastaların 12 kanallı elektroensefalografiler (EEG) çekildi. Elektroensefalografilerin yorumlanması, anti-epileptik tedavi kararının verilmesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı tarafından yapıldı. Yeni gelişen duyu kaybı, motor defisit ve sfinkter kusurlarına intrakranial lezyon ya da spinal kord basısı açısından acil yaklaşım planlandı. Hastaların kranial ve spinal görüntülemeleri yapıldı. Gerekirse Beyin Cerrahisi Anabilim Dalına danışıldı. Aquaduktus stenozu, hidrosefali gibi malformasyonlar, karotid arter stenozu, hemoraji ve anevrizma gibi serebrovasküler hastalıklar ve UBO açısından kranial görüntülemeleri yapıldı. Hastaların nöromotor gelişimleri yaşlarına göre değerlendirildi. Okul çağındaki çocukların ders başarıları sorgulandı. Yaş gruplarına göre 0-36 ay arasına Bayley testi, 36 ay-6 yaş arasına Denver testi ve 6 yaş sonrasında Wechsler Çocuklar için zeka ölçeği (WISC-R) testi Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikologu tarafından yapılmıştır. Patoloji saptanan hastalar Çocuk Psikiyatrisi Anabilim dalına yönlendirildi. Zeka geriliği saptanan hastalara Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Kurulu tarafından özel eğitim raporu çıkarıldı.

Hastaların boy, kilo, baş çevresi ölçümleri Türk çocukları için yapılmış persantil çizelgelerine göre değerlendirildi. Baş çevresi ölçümü 3 yaş altında tüm çocuklar için yapılmıştı, 3 yaş üzerindeki hastalarda ölçüm yapılmış ise bu değerle de kaydedildi.

Puberte değerlendirmeleri Tanner evrelemesine göre yapıldı. Anomali saptanan hastaların ocuk Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından tetkik, tedavi ve takipleri yapıldı.

Hastaların kan basınçları yaşı ve cinsiyete göre Türk çocukları için hazırlanmış kan basıncı persantil çizelgelerine göre değerlendirildi. Üç ayrı ölçümde 95 persantilin üzerinde olan değerler hipertansiyon olarak değerlendirildi. Hipertansiyonu olan hastalar renal arter stenozu, aort koarktasyonu, feokromasitoma açısından tetkik edildi. Bu hastaların tedavi ve takipleri ocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından yapıldı.

Muayenelerinde üfürüm tespit edilen hastaların değerlendirilmesi telekardiyografi, elektrokardiyografi, iki boyutlu M mod ve doppler ekokardiyografi (EKO) kullanılarak ocuk Kardiyoloji Bilim Dalı tarafından yapıldı.

Tanı kriterlerinden birinin 1.derece aile yakınlarında NF 1 olması nedeni ile anne, baba ve kardeşlerde NF 1 varlığı sorgulandı. Ayrıca 1.derece dışındaki aile bireylerindeki NF 1 yks de değerlendirildi. Nörofibromatozis tip 1’de malignite sıklığı arttığından ailede kanser varlığı sorgulandı.

Hastaların tanı, tedavi ve takip aşamasında yapılan tüm laboratuvar tetkikleri Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında alışıldı. Kranial MR, orbital MR, spinal MR, batin ultrasonografi (USG) Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı tarafından yapıldı ve yorumlandı.

3.2.2. Nörofibromatozis tip1’e eşlik eden santral sinir sistemi tümörlerinin değerlendirilmesi

Hastalar kontrollerde baş ağrısı, sabahları olan kusma, görme kaybı gibi nörolojik semptomlar açısından sorgulandı. Hastaların rutin olarak yılda bir kez kranial MR ve orbital MR görüntülemesi Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında yapıldı ve yorumlandı. Bu görüntülemeler Radyoloji Anabilim Dalı dışında Pediyatrik Tümör Konseyinde ayrıca değerlendirildi. Bazı hastaların dış merkezde yapılmış olan görüntülemeleri ise film ve kompakt disk olarak elde edildi ve Radyoloji Anabilim Dalı tarafından yorumlandı. Yıllık rutin görüntülemelerin dışında hastaların yeni gelişen semptomları olması halinde görüntülemeler tekrarlandı. Akut gelişen duyu kaybı, kas gücü kaybı ve sfinkter kusuru gibi spinal bası bulguları olması halinde tüm spinal MR görüntülemesi yapıldı. Manyetik rezonans görüntülemesi için kontrendikasyon bulunan

hastalarda uygun olan diğer görüntüleme modaliteleri kullanıldı. Optik gliomda, beyin sapı gliomlarında biyopsi yapılmamaktadır. Bunların dışındaki tümörlerde yapılan biyopsiler Patoloji Anabilim Dalı tarafından değerlendirildi.

3.2.3. Optik gliom ve diğer santral sinir sistemi tümörü olan hastalarda onkolojik tedavi ayrıntıları

Hastaların semptomlarına ve yaşına, tümör yerleşim yerine, tümör tipine göre tedavi şekilleri belirlendi.

3.2.3.1. Kemoterapi protokolleri

Kemoterapi her yaşta optik gliom için birinci seçenek tedavi yöntemidir. Hastalarımıza başarılı tedavi sonuçları kanıtlanmış ve yaygın olarak kullanılan Amerika Çocuk Onkoloji düşük gradeli gliom tedavi protokolü (LGG2 2004-2012) verildi. Bu tedavi rejimi vinkristin ve karboplatin kombinasyonunu içermektedir. On hafta indüksiyon sonrasında her bir kür 4 hafta süren 10 kür KT verilmiştir (Tablo 5). Her KT gününde KT'den 30 dakika önce tüm hastalar 5 mg/m² dozunda ondansetron veya 40 µg/kg dozunda granisetron intravenöz (İV) olarak yapıldı.

Tablo 5: Düşük gradeli gliom tedavi protokolü 2004-2012

İlaç	Gün	Doz	Uygulama Şekli
Vinkristin	1, 2,3	1,5 mg/m ²	İV* puşe
Karboplatin	1, 2, 3, 4	175 mg/m ²	İV infüzyon

*İV: intravenöz

Progresyon gösteren düşük gradeli gliom olgularında tedavi protokolü temozolomid ile değiştirildi ve beyin sapı gliomu olan hastalara temozolomid birinci seçenek ajan olarak verildi.

3.2.3.2. Radyoterapi

Genel uygulamada kabul gördüğü gibi tüm KT'ye rağmen progresyon veya nüks görülmesi halinde >3 yaş çocuklara Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı tarafından 6 MV veya 18 MV linear aksekeratör tedavi cihazları kullanılarak uygulandı.

3.2.3.3. Cerrahi Tedavi

Optik gliom, beyin sapı gliomu gibi tümörlerde cerrahi tedavi yapılmadı. Bunların dışındaki SSS tümörlerindeki yapılan cerrahi müdahaleler Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından uygulanmıştır.

3.2.4. Optik gliom ve diğer santral sinir sistemi tümörü olan hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesi

Kemoterapisi devam eden hastalarda haftalık veya aylık olarak fizik muayene yapıldı, 2-3 ayda bir radyolojik görüntülemeleri yapıldı.

3.2.5. Optik gliom ve diğer santral sinir sistemi tümörü olan hastalarda tedavi sonrası onkolojik izlemleri

Tedavi sonrası ilk 1 yıl hastanın özelliğine göre belirli aralıklarda fizik muayene yapıldı, 3 ayda bir ise radyolojik görüntülemeleri yapıldı. Bir yıl sonunda sorunsuz ise hastaların radyolojik görüntüleme aralıkları 6 ayda bir olarak yapıldı.

3.2.6. Optik gliom ve diğer santral sinir sistemi tümörü olan tedavisiz izlenen hastalarda takip

Tedavisiz izlem kararı verilen hastalarda hastanın özelliğine göre belirli aralıklarla fizik muayene yapıldı ve 3 ayda bir radyolojik görüntüleme yapıldı.

3.2.7. Nörofibromatozis tip 1’de görülen diğer malignitelerin değerlendirilmesi, tedavi ve izlemi

Malignite açısından belirti ve bulgusu olan hastaların laboratuvar tetkikleri ve görüntülemeleri yapıldı. Biyopsi kararı alınan hastaların müdahaleleri Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi ilgili cerrahi bölümleri tarafından gerçekleştirildi. Hastaların izlemine Çocuk Onkoloji Bilim Dalı tarafından devam edildi. Lösemi şüphesi olan hastalar kemik iliği aspirasyonu, kemik iliği biyopsisi yapıldı. Kemik iliği aspirasyonu Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından da incelendi.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc. ,Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25. persantil - 75. persantil) olarak verildi. Kategorik değişkenler ise frekans (yüzdelikler) olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenlerde Student t testi ile, kategorik değişkenler için Fisher's Exact Kikare analizi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.



4. BULGULAR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda Mart 2004-Mart 2015 tarihleri arasında NF 1 tanısı ile takip edilen 88 hasta belirlendi. Bu hastalardan 55'inin arşiv kayıtlarına ulaşılarak çalışma grubu oluşturuldu.

4.1. Nörofibromatozis tip 1'li hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hastaların 23'ü (%41,8) erkek, 32'si (%58,2) kızdı. Hastalara ait demografik özellikler Tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6: Nörofibromatozis tip 1 hastalarının demografik özellikleri

Toplam hasta sayısı	55
Yaş ortalaması (yıl) ($\pm$ SD)	7,68 $\pm$ 4,65
Yaş sınırları (yıl)	0,25-16,50
Yaş grupları	
0-1 yaş	5
2-6 yaş	16
$\geq$ 7 yaş	34
Erkek/Kız	0,71
İzlem süresi (yıl) median	2,00
İzlem süresi sınırları	3 ay-11,5 yıl

Çalışma grubunda yaş gruplarına göre NIH tanı kriterlerinin dağılımı Tablo 7'de verilmiştir. Kırk yedi (%85,5) hastada 2'den fazla kriter saptandı. Aksiller ve inguinal çillenme görülen hastaların 25'inde (%45,5) sadece aksiller çillenme, 3'ünde (%5,5) sadece inguinal çillenme, 14'ünde (%25,5) hem aksiller hem de inguinal çillenme vardı. Nörofibrom saptanan 17 hastanın 11'inde (%20) kutanöz nörofibrom vardı ve kutanöz nörofibrom bulunanların 4'ünde aynı zamanda pleksiform nörofibrom bulunmaktaydı. Toplam 10 (%18,2) hastada pleksiform nörofibrom vardı. Kemik displazisi olan 8 hastanın 3'ünde (%37,5) konjenital tibial psödoartroz, 2'inde (%25,0) konjenital tibial displazi, 1'inde (%12,5) sfenoid kanat displazisi, 1'inde (%12,5) ulnada psödoartroz, 1'inde

(%1,81) humerus displazisi vardı. Sıfır-1 yaş grubunda lisch nodülü ve kemik dizplazisi olan hasta yoktu.

Tablo 7: Yaş gruplarına göre tanı kriterlerinin dağılımı

	Yaş grupları			Toplam hasta sayısı (%)	P
	0-1	2-6	≥7		
CAL lekesi	5 (%9,1)	16 (%29,1)	34 (%61,8)	55 (%100)	-
Aksiller - inguinal çillenme	4 (%7,3)	14 (%25,5)	24 (%43,6)	42 (%76,4)	0,44
Lisch nodülü	0 (%0)	6 (%10,9)	10 (%18,2)	16 (%29,1)	0,39
Nörofibrom	1 (%1,8)	5 (%9,1)	11 (%20,0)	17 (%30,9)	1,00
Kemik displazisi	0 (%0)	4 (%7,3)	4 (%7,3)	8 (%14,5)	0,33
Optik gliom	3 (%5,5)	4 (%7,3)	6 (%10,3)	13 (%23,6)	0,14
Ailede NF 1 varlığı*	3 (%5,5)	9 (%16,4)	23 (%41,8)	35 (%63,6)	0,75

* 1.derece yakınlarda nörofibromatozis tip 1 varlığı

Tablo 8’de hastaların yaş gruplarına göre tanı kriteri sayıları verilmiştir. Üç yaş grubu arasında tanı kriter sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,53) .

Tablo 8: Yaş gruplarına göre saptanan kriter sayısı

Hastadaki kriter sayısı	Yaş grupları			Toplam hasta sayısı (%)
	0-1	2-6	≥7	
2	1 (%20)	2 (%12,5)	5 (%14,7)	8 (%14,5)
3	2 (%40)	7 (%43,8)	17 (%50)	26 (%47,3)
4	2 (%40)	2 (%12,5)	8 (%23,5)	12 (%21,8)
5	0 (%0)	5 (%31,3)	4 (%11,8)	9 (%16,4)
Toplam	5 (%100)	16 (%100)	34 (%100)	55 (%100)

Türk çocuklarının verileri ile düzenlenmiş büyüme eğrilerine göre hastalar değerlendirildiğinde 19 hastanın (%34,5) boy persentili <3p, 8 hastanın (%14,5) 3-10p, 27 hastanın (%49,1) 10-90p, 1 hastanın (%1,8) >90p idi. Ağırlık persentilleri ise hastaların 11'inde (%20) <3p, 9'unda (%16,4) 3-10p, 34'ünde (%61,8) 10-90p, 1'inde (%1,8) >90p idi. Baş çevresi 3 yaşından büyük olan 18 hastada (%32,7) ölçülmemişti. Bir hastanın (%1,8) <3p, 18'inin (%32,7) 10-90p, 18'inin (%32,7) >90p idi. Makrosefalisi olan hastaların yaş ortalaması (yıl) $8,79 \pm 3,07$ idi. Diğer hastaların yaş ortalaması ile karşılaştırıldığında fark saptanmadı ($p=0,14$).

Çalışma grubunun 35'inde (%63,6) 1. derece yakınında NF 1 vardı. Onunun annesinde, 8'inin babasında, 3'ünün kardeşinde, 11'inin hem anne hem de kardeşinde, 3'ünün hem babası hem de kardeşinde NF 1 vardı. Çalışmadaki kız hastaların 14'ünde (%43,8) anne, 3'ünde (%9,4) baba, erkeklerin ise 8'inde (%34,8) baba, 7'inde (%30,4) anne etkilenmişti. Cinsiyete göre etkilenen ebeveyn arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,072$). 2. Derece yakınlarında NF 1 olan hasta sayısı 5 idi. Aile öyküsünde akraba evliliği saptanan hasta sayısı 2 idi. Bunlardan birinde ailede NF 1 vardı. On hastanın (%18,1) ailesinde kanser öyküsü vardı. Bunların 4'ünde beyin tümörü ve her birinde birer hasta olmak üzere mide kanseri (tipi bilinmiyor), yumuşak doku sarkomu, meme kanseri, lenfoma, mide kanseri ve renal hücreli karsinom tanıları mevcuttu.

Hastalar tanı kriterleri dışında NF 1'e eşlik eden diğer anomaliler açısından incelendi. Hastaların ikisinde hipertansiyon saptandı. Bu hastalardan biri hipertansiyon tanısı aldığıda 16 yaş 7 aylıktı ve idiopatik hipertansiyon kabul edildi. Hipertansiyona bağlı son organ hasarı saptanmayan hasta ilaçsız olarak izlendi. Diğer hasta ise hipertansiyon saptandığında 15 yaş 9 aylık idi. Bu hasta Çocuk Nefroloji Bilim Dalı tarafından nörojen mesane ve sağ taraf grade 5 vezikoüreteral reflü (VUR) nedeni ile takipli idi. Ramipril 6 mg/m²/gün dozunda başlanarak takibine devam edildi.

Kriter dışı iskelet anomalileri açısından hastalar incelendiğinde 20'inde (%36,4) iskelet anomalisi saptandı. Bunların 11'inde (%20) skolyoz, 7'inde (%12,7) pektus ekskavatus, 1'inde (%1,8) kubit valgus, 2'inde (%3,6) genu valgum, 1'inde (%1,8) klindodaktili, 1'inde (%1,8) parmak duplikasyonu vardı. Bunlardan birinde skolyoz ile birlikte genu valgum, pektus ekskavatus ve parmak duplikasyonu birlikte idi. İki hasta skolyoz nedeni

ile opere edildi. Konjenital tibial psödoartroz bulunan yalnızca bir hastaya düzeltme cerrahisi uygulandı.

Hastaların 51'inde (%92,7) kranial MR görüntülemesi yapılmıştı ve 43'ünde (%78,2) patoloji saptandı. Bunların 40'ında (%72,7) UBO vardı. Tanımlanamayan parlak nesne olan hastaların olmayanlarla karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: UBO görülen hastaların değerlendirilmesi

	UBO (+)	UBO (-)	p
Yaş ortalaması (yıl) ($\pm$ SD)	7,20 $\pm$ 4,03	8,96 $\pm$ 5,97	0,30
Nöbet geçirme (+)	8 (%20)	3 (% 20)	1,00
Nöbet geçirme (-)	32 (%80)	12 (%80)	
NMG (-)	18 (%45)	10 (%66,7)	0,53
Okul başarısı kötü	3 (%7,5)	2 (%13,3)	
Hafif mental gerilik	12 (%30)	2 (%13,3)	
Orta mental gerilik	5 (%12,5)	1 (%6,7)	
Ağır mental gerilik	2 (%5)	0 (%0)	
SSS tümörü (+)	18 (%45)	4 (% 26,7)	0,35
SSS tümörü (-)	22 (%55)	11 (%73,3)	

*Kısaltmalar: NMG; Nöromotor gerilik, SD; standart sapma, SSS; santralk sinir sistemi, UBO; tanımlanamayan parlak nesne

Diğer kranial patolojiler açısından bakıldığında hastaların 4'ünde (%7,2) hidrosefali, 3'ünde (%5,4) asimetrik ventrikül boyutları, 2'inde (%3,6) aqudukt stenozu, birer hastada (%1,8) olmak üzere araknoid kist, putamen kisti, wallerian dejenerasyonu saptandı. Triventriküler hidrosefalisi olan 2 hastaya Beyin Cerrahisi ANABİLİM DALI tarafından 3. ventrikülostomi yapıldı. Nöbet geçiren 11 (%20) hastada nöbet tanımı 5'inde (%9,1) febril konvulzyon, 6'ında (%10,9) epilepsi olarak yapıldı ve hastalar Çocuk Nöroloji BİLİM DALI tarafından takipliydi. Bu hastalardan birinde West sendromu mevcuttu. Çoklu antiepileptik tedavi (Valproaik asit+ vigabatrin, ACTH) almaktaydı ve ağır mental geriliği bulunmaktaydı. 2 hasta semptomatik fokal epilepsi nedeni ile takip edilmekteydi bunlardan birine levitirasetam diğerine karbamazepin tedavisi verilmekteydi. Bir hasta absans epilepsi, 1 hasta da jeneralize tonik-klonik nöbet nedeni ile antiepileptik tedavi almaktaydı (sırasıyla levitirasetam, valproaik asit). Hastaların 5'inin (%9,1) okul başarısı kötüydü ve 14'ünde (%25,5) hafif mental gerilik, 6'ında (% 10,9) orta mental gerilik, 2'inde (% 3,6) ağır mental gerilik vardı. Diğer nörolojik sorunlar değerlendirildiğinde 2 hastada SSS tümörüne bağlı baş ağrısı, birer hastada pleksiform nörofibrom basısına bağlı idrar-gaita inkontinansı ve hemipleji gelişmişti.

Çalışma grubundaki 10 hastaya (%18,1) EKO yapıldı ve 1 hastada (%1,8) triküspit yetmezliği vardı, 1 hastada (%1,8) da mitral kapak prolapsusu, mitral yetmezlik, triküspit

yetmezliği birlikte idi. Bu hastalar Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı tarafından tedavisiz olarak izlendi.

Hastaların 4'ünde (%7,2) üriner patoloji mevcuttu. Bunların 1'inde (%1,8) böbrek parankim ekosunda artış mevcuttu, 1'inde (%1,8) nefrolitiazis, 1'inde (%1,8) böbrek boyutlarında azalma, 1'inde (%1,8) bilateral grade 2 hidronefroz ve sağ tarafta grade 5 VUR mevcuttu. Hidronefrozu olan hasta aynı zamanda nörojen mesane nedeni ile takip edilmekteydi. Yapılan DMSA'da bilateral kortikal defektler izlendi ve sol böbrek fonksiyonunda %14 azalma görüldü. On bir hastada (%20) batın USG'de çeşitli patolojiler (splenomegali 6 (%10,9), hepatomegali 4 (%7,2), aksesuar dalak 3(%5,4)) saptandı.

Hastaların Lisch nodülü dışında diğer göz bulguları açısından muayene sonuçları incelendiğinde 3 hastada (%5,4) proptozis, 2 hastada (%3,6) strabismus, 2 hastada (%3,6) görme kaybı, 2 hastada (%3,6) optik sinir atrofisi, 1 hastada (%1,8) glokom, 1 hastada (%1,8) fiksasyon kaybı saptandı. Görme kaybı saptanan her iki hastada optik gliom vardı. Proptozis olan 2 hastada optik gliom vardı diğerinde ise sfenoid kanat displazisi mevcuttu. Bir hastada da optik glioma bağlı olarak optik sinir atrofisi mevcuttu.

Endokrin sorunlar açısından bakıldığında 3 hastada (%5,4) hipotiroidi vardı. Bunlardan ikisi geçici konjenital hipotiroidi tanısı almıştı. Üç hastadan sadece biri L-tiroksin tedavisi almaktaydı. Bu hastada hipotiroidi ile birlikte sekonder amenore vardı. Hastanın pelvik USG'inde overler atrofik saptandı. İki hastada (%3,6) büyüme hormonu eksikliğine bağlı boy kısalığı vardı ve büyüme hormonu tedavisi almaktaydılar. Tip 1 diabetes mellitus tanısı ile takip ve tedavi edilen 1 hasta (%1,8) vardı. Bir hastada (%1,8) hipotalamik gliom çıkarımı sonrasında gelişen panhipopituitarizm vardı (Bölüm 4.2'de belirtilmiştir.). Çalışma grubundaki tüm hastalar puberte evreleri açısından değerlendirildi. Hastalardan 3'ünde (%5,5) gecikmiş puberte, 2'inde (%3,6) erken puberte saptandı. Tümör olanlarla diğer hastalar puberte açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark vardı. Gecikmiş puberte saptanan 3 hastada tümör vardı ve erken puberte olan hiçbir hastada tümör yoktu (p=0,042).

4.2. Nörofibromatozis tip1'li hastaların tümörler açısından değerlendirilmesi

Çalışma grubundaki 55 hastadan 24'ünün (%43,6) çeşitli tümör tanıları aldığı belirlendi. Bu hastalar Çocuk Onkoloji polikliniğine tümörleri nedeniyle yönlendirildikleri sırada NF 1 tanısı aldılar. Tablo 10'da hastaların tümör tipleri değerlendirildi.

Tablo 10: Nörofibromatozis tip 1'li hastalarda tümör tiplerinin değerlendirilmesi

Tümör Tipi	Hasta sayısı (%)
Santral sinir sistemi tümörleri	22 (%40)
Glial tümörler	22 (%40)
Optik gliom	13 (%23,6)
Serebral hemisfer gliomu	7 (%12,7)
Beyin sapı gliomu	5 (%9,1)
Serebellar astrositom	1 (%1,8)
Menenjiom	3 (%5,4)
Santral sinir sistemi dışı tümörler	3 (%5,4)
Schwannom	1 (%1,8)
Juvenil ksantogranulom	1 (%1,8)
Akut myeloid lösemi	1 (%1,8)

*Beş hastada birden fazla tümör bir arada görülmekteydi

Optik gliom görülen hastaların 7'inde (%12,7) sağ optik sinirde, 2'inde (%3,6) sol optik sinirde, 3'ünde (%5,5) bilateral optik sinirde gliomda, 1 hastada (%1,8) kiazmatik OG (hipotalamik gliom) saptandı. Sağ optik sinirde gliom bulunanların 6'sı 0-6 yaş grubunda, 1'i ≥ 7 yaş grubunda idi. Sol optik sinirdekilerin ise hepsi ≥ 7 yaş grubunda idi. Bilateral optik sinirde gliom bulunan hastaların ise 1'i 0-6 yaş arasında, 2'i ≥ 7 yaş grubunda idi. Kiazmatik gliom bulunan 1 hasta ise 2'i ≥ 7 yaş grubunda idi. Yaş gruplarına göre optik gliomun yerleşim yerinde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,034$).

Tümör saptanan NF1’li hastaların Tablo 11’de demografik özellikleri gösterildi. Tümör tanısı alan NF1’li hastaların ayrıntılı demografik, klinik ve tedavi özellikleri Tablo 12’de verilmiştir. Tümör tanısı aldıkları yaş ortalaması $8,55 \pm 4,45$ yıl, yaş sınırları 0,75-16,5 yıl idi. Nörofibromatozis tip 1 tanısı aldıklarındaki yaş ortalaması ise $8,07 \pm 4,76$ yıl idi. Nörofibromatozis tip 1 tanısı ile tümör tanısı arasında geçen süre sınırları 0-36 ay idi. Tümör görülen NF 1’li hastalarla tümör görülmeyen hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0,59$).

Tablo 11: Tümör saptanan nörofibromatozis tip 1’li hastaların demografik özellikleri

Toplam hasta sayısı	24
Yaş ortalaması* (yıl) ($\pm$ SD)	$8,55 \pm 4,45$
Yaş sınırları* (yıl)	0,75-16,5
Yaş grupları	
0-1 yaş	4
2-6 yaş	4
≥ 7 yaş	16
Erkek/Kız	11/13

*Tümör tanısının konulduğu yaş ortalaması ve sınırları

Tablo 12: Tümör tanısı alan nörofibromatozis tip 1’li hastaların demografik, klinik ve tedavi özellikleri

Hasta no	Tanı	Cinsiyet	NF 1 tanı yaşı (yıl)	Tümör tanı yaşı (yıl)	İzlem süresi * (yıl)	İzlem süresi** (yıl)	Tedavi	Son durum
1	Optik gliom	E	0,33	1,83	3,37	1,87	KT	Stabil hastalık
2	Optik gliom	E	9,12	10,25	1,71	1,75	İzlem	Stabil hastalık
3	Optik gliom	K	10,25	10,25	0,58	0,58	KT	Takipsiz
4	Optik gliom	K	6,75	9,75	6,25	3,25	KT	Stabil hastalık
5	Optik gliom	E	5,50	5,58	1,66	1,58	KT	Stabil hastalık
6	Optik gliom	E	8,41	8,50	1,34	1,25	KT	Parsiyel yanıt
7	Optik gliom	E	0,83	1,41	2,33	1,75	KT	Parsiyel yanıt
8	Optik gliom	K	3,58	3,58	7,50	7,50	KT	Progresif hastalık
9	Optik gliom	K	0,25	3,25	5,41	2,41	KT	Parsiyel yanıt
10	Optik gliom	K	16,5	16,5	0,58	0,58	Cerrahi+KT	Takipsiz
11	Beyin sapı gliomu	K	14,0	14,0	2,00	2,00	KT	Takipsiz
12	Beyin sapı gliomu	E	11,25	11,25	0,50	0,50	İzlem	Stabil hastalık
13	Serebral hemisfer gliomu	K	9,75	9,75	0,16	0,16	İzlem	Takipsiz
14	Serebral hemisfer gliomu	K	7,16	7,24	0,08	0	İzlem	Takipsiz
15	Serebral hemisfer gliomu	K	14,33	14,33	0,50	0,50	Cerrahi+KT+RT	Eksitus
16	Serebral hemisfer gliomu	E	13,91	13,91	1,58	1,58	İzlem	Progresif hastalık
17	Serebellar astrositom	K	7,91	9,08	5,92	4,75	KT	Stabil hastalık
18	Juvenil ksantogranülom	E	0,75	0,75	9,41	9,41	Cerrahi	Parsiyel yanıt

19	Akut myeloid lösemi	K	7,50	7,50	9,90	9,90	KT	Stabil hastalık
20	Optik gliom + Beyin sapı gliomu	E	8,08	8,08	2,17	2,17	KT	Stabil hastalık
21	Optik gliom + menenjiom	E	4,00	4,00	2,16	2,16	KT	Progresif hastalık
22	Beyin sapı gliomu + serebral hemisfer gliomu	K	14,50	14,50	0,50	0,50	İzlem	Takipsiz
23	Serebral hemisfer gliomu+ menenjiom + schwannom	E	11,6	11,6	0,58	0,58	İzlem	Takipsiz
24	Optik gliom + beyin sapı gliomu + serebral hemisfer gliomu+ menenjiom	K	7,91	8,91	4,49	3,49	KT+RT	Stabil hastalık

*Nörofibromatozis tip 1 tanısı aldıktan sonraki izlem süresi

**Tümör tanısı aldıktan sonraki izlem süresi

Kısaltmalar;

E; erkek, K; kız, KT; kemoterapi, NF 1; nörofibromatozis tip 1, RT; Radyoterapi,

Tümör tanısı alan hastalarla diğer hastalar tanı kriterleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 13). Café au lait lekesi tüm hastalarda mevcuttu. Tümör saptananların E/K: 11/13, tümör saptanmayanların E/K: 12/9 idi (p=0,79). Tümör görülenlerin 6'sında, tümör görülmeyenlerin 4'ünde ailede kanser öyküsü vardı(p=0,30). Tümör saptananlarda tümör olmayanlara göre 3 ve 3'ten fazla kriter bulunduran hasta sayısı anlamlı olarak fazla idi (p=0,001).

Tablo 13: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü kriterlerinin tümör varlığına göre değerlendirilmesi

	Tümör (+)	Tümör (-)	p
Aksiller – inguinal çillenme (+)	21 (%87,5)	21 (%67,7)	0,16
Aksiller – inguinal çillenme (-)	3 (%12,5)	10 (%32,3)	
Lisch nodülü (+)	9 (% 37,5)	7 (% 22,6)	0,36
Lisch nodülü (-)	15 (% 62,5)	24 (%77,4)	
Nörofibrom (+)	9 (%37,5)	8 (%25,8)	0,52
Nörofibrom (-)	15 (%62,5)	23 (%74,2)	
Kemik displazisi (+)	3 (%12,5)	5 (%16,1)	1,00
Kemik displazisi (-)	21 (%87,5)	26 (%83,9)	
Optik gliom (+)	13 (%54,1)	0 (%0)	0,00
Optik gliom (-)	11 (%45,9)	31 (%100)	
Ailede nörofibromatozis tip 1 varlığı (+)	16 (%66,7)	19 (%61,3)	0,89
Ailede nörofibromatozis tip 1 varlığı (-)	8 (%33,3)	12 (%38,7)	
Kriter sayısı			0,001
2	1 (%4,2)	7 (%22,6)	
3	7 (%29,2)	19 (%61,3)	
4	8 (%33,3)	4 (%12,9)	
5	8 (%33,3)	1 (%3,2)	

Tümör varlığına göre hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 14 ve 15’de verilmiştir.

Tablo 14: Tümör varlığına göre antropometrik verilerin karşılaştırılması

	Tümör (+)	Tümör (-)	p
Boy			0,54
<3p	10 (%41,7)	9 (%29)	
3-10p	3 (%12,5)	5 (%16,1)	
10-90p	10 (%41,7)	17 (%54,8)	
>90p	1 (%4,2)	0 (%0)	
Ağırlık			0,36
<3p	5 (%20,8)	6 (%19,4)	
3-10p	6 (%19,4)	3 (%9,7)	
10-90p	13 (%54,2)	21 (%67,7)	
>90p	0 (%0)	1 (%3,2)	
Baş çevresi			0,71
<3p	0 (%0)	1 (%3,2)	
3-10p	0 (%0)	0 (%0)	
10-90p	4 (%16,7)	14 (%45,2)	
>90p	9 (%37,5)	9 (%29,0)	

Tablo 15: Tümör varlığına göre nörolojik patolojilerin değerlendirilmesi

	Tümör (+)	Tümör (-)	p
Nöbet geçirme (-)	17 (%70,8)	27 (%87,1)	0,36
Febril konvülsyon	3 (%12,5)	2 (%6,5)	
Epilepsi	4 (%16,7)	2 (%6,5)	
NMG (-)	9 (%37,5)	19 (%61,3)	0,43
Okul başarısı kötü	2 (%8,3)	3 (%9,7)	
Hafif NMG	9 (%37,5)	5 (%16,1)	
Orta NMG	3 (%12,5)	3 (%9,7)	
Ağır NMG	1 (%4,2)	1 (%3,2)	
MRG’de UBO (+)	19 (%79,2)	21 (%67,7)	0,52
MRG’de UBO (-)	5 (%20,8)	10 (%32,3)	

*Kısaltmalar;

NMG; nöromotor gerilik, MRG; manyetik rezonans görüntüleme, UBO; tanımlanamamış parlak nesneler

4.3. Tümör saptanan nörofibromatozi tip 1’li hastalara uygulanan tedaviler

Tümör saptanan hastaların 7’inde (%29,2) tedavisiz izlem kararı alındı. Progresif hastalık nedeni ile tedavi kararı verilen 16 (%66,8) hastaya KT verildi. Kemoterapi alan 2 (%8,4) hastaya KT öncesinde tümör çıkarımı yapıldı (#10 ve 15). Kemoterapi sonrası RT uygulanan hasta sayısı ise 2 (%8,4) idi. Bir (%4,2) hastaya yalnızca tümör çıkarımı yapıldı. Bu hastanın juvenil ksantogranülomu (#18) mevcuttu. Diğer tümör eksizyonu yapılan hastaların birinde hipotalamik gliom (#10), diğerinde ise sağ temporal lobda gliomu (#15) mevcuttu. Patoloji sonucu glioblastoma multiforme olarak saptandı. RT uygulaması GBM ve beyin sapı gliomu (#15 ve 24) olan hastalara yapıldı. Kemoterapi alan hastaların 8’ine (%50) vinkristin + karboplatin protokolü uygulandı. İkisinde (%12,5) vinkristin + karboplatin tedavisi progresif hastalık nedeni ile temozolomid ile değiştirildi. Düşük gradeli glial tümör tanılı 5 (%31,2) hastaya temozolomid primer KT protokolü olarak uygulandı. AML saptanan 1 (%6,3) hastaya ise remisyon indüksiyonunu takiben KİT yapıldı. Yalnızca 1 hastada tedavinin son küründe karboplatine bağlı alerjik reaksiyon gelişti. On dört (%82,3) hastada tedavi tamamlandı. Üç (%17,7) hasta ise tedavisi tamamlamadan takibi bıraktı.

Tümör saptanan 9 hastanın izleminde stabil hastalık görüldü. Dört hastada tümörde parsiyel yanıt, 4 hastada da progresif hastalık görüldü. Progresyon saptanan hastalardan biri glioblastoma multiforme saptanan hastaydı. Hastaya tümör eksizyonu sonrasında temozolomid tedavisi ve RT başlanmıştı. Hasta tedavi sırasında tümör progresyonu nedeni ile kaybedildi.

4.4. Nörofibromatozis tip 1’li hastaların izlemdeki genel durumları

On bir yıllık izlem süresi sonucunda çalışma grubunun tümü değerlendirildiğinde 7(%12,7) hastanın (Tümü glial tümör olan, #3, 10, 11, 13, 14, 22, 23) izlemde çıktığı öğrenildi. İzlemdeki 48 hastanın 41’inin (%85,4) stabil hastalık, 7’sinin (%14,6) klinik prograse hastalık durumunda olduğu belirlendi. Takipteki 49 NF 1 tanılı hastanın uzun dönem tümör dışı morbidite yönünden değerlendirmesinde mental retardasyon (% 40), epilepsi (%10,9), hidrosefali (%7,2), baş ağrısı (%3,6), görme kaybı (%3,6), hemipleji (%1,8), skolyoz (%20), idrar-gaita inkontinansı (%1,8), panhipopituitarizm (%1,8) belirlendi.

5. TARTIŞMA

Nörofibromatozis tip 1, çocukluk çağında ortaya çıkan, otozomal dominant geçişli hastalıklar arasında en sık rastlanması, birçok sistemi etkilemesi ve ilerleyici seyir göstermesi nedeni ile önemli bir hastalıktır ⁸⁻¹⁰.

Nörofibromatozis tip 1’de penetransın %100 olması nedeni ile yaşla birlikte klinik belirtilerin sıklığı ve şiddeti artar. Hastalarımızın %52,7’sinin ≥ 7 yaş grubunda ve ≥ 3 kriterine sahip olması bu durumla uyumlu bulunmuştur. Nörofibromatozis tip 1’in majör bulgularından biri CAL lekeleridir. Doğumdan itibaren görülür ve yaşla birlikte çapı ve sayısı artar. Cafe au lait lekeleri NF 1’lilerin %97’sinde, normal popülasyonun ise %25’inde görülebilir. Cafe au lait lekesi saptanan süt çocuklarında diğer bulgular görülme bile NF 1 gelişme ihtimali yüksektir. Bu nedenle takip edilmelidirler. Bu lekeler herhangi bir komplikasyona neden olmaz. Ancak hastalarda kozmetik açıdan rahatsızlık oluşturabilir ^{35,84}. Bizim hastalarımızın tamamında ≥ 6 adet CAL lekesi mevcuttu. Ülkemizde yapılan 64 hastalık bir seride çalışmamızdakine benzer olarak tüm hastalarda CAL lekesi, %62,5 hastada %47 hastada nörofibrom, %38 hastada lisch nodülleri, %11 hastada kemik displazisi saptanmıştı ²⁴⁹.

Önceki çalışmalarda kutanöz nörofibrom $>99\%$, pleksiform nörofibrom %50 sıklığında saptanmıştı ⁸⁴. Çalışmamızdaki kutanöz nörofibrom sıklığı bu verideki oranın 1/3’ü, pleksiform nörofibrom sıklığı ise 1/2’ i kadardı. Nörofibrom ortaya çıkma yaşı adölesan dönem ve sonrasıdır. Bizim hastalarımızın az bir kısmının bu yaş grubunda olması nedeni ile nörofibrom sıklığını az saptadığımızı düşündük. Pleksiform nörofibromlar önemli morbidite nedenidir. Çünkü bir sinirin uzunluğu boyunca büyüyebilirler ve birçok sinir dalını ve pleksuslarını içerirler ⁹⁰. Hastalarımızdan 2’inde pleksiform nörofibroma bağlı morbidite görüldü. Bunlar pleksiform nörofibrom basısına bağlı hemipleji ve idrar-gaita inkontinansı idi.

Lisch nodülleri NF 1’e spesifik, oftalmoskop ile görülebilen, görmeyi etkilemeyen iris hamartomlarıdır. Altı yaşından küçük çocukların $<10\%$ unda, erişkinlerin ise $>90\%$ ’ında saptanabilirler ⁹⁴. Bizim hastalarımızın ise %29,1’inde Lisch nodülleri görüldü.

Nörofibromatozis tip 1 tanısında sfenoid kanat displazisi, psödoartroz ve/veya uzun kemiklerde displazi ve korteks incilmesi yer almaktadır²⁵⁰. Bu lezyonlar hayatın ilk yıllarında ortaya çıkmakta ve NF 1’de %14 oranında bulunmaktadır³⁸. Konjenital tibial

displazi NF 1'li hastaların %5'inde görülmektedir²⁵¹. Az sayıda NF 1 hastasında konjenital tibial psödoartroz görülmesine rağmen bu lezyonun saptandığı hastaların %75'i NF 1 tanısı almaktadır²⁵². Literatürdeki ile benzer olarak %5,4 hastada konjenital tibial psödoartroz, %3,6 hastada konjenital tibial displazi saptadık. Uzun kemik displazisi ve psödoartroz en sık tibiada görülür. Ancak ulna, femur, klavikula, radius ve humerus da etkilenebilir. Çalışmamızda birer hastada olmak üzere ulnada psödoartroz ve humerusta displazi saptandı. Bir hastada (%1,8) sfenoid kanat displazisi saptandı. Sfenoid kanat displazisinin NF 1'de görülme oranı literatürde %2,5 olarak belirtilmiştir^{253,254}. Skolyoz NIH kriteri olan kemik anomalilerinden sonra NF 1'de en sık görülen iskelet bulgusudur. Görülme sıklığı NF 1'de %10-26 olarak bildirilmiştir¹⁰⁹. Hastalığın şiddeti ilerleyici olmayan formdan ciddi eğriliğe kadar değişkenlik gösterir. Cerrahi tedavi veya korse uygulaması gerekebilir⁹. Hastalarımızın 11'inde (%20) skolyoz vardı ve bunlardan 2'sine cerrahi tedavi gerekti.

Hastalarımızın %72,7'inde UBO saptandı. Tanı kriterleri içinde CAL lekesinden sonra en sık görülen aksiller-inguinal çillenmeydi. Tanı kriteri olmamasına rağmen UBO sıklığı aksiller-inguinal çillenme sıklığından daha fazla saptandı. Yapılan çalışmalarda UBO sıklığı bizim çalışmamızla benzer olarak %60-70 oranında görülmüştür. Lezyonlar sıklıkla bazal gangliyonlar, serebellum, beyin sapı, subkortikal beyaz cevherde ortaya çıkarlar^{123,124}. Küçük çocuklarda daha güvenilir tanı konulması için NIH tanı kriterlerinin yeniden düzenlenmesi önerilmektedir. Tanımlanamayan parlak cisimlerin tanı kriteri olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür²⁵³⁻²⁵⁸. Çalışma grubumuzda süt çocukluğu dönemindeki hastaların sayılarının az olması nedeni ile bu konuda kesin yorum yapılamamaktadır. Ancak hastalarımızın çoğunluğunda UBO olması tanı kriteri olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Küçük yaş grubundaki hastalara MR görüntüleme yapmanın zorluğu, anestezi gereksiniminin yarattığı anksiyete ve yüksek maliyet UBO taramasının dezavantajıdır²⁵⁸. Bu lezyonlar premalign ya da malign değişim göstermezler ve herhangi bir nörolojik defisite eşlik etmezler. Bu bilgilerle uyumlu olarak UBO (+) hastalarımızla UBO (-) hastalarımız SSS tümörü varlığı ve nöbet geçirme yönünden karşılaştırıldığında iki grup arasında farklılık saptanmadı. Bilişsel fonksiyonlar ile UBO varlığı arasında net bir ilişki bulunamamıştır. Bazı çalışmalarda UBO olan çocuklarda diğerlerine göre düşük IQ puanı, görsel motor entegrasyon ve koordinasyon bozukluğu saptandı. Bazı çalışmalarda ise bu lezyonlar ile entelektüel bozukluklar arasında ilişki görülmemiştir

^{124,126}. Bizim sonuçlarımızda da UBO ile NMG ve okul başarısı düşüklüğü arasında ilişki bulunmadı. Öğrenme güçlüğü ve bilişsel bozukluklar NF 1’de sık ortaya çıkmaktadır ¹¹⁴. İngiltere’de yapılan bir çalışmada öğrenme güçlüğü ve konuşma bozukluğu %62 hastada saptanmıştı. Amerika’da son yıllarda yapılan bir çalışmada 68 NF 1 hastası gelişim geriliği açısından değerlendirildi. Yüzde 50’nin üzerinde hastada kaba motor geriliği, %34’ünde ince motor gerilik, %30’unda matematiksel problem, %27’sinde okuma problemleri saptandı. Gelişimsel gerilik ile demografik özellikler, optik gliom ve pleksiform nörofibrom varlığı arasındaki ilişki değerlendirildi. Matematiksel problemi olan hastalarda optik gliom sıklığı daha fazla bulundu ²⁵⁹. Nöromotor gelişim geriliği %40 hastamızda saptandı. Ağır NMG olan %3,6 hastamız vardı. Nöromotor gelişim geriliği saptanmadan yalnızca okul başarısı kötü olanlar ise %9,1 idi. Ostendorf ve ark. ²⁶⁰ yayınladığı güncel çalışmada 536 NF 1 hastası değerlendirilmiş, %9,5’inin hayatının herhangi bir evresinde en az bir kez sebepsiz nöbet geçirdiği bildirilmişti. Bu hastaların yaş aralığı 0,5-86 yıl idi. İlk nöbeti çocukluk veya adolesan dönemde olan hasta oranı %77 idi. Yüzde 6,5’inde epilepsi vardı. Nöbet geçiren hastaların ailesinde NF 1 varlığına bakıldığında annesinde NF 1 olanların nöbet geçirme sıklığı daha fazla bulunmuştur. Bunun nedeninin NF 1 olan erkeklerde azalmış üreme yetisi olabileceği düşünülmüştür. Fokal epilepsi sıklığı (%63) daha fazlaydı. Türkiye’de yapılmış 2014’de yayınlanmış daha az hasta sayısı olan (n=35) bir çalışmada %34,2 hastada nöbet görülmüş, %17,2’inde epilepsi saptanmıştı. Bir önce bahsettiğimiz çalışmadakinin aksine anne ve babasında NF 1 olan hasta sayıları eşitti. Ancak bu çalışmada da benzer olarak fokal epilepsi sıklığı fazla bulunmuştu ²⁶¹. Bizim çalışmamızda ise 11 hastanın (%20) nöbet geçirdiği saptandı ve bunların 6’ında (%10,9) epilepsi vardı. Epilepsi tanısı alanlardan 2 hastada fokal epilepsi tanısı vardı.

Nörofibromatozis tip 1 hastalarında görülen yapısal anomaliler içinde makrosefali sıklık ve %50’sinde görülmektedir. İntrakranial kitlelere ya da megalensefaliye sekonder olabilmektedir. Arnold-Chiari malformasyonu ve aquaduktal stenoz ile ilişkili de olabilir^{128,262}. Hastalarımızın %32,7’sinde makrosefali vardı. İki hastada aquadukt stenozu saptadık. Bunlardan birinde makrosefali vardı. Makrosefalinin NF 1 tanı kriterlerinden olabileceği öne sürülmüştür ²⁶³.

Vaka bildirimi olarak pek çok kardiyak anomalili NF 1 olgusu olsa da NF 1’de görülen kardiyovasküler anomaliler ile ilgili çalışma sayısı azdır. Lin ve ark²⁶⁴ 2322 NF 1 hastasında %2,3 oranında kardiyovasküler anomali saptamıştır. En sık pulmoner stenoz

izlenmiş ardından septal defektler, aort stenozu ve aort koarktasyonu gelmektedir. Çalışmamızda EKO yapılan hasta sayısı sınırlıydı. Yalnızca iki hastada kardiyak patoloji vardı. Bu hastalarda kapak yetersizlikleri saptandı. Hipertansiyon saptanan çocuklarda sıklıkla renovasküler patolojiler saptanmıştır. Renal arter stenozu NF 1’de %2 oranında görülmektedir ^{138,265-267}. İki hastamızda hipertansiyon mevcuttu. Renal arter stenozu saptanan hastamız yoktu. Hipertansiyonu olan bir hastamızda grade 5 VUR vardı.

Nörofibromatozis tip 1 olan bireylerin %50’sinin etkilenmiş bir aile bireyine sahip olduğu yaklaşık %50’sinin ise denovo mutasyona sahip olduğu Kuzey Amerika ve Avrupa çalışmalarında bulunmuştur ^{237,268}. Hastalarımızın %63,6’sında 1.derece yakında NF 1 varlığı saptandı. Yüzde 38’inde anne, Yüzde 20’inde baba etkilenmişti. McGaughran ve ark. ²⁶⁹ yaptığı çalışmada da benzer şekilde etkilenmiş anne oranı fazla saptanmıştı. Bunun nedeninin erkeklerin azalmış üreme yetisine sahip olması olabileceği ileri sürülmüştü ³⁰. Nörofibromatozis tip 1’li kardeş öyküsü olan 3 hastamızın anne-babasında NF 1 saptanmamıştı. Ebeveyyelerinde NF 1 tanı kriterleri olmasa bile etkilenen bireyin kardeşlerinde risk az da olsa genel popülasyona göre germline mozaizm nedeniyle daha fazladır ^{237,268}.

Bir hastamızda tip 1 DM tanısı, 3 hastamızda hipotiroidi mevcuttu. NF 1 ile birlikte DM tip 1 görülmesi nadirdir. Literatürde bildirilen 3 vaka mevcut ²⁷⁰⁻²⁷². Nörofibromatozis tip 1 hastalarında diğer otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozis, multiple skleroz, membranöz glomerulonefrit, otoimmün tiroidit) da bildirilmiştir. Anormal nörofibromin üretimi Fas ligand ekspresyonunu baskılar. Bu durum otoimmünite gelişiminde önemli olan CD4+ T hücrelerinin apoptozunun önlenmesi ile açıklanabilir ⁶⁻²⁷⁰. Nörofibromatozis tip 1 geni inaktive edilmiş farelerde küçük ve ağırlığı azalmış ön hipofiz görüldü. Arka hipofiz normal boyutlarda idi. Ön hipofiz hipoplazisi, azalmış büyüme hormonu salgılatıcı hormon, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 üretimine yol açan hipotalamusta nörofibromin ekspresyon kaybını yansıtmaktadır²⁷⁴. Boy kısalığı NF 1’de spesik klinik bulgulardandır ²⁷⁵. Buna neden olarak büyüme hormonu eksikliği olabilir ya da herhangi bir endokrin sorun bulunmayabilir²⁷⁶. Yüzde 14,5 hastamızda boy kısalığı saptandı. Bunlardan 2’sinde (%5,5) büyüme hormonu eksikliği saptandı. Nörofibromatozis tip 1’de santral erken puberte, büyüme hormonu eksikliği, büyüme hormonu hipersekresyonu, diensefalik sendrom gösterilmiştir. Optik gliom hipotalamik ve sellar bölge ile yakından ilişkili olduğundan sekonder endokrin anomaliler MR bulgusu

gelişmeden önce OG'un erken bulgusu olabilir. Bu nedenle hastalardaki endokrin semptomlara karşı dikkatli olunmalıdır ²⁷⁷. Santral erken puberte prevalansı NF 1'de %3'dür ¹⁸⁸. Hastalarımızın %5,5'inde gecikmiş puberte, %3,6'sında erken puberte saptandı. Önceki çalışmaların aksine erken puberte olan hastalarda tümör yokken gecikmiş puberte görülen tüm hastalarımızda tümör vardı.

Nörofibromatozis tip 1'de tümör gelişme riski yüksektir. Çocukluk çağı kanserlerinin %0,6'sı NF 1 ile ilişkilidir ²⁷⁸. Uluslararası NF 1 veritabanı kullanılarak yapılan bir çalışmada SSS tümörleri (OG hariç) etkilenmiş bireylerde % 2, etkilenmiş birey akrabalarında % 1,2 olarak bulunmuştur. SSS dışı neoplazmalar (nörofibromlar hariç) ise etkilenen bireylerde % 4,9, akrabalarında ise % 3,2 olarak bildirilmiştir ⁸⁶. Çalışmamızda OG dışı SSS tümörleri literatürün 10 katı fazla olarak %21,8 hastada, SSS dışı tümörler ise literatür ile benzer olarak %3,6 hastada görüldü. Ailede kanser öyküsü sorgulandığında %18,1 hastanın ailesinde kanser öyküsü mevcuttu. Merkezimizde NF 1'li hastalarda OG oranı literatüre yakın olması, OG ve NF 1 ilişkisinin tüm branş hekimleri tarafından iyi bilinmesinden, buna karşılık OG dışı SSS tümörlerinin bizim serimizdeki oranının literatüre göre yüksek olmasının da, Çocuk Onkoloji polikliniğine SSS tümör tanısı ile yönlendirilen hastaların NF 1 tanı kriterleri yönünden ayrıntılı değerlendirilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Nörofibromatozis tip 1'li çocuklardaki tümör tipleri ise optik glioma, diğer SSS gliomları, MPSKT, rabdomyosarkom ve lösemi idi. MPSKT saptanan 120 hastada yapılan çalışmada hastaların %52'sinde NF 1 saptandı. Yüzde 81'inde nörofibrom bulunmaktaydı. Nörofibromatozis tip 1'li hastaların yaş ortalaması 28,7 yıl idi. Sağkalım oranı NF 1'lilerde (%16) NF 1 olmayanlara (%53) göre belirgin düşüktü ¹⁶⁶. Hiçbir hastamızda MPSKT yoktu. Çalışmamızın yapıldığı yaş grubu MPSKT'nün görüldüğü yaş grubu olmadığından bu şekilde bulunmuştur. Ancak pleksiform nörofibrom olan hastalarımız bu yönden yaşam boyu takip edilecektir.

Optik gliom NF 1'de en sık görülen tümördür ve çocukluk çağı tümörüdür (174). OG prevalans hızı %5-25 arasında rapor edilmiş ¹⁸⁰⁻¹⁸². Varan ve ark. ²⁷⁹ 101 OG olan hastayı taramış ve %52,5'inin NF 1 olduğunu bildirmiştir. On yaşından büyük ve NF 1'li olan hastalarda prognozun daha iyi olduğunu görmüşlerdir. Segal ve ark. ²⁸⁰ nörofibromatozis tip 1'li hastalarda rutin nörolojik MR görüntülemesi yaptılar ve OG prevalansının % 13 olarak bildirdiler. Bu hastaların yaş ortalaması 6 idi. Optik gliom riskinin yüksek olduğu

yaş grubunu ≤ 6 yaş olarak belirttiler. Yüzde 23,6 hastamızda OG mevcuttu bu hastaların yaklaşık olarak yarısı (%53) ≤ 6 yaş grubunda idi. Optik gliom aynı taraflı proptozis, görme kaybı, strabismus, relatif afferent pupil defekti, optik sinir ödemi ve atrofisi gibi komplikasyonlara yol açabilir²⁸¹. Hastalarımızın 3'ünde proptozis, 2'sinde strabismus, 2'inde görme kaybı, 2'sinde optik sinir atrofisi, 1'inde glokom, 1'inde fiksasyon kaybı mevcuttu. Bu hastaların 6'sında optik gliom mevcuttu.

Optik gliomun dışında NF 1'de gliomlar nöral aks boyunca oluşabilir. Serebellar astrositom, ependimom, üçüncü ventrikül astrositomu, serebral astrositom, beyin sapı gliomu, spinal kord tümörleri görülebilir²¹³. Optik gliom gelişen NF 1'lilerde ikincil SSS gliomu görülme ihtimali artarken SSS dışındaki tümörlerin gelişme riski artmaz²¹⁵. İncecik ve ark.²⁸² yaptığı 120 NF 1 hastanın incelendiği çalışmada %15,8 hastada malignite saptanmış. On hastada OG, 3 hastada pilositik astrositom, her birinde birer hasta olmak üzere GBM, ALL, AML, JMML, hodgkin lenfoma, T hücreli lenfoma, malign triton tümörü saptandı. Bizim çalışmamızda toplam hasta sayımız daha az olmasına rağmen malignite saptanan hasta sayımız daha fazla idi. On üç hastada OG, 7 hastada serebral hemisfer gliomu, 5 hastada beyin sapı gliomu, 3 hastada menengiöm, birer hastada serebellar astrositom, schwannom, JXG, AML vardı. Nörofibromatozis tip 1'de myeloid malignitelere özellikle JMML'ye karşı yatkınlık vardır. Çocukluk çağı ALL NF 1'de nadir olarak bildirilmiştir. Literatürde sporadik NF 1'de ALL nonlenfositik lösemilere göre daha fazla oranda bulunmuştur¹⁶³. Histiyositlerden oluşan kütanöz nodül olan JXG NF 1'li çocuklarda artmış bulundu ve genel popülasyonda artmış JKML riski ile ilişkili olduğu gösterildi²¹⁸.

Düşük gradeli glial tümörlerde total rezeksiyonun 10 yıllık progresyonsuz sağ kalımı (PFS) %90 olarak bildirilmektedir. Ancak tümörün yeri rezeksiyon genişliğini belirler²⁸³⁻²⁸⁵. RT progresif veya semptomatik hastalarda önerilir. Yapılan çalışmalarda 5 yıllık PFS %87, 10 yıllık PFS %74 olarak bulunmuştur²⁸⁶. Süt çocuklarında ve küçük çocuklarda RT ilişkili morbiditeleri, progresif ve tekrarlayan hastalıkta tekrarlayan cerrahi girişimleri önlemek amacıyla KT tercih edilmektedir. Optik yol tümörlerinde KT primer tedavi yöntemi olarak uygulanabilir. Son on yılda birçok KT ajanı kullanıma girmiştir^{210,287,288}. Prospektif randomize geniş kapsamlı bir çalışmada 10 yaşın altındaki düşük gradeli glial tümörü olan çocukların yarısına karboplatin-vinkristin kombinasyonu verilmiş, diğer yarısına thioguanin-prokarbazin-lamustine-vinkristin kombinasyonu verilmişti. Beş yıllık olaysız sağ kalımları karşılaştırıldığında ilk grupta 39 ± 4 , ikinci grupta 52 ± 5 olarak

bulunmuştur. Olaysız sağ kalımlar arasındaki fark log-rank test ile değerlendirildiğinde iki grup arasında fark yoktu. Karboplatin-vinkristin kombinasyonu alan grupta yan etkiler diğer gruba göre daha az saptanmıştı ²⁸⁹. Temozolomid ile yapılan bir çalışmada ise 3 yıllık PFS %57 olarak saptandı ve ikincil maligniteye yol açma riski bulunduğu bildirildi ²⁹⁰. Hastalarımıza progresif hastalık nedeni ile öncelikli olarak KT tedavisi uygulandı. KT protokolü olarak düşük gradeli glial tümörlerde karboplatin-vinkristin (8 hasta) kombinasyonu ya da temozolomid (5 hasta) tedavisi verildi. İki hastanın karboplatin-vinkristin kombinasyonu olarak başlanan tedavisi temozolomid ile değiştirildi. Santral sinir sistemi tümörü olan yalnızca 2 hastamıza (hipotalamik gliom ve glioblastoma multiforme) cerrahi rezeksiyon yapıldı. Santral sinir sistemi dışında tümörü olan 1 hastaya JXG nedeni ile cerrahi rezeksiyon yapıldı. Radyoterapi uygulaması GBM ve beyin sapı gliomu olan iki hastaya yapıldı. Bunlardan GBM olan hasta progresif hastalık nedeni ile kaybedildi. Nörofibromatozis tip 1’de yüksek gradeli SSS tümörü olan (glioblastoma ve gliomatosis serebriyi içeren) birkaç vaka bildirmiştir. Bu hastaların prognozu kötüdür. Glioblastoma multiforme özellikle serebral hemisferde görülmektedir ^{291,292}.

Feokromasitoma, rabdomyosarkom, GISTs, glomus tümörü gibi diğer tümörlerinde NF 1’de görülme riski artmıştır. Erişkin dönemde kanser görülme oranı genel popülasyona göre yüksektir. Meme kanseri görülme riski genel popülasyona göre NF 1’li kadınlarda daha yüksektir ve daha erken yaşlarda görülmektedir ²³⁴⁻²³⁶. İzlem periyodumuz kısa süreli olduğundan çalışmamızda erişkin yaş grubundaki kanserlerin dökümantasyonu yapılamamakla birlikte tüm hastalarımıza ileri yaşlarda artmış kanser riski hakkında bilgi verildi ve erişkin dönemde bu açıdan izlem önerildi.

6. SONUÇLAR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Bilim Dalına Mart 2004-Mart 2015 tarihleri arasında başvuran NF 1'li hastaların klinik özellikleri, tedavi ve izlem sonuçları değerlendirildiğinde;

1. Değerlendirilmeye alınan hastaların %52,8 kızdı. Nörofibromatozis tip1 tanı yaş ortalaması $7,68 \pm 4,65$ idi. Hastaların 5'i (%9,1) 0-1 yaş, 16'sı (%29,1) 2-6 yaş, 34'ü (%61,8) ≥ 7 yaşında tanı aldığı belirlendi.
2. Hastalarda görülen NIH kriterleri incelendiğinde; tüm hastalarda CAL lekesi vardı. Café au lait lekesini takiben en sık görülen kriter aksiller-inguinal çillenmeydi (%76,4). Daha sonra sırasıyla 1. derece yakında NF 1 varlığı (%63,6), nörofibrom (%30,9), Lisch nodülü (%29,1), OG (%23,6), kemik displazi (%14,5) gelmekteydi. Hastaların 47'sinde (%85,5) 2'den fazla kriter vardı. Sıfır – 1 yaş grubundaki hastalarda Lisch nodülü ve kemik displazisi yoktu. Yaş gruplarına göre (0-1 yaş, 2-6 yaş, ≥ 7 yaş grubu) NIH kriterlerinin dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık saptanmadı. Ayrıca yaş gruplarına göre hastalardaki kriter sayısında farklılık yoktu ($p=0,53$).
3. Hastaların antropometrik verileri değerlendirildiğinde; %34,5'inde boy kısalığı, %20'sinde yaşa göre tartı azlığı, %32,7'sinde makrosefali, %1,8'inde mikrosefali vardı.
4. Tanı kriterleri dışında eşlik eden sorunlar değerlendirildiğinde %72,7 hastada görülmesi ile UBO ilk sırada idi. Bunu okul başarısında düşüklük veya mental gerilik (%49,1), iskelet anomalisi (%36,4), nöbet geçirme öyküsü (%20), çeşitli batın USG patolojileri (%20), çeşitli göz patolojileri (%20) izlemekteydi.
5. Çalışma grubunda tümör saptanan 24 (%43,6) hasta vardı. Glial tümörlerin yerleşim yeri %59'unda optik sinir yolağı idi. Yüzde 18,2 hastada yalnızca OG, %7,2 hastada supratentorial gliom, %3,6 hastada beyin sapı gliomu, %1,8 hastada serebellar astrositom, %1,8 hastada OG ve beyin sapı gliomu, %1,8 hastada optik gliom ve menenjiom, %1,8 hastada beyin sapı gliomu ve serebral hemisfer gliomu, %1,8 hastada OG, beyin sapı gliomu, serebral hemisfer gliomu ve menenjiom, %1,8 hastada serebral hemisfer gliomu, menenjiom ve schwannom, %1,8 hastada AML, %1,8 hastada JXG vardı.
6. Tümör saptanan hastaların NF 1 tanı yaş ortalaması $8,07 \pm 4,76$, tümör tanı yaş ortalaması $8,55 \pm 4,45$ yıldı. Tümör saptanan hastaların %54,2'i kızdı. Yaş ortalaması ve cinsiyet tümör

saptanmayan hastalarda istatistiksel olarak farklı değildi (sırasıyla $p=0,59$; $p=0,79$). Optik gliom saptanan hastaların ise yaş ortalaması $6,27 \pm 4,59$ yılı.

7. Tümör saptanan hastalarla diğer hastalar NIH kriterlerinin dağılım açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak kriter sayısı açısından karşılaştırıldıklarında tümör olanlarda 3 ve 3'ten fazla kriter görülme oranı daha fazla idi ($p=0,001$).

8. Tanımlanamayan parlak nesne olan hastalarla, olmayanlar nöbet geçirme, NMG, SSS tümörü görülmesi açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla $p=1,00$, $p=0,44$, $p=0,35$).

9. Santral sinir sistemi tümörü tanılı hastaların %9'una tümör cerrahisi uygulanmıştı. Kemoterapi hastaların %68,2'sine uygulandı. Hastalara verilen KT rejimleri; vinkristin+karboplatin (%53,3), temozolomid (%33,3), vinkristin+karboplatin sonrasında temozolomid (%13,4) idi. Kemoterapiye rağmen progresyon saptanması nedeniyle % 9,1 hastada RT ihtiyacı doğdu. Juvenil ksantogranülomlu bir hastaya total tümör çıkarımı uygulandı. Akut myeloid lösemi olan bir hastaya indüksiyon KT ve takiben Allojenik KİT uygulandı.

10. Tümör saptanan hastaların %37,5'inde stabil hastalık, %16,6'sında progresif hastalık, %16,6'sında parsiyel yanıt görüldü. Progresyon görülen GBM tanılı olan 1 hasta tümör progresyonu nedeni ile kaybedildi.

11. Çalışma grubundaki tüm hastaların genel durumu değerlendirildiğinde; %12,7'sinin izlemiden çıktığı, %74,6'sinin stabil hastalık, %12,7'sinin progresif hastalık durumunda olduğu belirlendi.

12. İzlemdeki NF 1'li hastaların uzun dönem tümör dışı morbidite nedenlerine bakıldığında; mental gerilik, epilepsi, hidrocefali, baş ağrısı, hemipleji, skolyoz, görme kaybı, idrar - gaita inkontinansı, panhipopituitarizm belirlendi.

7. ÖZET

Amaç: Nörofibromatozis tip 1 (NF 1) çocukluk çağında ortaya çıkan, otozomal dominant geçişli hastalıklar arasında en sık rastlanması, birçok sistemi etkilemesi ve ilerleyici seyir göstermesi nedeni ile önemli bir hastalıktır. Nörofibromatozis tip 1 tanısı ile izlenen ve malignite gelişen hastaların klinik özelliklerinin, tedavi ve izlem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntemler: Mart 2004- Mart 2015 tarihleri arasında NF 1 tanısıyla takip edilen 55 hastanın dosyaları incelenerek klinik, demografik özellikleri, tanı kriterleri, NF 1 ilişkili komplikasyonlar ve gelişen tümörler değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların %52,8 kızdı, yaş ortalaması $7,68 \pm 4,65$ yıl idi. Tüm hastalarda café au lait lekesi vardı. Aksiller-inguinal çillenme %76,4, nörofibrom %30,9, lisch nodülü %29,1, kemik displazi %14,5, optik gliom (OG) %23,6, 1. derece yakında NF 1 varlığı %63,6 hastada vardı. Eşlik eden sorunlar değerlendirildiğinde tanımlanamayan parlek nesneler (%72,7) ilk sırada idi. Yüzde 43,6 hastada tümör saptandı. Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri hastaların %40'ında vardı. Yüzde 23,6'ında OG mevcuttu. Santral sinir sistemi tümörleri dışında saptanan maligniteler schwannom, akut myeloid lösemi, juvenil ksantogranülom idi. Tümörü olan hastalarda 3 ve 3'ten fazla kriter görülme sıklığı daha fazla idi.

Sonuç: Nörofibromatozis tip 1'e eşlik eden klinik sorunların ve tümör gelişim sıklığının normal popülasyona göre yüksek olması nedeni ile NF 1 tanılı çocuklarda erken tanının ve multidisipliner izlemin önemi gösterilmiş, SSS tümörü ve OG saptanan hastaları NF 1 açısından dikkatli bir şekilde değerlendirmenin gerekliliği vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı, glial tümörler, nörofibromatozis tip 1, optik gliom

8. İNGİLİZCE ÖZET

Introduction and aim: Neurofibromatosis type 1 (NF 1) is a major disease as it appears during childhood as the most common disease among autosomal dominant disorders and affects several systems due to significant progression. We aimed to determine and compare the clinical characteristics of NF 1 patients and remarkable features of NF 1 patients with malignancy and also evaluate results of treatment and follow-up.

Patients and methods: Medical records of 55 children with NF 1 that have been followed up in our center from March 2004 to March 2015 were analyzed. Clinical and demographical characteristics of patients, presence of NF 1 diagnostic criteria, NF 1 related complications and tumors were assessed.

Results: Fifty three per cent of patients were female. The mean age was 7.68 ± 4.65 . Café au lait spots were present in all patients. Axillary-inguinal freckling was seen in 76.4%, while neurofibromas 30.9%, Lisch nodules 29.1%, bone dysplasia 14.5%, optic gliomas (OG) 23.6% and first degree relative with NF 1 patients were at 63.6%. Evaluation of associated problems revealed unidentified bright objects to be most frequent (72.7%). Tumors developed in 43.6% of patients. Central nervous system (CNS) tumors were present in 40% and OG was present in 23.6% of patients. Tumors beyond CNS were acute myeloid leukemia and juvenile xanthogranuloma. More patients with tumor had 3 or higher criteria.

Conclusion: As frequency of associated problems and tumor development in NF 1 is higher than normal population, the importance of early diagnosis and multidisciplinary follow up are shown. Central nervous system tumors and OG diagnosed patients should be examined carefully for NF 1.

Key Words: Childhood, glial tumors, neurofibromatosis type 1, optic glioma

9. KAYNAKLAR

- 1.** Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol.* 2005;141:71–74.
- 2.** Huson SM, Harper PS, Compston DA. Von Recklinghausen neurofibromatosis: a clinical and population study in south-east Wales. *Brain.* 1988;111:1355–1381.
- 3.** Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol.* 1988;45:575-578.
- 4.** Cawthon RM, Weiss R, Xu GF ve ark. A major neurofibromatosis type-1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell.* 1990;62:193-201.
- 5.** Viskochil D, Buchberg AM, Xu G ve ark. Deletion and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell.* 1990;62:187-192.
- 6.** Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis Type 1 Revisited. *Pediatrics.* 2009;123:124-133.
- 7.** Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 *Am J Med Genet.* 1999;89(1):1-6.
- 8.** Plon SE, Malkin D. Childhood cancer and heredity. Pizzo PA, Poplack DG ed. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 5. Basım. Philadelphia: Lippincott-Roven. 2006:14-37.
- 9.** Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC ve ark. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA.*1997;278(1):51-57.
- 10.** Friedman JM. Neurofibromatosis 1: Clinical manifestations and diagnostic criteria. *J Child Neurol* 2002;17(8):548-554.
- 11.** Antônio JR, Goloni-Bertollo EM, Trídico LA. Neurofibromatosis: Chronological history and current issues. *An Bras Dermatol.* 2013;88(3):329-343.
- 12.** Canale DJ, Bebin J. Von Recklinghausen disease of the nervous system. Vinken PJ, Bruyn GW, ed. *Handbook of Clinical Neurology.* Amsterdam: Holland Publishing Company. 1972:132-162.
- 13.** Murger A. Dermatological aspects of the phakomatosis. Vinken PJ, Bruyn GW, ed. *Handbook of Clinical Neurology.* Amsterdam: Holland Publishing Company. 1972:562-572.
- 14.** Verocay J. Zur kenntnis der neurofibrome. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol.* 1910;48:1-69.
- 15.** Riccardi VM. Neurofibromatosis: phenotype natural history and pathogenesis. 2.basım. Baltimore: Johns Hopkins University Press. 1992:86;498.

- 16.** Klatte EC, Franken EA, Smith JA. The radiographic spectrum in neurofibromatosis. *Semin Roentgenol.* 1976;11:17-33.
- 17.** Wander JV, Das Gupta TK. Neurofibromatosis. *Curr Probl Surg.* 1977;14:1-81.
- 18.** Barker DE, Wright K, Nguen K ve ark. Gene for Von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentric region of chromosome 17. *Science.* 1987;236:1100-1102.
- 19.** Seizinger BR, Martuza RL, Gusella JF. Loss of genes on chromosome 22 in tumorigenesis of human acoustic neuroma. *Nature.* 1986;322:664-667.
- 20.** Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB ve ark. Type-1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science.* 1990;249:181-186.
- 21.** Legius E, Descheemaeker MJ, Steyaert J ve ark. Neurofibromatosis type 1 in childhood: correlation of MRI findings with intelligence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;59:638-640.
- 22.** Andersen LB, Fountain JW, Gutmann DH ve ark. Mutation in the neurofibromatosis 1 gene in sporadic malignant melanoma cell lines. *Nat Genet.* 1993;3:118-121.
- 23.** Goloni-Bertollo EM, Antônio JR, Varella-Garcia M. Avaliação genético-clínico em neurofibromatose. *An Bras Dermatol.* 1994;69:311-322.
- 24.** Nielsen GP, Stemmer-Rachamimov AO, Ino Y, Moller MB, Rosenberg AE, Louis DN. Malignant transformation of neurofibromas in neurofibromatosis 1 is associated with CDKN2A/p16 inactivation. *Am J Pathol.* 1999;155:1879-1884.
- 25.** Mattocks C, Baralle D, Tarpey P, French-Constant C, Bobrow M, Whittaker J. Automated comparative sequence analysis identifies mutations in 89% of NF1 patients and confirms a mutation cluster in exons 11-17 distinct from the GAP related domain. *J Med Gene.* 2004;41:48.
- 26.** Ozerdem U. Targeting Neovascular Pericytes in Neurofibromatosis type 1. *Angiogenesis.* 2004;7:307-311.
- 27.** Ratner C, Ratner N. How Does the Schwann Cell Lineage Form Tumors in NF1? *Glia.* 2008;56:1590-1605.
- 28.** Kantaputra PN, van den Ouweland A, Sangruchi T, Limwongse C. Severe plexiform facial neurofibromatosis, type 1 with underdeveloped eyes and a novel NF1 mutation. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:1750-1753.
- 29.** Gong M, Ma J, Li M, Zhou M, Hock JM, Yu X. MicroRNA-204 critically regulates carcinogenesis in malignant peripheral nerve sheath tumors. *Neuro Oncol.* 2012;14:1007-1017.

30. Huson SM, Compston DAS, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in southeast Wales. II. Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet.*1989;26:712–721.
31. Burke AP, Sobin LH, Shekitka KM, Federspiel BH, Helwig EB. Somatostatinproducing duodenal carcinoid in patients with von Recklinghausen's neurofibromatosis: a predilection for black patients. *Cancer.* 1990;65:1591–1595.
32. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med.* 2010;12:1-11. .
33. Pulst SM. Prenatal diagnosis of the neurofibromatosis. *Clin Perinatol.* 1990;17:829-844.
34. Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med.* 1981;305:1617–1627.
35. Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots. *Pediatrics* 1992;90:924-927.
36. Goldberg Y, Dibbern K, Klein J, Riccardi VM, Graham JM. Neurofibromatosis type 1: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila).* 1996;35:545–561.
37. Obringer AC, Meadows AT, Zackai EH. The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under the age of 6 years. *Am J Dis Child.* 1989;143:717–719. .
38. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105:608–614.
39. Crowe, FW, Schull, WJ, Neel, JV. A clinical, pathological, and genetic study of multiple neurofibromatosis. *American Lecture Series.* 1956;281:1-181.
40. Jouhilahti FM, Peltonen S, Heape AM, Peltonen J. The Pathoetiology of neurofibromatosis 1. *Am J Pathol.* 2011;178:1932–1939.
41. Bollag G, McCormick F, Clark R. Characterization of full-length neurofibromin: tubulin inhibits Ras GAP activity. *EMBO J.* 1993;12:1923–1927.
42. Legius E, Marchuk D, Collins F, Glover T. Somatic deletion of the neurofibromatosis type 1 gene in a neurofibrosarcoma supports a tumour suppressor gene hypothesis. *Nat Genet.* 1993;3:122–126.
43. Upadhyaya M. NF1 gene structure and NF1 genotype/phenotype correlations. Kaufmann D ed. *Neurofibromatoses*, Basel: Karger.2008:46–62.
44. Jacks T, Shih T, Schmitt E, Bronson R, Bernards A, Weinberg R. Tumour predisposition in mice heterozygous for a targeted mutation in Nf1. *Nat Genet.* 1994;7:353–361.
45. Jadayel D, Fain P, Upadhyaya M ve ark. Paternal origin of new mutations in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Nature.* 1990;343:558–559.

46. Upadhyaya M, Ruggieri M, Maynard J ve ark. 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. *Hum Genet.* 1998;102:591-597.
47. De Raedt T, Brems H, Lopez-Correa C, Vermeesch J, Marynen P, Legius E: Genomic organization and evolution of the NF1 microdeletion region. *Genomics.* 2004;84:346–360.
48. Ballester R, Marchuk D, Boguski M ve ark. The NF1 locus encodes a protein functionally related to mammalian GAP and yeast IRA proteins. *Cell.* 1990;63:851–859.
49. Martin G, Viskochil D, Bollag G ve ark. The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. *Cell.* 1990;63:843–849.
50. Xu G, Lin B, Tanaka K ve ark. The catalytic domain of the neurofibromatosis type 1 gene product stimulates ras GTPase and complements ira mutants of *S. cerevisiae*. *Cell.* 1990;63:835–841.
51. Le L, Parada L. Tumor microenvironment and neurofibromatosis type I: connecting the GAPs. *Oncogene.* 2007;26:4609–4616.
52. Tidymann W, Rauen K. The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. *Curr Opin Genet Dev.* 2009;19:230–236.
53. Descheemaeker M, Roelandts K, De Raedt T, Brems H, Fryns J, Legius E. Intelligence in individuals with a neurofibromatosis type 1 microdeletion. *Am J Med Genet.* 2004;131:325–326. .
54. Venturin M, Guarnieri P, Natacci F ve ark. Mental retardation and cardiovascular malformations in NF1 microdeleted patients point to candidate genes in 17q11.2. *J Med Genet.* 2004;41:35–41.
55. Upadhyaya M, Huson S, Davies M ve ark. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c. 2970–2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet.* 2007;80:140–151.
56. Maertens O, Brems H, Vandesompele J ve ark. Comprehensive NF1 screening on cultured Schwann cells from neurofibromas. *Hum Mutat.* 2006;27:1030–1040.
57. De Raedt T, Maertens O, Serra E, Legius E: Somatic NF1 mutations in tumors and other tissue. Kaufmann D ed. *Neurofibromatosis, 1. basım.* Basel: Karger. 2008:143–153.
58. Peltonen J, Peltonen S. Composition of neurofibromas, NF1 expression, and comparison of normal and NF1 haploinsufficient cells. Kaufmann D ed. *Neurofibromatosis, 1. basım.* Basel: Karger. 2008:129–142.
59. Cichowski K, Santiago S, Jardim M, Johnson B, Jacks T. Dynamic regulation of the Ras pathway via proteolysis of the NF1 tumor suppressor. *Genes Dev.* 2003;17:449–454.

60. Haeussler J, Haeusler J, Striebel A ve ark. Tumor antigen HuR binds specifically to one of five proteinbinding segments in the 3'-untranslated region of the neurofibromin messenger RNA. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;267:726–732.
61. Gubin MM, Calaluce R, Davis JW ve ark. Overexpression of the RNA binding protein HuR impairs tumor growth in triple negative breast cancer associated with deficient angiogenesis. *Cell Cycle*. 2010;9:3337–3346.
62. Chai G, Liu N, Ma J ve ark. MicroRNA-10b regulates tumorigenesis in neurofibromatosis type 1. *Cancer Sci*. 2010;101:1997–2004.
63. Peltonen S, Aaltonen V, Peltonen J. Neurofibromatosis 1. M Schwab ed. *Encyclopedia of Cancer*, 2.basım. Heidelberg:Springer. 2009: 2061–2063.
64. Stevenson D, Zhou H, Ashrafi S ve ark. Double inactivation of NF1 in tibial pseudarthrosis. *Am J Hum Genet*. 2006;79:143–148.
65. De Schepper S, Maertens O, Callens T, Naeyaert J, Lambert J, Messiaen L. Somatic mutation analysis in NF1 café au lait spots reveals two NF1 hits in the melanocytes. *J Invest Dermatol*. 2008;128:1050–1053.
66. De Schepper S, Boucneau J, Vander Haeghen Y, Messiaen L, Naeyaert J, Lambert J. Café-au-lait spots in neurofibromatosis type 1 and in healthy control individuals: Hyperpigmentation of a different kind? *Arch Dermatol Res*. 2006;297(10):439-449. .
67. Brems H, Park C, Maertens O ve ark. Glomus tumors in neurofibromatosis type 1: genetic, functional, and clinical evidence of a novel association. *Cancer Res*. 2009;69:7393–7401.
68. Serra E, Rosenbaum T, Winner U. Schwann cells harbor the somatic NF1 mutation in neurofibromas: evidence of two different Schwann cell subpopulations. *Hum Mol Genet*. 2000;9:3055–3064.
69. Zhu Y, Ghosh P, Charnay P, Burns D, Parada L. Neurofibromas in NF1: Schwann cell origin and role of tumor environment. *Science*. 2002;296:920–922.
70. Riccardi VM. The genetic predisposition to and histogenesis of neurofibromas and neurofibrosarcoma in neurofibromatosis type 1. *Neurosurg Focus*. 2007;22(6):1-11.
71. Peltonen J, Jaakkola S, Lebowhl M ve ark. Cellular differentiation and expression of matrix genes in type 1 neurofibromatosis. *Lab Invest*. 1988;59:760–771.
72. Peltonen J, Penttinen R, Larjava H, Aho H. Collagens in neurofibromas and neurofibroma cell cultures. *Ann N Y Acad Sci*. 1986;486:260–270.
73. Wu J, Williams J, Rizvi T ve ark. Plexiform and dermal neurofibromas and pigmentation are caused by Nf1 loss in desert hedgehog-expressing cells. *Cancer Cell*. 2008;13:105–116.
74. Yang F, Ingram D, Chen S. Nf1-dependent tumors require a microenvironment containing Nf1^{-/-} and c-kit-dependent bone marrow. *Cell*. 2008;135:437–448.

75. Yang F, Ingram D, Chen S. Neurofibromin-deficient Schwann cells secrete a potent migratory stimulus for Nf1-/- mast cells. *J Clin Invest*. 2003;12:1851–1861.
76. Evans DGR, Komminoth P, Scheihauer B, Peltonen J. Neurofibromatosis type 1. DeLellis R, Liloyd R, Heitz P, Eng C ed. *WHO Classification of Tumours. Pathology & Genetics: Tumours of Endocrine Organ*, 1.basım. Lyon: IARC Press. 2004:243-248.
77. Messiaen L, Callens T, Mortier G ve ark. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat*. 2000;15:541–555.
78. Jouhilahti EM, Peltonen S, Callens T ve ark. The development of the cutaneous neurofibromas. *Am J Pathol*. 2011;178:500–505.
79. Le L, Shipman T, Burns D, Parada L. Cell of origin and microenvironment contribution for NF1-associated dermal neurofibromas. *Cell Stem Cell*. 2009;4:453–463.
80. Brohlin M, Mahay D, Novikov L ve ark. Characterisation of human mesenchymal stem cells following differentiation into Schwann cell-like cells. *Neurosci Res*. 2009;64:41–49.
81. Amoh Y, Li L, Campillo R ve ark. Implanted hair follicle stem cells form Schwann cells that support repair of severed peripheral nerves. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:17734–17738.
82. Friedman JM, Riccardi VM. Clinical epidemiological features. Friedman JM, Gutmann DH, MacCollin M, Riccardi VM, ed. *Neurofibromatosis: phenotype, natural history, and pathogenesis*. Baltimore: MD: Johns Hopkins University Press. 1999:29–86.
83. Boulanger JM, Larbrisseau A. Neurofibromatosis type 1 in a pediatric population: Ste-Justine's experience. *Can J Neurol Sci*. 2005;32:225–231.
84. Ferner RE, Huson SM, Thomas N ve ark. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet*. 2007;44:81–88.
85. Nunley KS, Gao F, Albers AC ve ark. Predictive value of café au lait macules at initial consultation in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *Arch Dermatol*. 2009; 145:883-887.
86. Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet*. 1997;70:138-143.
87. Gutmann DH, Collins FS. Neurofibromatosis 1. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, ed. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill. 2001:877-896.
88. Lott IT, Richardson EP Jr. Neuropathological findings and the biology of neurofibromatosis. *Adv Neurol*. 1981; 29:23-32.
89. Dugoff L, Sujansky E. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy. *Am J Med Genet*. 1996;66:7–10.
90. Korf BR. Plexiform neurofibromas. *Am J Med Genet*. 1999;89:31–37.

- 91.** Hummel T, Anyane-Yeboa A, Mo J ve ark. Response of NF1-related plexiform neurofibroma to High-Dose Carboplatin. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:488-490.
- 92.** Prada CE, Rangwala FA, Martin LJ ve ark. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr*. 2012;160:461-467.
- 93.** Packer RJ, Gutmann DH, Rubenstein A ve ark. Plexiform neurofibromas in NF1: toward biologic-based therapy. *Neurology*. 2002;58:1461–1470.
- 94.** Lewis RA, Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis: Incidence of iris hamartomata. *Ophthalmology*. 1981;88:348-354.
- 95.** Brunetti-Pierri N, Doty SB, Hicks J ve ark. Generalized metabolic bone disease in Neurofibromatosis type I. *Mol Genet Metab*. 2008; 94:105-111.
- 96.** Delucia TA, Yohay K, Widmann RF. Orthopaedic aspects of neurofibromatosis: update. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23:46-52. .
- 97.** Stevenson DA, Birch PH, Friedman JM ve ark. Descriptive analysis of tibial pseudoarthrosis in patients with neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet*. 1999;84:413– 419.
- 98.** Clementi M, Milani S, Mammi I, Boni S, Monciotti C, Tenconi R. Neurofibromatosis type 1 growth charts. *Am J Med Genet*. 1999;87:317–323.
- 99.** Szudek J, Birch P, Friedman JM. Growth charts for young children with neurofibromatosis 1 (NF1). *Am J Med Genet*. 2000;92:224-228.
- 100.** Szudek J, Birch P, Friedman JM. Growth in North American white children with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet* 2000;37:933–938.
- 101.** Virdis R, Street ME, Bandello MA ve ark. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16(2):289–292.
- 102.** Kuorilehto T, Po"yho"nen M, Bloigu R, Heikkinen J, Va"a"na"nen K, Peltonen J. Decreased bone mineral density and content in neurofibromatosis type 1: lowest local values are located in the load-carrying parts of the body. *Osteoporos Int*. 2005;16:928–936.
- 103.** Lammert M, Kappler M, Mautner VF ve ark. Decreased bone mineral density in patients with neurofibromatosis 1. *Osteoporos Int*. 2005;16:1161–1166. .
- 104.** 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;27:472–475.
- 105.** Yilmaz K, Ozmen M, Goksan SB, Eskiuyurt N. Bone mineral density in children with neurofibromatosis 1. *Acta Paediatr*. 2007;96:1220-1222.
- 106.** Duman O, Ozdem S, Turkkahraman D, Olgac ND, Gungor F, Haspolat S. Bone metabolism markers and bone mineral density in children with neurofibromatosis type-1. *Brain Dev*. 2008;30:584–588.

- 107.** Tucker T, Schnabel C, Hartmann M ve ark. Bone health and fracture rate in individuals with NF1. *J Med Genet.* 2009;46:259–265.
- 108.** Schindeler A, Little DG. Recent insights into bone development, homeostasis, and repair in type 1 neurofibromatosis (NF1). *Bone.* 2008;42:616–622.
- 109.** Alwan S, Tredwell SJ, Friedman JM. Is osseous dysplasia a primary feature of neurofibromatosis 1 (NF1)? *Clin Genet.* 2005;67:378–390.
- 110.** Funasaki H, Winter RB, Lonstein JB, Denis F. Pathophysiology of spinal deformities in neurofibromatosis. An analysis of seventy-one patients who had curves associated with dystrophic changes. *J Bone Joint Surg Am.* 1994;76:692–700.
- 111.** Restrepo C, Riascos R, Hatta A, Rojas R. Neurofibromatosis type 1: spinal manifestations of a systemic disease. *J Comput Assist Tomogr.* 2005;29:532–539.
- 112.** Howlett DC, Farrugia MM, Ferner RE, Rankin SC. Multiple lower limb nonossifying fibromas in siblings with neurofibromatosis. *Eur J Radiol.* 1998;26:280-283.
- 113.** Créange A, Zeller J, Rostaing-Rigattieri S ve ark. Neurological complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. *Brain.* 1999;122:473-481.
- 114.** North KN. Neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet.* 2000;97:119-127.
- 115.** North KN, Riccardi V, Samango-Sprouse C ve ark. Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis. 1: consensus statement from the NF1 Cognitive Disorders Task Force. *Neurology.* 1997;48:1121-1127.
- 116.** Mautner VF, Kluwe L, Thakker SD, Lemark RA. Treatment of ADHD in neurofibromatosis 1. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:164–170.
- 117.** Li W, Cui Y, Kushner SA ve ark. The HMG-CoA reductase inhibitor lovastatin reverses the learning and attention deficits in a mouse model of neurofibromatosis 1. *Curr Biol.* 2005;15:1961–1967.
- 118.** Kulkantrakorn K, Geller TJ. Seizures in neurofibromatosis 1. *Pediatr Neurol.* 1998;19:347-350.
- 119.** Vivarelli R, Grosso S, Calabrese F ve ark. Epilepsy in neurofibromatosis 1. *J Child Neurol.* 2003;18:338–342.
- 120.** Sperfeld AD, Hein C, Schröder JM ve ark. Occurrence and characterization of peripheral nerve involvement in neurofibromatosis type 2. *Brain.* 2002;125:996-1004.
- 121.** Drouet A, Wolkenstein P, Lefaucheur JP ve ark. Neurofibromatosis 1-associated neuropathies: a reappraisal. *Brain.* 2004;127:1993-2009.
- 122.** Payne JM, Moharir MD, Webster R, North KN. Brain structure and function in neurofibromatosis type 1: current concepts and future directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:304-309.

- 123.** DiPaolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB ve ark. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain. *Radiology*. 1995;195:721-724.
- 124.** Rosenbaum T, Engelbrecht V, Krölls W ve ark. MRI abnormalities in neurofibromatosis type 1 (NF1): a study of men and mice. *Brain Dev*. 1999;21:268-273.
- 125.** Van Es S, North KN, McHugh K, De Silva M. MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study. *Pediatr Radiol*. 1996;26:478-485.
- 126.** North KN, Joy P, Yuille D ve ark. Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: significance of MRI abnormalities. *Neurology*. 1994;44:878-883.
- 127.** Denckla MB, Hofman K, Mazzocco MM ve ark. Relationship between T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) and lower IQs in children with neurofibromatosis-1. *Am J Med Genet*. 1996;67:98-102.
- 128.** Steen RG, Taylor JS, Langston JW ve ark. Prospective evaluation of the brain in asymptomatic children with neurofibromatosis type 1: relationship of macrocephaly to T1 relaxation changes and structural brain abnormalities. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22:810-817.
- 129.** Moore BD 3rd, Slopis JM, Jackson EF ve ark. Brain volume in children with neurofibromatosis type 1: relation to neuropsychological status. *Neurology*. 2000;54:914-920. .
- 130.** Cutting LE, Koth CW, Burnette CP ve ark. Relationship of cognitive functioning, whole brain volumes, and T2-weighted hyperintensities in neurofibromatosis-1. *J Child Neurol*. 2000;15:157-160.
- 131.** Rea D, Brandsema JF, Armstrong D ve ark. Cerebral arteriopathy in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics* 2009; 124:e476. Cairns AG, North KN. Cerebrovascular dysplasia in neurofibromatosis type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1165-1170.
- 132.** Cairns AG, North KN. Cerebrovascular dysplasia in neurofibromatosis type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1165–1170.
- 133.** Somerville J, Bonham-Carter RE. The heart in lentiginosis. *Br Heart J*. 1972;34:58-66. .
- 134.** Elliot CM, Tajik AJ, Guiliani ER ve ark. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis associated with cutaneous neurofibromatosis: report of a case. *Am Heart J*. 1976;92:368-372.
- 135.** Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA ve ark. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: a report of the NF1 Cardiovascular Task Force. *Genet Med*. 2003;4:105–111.
- 136.** Lama G, Graziano L, Calabrese E ve ark. Blood pressure and cardiovascular involvement in children with neurofibromatosis type1. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:413–418.

- 137.** Tedesco MA, Di Salvo G, Ratti G ve ark. Arterial distensibility and ambulatory blood pressure monitoring in young patients with neurofibromatosis type 1. *Am J Hypertens.* 2001;14:559–566.
- 138.** Fossali E, Signorini E, Intermite RC ve ark. Renovascular disease and hypertension in children with neurofibromatosis. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:806–810.
- 139.** Han M, Criado E. Renal artery stenosis and aneurysms associated with neurofibromatosis. *J Vasc Surg.* 2005;41:539 –543.
- 140.** Tang SC, Lee MJ, Jeng JS, Yip PK. Novel mutation of neurofibromatosis type 1 in a patient with cerebral vasculopathy and fatal ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2006;243:53–55.
- 141.** Tatebe S, Asami F, Shinohara H, Okamoto T, Kuraoka S. Ruptured aneurysm of the subclavian artery in a patient with von Recklinghausen’s disease. *Circ J.* 2005;69:503–506.
- 142.** Kanter RJ, Graham M, Fairbrother D, Smith SV. Sudden cardiac death in young children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr.* 2006;149:718–720.
- 143.** Ullrich NJ, Robertson R, Kinnamon DD ve ark. Moyamoya following cranial irradiation for primary brain tumors in children. *Neurology.* 2007;68:932–938.
- 144.** Rosser TL, Vezina G, Packer RJ. Cerebrovascular abnormalities in a population of children with neurofibromatosis type 1. *Neurology.* 2005;64:553–555.
- 145.** Schievink WI, Riedinger M, Maya MM. Frequency of incidental intracranial aneurysms in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet A.* 2005;134:45–48.
- 146.** Hough DR, Chan A, Davidson H. Von Recklinghausen’s disease associated with gastrointestinal carcinoid tumours. *Cancer.* 1983;51:2206–2208.
- 147.** Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:90–96.
- 148.** Virdis R, Sigorini M, Laiolo A ve ark. Neurofibromatosis type 1 and precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(1):841–844.
- 149.** McLaughlin ME, Jacks T. Progesterone receptor expression in neurofibromas. *Cancer Res.* 2003;63:752–755.
- 150.** Lammert M, Mautner VF, Kluwe L. Do hormonal contraceptives stimulate growth of neurofibromas? A survey of 59 patients. *BMC Cancer.* 2005;5:16.
- 151.** Korf BR, Huson SM. The Phakamatoses. Rimoin D, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, ed. *Principles and practice of medical genetics*, 5.basım. Edinburgh: Churchill Livingstone. 2006:2817–2850.
- 152.** Bandipalliam P. Syndrome of early onset colon cancer, haematological malignancy and features of neurofibromatosis in HNPCC families with homozygous mismatch repair gene mutations. *Fam Cancer.* 2005;4:323–333.

- 153.** De Luca A, Bottiloo I, Sarkozy A ve ark. NF1 gene mutations represent the major molecular event underlying neurofibromatosis–Noonan syndrome. *Am J Med Genet.* 2005;77:1092–1101.
- 154.** Evans DGR, Moran A, King A, Saeed S, Gurusinghe N, Ramsden R. Incidence of vestibular schwannoma and neurofibromatosis 2 in the north west of England over a 10-year period: higher incidence than previously thought. *Otol Neurotol.* 2005;26:93–97.
- 155.** Trofatter J, MacCollin M, Rutter JL ve ark. A novel moesin–esrin–radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumours suppressor. *Cell.* 1993;72:791–800.
- 156.** Evans DGR, Huson SM, Donnai D ve ark. A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Q J Med.* 1992;84:603–618.
- 157.** MacCollin M, Chiocca EA, Evans DGR ve ark. Diagnostic criteria for schwannomatosis. *Neurology.* 2005;64:1838–1845.
- 158.** Ruggierei M, Huson SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology.* 2001;56:1433–1443.
- 159.** Brems H, Chmara M, Sahbatou M ve ark. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet.* 2007;39:1120–1126.
- 160.** Pasmant E, Sabbagh A, Hanna N ve ark. SPRED1 germline mutations caused a neurofibromatosis type 1 overlapping phenotype. *J Med Genet.* 2009;45:425–430.
- 161.** Spurlock G, Bennett E, Chuzhanova N ve ark. SPRED1 mutations (Legiussyndrome): another clinically useful genotype for dissecting the neurofibromatosis type 1 phenotype. *J Med Genet.* 2009;46:431–437.
- 162.** Cawthon RM, O’Connell P, Buchberg AM ve ark. Identification and characterization of transcripts from the neurofibromatosis 1 region: the sequence and genomic structure of EVI2 and mapping of other transcripts. *Genomics.* 1990;7:555-565.
- 163.** Korf BR. Malignancy in Neurofibromatosis Type 1. *The Oncologist.* 2000;5:477-485.
- 164.** Hope DG, Mulvihill J. Malignancy in neurofibromatosis. *Adv Neurol.* 1981;29:33-56.
- 165.** Matsui I, Tanimura M, Kobayashi N ve ark. Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. *Cancer.* 1993;72:2746-2754.
- 166.** Baptiste M, Nasca P, Metzger MS ve ark. Neurofibromatosis and other disorders among children with CNS tumors and their families. *Neurology.* 1989;39:487-492.
- 167.** D’Agostino AN, Soule EH, Miller RH. Sarcomas of the peripheral nerves and somatic soft tissues associated with multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen’s disease). *Cancer.* 1963;16:1015-1027.
- 168.** Ducatman B, Scheithauer BW, Piepgras DG ve ark. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathological study of 120 cases. *Cancer.* 1986;57:2006-2021.

- 169.** Hammond JA, Driedger AA. Detection of malignant change in neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease) by gallium-67 scanning. *Can Med Assoc J.* 1978;119:352-353.
- 170.** Ferner RE, Lucas JD, O'Doherty MJ ve ark. Evaluation of (18)fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18)FDG PET) in the detection of malignant peripheral nerve sheath tumours arising from within plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68:353-357.
- 171.** Colman SD, Williams CA, Wallace MR. Benign neurofibromas in type 1 neurofibromatosis (NF1) show somatic deletions of the NF1 gene. *Nat Genet.* 1995;11:90-92.
- 172.** DeClue JE, Heffelfinger S, Benvenuto G ve ark. Epidermal growth factor receptor expression in neurofibromatosis type 1-related tumors and NF1 animal models. *J Clin Invest.* 2000;105:1233-1241.
- 173.** Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *Cancer Res.* 2002;62:1573-1577.
- 174.** Lewis RA, Gerson LP, Axelson KA ve ark. von Recklinghausen neurofibromatosis. II. Incidence of optic gliomata. *Ophthalmology.* 1984;91:929-935.
- 175.** Listernick R, Charrow J, Greenwald M, Mets M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *J Pediatr.* 1994;125:63-66.
- 176.** Listernick R, Darling C, Greenwald M ve ark. Optic pathway tumors in children: the effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history. *J Pediatr.* 1995;127:718-722.
- 177.** Balcer LJ, Liu GT, Heller G ve ark. Visual loss in children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: relation to tumor location by magnetic resonance imaging. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:442-445.
- 178.** Listernick R, Ferner RE, Piersall L ve ark. Late-onset optic pathway tumors in children with neurofibromatosis 1. *Neurology.* 2004;63:1944-1946.
- 179.** Listernick R, Louis DN, Packer RJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force. *Ann Neurol.* 1997;41:143-149.
- 180.** Singhal S, Birch JM, Kerr B ve ark. Neurofibromatosis type 1 and sporadic optic gliomas. *Arch Dis Child.* 2002;87:65-70.
- 181.** Szudek J, Birch P, Riccardi VM ve ark. Associations of clinical features in neurofibromatosis 1 (NF1). *Genet Epidemiol.* 2000;19:429-439.
- 182.** Blazo MA, Lewis RA, Chintagumpala MM ve ark. Outcomes of systematic screening for optic pathway tumors in children with Neurofibromatosis Type 1. *Am J Med Genet A.* 2004;127:224-229.

- 183.** Listernick R, Charrow J, Greenwald MJ, Esterly NB. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr.* 1989;114:788–792.
- 184.** Thiagalingam S, Flaherty M, Billson F, North K. Neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: follow-up of 54 patients. *Ophthalmology.* 2004;111:568–577.
- 185.** King A, Listernick R, Charrow J ve ark. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1: the effect of presenting symptoms on outcome. *Am J Med Genet A.* 2003;122:95–99.
- 186.** Guillamo JS, Creange A, Kalifa C ve ark. Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1): a retrospective study of 104 patients. *Brain.* 2003;126:152–160.
- 187.** Czyzyk E, Jozwiak S, Roszkowski M, Schwartz RA. Optic pathway gliomas in children with and without neurofibromatosis 1. *J Child Neurol.* 2003;18:471–478.
- 188.** Habiby R, Silverman B, Listernick R, Charrow J. Precocious puberty in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr.* 1995;126:364–367.
- 189.** Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis-1: Controversies and Recommendations. *Ann Neurol.* 2007;61:189–198.
- 190.** Gottschalk S, Tavakolian R, Buske A ve ark. Spontaneous remission of chiasmatic/hypothalamic masses in neurofibromatosis type 1: report of two cases. *Neuroradiology* 1999;41:199 –201.
- 191.** Parsa CF, Hoyt CS, Lesser RL ve ark. Spontaneous regression of optic gliomas: thirteen cases documented by serial neuroimaging. *Arch Ophthalmol* 2001;119:516–529.
- 192.** Kornreich L, Blaser S, Schwarz M ve ark. Optic pathway glioma: correlation of imaging findings with the presence of neurofibromatosis. *Am J Neuroradiol.* 2001;22:1963–1969.
- 193.** Chateil JF, Soussotte C, Pedespan JM ve ark. MRI and clinical differences between optic pathway tumours in children with and without neurofibromatosis. *Br J Radiol.* 2001;74:24–31.
- 194.** Listernick R, Mancini AJ, Charrow J. Segmental neurofibromatosis in childhood. *Am J Med Genet A.* 2003;121:132–135.
- 195.** Massry GG, Morgan CF, Chung SM. Evidence of optic pathway gliomas after previously negative neuroimaging. *Ophthalmology.* 1997;104:930 –935.
- 196.** Listernick R, Charrow J, Greenwald M. Emergence of optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1 after normal neuroimaging results. *J Pediatr.* 1992;121:584–587.

- 197.** Sigorini M, Zuccoli G, Ferrozzi F ve ark. Magnetic resonance findings and ophthalmologic abnormalities are correlated in patients with neurofibromatosis type 1 (NF1). *Am J Med Genet.* 2000;93:269–272.
- 198.** Listernick R, Charrow J, Gutmann DH. Comments on neurofibromatosis 1 and optic pathway tumors. *Am J Med Genet.* 2001;102:105.
- 199.** Chen SI, Chandna A, Norcia AM ve ark. The repeatability of best corrected acuity in normal and amblyopic children 4 to 12 years of age. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:614–619.
- 200.** Getz LM, Dobson V, Luna B, Mash C. Interobserver reliability of the Teller Acuity Card procedure in pediatric patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37:180–187. .
- 201.** Stiebel-Kalish H, Lusky M, Yassur Y ve ark. Swedish interactive thresholding algorithm fast for following visual fields in prepubertal idiopathic intracranial hypertension. *Ophthalmology.* 2004;111:1673–1675.
- 202.** Liu GT, Malloy P, Needle M, Phillips P. Optic gliomas in neurofibromatosis type 1: role of visual evoked potentials. *Pediatr Neurol.* 1995;12:89–90. .
- 203.** Yasargyl M.G. Microneurosurgery of CNS tumors. Microneurosurgery, New York: Thieme Medical Publisher. 1996:224-231.
- 204.** Parazzini C, Triulzi F, Bianchini E. Spontaneous involution of optic pathway lesions in neurofibromatosis type I: Serial contrast MR evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16:1711-1718.
- 205.** Zuccoli G, Ferrozzi F, Sigorini M, Viridis R, Bassi P, Bellomi M. Early spontaneous regression of hypothalamic /chiasmatic mass in neurofibromatosis type 1; MR findings. *Eur. Radiol.* 2000;10:1076-1078.
- 206.** Sharif S, Ferner R, Birch JM ve ark. Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma: substantial risks after radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2006;24:2570-2575.
- 207.** Leonard JR, Perry A, Rubin JB, ve ark. The role of surgical biopsy in the diagnosis of glioma in individuals with neurofibromatosis-1. *Neurology.* 2006;67:1509–1512.
- 208.** Grill J, Couanet D, Cappelli C ve ark. Radiation-induced cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis and optic pathway glioma. *Ann Neurol.* 1999;45:393–396.
- 209.** Mahoney DH Jr, Cohen ME, Friedman HS ve ark. Carboplatin is effective therapy for young children with progressive optic pathway tumors: A Pediatric Oncology Group phase II study. *Neuro-Oncology.* 2000;2:213–220.
- 210.** Packer RJ, Ater J, Allen J ve ark. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 1997;86:747–754.

- 211.** Kuo DJ, Weiner HL, Wisoff J ve ark. Temozolomide is active in childhood, progressive, unresectable, low-grade gliomas. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25:372–378.
- 212.** Jahraus CD, Tarbell NJ. Optic pathway gliomas. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46:586–596.
- 213.** Ilgren EB, Kinnier-Wilson LM, Stiller CA. Gliomas in neurofibromatosis: a series of 89 cases with evidence for enhanced malignancy in associated cerebellar astrocytomas. *Pathol Annu.* 1985;20(1):331-358.
- 214.** Gutmann DH, Rasmussen SA, Wolkenstein P ve ark. Gliomas presenting after age 10 in individuals with neurofibromatosis type 1 (NF1). *Neurology.* 2002;59:759-761.
- 215.** Friedman JM, Birch P. An association between optic glioma and other tumours of the central nervous system in neurofibromatosis type 1. *Neuropediatrics.* 1997;28:131-132.
- 216.** Milstein JM, Geyer JR, Berger MS ve ark. Favorable prognosis for brain stem gliomas in neurofibromatosis. *J Neurooncol.* 1989;7:367-371.
- 217.** Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. *Br J Cancer.* 1994;70:969-972.
- 218.** Zvulunov A, Barak Y, Metzker A. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis, and juvenile chronic myelogenous leukemia. World statistical analysis. *Arch Dermatol.* 1995;131:904-908.
- 219.** Birnbaum RA, O'Marcaigh A, Wardak Z ve ark. Nf1 and Gmcsf interact in myeloid leukemogenesis. *Mol Cell.* 2000;5:189-195.
- 220.** Zhang YY, Vik TA, Ryder JW ve ark. Nf1 regulates hematopoietic progenitor cell growth and ras signaling in response to multiple cytokines. *J Exp Med.* 1998;187:1893-1902.
- 221.** Kalra R, Paderanga DC, Olson K ve ark. Genetic analysis is consistent with the hypothesis that NF1 limits myeloid cell growth through p21ras. *Blood.* 1994;84:3435-3439.
- 222.** Shannon KM, O'Connell P, Martin GA ve ark. Loss of the normal NF1 allele from the bone marrow of children with type 1 neurofibromatosis and malignant myeloid disorders. *N Engl J Med.* 1994;330:597-601.
- 223.** Ferrari A, Bisogno G, Macaluso A ve ark. Soft-tissue sarcomas in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Cancer.* 2007;109:1406-1412.
- 224.** Sung L, Anderson JR, Arndt C ve ark. Neurofibromatosis in children with Rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma study IV. *J Pediatr.* 2004;144:666-668.
- 225.** Southcott R, Lucraft HH. Association of soft tissue sarcomas other than neurofibrosarcoma with neurofibromatosis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002;14:431.

226. Patil S, Chamberlain RS. Neoplasms associated with germline and somatic NF1 gene mutations. *Oncologist*. 2012;17:101–116.
227. Basile U, Cavallaro G, Polistena A ve ark. Gastrointestinal and retroperitoneal manifestations of type 1 neurofibromatosis. *J Gastrointest Surg*. 2010;14:186–194.
228. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014;13:834–843.
229. Mussi C, Schildhaus HU, Gronchi A ve ark. Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1. *Clin Cancer Res*. 2008;14:4550–4555.
230. Bausch B, Borozdin W, Mautner VF ve ark. Germline NF1 mutational spectra and loss-of-heterozygosity analyses in patients with pheochromocytoma and neurofibromatosis type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2784–2792.
231. Petri BJ, van Eijck CH, de Herder WW ve ark. Pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. *Br J Surg*. 2009;96:1381–1392.
232. Easton DF, Ponder MA, Huson SM, Ponder BA. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): Evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet*. 2008;53:305–313.
233. Stewart W, Traynor JP, Cooke A ve ark. Gastric carcinoid: Germline and somatic mutation of the neurofibromatosis type 1 gene. *Fam Cancer*. 2007;6:147–152.
234. Sharif S, Moran A, Huson SM ve ark. 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;44:481–484.
235. Madanikia SA, Bergner A, Ye X, Blakeley JO. Increased risk of breast cancer in women with NF1. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:3056–3060. .
236. Wang X, Levin AM, Smolinski SE ve ark. Breast cancer and other neoplasms in women with neurofibromatosis type 1: a retrospective review of cases in the Detroit metropolitan area. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:3061–3064.
237. Lazaro C, Gaona A, Lynch M, Kruyer H, Ravella A, Estivill X. Molecular characterization of the breakpoints of a 12-kb deletion in the NF1 gene in a family showing germ-line mosaicism. *Am J Hum Genet*. 1995;57:1044–1049.
238. Vanneste E, Melotte C, Debrock S ve ark. Preimplantation genetic diagnosis using fluorescent in situ hybridization for cancer predisposition syndromes caused by microdeletions. *Hum Reprod*. 2009;24:1522–1528.
239. Spits C, De Rycke M, Van Ranst N ve ark. Preimplantation genetic diagnosis for neurofibromatosis type 1. *Mol Hum Reprod*. 2005;11:381–387.

- 240.** Altarescu G, Brooks B, Kaplan Y ve ark. Single-sperm analysis for haplotype construction of de-novo paternal mutations: application to PGD for neurofibromatosis type 1. *Hum Reprod.* 2006;21:2047–2051.
- 241.** Ars E, Kruyer H, Gaona A, Serra E, Lazaro C, Estivill X. Prenatal diagnosis of sporadic neurofibromatosis type 1 (NF1) by RNA and DNA analysis of a splicing mutation. *Prenat Diagn.* 1999;19:739–742.
- 242.** Verlinsky Y, Rechitsky S, Verlinsky O ve ark. Preimplantation diagnosis for neurofibromatosis. *Reprod Biomed Online.* 2002;4:218–22.
- 243.** McEwing RL, Joelle R, Mohlo M, Bernard JP, Hillion Y, Ville Y. Prenatal diagnosis of neurofibromatosis type 1: sonographic and MRI findings. *Prenat Diagn.* 2006;26:1110–1114.
- 244.** Yohay KH. The genetic and molecular pathogenesis of NF1 and NF2. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13:21–26. .
- 245.** Wimmer K, Yao S, Claes K ve ark. Spectrum of single- and multiexon NF1 copy number changes in a cohort of 1,100 unselected NF1 patients. *Genes Chromosomes Cancer.* 2006;45:265–276.
- 246.** Pros E, Go´mez C, Mart´ın T, Fa´bregas P, Serra E, La´zaro C. Nature and mRNA effect of 282 different NF1 point mutations: focus on splicing alterations. *Hum Mutat.* 2008;29:173–193.
- 247.** Riva P, Corrado L, Natacci F ve ark. NF1 microdeletion syndrome: refined FISH characterization of sporadic and familial deletions with locus-specific probes. *Am J Hum Genet.* 2000;66:100–109.
- 248.** Kluwe L, Siebert R, Gesk S ve ark. Screening 500 unselected neurofibromatosis 1 patients for deletions of the NF1 gene. *Hum Mutat.* 2004;23:111–116.
- 249.** Güneş D, Çeçen E, zgven A A, Gümüş İ, Toka A, Eroğlu M E, Aksoy, S, Yazar M E. Nörofibromatozis tip 1 tanılı çocukların klinik karakteristik zellikleri. *AD Tıp Fakültesi Dergisi.* 2008;9(3):27-32.
- 250.** Stevenson DA, Carey JC, Viskochil DH ve ark. Analysis of radiographic characteristics of anterolateral bowing of the leg before fracture in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Orthop.* 2009;29:385–392.
- 251.** Crawford AH, Schorry EK. Neurofibromatosis update. *J Pediatr Orthop.* 2006;26:413–423.
- 252.** Feldman DS, Jordan C, Fonseca L. Orthopaedic manifestations of neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Orthop Surg.* 2010;18:346–357.
- 253.** Szudek J, Friedman JM. Unidentified bright objects associated with features of neurofibromatosis 1. *Pediatr Neurol.* 2002;27(2):123-127.

254. Lopes Ferraz Filho JR, Munis MP, Soares Souza A, Sanches RA, Goloni-Bertollo EM, Pavarino-Bertelli EC. Unidentified bright objects on brain MRI in children as a diagnostic criterion for neurofibromatosis type 1. *Pediatr Radiol*. 2008;38(3):305-310.
255. Tadini G, Milani D, Menni F, Pezzani L, Sabatini C, Esposito S. Is it time to change the neurofibromatosis 1 diagnostic criteria? *Eur J Intern Med*. 2014;25:506-510.
256. Curless RG, Siatkowski M, Glaser JS, Shatz NJ. MRI diagnosis of NF1 in children without café-au-lait skin lesions. *Pediatr Neurol*. 1998;18(3):269-271.
257. DeBella K, Poskitt K, Szudek J, Friedman JM. Use of "unidentified bright objects" on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Neurology*. 2000;54(8):1646-1651.
258. Curless RG. Use of "unidentified bright objects" on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Neurology*. 2000;55(7):1067-1068.
259. Soucy E A, Gao F, Gutmann D H, Dunn C M. Developmental delays in children with neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol*. 2012;27:641-644.
260. Ostendorf AP, Gutmann DH, Weisenberg JL. Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. *Epilepsia*. 2013;54:1810-1814.
261. Bektaş Ö, Teber S, Deda G. Nörofi bromatozis Tip 1 ve epilepsili hastaların klinik karakteristikleri. *Turkish J Pediatr Dis*. 2014;3:137-140.
262. Margariti PN, Blekas K, Katzioti FG, Zikou AK, Tzoufi M, Argyropoulou MI. Magnetization transfer ratio and volumetric analysis of the brain in macrocephalic patients with neurofibromatosis type 1. *Eur Radiol*. 2007;17:433-438.
263. Cnossen MH, Moons KGM, Garssen MPJ ve ark. Minor disease features in neurofibromatosis type 1 (NF1) and their possible value in diagnosis of NF1 in children #6 years and clinically suspected of having NF1. *J Med Genet*. 1998;35:624-627.
264. Lin AE, Birch PH, Korf BR ark. Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet*. 2000;95(2):108-117.
265. Virdis R, Balestrazzi P, Zampalli MC, Donadio A, Street M, Lorenzetti E. Hypertension in children with neurofibromatosis. *J Hum Hypertens*. 1994;8:395-397.
266. Strauss S, Bistrizter T, Azizi E, Peer A, Morag B. Renal artery stenosis secondary to neurofibromatosis in children: detection by Doppler ultrasound. *Pediatr Nephrol*. 1993;7:32-34.
267. Kurien A, Jhon PR, Milford DV. Hypertension secondary to progressive vascular neurofibromatosis. *Arch Dis Child*. 1997;76:454-455.
268. Consoli C, Moss C, Green S, Balderson D, Cooper DN, Upadhyaya M. Gonosomal mosaicism for a nonsense mutation (R1947X) in the NF1 gene in segmental neurofibromatosis type 1. *J Invest Dermatol*. 2005;125:463-466.
269. McGaughan JM, Harris DI, Donnai D ve ark. A clinical study of type 1 neurofibromatosis in north west England. *J Med Genet*. 1999;36:197-203.

- 270.** Ozcan B, Ozguven AA, Ersoy B. Neurofibromatosis type 1 and diabetes mellitus: an unusual association. *Case Reports in Endocrinology*. 2013;Article ID 689107:3.
- 271.** Zaka-ur-Rab Z, Chopra K. Diabetes mellitus in neurofibromatosis 1: an unusual presentation. *Indian Pediatrics*. 2005;45(2):185-186.
- 272.** Kamoun M, Charfi N, Rekik N ve ark. Neurofibromatosis and type 1 diabetes mellitus: an unusual association: letters: original observations. *Diabetic Medicine*. 2009;26:1180–1181.
- 273.** Abbas A, Lichtman AH. Disease caused by immune responses: hypersensitivity and autoimmunity. Abbas A, Lichtman AH ed. *Cellular and Molecular Immunology*, 5.basım. Philadelphia: Saunders. 2005:411–431.
- 274.** Hegedus B, Yeh TH, Lee da Y, Emnett RJ, Li J, Gutmann DH. Neurofibromin regulates somatic growth through the hypothalamic-pituitary axis. *Hum Mol Genet*. 2008;17:2956–2966.
- 275.** Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:939–955.
- 276.** Carmi D, Shohat M, Metzker A, Dickerman Z: Growth, Puberty, and endocrine functions in patients with sporadic or familial neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *Pediatrics*. 1999;103:1257–1262.
- 277.** Bizzarri C, Bottaro G. Endocrine implications of neurofibromatosis 1 in childhood. *Horm Res Paediatr*. 2015;83:232–241.
- 278.** Anderson J, Pritchard-Jones K. The molecular basis of children's cancer. Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R ed. *Paediatric Oncology*, 3.basım. London: Arnold Publishers. 2004:25-51. .
- 279.** Varan A, Batu A, Cila A, ve ark. Optic glioma in children: a retrospective analysis of 101 cases. *Am J Clin Oncol*. 2013;36(3):287-292.
- 280.** Segal L, Darvish-Zargar M, Dilenge ME, Ortenberg J, Polomeno RC. Optic pathway gliomas in patients with neurofibromatosis type 1: follow-up of 44 patients. *J AAPOS*. 2010;14:155-158. .
- 281.** Avery RA, Fisher MJ, Liu GT. Optic pathway gliomas. *J Neuroophthalmol*. 2011; 31:269–278.
- 282.** İncecik F, Altunbaşak Ş, Hergüner M Ö, Bayram İ, Küpeli S, Demirbilek H. Oncologic manifestations in children with neurofibromatosis type 1 in Turkey. *The Turkish J Pediatrics*. 2013;55:266-270.
- 283.** Wisoff JH, Sanford RA, Heier LA ve ark. Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: a prospective multi-institutional study from the Children's Oncology Group. *Neurosurgery*. 2011;68(6):1548-1554. .

- 284.** Pollack IF, Claassen D, al-Shboul Q ve ark. Low-grade gliomas of the cerebral hemispheres in children: an analysis of 71 cases. *J Neurosurg.* 1995;82(4):536–547.
- 285.** Gajjar A, Sanford RA, Heideman R ve ark. Low-grade astrocytoma: A decade of experience at St. Jude Children’s Research Hospital. *J Clin Oncol.* 1997;15:2792–2799.
- 286.** Merchant TE, Kun LE, Wu S ve ark. Phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3598–3604.
- 287.** Gnekow AK, Falkenstein F, von Hornstein S ve ark. Long-term follow-up of the multicenter, multidisciplinary treatment study HIT-LGG-1996 for low-grade glioma in children and adolescents of the German Speaking Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Neuro-Oncology.* 2012;14(10):1265-1284.
- 288.** Laithier V, Grill J, Le Deley MC ve ark. Progression-free survival in children with optic pathway tumors: dependence on age and the quality of the response to chemotherapy—results of the first French prospective study for the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol.* 2003;21(24):4572-4578.
- 289.** Ater JL, Zhou T, Holmes E ve ark. Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2641–2647.
- 290.** Khaw SL, Coleman LT, Downie PA, Heath JA, Ashley DM. Temozolomide in pediatric low-grade glioma. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49(6):808–811.
- 291.** Distelmaier F, Fahsold R, Reifenberger G ve ark. Fatal glioblastoma multiforme in a patient with neurofibromatosis type I: the dilemma of systematic medical follow-up. *Childs Nerv Syst.* 2007;23:343-347.
- 292.** Graf N. Glioblastoma in children with NF1: the need for basic research. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54:870-871.