

Nörofibromatozis tip 1 hastalarında klinik ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme özellikleri

Clinical and cranial magnetic resonance aspects in patients with neurofibromatosis type 1

Sema Saltık¹, Beril Dönmezer², Elif Yüksel¹, Suar Çakı¹, Müferet Ergüven¹,

Bu çalışma nörofibromatozis tip 1(NF-1) hastalarında klinik ve kraniyal MRG bulgularını özellikle nörolojik yönden değerlendirmek, MRG lezyonlarının davranış/bilişsel işlev bozuklukları ile ilişkisini araştırmak amacıyla planladı. Çalışmaya NF-1 tanısıyla izlenen ve kraniyal T2 ağırlıklı MRG'sinde NF-1'e özgü hiperintens lezyonlar (NHL) ve optik gliyom dışında başka bulgusu olmayan 3-19 yaş (ort. 9.7±4.6) arasında toplam 31 hasta alındı. Altı yaş altında Denver II, 6 yaş üstünde porteus ve/veya WISC-R testleri uygulandı. Toplam 46 kraniyal MRG'deki NHL'lerin yerleşimleri, yaygınlıkları incelendi ve bunların davranış/bilişsel işlev bozukluklarıyla ilişkisi araştırıldı. Dört hastada selim seyirli nöbet öyküsü, altı hastada yineleyen baş ağrısı, altı yaşın üstündeki 22 hastanın %50'sinde davranış/ bilişsel işlev bozukluğu tespit edildi. Toplam 46 MRG değerlendirildiğinde optik gliyom % 16 oranında gözlemlendi. NHL'ler ise sıklıkla bazal gangliya, beyin sapı, beyincikte gözlenmekteydi. NHL'lerin yerleşimlerinin, yerleşim sayısının ve yaygınlığının davranış/ bilişsel işlev bozuklukları ile ilişkisi bulunmadı. Sonuç olarak, NF-1 hastalarında, davranış/ bilişsel işlev bozukluğu sıklıkla görülebileceğinden, nöropsikolojik değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. Bu bozuklukların T2 ağırlıklı MRG'lerde gözlenen NHL'ler dışında başka değişkenlerden de etkilendiği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: kognitif fonksiyon bozuklukları, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme, nörofibromatozis tip 1

In this study, we aimed to evaluate clinical the findings and cranial MRI findings especially in neurological aspect and to search for the relationship between the lesions on MRI and behavior/cognitive disorders in Neurofibromatosis type 1 (NF-1) patients. Thirty-one patients with NF-1 between the ages of 3-19 years (mean 9.7±4.6) who had no other cranial MRI findings except optic gliyoma and NF-1 hyper intense lesions (NHL) on T2 weighted images were included in the study. Denver II test was performed to all patients under 6 years old and WISC-R and/or Porteus test to the patients over 6 years. The locations and extensions of the NHLs in total 46 MRI were noted and the relationship between these findings and behavior/cognitive disorders were analyzed. Benign seizure history in four, recurrent headache attacks in six patients and behavior/cognitive disorder in % 50 of 22 patients over 6 years old were determined. In evaluated total 46 MRIs, optic gliyoma was in a ratio of % 16. NHLs were sited most frequently in basal ganglia, brain stem and cerebellum. No relation was found between behavior/cognitive disorders and the location, number of locations and extension of NHLs. In conclusion, neuropsychological evaluation should be performed since behavior/cognitive disorders might be seen commonly in NF-1 patients. These disorders could be influenced by other parameters apart from NHLs on T2 weighted MRIs.

Key words: cognitive function disorders, cranial magnetic resonance imaging, nörofibromatozis type1

¹ Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul

² Sonomed Tıbbi Görüntüleme Merkezi, İstanbul

Yazışma adresi: Sema Saltık, Acıbadem cad. no:146 Park sitesi H Blok D:9 Üsküdar/34660, İstanbul

Tel: (0216) 325 82 75

e-mail:semasaltik@ixir.com

Alındığı tarih: 05. 05. 2005, kabul tarihi: 25. 05. 2005

Giriş

Nörofibromatozis tip 1 (NF-1), otozomal baskın geçişli nörojenetik bir hastalık olup, yaklaşık 3.000'de bir görülmektedir (1, 2). NF-1 geni 17. kromozomda (17q11.2) yer alır ve en az 59 ekzon'da 11-13 kb mRNA'ları kodlayarak nörofibromin denilen proteini meydana getirir (3). Nörofibrominin tümör baskılayıcı gibi davranma potansiyeli olduğu bildirilmektedir (4). Dolayısıyla, tanımlanan gende oluşan mutasyon NF-1'de çeşitli tümöral oluşumlara neden olur (5). Klinik tablo optik gliyom, nörofibrom gibi tümör oluşumlarının yanı sıra pigmente lezyonların gelişmesi (sütlü-kahverengi lekeler, aksiler çillenme, Lisch nodülleri...) ve tipik iskelet lezyonları ile belirgindir. Hastalığın tanısı klinik bulgulara dayanır. Aşağıda sıralanan 7 ölçütten en az 2'sinin bulunması tanı için yeterlidir. 1. Puberteden önce 5 mm'den, sonra 15 mm'den büyük 6 veya daha fazla sütlü-kahve leke 2. İki veya daha fazla nörofibrom veya bir pleksiform nörofibrom 3. Aksiler veya inguinal çillenme 4. Optik gliyom 5. İki veya daha fazla iris hamartomu 6. Tipik kemik lezyonları 7. Birinci derece yakınında NF-1 bulunması (1).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) NF-1'li hastalarda oluşan lezyonların tanısında, yüksek duyarlılık ve özgürlük olumsuz radyasyon etkisinin olmaması nedeniyle tercih edilen bir yöntemdir (6). Erken dönemlerden itibaren NF-1 hastalarının T2 ağırlıklı MRG'lerinde artmış fokal sinyal yoğunlukları gösterilmektedir (7,8). Bu sınırları belirgin hiperintens lezyonlar literatürde "NF-1 bright objects (NBO)": NF-1 parlak objeler, "unidentified bright objects (UBO)": bilinmeyen parlak objeler olarak isimlendirilmektedir (2, 6, 8- 10). Hamartom olduğu kabul edilen bu lezyonların çoğu puberte dönemine kadar kaybolur (3). Tanımlanan hiperintens lezyonların yerleşimleri, özellikleri, klinik bulgularla ilişkisi ve yaşla değişimleri pek çok araştırmacı tarafından araştırılarak, çeşitli çalışmalara konu olmuştur (5, 6, 8, 11-15).

NF-1 hastalarında % 40-60 oranında öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği ve hiperaktivite, bilişsel bozukluk varlığı bildirilmektedir (2, 16-18). Bu bozuklukların MRG'deki NF-1'e özgü hiperintens lezyonların varlığı ile ilişkili olduğu iddia edilmektedir (9, 15, 19). Ancak lezyonların yerleşiminin ve yaygınlığının nörobilişsel işlevlerle ilişkisi konusunda az sayıda çalışma bulunmakla birlikte bu konuda tam bir görüş birliğine varılamamıştır (17, 20).

Bu çalışma, NF-1 hastalarının klinik (nörolojik) ve kraniyal

MRG bulgularını incelemek, MRG lezyonlarının yaş ve davranış/bilişsel işlevlerle ilişkisini araştırmak amacıyla planlandı.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde klinik ölçütlerle NF-1 tanısı alan ve en az bir kraniyal MRG'si bulunan toplam 41 hasta içinden MRG'de lezyonu bulunan 34 (% 82,9) hasta seçildi (1). Bu hastaların MRG'leri yeniden değerlendirildi ve sadece NF'e özgü tanımlanan T2'de hiperintens lezyonları ve / veya optik gliyomu olan 31 hasta çalışmaya alındı (6). İlave MRG bulguları olan 3 hasta (biri PVL, biri iskemik odak, bir diğeri moya-moya) çalışma dışı bırakıldı. T2 ağırlıklı MRG'de sınırları belirgin, fokal sinyal artışı şeklinde tanımlanan bu lezyonlar yazı içinde "NF-1 hiperintens lezyon (NHL)" olarak isimlendirildi.

Çalışmaya alınan 31 hastanın tümünde anne-baba akrabalığı, ailede NF-1 öyküsü (anne, baba ve kardeşlerin muayenesi), hastaların psikososyal, motor gelişimleri sorgulandı, fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Altı yaşından küçük hastaların gelişimleri Denver II testi ile, 6 yaşından büyük hastaların IQ seviyesi ise porteus ve/veya WISC-R testleri ile değerlendirildi (21,22). IQ'nun 70 altında olması geri zekalılık olarak tanımlandı. Hastaların davranış özellikleri, öğrenim durumu, okul başarıları, öğretmen görüşleri hakkında muayene sırasında ailelerden bilgi alındı. Şüpheli olgular çocuk psikiyatrisi bölümünce değerlendirildi.

Otuz bir hastaya ait toplam 46 kraniyal MRG tanısı koyan radyolog dışında ayrı bir radyolog tarafından lezyonun tipi, lokalizasyonu (ak madde, globus pallidus, talamus, putamen, internal kapsül, korpus kallozum, serebellar ak madde, dentat nükleus, serebellar pedikül, hipokampus), kontrast tutulumu ve yayılımı açısından yeniden değerlendirildi. NHL'ler buldukları yerdeki yaygınlıklarına göre Tablo I'de verildiği gibi puanlandırılarak, her bir MRG için tutulumun yaygınlığı açısından toplam puanlar oluşturuldu. NF-1'e özgü lezyonların yaşla değişimlerini araştırmak amacıyla, MRG sırasındaki hasta yaşlarının o MRG için değerlendirilen NHL yaygınlığı ile ilişkisi incelendi. Bu amaçla toplam 46 MRG, MRG sırasındaki hasta yaşlarının 4 yaş ve altı, 4-10 yaş arasında ve 10 yaş üstü olmasına göre 3 gruba ayrıldı. Bu gruplar, o MRG'ler için hesaplanan toplam puanlarına göre istatistiksel olarak karşılaştırıldı. MRG ile ilgili diğer sonuçlar verilirken, hastanın birden fazla MRG'si varsa, o hasta için tutulumun en yaygın olduğu bir başka deyişle en

yüksek puanı olan MRG seçildi. NF-1 hastalarında davranış ve bilişsel işlev bozukluklarının MRG’de gözlenen lezyonlarının yaygınlığı ve yerleşimi ile ilişkisi araştırıldı. Altı yaşından küçük hastalarda, okul başarısı, öğrenme güçlüğü gibi değişkenleri değerlendirmek mümkün olmadığından ve uyguladığımız testlerle bu yaş grubunda IQ sayısal olarak değerlendirilemediğinden, araştırmaya 6 yaş üstündeki hastalar alındı. Bu amaçla 6 yaşından büyük 22 hasta davranış ve bilişsel işlev bozukluğu varlığına göre 2 gruba ayrıldı (grup 1: bilişsel ve/veya davranış bozukluğu olan hastalar, grup 2: bilişsel ve/veya davranış bozukluğu tespit edilemeyen hastalar). Gruplar istatistiksel olarak NHL yaygınlığı (MRG toplam puanları), tuttuğu yerleşimler ve yerleşim sayısı açısından karşılaştırıldı.

Tablo I: NHL’lerin yerleşimdeki yaygınlıklarına göre puanlandırılması

NHL yerleşimleri	Puanlandırma
* İnternal kapsül, dentat nükleus, serebellar pedinkül, hipokampus, putamen	Tutulum yok: 0 Tutulum var: 1
** Korpus kallozum, *ak madde	Tutulum yok: 0 Milimetrik lezyon: 1 Milimetrikten daha büyük lezyon: 2
Globus pallidus, talamus, beyin sapı, serebellar ak madde	Tutulum yok: 0 Uni veya bilateral milimetrik lezyon: 1 Uni veya bilateral orta derece tutulum gösteren lezyon: 2 Bilateral çok yaygın tutulum gösteren lezyon: 3

*Bu lokalizasyondaki tüm tutulumlar milimetrik odak şeklindedir.

** Bu lokalizasyonların hiç birinde daha yaygın tutulum gözlenmedi.

İstatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi; ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi; nitel verilerin karşılaştırmalarında Fisher gerçeklik testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

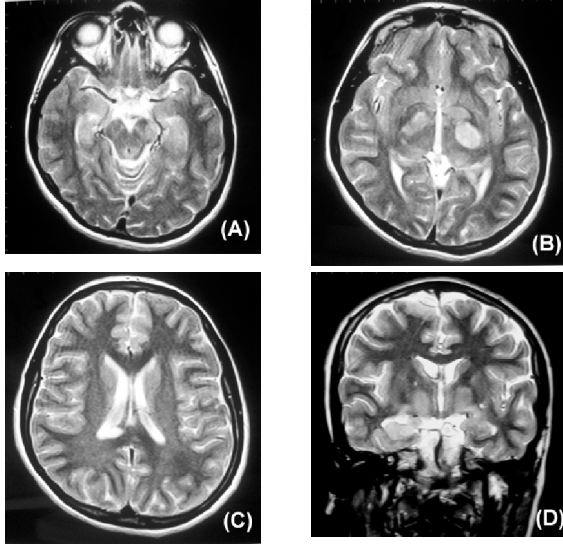
Çalışmaya alınan 31 hastanın (erkek/kız: 9/22) son muayene sırasındaki yaşları 3 ve 19 yaş (ortalama: $9,7 \pm 4,6$ yaş) arasında değişmekteydi. Hastaların altısında (%19,3) anne ve babaları arasında akrabalık vardı. On dokuz (%61,2) olgunun ailesinde (13’ü baba ve babanın ailesi, 6’sı anne

ve annenin ailesi olmak üzere) NF-1 tespit edildi. Hastaların ağırlık ve boy persantilleri değerlendirildi (Tablo II). Hastaların tümünde sütlü kahve lekeler (“cafe-au-lait”) mevcut iken 18’inde (%58) aksiler çillenme tespit edildi. Aksiler çillenme tespit edilen hastaların yaş ortalaması $12,1 \pm 3,6$ yaştı. Nörofibrom ve/veya pleksiform nörofibrom 10 yaşın altındaki 16 hastanın ikisinde (%12,5), 10 yaşın üstündeki 15 hastanın 10’unda (%66,6) gözlemlendi. Skolyoz, kifoskolyoz, pektus karinatus, sfenoid kemik hiperplazisi, klavikula displazisi, psödoartroz gibi iskelet sistemi lezyonları 14 (%45,1) olguda bulunurken, 11 olguda (%35,4) gözde Lisch nodülleri tespit edildi. Lisch nodül oranı sadece 6 yaşın altındaki 9 hasta değerlendirildiğinde %11,1 olarak daha düşük bulundu. Nöbet öyküsü alınan 4 olgunun birinde tek nöbet, diğerinde febril nöbet varken, geri kalan iki olgu epilepsi olarak değerlendirildi. Bu olguların nöbetleri selim seyirli idi. İki anti epileptik ilaç kullanmadığı halde 2 ve 3 yıldır nöbetsiz iken, diğer iki olguda tek anti epileptik ilaç tedavisi ile seyrek olan nöbetler kontrol altına alınmıştı. Altı olguda (%19,3) yineleyen baş ağrısı şikayetinin mevcut olduğu gözlemlendi. Hatta bu olgulardan birinde kliniğimize ilk başvuru şikayeti baş ağrısıydı ve bu nedenle yapılan inceleme sırasında NF-1 tanısı konmuştu.

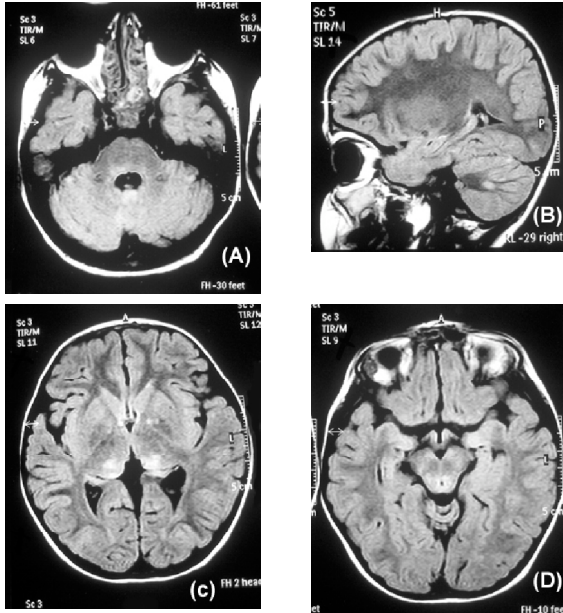
Tablo II: NF-1 hastalarının boy ve kilolarının persantillere göre dağılımı

Persantiller	Boy için hasta dağılımı N (%)	Ağırlık için hasta dağılımı N (%)
< %3	5 (16,1)	1 (3,2)
% 3 - 97	25 (80,6)	28 (90,3)
> % 97	1 (3,2)	2 (6,4)

Altı yaşın altındaki 9 olguya Denver II testi uygulandığında, psikososyal, motor ve dil gelişimleri birer olguda sınırdan veya hafif geri bulundu. Bir olguda kekemelik, bir olguda ise hiperaktivite ve dikkat dağınıklığı tespit edildi. Daha ayrıntılı incelemenin yapılabildiği 6 yaşın üzerinde ki 22 olgunun 11’inde davranış ve/veya bilişsel işlev bozukluğu tespit edildi (%50). Dört olguda IQ: 70 altında, 2 olguda ise 70-80 arasında bulundu. Tespit edilen diğer bozukluklar ise, öğrenme güçlüğü, hiperaktivite ve dikkat dağınıklığı bozukluğu idi.



Resim 1: On yedi yaşındaki NF-1 hastasının MRG'sinde, T2 ağırlıklı aksiyal kesitlerde mezensefalonda her iki krus serebri ve periaquaduktal gri maddede (A); iki taraflı internal kapsül posterior bacakları, globus pallidus ve talamus posteriorunda (B); korpus kallozum spleniyumunda (C); T2 ağırlıklı koronal kesitte sağ hipokampusta (D) NHL'ler görülmektedir.



Resim 2: Yedi yaşındaki NF-1 hastasının "flair" MRG'sinde, aksiyal kesitte pons posterioru her iki serebellar pedinkül ve serebellar derin ak maddede (A); sağıtal kesitte sol serebellar hemisfer derin ak maddede (B); aksiyal kesitlerde her iki talamus posteriorunda (C); periaquaduktal gri maddede (D) hiperintens odaklar görülmektedir.

Olguların MRG sırasındaki yaşları 1,5-18 yaş (ortalama $9,3 \pm 4,4$ yaş) arasında değişmekteydi. Hastaların 5'inde (%16,1) optik gliyom tespit edildi ve optik gliyomların tümü kontrast tutmaktaydı. Kranial MRG'deki NHL'lerin büyük çoğunluğunun (%74,1) bilateral simetrik olduğu ve Tablo III'de verildiği gibi en sık (%80,6) globus pallidusta yerleştiği gözlemlendi. Hastaların sadece 23'üne MRG sırasında kontrast madde verilmişti ve bu hastalara ait NHL'lerin hiç birinde kontrast tutulumu tespit edilmedi. NHL'lerin yaygınlığının yaşla ilişkisi araştırıldığında, lezyonların en yaygın 4-10 yaşlar arasında olduğu gözlemlenmekle birlikte, bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo IV).

Altı yaşın üstündeki NF-1 hastalarında davranış/bilişsel işlev bozukluğunun kranial MRG'deki NHL'lerin yaygınlığı ve yerleşimi ile ilişkisini araştırıldı. Davranış ve/veya bilişsel işlev bozukluğu olan NF-1 hastalarında (grup 1) toplam MRG puanı $6,73 \pm 3,95$, yerleşim yeri sayısı $4,64 \pm 2,16$ iken, davranış ve/veya bilişsel işlev bozukluğu olmayan NF-1 hastalarında (grup 2) toplam MRG puanı $6,91 \pm 3,33$, lokalizasyon yeri sayısı $4,91 \pm 1,76$ bulundu. Bu sonuçlar arasında istatistiksel bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0,05$). Grupların kranial MRG'deki NHL yerleşimleri incelendiğinde, yine gruplar arasında herhangi bir farklılık gözlemlenmedi (Tablo V).

Tablo III: NF-1 hasta MRG'lerinde gözlenen NHL'lerin yerleşimi

Yerleşim	Hasta sayısı (n: 31) N (%)
Globus pallidus	25 (80,6)
Serebellar ak madde	24 (77,4)
Beyin sapı	24 (77,4)
Talamus	16 (51,6)
İnternal Kapsül	12 (38,7)
Dentat nükleus	10 (32,2)
Ak madde	5 (16,1)
Hipokampus	4 (12,9)
Korpus Kallozum	3 (9,6)
Putamen	3 (9,6)
Serebellar pedinkül	3 (9,6)

Tablo IV: NF-1 hastalarının tüm MRG'lerinde (n: 46) NHL yaygınlığının MRG sırasındaki yaşla ilişkisi

MRG sırasında hasta yaşları	MRG toplam puanı	*p
4 yaş ve altı (n: 9)	$5,89 \pm 3,95$	
4-10 yaş arası (n: 14)	$8,21 \pm 4,54$	0,250
10 yaş üstü (n: 23)	$6,39 \pm 3,19$	

*Kruskal Wallis testi

Tablo V: NHL yerleşiminin NF-1 hastalarında gruplara göre dağılımı

NHL'nin yer aldığı yerleşim	Grup 1 (n:11) N (%)	Grup 2 (n:11) N (%)	* p
Globus pallidus	10 (90,9)	9 (81,8)	> 0,05
Serebellar ak madde	8 (72,7)	8 (72,7)	> 0,05
Beyin sapı	10 (90,9)	9 (81,8)	> 0,05
Talamus	6 (54,5)	7 (63,6)	> 0,05
İnternal Kapsül	3 (27,3)	7 (63,6)	> 0,05
Dentat nükleus	2 (18,2)	5 (45,5)	> 0,05
Ak madde	2 (18,2)	2 (18,2)	> 0,05
Hipokampus	1 (9,1)	2 (18,2)	> 0,05
Korpus Kallozum	2 (18,2)	1 (9,1)	> 0,05
Putamen	1 (9,1)	1 (9,1)	> 0,05
Serebellar pedinkül	6 (54,5)	3 (27,3)	> 0,05

Grup 1: Davranış ve/veya bilişsel işlev bozukluğu bulunan NF-1 hastaları

Grup 2: Davranış ve/veya bilişsel işlev bozukluğu bulunmayan NF-1 hastaları

* Mann Whitney U testi

Tartışma

NF-1, cilt, nörolojik ve ortopedik bulgularla karakterize multisistemik genetik bir hastalıktır. Tanısı genellikle çocukluk çağında ve klinik bulguların değerlendirilmesiyle konur. Kliniklerimizde uluslararası kabul edilen ölçütlere göre (1) NF-1 tanısı alan hastalarımızın ailelerinde NF-1 öyküsü baba ve babanın ailesinde daha yoğun olmakla birlikte, olguların % 62'sinde saptandı. Bu oran % 50 olarak bildirilen diğer çalışmaların sonuçlarından çok farklı değildi (6, 23). Daha önceki çalışmalarda NF-1'in erkeklerde daha sık olduğu (2), son yıllarda ise her iki cinsten de eşit görüldüğü bildirilmektedir (23). Oysa çalışmaya alınan hastalarımızın büyük çoğunluğunun (% 70,9) kız olduğu gözlemlendi. Bu durumun rastlantısal bir bulgu olduğu düşünüldü. Hastaların muayeneleri sırasında % 16 oranında tespit ettiğimiz boy kısalığı NF-1'e eşlik edebilen bulgulardan biri olup, NF-1 hastalarında büyüme ve puberte bozuklukları ayrı bir çalışma alanı oluşturmaktadır (24, 25). Ciltte gözlenen sütü-kahverengi (cafe-au-lait) lekeler erken ve sürekli bulgulardandır. Doğumda var olabilen bu lekeler daha sonra da ortaya çıkabilir. Yaşla büyüklükleri ve sayılarında artış gözlenir. Aksiller çillenme, periferik sinirlerden kaynaklanan nörofibromlar, pleksiform nörofibromlar diğer görülebilen cilt bulgularıdır. Nörofibromlar genellikle 10 yaşından sonra ve sıklıkla gövdede belirir, puberteden sonra sayıları artar. Pleksiform

nörofibromlar ise sıklıkla yüz bölgesinde bulunur (3, 26, 27). Bu çalışmada ki NF-1 hastalarının tümünde ciltte sütü kahverengi lekeler, %58'inde aksiler çillenme, %38,7'sinde nörofibrom veya pleksiform nörofibrom tespit edildi. Aksiler çillenme görülen hastaların yaş ortalaması 12 yaş civarında olup, genel hasta yaş ortalamasından daha yüksekti. Benzer şekilde nörofibromlarında daha ileri yaşlarda görülme sıklığı artmakta, 10 yaşından sonra görülme oranı %66'ya çıkmaktaydı. Skolyoz, kifoskolyoz, klavikula displazisi, sfenoid kemik hipoplazisi, psödoartroz, pektus karinatus gibi iskelet sistemine ait sorunlar daha önce bildirilen bulgular olup, olguların %41,9'unda gözlemlendi (26-28).

En sık rastlanan göz bulgusu olan iris pigment hamartomları Lisch nodülleri olarak bilinmektedir ve sıklıkla 6 yaşın üstünde görülür (26, 27). NF-1'de Lisch nodüllerinin 6 yaşın altındaki hastaların %10'unda, 30 yaşın altındaki hastalarda %50'sinde, 60 yaşın altındaki hastaların ise %100'ünde görüldüğü bildirilmektedir (29). Bu çalışma grubundaki NF-1 hastaları değerlendirildiğinde Lisch nodülü oranı 6 yaş altında %11,1, 6-19 yaş arasında %42,8 olarak tespit edildi. Bir diğer göz bulgusu olan optik gliyom, NF-1'de en sık görülen (yaklaşık %15) merkezi sinir sistemi tümörüdür. Selim seyirli olan optik yolu tutan ve düşük dereceli astrositom olduğu kabul edilen bu tümörler nadiren maliniteye dönüşürler (2, 26, 30, 31). NF-1 hastalarımızın MRG'lerinde benzer çalışmalarla uyumlu olarak %16 oranında tümü kontrast tutan optik gliyom saptandı. Bu hastalar önerildiği gibi klinik ve görüntüleme açısından takibe alındı.

NF-1'li hastaların %40-60'ında bilişsel bozukluk veya okul performansının etkilendiği öğrenme güçlüğü görüldüğü bildirilmektedir (2). Sağlıklı kardeşlerle yapılan çalışmalarda NF-1'li hastalarda IQ ortalamasının anlamlı olarak daha düşük olduğu, bu hastalarda multifokal bilişsel bozukluk ve öğrenme güçlüğü geliştiği gösterilmektedir (32). Öğrenme güçlüğü ve davranış bozukluklarının nadir olmamasına karşın geri zekalılık ve epileptik nöbetler daha az sıklıkla görülmektedir (26). Steen ve arkadaşları kendi NF-1 serilerinde % 11 oranında geri zekalılık (IQ: 70 altında) bildirmektedirler (4). Daha ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirmenin yapılabildiği 22 hastamızın %50'sinde bilişsel bozukluk ve/veya hiperaktivite dikkat dağınıklığı bozukluğunun eşlik edebildiği öğrenme güçlüğü/okul başarısızlığı tespit ettik. Bu olguların dördünde (%18,1) geri zekalılık, ikisinde (%9) sınırda zeka yeteneği mevcuttu. NF-1'de artmış nöbet riski söz konusu olup, prevalansı %4,2-

7 arasında bildirilmektedir (33, 34). Tümü MRG’de lezyonu olan olgular olarak seçilen hastalarımızın dördünde (%12,9) (bire bir olguda tek nöbet ve febril nöbet, iki olguda epilepsi) selim seyirli (ilaçsız veya tek ilaçla kontrol altında) nöbet öyküsü mevcuttu. Bu nöbetlerin çoğu önceden bildirildiği gibi parsiyel nöbetler şeklindeydi (34). NF-1’in bir diğer nörolojik bulgusu olarak %30-47 arasında değişen oranlarda bildirilen baş ağrısı olgularımızın % 22,5’unda yineleyen baş ağrısı olarak tespit edildi (26, 35, 36).

NF-1’de nöro-radyolojik görüntüleme, hastalığın yaygınlığını tespit etmek, eşlik eden patolojileri saptamak ve komplikasyonların gelişmesini takip etmek için gerekli görülmektedir. Bu amaçla duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle MRG tercih edilmektedir (6). NF-1 hastalarının T2 ağırlıklı MRG’lerinde %43- 93 arasında değişen oranda hiperintens odaklar görülmekte olup (6, 37-39), bu bulgu bazı araştırmacılara göre patognomonik kabul edilmektedir (6).

Çalışmamızda, NHL olarak isimlendirdiğimiz bu odakları pek çok araştırmacı hamartom, heterotopi veya displazi gibi selim lezyonlar olarak tanımlamıştır (5, 7, 40). Daha farklı olarak gliyozis odakları, düşük dereceli tümör (12) veya otopsi örneğinin incelendiği bir çalışmada da miyelindeki vaktüoler (spongiosit) değişiklik olduğu iddia edilmektedir (41). NHL’lerin geçici olduğu bu dismiyelinizan odakların yerini ergen ve erişkin dönemde daha normal miyel dokusunun alacağı bildirilmektedir (12). Nitekim NHL’lere 20 yaşından sonra çok daha nadir rastlanmaktadır. Bir çalışmada, NHL’lerin 4 yaşın altında daha az olduğu, 4-10 yaş arasında gelişerek maksimal sayı ve hacime ulaştığı, daha sonra ise hacim ve sayısında azalma gösterdiği bildirilmektedir (6). Bu çalışmada yer alan NF-1 hastalarımızın MRG’lerinde NHL’ler erken dönemlerden itibaren bilindiği gibi en sık bazal gangliya beyin sapı ve serebellumda yer almaktaydı (12, 39). Bilateral globus pallidus tutulumu önceki yayınlarda da (6, 44) olduğu gibi en sık tutulum şekliydi. NHL’lerin yaygınlığının yaş dağılımı ile ilişkisine baktığımızda, bizim olgularımızda da 4-10 yaş arası en yoğun ve yaygın olarak NHL’lerin görüldüğü dönem olmakla birlikte, bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çok yaygın NHL tutulumu olan olgularımızda 10 yaşından sonra da bulguların benzer şiddette devam ettiğini gözlemlendi (Resim 1). Diğer taraftan daha hafif tutulumu olan 7 yaşındaki bir olguya ait “flair” MRG örnekleri Resim 2’de verilmektedir. NHL’ler aynı zamanda “flair” kesitlerde de hiperintens olarak izlenmektedir.

Bu çalışmada yaş değişimleri her hasta özelinde incelenmedi. Ancak MRG takibi yapılan olgularda, her olgu için MRG bulguları değerlendirildiğinde, takibi olan olgularda ileri yaşlarda NHL yaygınlığında azalma görülmekteydi. Hastalarımızın tümü 20 yaş altı olduğundan ve her hastada standart MRG takibi yapılmadığından bu konu daha ayrıntılı incelenemedi. Pediatrik Amerikan Akademisinin genetik komitesi asemptomatik NF-1’li çocuklarda MRG takibi önermemesine rağmen (42), bazı araştırmacılar, nadirde olsa malinite riski olması nedeniyle fazla sayıdaki NHL ve atipik NHL saptanan özellikle 7-12 yaş arasındaki çocuklarda MRG takibini öngörmektedirler (6). Bir grup araştırmacıda malinite riskini değerlendirebilmek için her MRG’de kontrast madde verilmesini savunmaktadır (43). Hastalarımızın MRG sırasında ancak 23’üne kontrast madde verilmişti ve hiç birinde kontrast tutulumu saptanmadı. Ayrıca takibi olan tümü asemptomatik olgularımızın NHL’lerinde atipik bir bulgu ve değişiklik gözlemlenmediğinden maliniteye dönüşüm düşünülmedi.

Son yıllarda, T2 ağırlıklı MRG’de görülen NHL’ler ile NF-1’in nörolojik bulgularından olan davranış ve bilişsel işlev bozuklukları arasında ilişki olduğu bildirilmekte ve NHL varlığı, NHL’lerin sayısı ve yerleşiminin bu bozukluklar üzerine etkisi çeşitli çalışmalarla araştırılmaktadır (4, 9, 14, 15, 17, 18, 20, 32, 45). MRG’lerinde NHL olan ve olmayan NF-1 hastalarının veya NHL’si olan NF-1 hastalarının sağlıklı kardeşleriyle karşılaştırıldığı çalışmalarda, NHL si olan NF-1 hastalarında daha düşük IQ seviyesi ve daha sık öğrenme güçlüğü sorunu olduğu rapor edilmektedir (9, 15, 32, 45). Ancak bunun aksi olarak NF-1’de NHL varlığının bilişsel işlev üzerine hiçbir etkisinin olmadığı da bildirilmektedir (4, 14, 18). NHL varlığının etkileri konusunda tartışmalar varken, bir grup araştırmacı NHL yerleşim sayısının ve hacminin bilişsel işlev bozuklukları üzerine etkisini iddia etmektedir (18, 32). Diğer taraftan, lokalizasyon yeri ile ilişkili olduğunu söyleyen bir çalışmada, NF-1 hastalarının nöropsikolojik tablolarıyla NHL varlığının, sayısının hiçbir ilişkisinin olmadığı, sadece NHL’nin talamusta yerleşmiş olmasının ilişkili olduğu bildirilmektedir (17). Daha yeni benzer bir çalışmada ise, talamus, globus pallidus, orta serebellar pedinkül yerleşimlerinin lateralizasyonda önemli bir değişken olacak şekilde bilişsel işlev ile ilişkisi vurgulanmaktadır (20). NF-1’de nöropsikolojik tablo ve NHL ilişkisi konusunda varolan çalışmalarda bir görüş birliği bulunmamaktadır. Çalışmamızda 6 -19 yaş arasında

22 NF-1 hastasında nöropsikolojik değerlendirme yapıldı ve davranış/bilişsel işlev bozukluğu tespit edilen 11 hasta ile tespit edilmeyen 11 hasta T2 ağırlıklı MRG'de ki NHL özellikleri yönünden karşılaştırıldı. NF-1 hastalarımızda davranış/bilişsel işlev bozukluğunun NHL'lerin yerleşim sayısı, yaygınlığı ve tuttuğu bölge ile ilişkisi tespit edilmedi. Lezyonların yaygınlık derecesi bir diğer deyişle MRG'deki tutulumun ciddiyetini saptayabilmek için gereç ve yöntem bölümünde bahsettiğimiz gibi bir puanlama sistemi kullandık. Bu toplam puanlar bilişsel işlev bozukluğu olan ve olmayan her iki grupta birbirine çok yakın, yine yerleşim sayıları hemen hemen birbirine eşit bulundu.

Sonuç olarak, çalışmamızın bulguları NF-1'li hastaların nörolojik bulgu ve komplikasyonlar yönünden yakından takip edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Özellikle bilişsel işlev bozuklukları, öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği ve hiperaktivite NF-1 hasta grubunda sık olarak görülebildiğinden, bu hastaların nöropsikolojik değerlendirilmeleri dikkatle yapılmalı ve hastalar eğitimleri konusunda erken dönemden itibaren yönlendirilmelidirler. Çalışmamızda, NF-1 hastalarının nörobilişsel tablosu ile kraniyal MRG'deki NHL'lerin yerleşimleri ve yaygınlığı arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir. Bu bulgu, daha önceki çalışmalarda tam bir görüş birliğine varılamaması ile birlikte değerlendirildiğinde, NF-1 hastalarında nöropsikolojik tabloyu etkileyen başka değişkenlerin de varlığını düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol 1988; 45: 577- 8.
2. Gutmann DH. Recent insights into neurofibromatosis type 1: clear genetic progress. Arch Neurol 1998; 55: 778- 80.
3. Özmen M. Nörokütan hastalıklar. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (eds). Pediatri İstanbul: Nobel, 2002: 1368- 72.
4. Steen GR, Taylor JS, Langston JW, et al. Prospective evaluation of the brain in asymptomatic children with neurofibromatosis type 1: relationship of macrocephaly to T1 relaxation changes and structural brain abnormalities. Am J Neuroradiol 2001; 22: 810- 7.
5. Van Es S, North KN, McHugh K, et al. MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study. Pediatr Radiol 1996; 26: 478- 87.
6. Griffiths PD, Blaser S, Mukonoweshuro W, et al. Neurofibromatosis bright objects in children with neurofibromatosis type 1: a proliferative potential ? Pediatrics 1999; 104: 49.
7. Goldstein SM, Curless RG, Donovan Post MJ, et al. A new sign of neurofibromatosis on magnetic resonance imaging of children. Arch Neurol 1989; 46: 1222- 4.
8. Aoki SA, Barkovich AJ, Nishimura K. Neurofibromatosis types 1 and 2: cranial MR findings. Radiology 1989; 172: 527- 34.
9. North K, Joy P, Yuille D, et al. Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: significance of MRI abnormalities. Neurology 1994; 44: 878- 83.
10. Balestri P, Calistri L, Vivarelli R, et al. Central nervous system imaging in reevaluation of patients with neurofibromatosis type 1. Childs Nerv Syst 1993; 9: 448- 51.
11. DiMario FJ, Ramsby G. Magnetic resonance imaging lesion analysis in neurofibromatosis type 1. Arch Neurol 1998; 55: 500- 5.
12. Itoh T, Magnaldi S, White RM, et al. Neurofibromatosis type 1: the evolution of deep gray and white matter MR abnormalities. Am J Neuroradiol 1994; 15: 1513- 9.
13. Kraut MA, Gerring JP, Cooper KL, et al. Longitudinal evolution of unidentified bright objects in children with neurofibromatosis-1. Am J Med Genet A. 2004; 129: 113- 9.
14. Ferner RE, Chaudhuri R, Bingham J, et al. MRI in neurofibromatosis 1. The nature and evolution of increased intensity T2 weighted lesions and their relationship to intellectual impairment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 492- 5.
15. Joy P, Roberts C, North K, et al. Neuropsychological function and MRI abnormalities in neurofibromatosis type 1. Dev Med Child Neurol 1995; 37: 906- 14.
16. North KK, Riccardi V, Samango-Sprouse C, et al. Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF-1 cognitive disorders task force neurology 1997; 48: 1121- 7.
17. Moore BD, Slopis JM, Schomer D, et al. Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis. Neurology 1996; 46: 1660- 8.
18. Denckla MB, Hofman K, Mazzocco MM, et al. Relationship between T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) and lower IQs in children with neurofibromatosis-1. Am J Med Genet 1996; 67: 98- 102.
19. Ozonoff S. Cognitive impairment in neurofibromatosis type 1. Am J Genet 1999; 89: 45- 52.
20. Goh WH, Khong PL, Leung CS, et al. T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) in children with neurofibromatosis

- 1: their impact on cognitive function. *J Child Neurol*. 2004; 19: 853- 8.
21. Durmazlar N, Ozturk C, Ural B, et al. Turkish children's performance on Denver II: effect of sex and mother's education. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 411- 6.
 22. D'Angiulli A, Siegel LS. Cognitive functioning as measured by the WISC-R: do children with learning disabilities have distinctive patterns of performance? *J Learn Disabil*. 2003; 36: 48- 58.
 23. Brett EM. Neurocutaneous syndromes In: Brett EM (ed). *Pediatric Neurology*. London: Churchill Livingstone, 1991: 571- 91.
 24. Viridis R, Street ME, Bandello MA, et al. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16 Suppl 2: 289- 92.
 25. Rafia S, Garcia-Pena JJ, Lopez-Pison J, et al. Growth charts for the Spanish population with neurofibromatosis type 1. *Rev Neurol* 2004; 38: 1009- 12.
 26. Roach ES. Neurocutaneous syndromes. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39: 591-620.
 27. Santos CC, Kandt RS. Recent advances in neurocutaneous syndromes *Curr Opin Pediatr* 1990; 2: 1075- 82.
 28. Crawford AH, Schorry EK. Neurofibromatosis in children: the role of the orthopaedist. *J Am Acad Orthop Surg* 1999; 7: 217- 30.
 29. Berg OB. Neurocutaneous syndromes: Phakomatoses and allied conditions. In: Swaiman KF (ed). *Pediatric Neurology*. USA: Mosby, 1994: 1045- 68.
 30. Lewis RA, Gerson LP, Axelson KA, et al. Von Recklinghausen neurofibromatosis. II: Incidence of optic glioma. *Ophthalmology* 1984; 91: 929- 36.
 31. Kornreich L, Blaser S, Schwarz M, et al. Optic pathway glioma: correlation of imaging findings with the presence of neurofibromatosis. *R Am J Neuroradiol*. 2001; 22: 1963- 9.
 32. Hofman KJ, Harris EL, Bryan RN, et al. Neurofibromatosis type-1: the cognitive phenotype. *J Pediatr* 1994; 124: 1- 8.
 33. Kulkarnakorn K, Geller TJ. Seizures in neurofibromatosis 1. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 347- 50.
 34. Vivarelli R, Grosso S, Calabrese F, et al. Epilepsy in neurofibromatosis 1. *Child Neurol* 2003; 18: 338- 42.
 35. Clementi M, Battistella PA, Rizzi L, et al. Headache in patients with neurofibromatosis type 1. *Headache* 1996; 36: 10.
 36. DiMario FJ Jr, Langshur S. Headaches in patients with neurofibromatosis-1. *J Child Neurol* 2000; 15: 235- 8.
 37. DeBella K, Poskitt K, Szudek J, et al. Use of "unidentified bright objects" on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Neurology* 2000; 54: 1646- 51.
 38. Aoki SA, Barkovich AJ, Nishimura K. Neurofibromatosis types 1 and 2: cranial MR findings. *Radiology* 1989; 172: 527- 34
 39. Duffner PK, Cohen ME, Seidel FG, et al. The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis. *Neurology* 1989; 39: 373- 8.
 40. Bognanno JR, Edwards MK, Lee TA, et al. Cranial MR imaging in neurofibromatosis. *Am J Radiol* 1988; 151: 381- 8.
 41. DiPaola DP, Zimmerman RA, Rorke LB, et al. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci of the brain. *Radiology* 1995; 195: 721- 4.
 42. Committee on Genetics Health supervision for children with neurofibromatosis. *Pediatrics* 1995; 96: 368- 72.
 43. Bonawitz C, Castillo Mauricio, Chin CT, et al. Usefulness of contrast material in MR of patients with neurofibromatosis type 1. *Am J Neuroradiol* Mar;1998 19: 541- 6.
 44. Mirowitz SA, Sartor K, Grado M. High-intensity basal ganglia lesions on T1-weighted MR images in neurofibromatosis. *Am J Neuroradiol* 1989; 10: 1159- 63.
 45. Feldmann R, Denecke J, Grenzebach M, et al. Neurofibromatosis type 1: motor and cognitive function and T2-weighted MRI hyperintensities. *Neurology*. 2003; 61:1 725- 8.