

Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Çocuklarda Endokrin Sorunlar

Endocrine Problems in Children with Neurofibromatosis Type 1

Meltem TAYFUN¹, Hacı Ahmet DEMİR², Suna EMİR², Fatma DEMİREL¹, Özlem KARA¹, Derya TEPE¹

¹Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
²Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZET

Amaç: Nörofibromatozis Tip1 (NF 1) klinik bulguları çocukluk çağında ortaya çıkmaya başlayan ve pek çok sistemi etkileyen otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Birçok endokrin problem özellikle de büyüme ve puberte sorunları NF 1'e eşlik edebilmektedir. Bu çalışma ile NF 1 tanılı hastalarımızın büyüme, pubertal sorunlar ve endokrin problemlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde izlenmekte olan 38 hastanın antropometrik, klinik ve laboratuvar verileri geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 38 olgu alındı, (18 kız, 20 erkek); %55.3'ü sporadik, %44.7'si ailevi tip NF 1 olgusuydu. Olguların 6'sında maternal geçiş, 11'de paternal geçiş öyküsü vardı. Ortalama başvuru yaşı 10.8 ± 4.4 (2.1 ile 19 yaş) ve 24 hasta (%63.2) puberte dönemindeydi. Boy kısalığı 38 hastanın 11'de (%28.9), obezite 5 olguda (%13.2), fazla tartılı olma 5 olguda (%28.9) saptandı. Puberte bozukluğu 7/38 (%18.4) de olup; 2 gecikmiş puberte, 1 santral puberte prekoks, 1 prematür telarş, 2 prematür pubarş ve 1 pubertal jinekomasti olgusu saptandı. Skolyoz 5 olguda (%13.2) görüldü. Hipotroidi 3/38 (%7.9) da görüldü; 2 olguda otoimmün troidit, 1 olguda konjenital hipotroidi (dishormonogenezis) vardı. D vitamini eksikliği ve yetersizliği sırasıyla %44.7 ve %10.5 saptandı.

Sonuç: NF 1 hasta grubunda vitamin D eksikliği, obezite, boy kısalığı, erken ve geç puberte en yaygın görülen endokrin sorunları oluşturmaktadır. Bu nedenle NF 1 tanılı hastaların endokrinolojik açıdan periyodik olarak izlenmesi erken tanı ve uygun tedavi almalarını sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: Boy, Çocukluk çağı, Nörofibromatozis tip1, Puberte

ABSTRACT

Objective: Neurofibromatosis type 1(NF1) is one of the most common autosomal dominant multisystem diseases. Many endocrine problems especially related to puberty and growth may accompany NF1. We evaluated growth, pubertal development and endocrine problems in patients with NF1.

Material and Methods: We obtained the anthropometric variables, and clinical and laboratory data of 38 patients (18 girls and 20 boys) with sporadic (55.3%) or familial NF-1 (44.7%). Six patients had affected mothers and 11 had affected fathers). The mean age at referral was 10.8 ± 4.4 years (range 2.10 to 19 years) and 24 patients were pubertal (63.2%). The average age at diagnosis was 6.6 years and the mean follow-up period was 4.2 years.

Results: Short stature was recognized in 11 of the 38 children (28.9%). One of them had an endocrine disorder (hypothyroidism). Obesity was diagnosed in 5 cases (13.2 %) and another 5 cases were overweight (13.2%). Puberty was abnormal in 7/38 of the children (18.4%). Two cases of delayed puberty, 1 central precocious puberty (1 male with optic glioma), 1 premature telarche, 2 premature pubarche and 1 pubertal gynecomastia cases were found. Lisch nodules were seen in 9 cases (23.7%). Scoliosis was diagnosed in 5 cases (13.2%). Hypothyroidism was detected in 3/38 (7.9%) children. Two of them had autoimmune thyroiditis and one had congenital hypothyroidism (dyshormonogenesis). The frequencies of vitamin D deficiency and insufficiency in the winter were 44.7% and 10.5% respectively. There vitamin D levels were not adequate in our NF1 patients.

Conclusion: Vitamin D deficiency, obesity, short stature and pubertal disorders were the most common endocrine problems in our study group. We believe that patients with NF1 should see an endocrinologist routinely.

Key Words: Stature, Childhood, Neurofibromatosis type 1, Puberty

GİRİŞ

Nörofibromatozis tip 1 (NF-1) ciltte kafeola lekeleri ve nörofibromlar ile seyreden sıklığı 1: 2600 ile 1:3000 arasında değişen otozomal dominant geçişli genetik bir hastalıktır. Tümör supresör gen olarak aktivite gösteren NF1 geninin mutasyonu sonucu multisistemik tutulum izlenir. Cilt, göz, iskelet, santral sinir sistemi tutulumuna bağlı olarak klinik bulgular çeşitlilik göstermektedir. Literatürde NF-1 tanılı hastaların endokrin değerlendirilmesi ile ilgili çalışmalarda ve olgu raporlarında, erken ergenlik ve boy kısalıkları başlıca endokrin sorunları oluşturmaktadır. Bu grup hastalarda büyüme bozukluklarının %13-24 oranında görüldüğü ve %40 kadarında final boyun, hedef boyun gerisinde kaldığı rapor edilmiştir. Erken ergenlik ise normal populasyondan dört kat fazladır. İntrakraniyel yerleşimli suprasellar lezyonlara bağlı santral hipotiroidi ve büyüme hormonu eksikliği de gözlemlenmektedir. Bazı erken ergenlik ve büyüme hormonu eksikliği gösteren olgularda optik kiazma gliomaları da rapor edilmiştir (1-5).

Bu çalışmada, hastanemiz Onkoloji ve Endokrin Kliniklerinde tanı alan ve takip edilmekte olan NF-1 tanılı hastalarda endokrin sorunların sıklığı ve ilişkili faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Olguların Değerlendirilmesi ve Antropometrik Ölçümler

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Hastanesi Çocuk Endokrinoloji ve Onkoloji polikliniklerinde Aralık 2012 ve Haziran 2013 tarihleri arasında NF-1 tanısı ile takip ve tedavi edilen 39 hastanın (2-20 yaş) demografik, laboratuvar verileri ve izlem sonuçları hasta takip dosyalarından geriye dönük olarak değerlendirildi.

Hastaların dosya kayıtlarından takvim yaşı, tanı yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, vücut kitle indeksi (VKI) ölçümleri kaydedildi. Vücut kitle indeksi verileri ağırlık (kg) / boy (m)² formülü ile hesaplandı. Vücut kitle indeksi persentili 85'den düşük olanlar normal, 85-95 arası olanlar fazla kilolu, 95'den yüksek olanlar obez kabul edildi (6,7). Ağırlık ölçümleri "Barimed® Electronic Body Scale SC-105" cihazı kullanılarak 0.1 kg hassasiyetinde, aç karnına, çıplak ayak ve çocukların günlük giysileri ile yapıldı. Boy uzunlukları "Ayrton® Stadiometer Model S100" cihazı kullanılarak 0.1 cm hassasiyetinde çıplak ayak ile değerlendirildi. Tüm ölçümler sabah saat 08:00-09:00 arasında yapıldı. Elde edilen verilerinden Türk çocuklarına ait standartlar kullanılarak boy standart deviasyon skoru (SDS), ağırlık SDS ve VKI SDS'leri hesaplandı. Endokrinolojik muayene ve değerlendirmeler aynı pediatrik endokrinoloji uzmanı tarafından yapıldı. Ergenlik durumu Tanner evrelemesine göre değerlendirildi, erkek çocuklarda testis volümleri Prader orşidometri yardımıyla hesaplandı. Kemik yaşı hesaplamasında sol el bilek grafisine göre Greulich ve Pyle atlası kullanıldı.

Laboratuvar İncelemeleri

Tüm hastalardan 8-10 saatlik açlık sonrası alınan kan örnekleri; kan şekeri, insülin, kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfataz (ALP), 25 hidroksi D vitamini, serbest T4 ve tiroid stimulan hormon (TSH), follikul stimulan hormon (FSH), Luteinizan hormon (LH), Parathormon (PTH), tiroid muayenesinde guatr saptanan olguların St4, TSH, antiTPO, antiTG ve tiroid USG incelemesi değerlendirildi. Serum 25(OH)D düzeyleri >20 ng/ml normal, 15-20 ng/ml arası yetersizlik <15 ng/ml ise eksiklik olarak kabul edildi (8).

Endokrinolojik Değerlendirme ve Uyarı Testleri

Boy standart sapması -2 SD altında ve uzama hızı yaşına göre düşük olan olgulardan büyüme hormonu eksikliğinin araştırılması amacıyla serum IGF-1, IGFBP-3 incelemesi istendi ve gerekli görülenlerde büyüme hormonu uyarı testleri yapıldı.

Ergenlik düzeyinin değerlendirilmesinde erken ergenlik için kızlarda 8 yaş, erkeklerde 9 yaştan önce ikincil seks karakterlerinin başlamış olması, gecikmiş ergenlik için kızlarda 13, erkeklerde 14 yaş ve sonrasında ergenlik belirtilerinin henüz başlamamış olması esas kabul edildi. Bu olgularda FSH, LH, E2/Testosteron düzeyleri değerlendirildi, kemik yaşı istendi ve gerekli görülenlerde LH-RH testi yapıldı.

İnsülin direnci (IR) ölçümünde Homeostatic model assessment of insülin resistance (HOMA-IR) indeksi kullanıldı. HOMA-IR: glikoz 0. dakika (mmol/l) x insülin 0.dakika (µU/ ml) / 22.5 formülü ile hesaplandı (9).

Çalışma için hastanemiz klinik araştırmalar etik kurulundan onay alındı.

İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 16.0 yazılımı kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma (min-max) olarak verildi.

SONUÇLAR

Çalışmamızda 18'i kız (%47.4), 20'si erkek (%52.6) toplam 38 olgu yer aldı. Çalışma grubumuzda ortalama yaş 10.75 ±4.36 yıl, ortalama tanı yaşı ise 6.55 ±4.30 yıl olup, 6 olguda (%15.8) annede, 11 olguda (%28.9) babada hastalık öyküsü olduğu saptandı. Olguların demografik özellikleri Tablo I'de, NF-1 ile ilişkili endokrin sorunları Tablo II'de verilmiştir.

Hastalarda en sık karşılaşılan endokrin sorunların D vitamini eksikliği (%44.7), boy kısalığı (%28.9) ve ergenlik ile ilgili sorunlar (%18.4) olduğu görüldü. Bunları obezite, kilo fazlalığı ve hipotroidi takip etmekteydi. Boy kısalığı olan NF-1 olgularının 5'i (%45.45) sporadik, 6'sı (%54.54) ailevi öyküsü vardı. Boy kısalığı, prepubertal çocuklarda 3 (%27.27), pubertal dönemde 8 (%72.72) olguda saptandı (Tablo III).

Boy kısalığı 11 olguda (%28.9) saptandı. Boy kısalığı olan olguların boy SDS değerleri (min-max) (-5, -2) aralığındaydı. Boy SDS değerleri -2.5 'SD'nin üstünde olan 4 olgunun büyüme hızları normal olup idiopatik / ailevi boy kısalığı tanısı almıştı.

Tablo I: NF-1 Tanılı olguların demografik özellikleri.

Toplam hasta sayısı n (%)	38 (100)
Yaş (yıl)	10.75±4.36
Tanı yaşı (yıl)	6.55±4.30
Cinsiyet n (%)	
Kız	18 (47.4)
Erkek	20 (52.6)
Kalıtım özelliği n (%)	
Sporadik	21 (55.3)
Ailevi (anne/ baba)	17 (28.9/15.8)
Puberte durumu n (%)	
Prepubertal	14 (36.8)
Pubertal	24 (63.2)

Tablo II: NF-1 NF-1 Tanılı olguların endokrin sorunları*.

Toplam hasta sayısı n (%)	38 (100)
Boy kısalığı (%)	11 (28.9)
Obezite (%)	5 (13.2)
Kilo fazlalığı	5 (13.2)
Puberte bozukluğu	7 (18.4)
Gecikmiş ergenlik	2 (5.3)
Erken ergenlik	1 (2.6)
Prematur telarş	1 (2.6)
Prematur adrenarş	2 (5.3)
Pubertal jinekomasti	1 (2.6)
Lisch nodülü	9 (23.7)
Skolyoz	5 (13.2)
Hipotroidi	3 (7.9)
Otoimmün troidit	2 (5.3)
Konjenital hipotroidi	1 (2.6)
D vitamini eksikliği	17 (44.7)
D vitamini yetersizlik	4 (10.5)

* Sonuçlar n (%) olarak verilmiştir.

Tablo III: Boy kısalığı olan NF-1'li olguların özellikleri n (%).

Toplam hasta sayısı	11 (28.9)
Boy SDS (min/max)	(-5.0/-2.0)
Kalıtım özelliği	
Sporadik	5
Ailevi	6
Pubertal durum	
Prepubertal	3
Pubertal	8
Yapısal boy kısalığı	2
Otoimmün tiroidit	1
Skolyoz	2
İdiopatik-ailevi boy kısalığı	6

Boy SDS değerleri -2.5 SD'nin altında olan 7 olgunun 2'si yapısal büyüme ve puberte gecikmesi tanısı ile izlemdeydi. Ağır boy kısalığı olan pubertal dönemdeki 3 olgunun IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri takvim yaşlarına göre (-2,0) SDS aralığında ve yapılan L-DOPA ve Klonidin büyüme hormonu uyarı testlerine growth hormon yanıtı 3 olgu için sırasıyla 10 ng/dL, 10.8 ng/dL ve 11 ng/dL olup yeterli yanıt alınmıştı. İlaveten 1. olgu otoimmün troidite bağlı hipotroidisi nedeniyle, 2. ve 3. olgu ağır skolyoz nedeniyle izlemdeydi. Diğer olgular ise idiyopatik/ailevi boy kısalığı olarak değerlendirildi.

Puberte bozukluğu 38 hastanın 7'sinde (%18.4) saptandı. 2 olgu yapısal büyüme ve puberte gecikmesi tanısıyla izlemdeydi. Santral erken puberte tanısı alan 5 yaşındaki erkek hasta inceleme sonrası optik yolda gliomal tümör ve nörofibromatozis 1 tanısı almıştı. 1 olguda pubertal jinekomasti, 1 olguda erken telarş, 2 olguda da erken pubarş saptanmıştı. Otoimmün troidit tanılı 2 olgudan erkek olgu boy kısalığı ile başvurmuştu, kız olgunun ise rutin kontrollerde guatrı saptanmıştı. Konjenital hipotroidi tanılı olgu yenidoğan döneminden itibaren dishormonogenezis tanısıyla izlemdeydi. Obezite ve fazla tartılı olma sırasıyla 5'er olguda (%13.2) saptandı.

TARTIŞMA

Nörofibromatozis tip 1 (NF-1) sık karşılaşılan, klinik bulguları çocukluk çağında başlayarak ilerleyen, pek çok sistemi etkileyen bir hastalıktır. Genellikle otozomal dominant kalıtımla geçtiği kabul edilmekle beraber %50 vakada yeni mutasyon saptanmıştır. Genotip fenotip korelasyonu olmadığından klinik tablo hastadan hastaya değişmektedir (2). Çalışmamızda sporadik olgular %55.3, aile öyküsü olanlar %44.7 oranında görüldü. Bu durum literatürde bildirilen sonuçlarla benzerdi (1).

NF-1'e eşlik eden büyüme ve ergenlik bozukluğu gibi endokrin sorunların %1-3 oranında olduğu rapor edilmiştir (5). Endokrin sorunlardan boy kısalığı ve erken ergenlik sık görülmekle birlikte, gecikmiş ergenlik, hipo/hipertroidi olguları da rapor edilmiştir (2,3,5).

Bu olgularda boy kısalığı hastalığın ciddiyeti ile korele olmayıp, değişik faktörlerin etkisi söz konusudur. Boy kısalığı üzerinde; ailevi boy kısalığı, ailevi NF-1, skolyoz, erken ergenlik, büyüme hormon eksikliği, intrakraniyel lezyonların cerrahi tedavisi, radyoterapi, hipotroidi gibi faktörlerin etkili olduğu, erişkin boyun çoğunlukla genetik hedefin gerisinde kaldığı gösterilmiştir (1,2,10,11). Nörofibromatozisli olguların büyüme hızının ergenliğe kadar normal seyrettiğini, ergenlik döneminde komplikasyonların ortaya çıkması ile büyüme hızlarının zamanla azaldığını, boylarının yaşlarına göre geri kaldığını gösteren çalışmalar da vardır (1,3). Kliniğimizde değerlendirilen olgularda boy kısalığı olgularının %54.5'i ailevi, %45.4'ü sporadikti. Bir olguda hipotroidi, 2 olguda skolyoz saptandı. Diğer olgular idiyopatik boy kısalığı olarak değerlendirildi. Çalışmamızda, boy kısalığının pubertal olgularda prepubertal olgulardan daha fazla olduğu görüldü.

Son dönemde Carmi ve ark. (7) 89 NF-1 li çocuğun izleminde boy kısalığını prepubertal olgularda %25.5,erişkin final boyda kısalmayı %43 olarak bildirmişlerdir. Bunların %58'inde NF-1'in ailevi olduğu, ailevi formlarda sporadik formlara göre büyümenin daha fazla etkilendiğini belirtmektedirler (1). Boy kısalığında santral sinir sistemi patolojilerinin ve beslenme yetersizliğinin de etkili olabileceği söylenmektedir (1,5). Bazı hastalarda psiko-sosyal problemlerin de göz önüne alınması gerekebilir. Ergenlik döneminde NF-1'li olguların akrabalarıyla olan farklılığını gözlemlemesi de bu olguları psikososyal olarak etkiliyor olabilir. Birçok genetik hastalıkta olduğu gibi pubertal atağın yetersiz olması da boyun genel popülasyondan geri kalmasının bir nedeni olabilir.

Prospektif olarak NF-1'li olguların endokrin sorunlarının izlendiği bir çalışmada 122 olgunun 3'ünde (%2.5) büyüme hormon eksikliği saptanmıştır (12). Büyüme hormonu eksikliği daha çok beyin cerrahi operasyonu geçiren hastalarda yada radyasyon alanlarda görülmüştür. İlaveten çoklu hipofizer hormon eksikliğinin de görülebileceği belirtilmiş, intrakraniyel kitle olmadan da büyüme hormonu eksikliği %2.5 oranında rapor edilmiştir (5,12,13). Çalışmamızda yer alan olgularda büyüme hormonu eksikliği saptanmamıştır.

Santral erken ergenlik sıklığı NF-1 hastalarında %3 civarında olup, genel popülasyondan 4 kat fazladır (3,4). Erken ergenlik ve NF-1 ile ilgili birçok vaka serisi yayınlanmıştır. 412 olguluk seride 10 hastada (%2.4) erken ergenlik saptanmış olup, bunların 7'sinde (%22.6) optik gliomanın varlığı bildirilmiştir (3). Başka bir çalışmada, 219 hasta değerlendirilmiş ve erken ergenlik oranı %3 olarak bulunmuştur (4). Bir diğer geniş retrospektif çalışmada da 279 çocuğun %3.2'sinde erken ergenlik saptanmıştır (11). Erken püberte sıklıkla optik yol tümörleri ile birlikte, bazen optik glioma olmadan da rapor edilmiştir. Optik gliomalar sıklıkla 6 yaş öncesinde görülür ve erken ergenlik riskini artırır. Çalışmamızda, bir olguda optik glioma birlikteliği ile santral erken ergenlik (%2.63) saptandı. Çalışmamızda prematür adrenarş, prematur telarş ve pubertal jinekometri birer olguda görüldü, eşlik eden patoloji saptanmadı. Literatürde glioma olmadan da hipotalamik bölgenin tutulumu sonucu erken ergenlik geliştirmiş olgular sunulmuştur (2). Çoğu NF-1 hastasında ise, normal pubertal gidiş görülmekle birlikte literatürde gecikmiş püberte olguları rapor edilmiş ancak tam olarak sıklığı belirtilmemiştir. NF-1 ile birlikte gecikmiş menarş erken püberteden daha siktir ve başlıca pubertal sorun olduğu vurgulanmıştır (2,3). İki olgumuzda boy kısalığı ve kilo azlığı ile birlikte yapısal ergenlik gecikmesi gözlenmiştir. Ayrıca genetik yatkınlık, stres, kilo azlığı ve santral sinir sistemi tutulumu gibi nedenlerin bu duruma yol açabileceği düşünüldü.

Nörofibromatozisli hastalarda otoimmün hastalıklar nadiren rapor edilmiştir. Literatürde NF-1 otoimmünite ilişkisi ile ilgili çocuk olgular nadirdir. Otoimmün tiroidit ve NF-1 birlikteliğini 2008'de Nanda A rapor etmiştir (14). Çalışmamızda otoimmün tiroidite bağlı hipotroidi tanısı alan iki hastamızdan ergen kız olgu NF-1 tanısı ile izlenirken boynunda şişlik ortaya çıkması üzerine tanı almıştı. Evre 2 guatr, Anti TPO yüksekliği, tiroid

ultrasonografisinde troidite uyumlu bulguları vardı. Diğer olgu ise ergenlik çağıında bir erkek olgu idi ve boy kısalığı için araştırılırken otoimmün tiroiditi saptanmıştı.

Günümüzde NF- 1'de otoimmünitenin rolü ile ilgili kanıtlar yeterli değildir. NF-1 geni kromozom 17q11.2 yerleşmiştir ve baskılayıcı bir genidir. Etkisini birçok farklı hücre ve organda şwan hücreleri, melanositler ve fibroblastlarda gösterir. NF -1 geninin tümör supresör gen fonksiyonu da vardır. NF -1 geninin immün sistem üzerinde bazı etkilerine dair indirekt kanıtlar vardır. NF- 1 geni olmayan farelerde lenfoproliferatif defektler saptanmıştır. NF-1 genindeki mutasyonlar ile immün sistem hücrelerine olan supresör etkinin kaybı bazı hastalarda görülen immün yanıtın sebebi olabilir. Bu da NF-1 ile birlikte olan bazı otoimmün hastalıkları açıklayabilir. NF-1 olgularının otoimmün sorunlar açısından yakın izlemi önerilmektedir (14).

Obezite çocukluk çağıında giderek artan önemli bir sorundur ve tüm yaş gruplarında önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkemizde yapılan bir saha çalışmasında çocuklarda obezite prevalansı (6-12 yaş) % 7.8 bulunmuştur (7). Çalışmamızda NF-1 olgu grubunda obezite ve kilo fazlalığı sıklığı %26.4 olarak bulundu. Bu durum çocukluk çağıındaki obezite sıklığının artışı ile ilgili olabilir, ayrıca bu olguların iskelet sistemi ile ilgili sorunlardan dolayı hareket kısıtlılığının artması ve sosyal izolasyon da obezite sıklığına katkıda bulunmuş olabilir.

Çalışmalarda NF-1 olgularında kemik mineral yoğunluğunun kontrollere göre daha düşük olduğu saptanmıştır, osteopeniden osteoporozaya kadar değişen bir spektrumdadır ve etiyo-lojisi bilinmemektedir (15). Çocuk ve erişkinlerden oluşan bir çalışmada kontrollere göre kırık riskinin sırasıyla 3-5 kat arttığı belirtilmiştir (15). D vitamini kemik mineralizasyonunda başlıca düzenleyicidir. Hızlı büyümenin görüldüğü çocukluk ve ergenlik döneminde metabolik ihtiyacın artması, yetersiz D vitamini alımı, kapalı alanlarda geçirilen zamanın artması ile D vitamini eksiklik ve yetersizliği sıklıkla görülmektedir. Nörofibromatozis tip-1 tanılı 109 çocukta yapılan bir çalışmada, D vitamini düzeyi ile kemik mineral yoğunluğu arasında pozitif ilişki bulunmamış ancak D vitamin eksiklik ve yetersizliği %50'nin üzerinde bulunmuştur (15). Çalışmamızda kemik dansitometre ölçümü yapılamadı ancak yapılan D vitamini ölçümlerinde D vitamini eksikliği %44.7, D vitamini yetersizliği %10.5 olarak saptandı.

Ülkemizden bir çalışmada sağlıklı çocuklarda vitamin D eksikliği %25, yetersizliği %15 olarak bulunmuştur (16). Çalışmamızda D vitamini yetersizliği sağlıklı çocuklarla benzer ancak D vitamini eksikliği NF-1 hastalarında yüksek oranda bulunmuştur. Bunun nedeni NF-1 olgularında artmış pigmentasyon ve kafeola lekeleri nedeni ile kapalı giyim tarzının seçilmesi, skolyoz gibi sağlık sorunları nedeniyle açık alan aktivitelerinin azaltılması, güneş ışığından yeterince faydalanamama olabilir. D vitamini eksikliği genel popülasyonda kanser eğilimi ile ilişkilendirilmektedir ve NF-1 gibi kanserlere yatkınlık gösteren durumlarda optimal kan düzeyinin korunması önemlidir (15). Çoğunlukla 6-10 yaş veya ergenliğin hızlı büyüme dönemlerinde görülen skolyoz olguları

ise NF-1' li bireylerin %10-25' de görülmektedir. Çalışmamızda 5 ergen olguda skolyoz (%13.2) saptanmıştır. NF-1 hastalarında yıllık olarak D vitamini düzeyinin taranması, yeterli kalsiyum ve D vitamini desteğinin sağlanması önerilmektedir (15). D vitamini eksikliğinin tedavisi, düzenli fizik egzersiz ve osteoporozu önleyici yaklaşımların skolyozu da önlemede katkısı olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak; NF-1 olgu grubunda vitamin D eksikliği, boy kısalığı, erken ve gecikmiş ergenlik, obezite, otoimmün tiroidit ve hipotroidi en yaygın görülen endokrin sorunları oluşturmaktadır. Bu bulgular NF-1 hastalarının endokrin problemler ve komplikasyonlar açısından yakın takip edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bu nedenle bu olguların nörolojik, onkolojik ve endokrinolojik sorunlar açısından multidisipliner izlemi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. 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;103:1257-62.
2. Virdis R, Street ME, Bandello MA, Tripodi C, Donadio A, Villani AR, et al. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:289-92.
3. Virdis R, Sigorini M, Laiolo A, Lorenzetti E, Street ME, Villani AR, et al. Neurofibromatosis type 1 and precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000 ;13:841- 4.
4. Habiby R, Silverman B, Listernick R, Charrow J. Precocious puberty in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 1995;126:364-7.
5. Karantz M, Geffner M. Growth and growth hormone in children with neurofibromatosis type 1. *Growth Genet Horm* 2005;21:33-8.
6. Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesity. In: Lifshitz F, (ed). *Pediatric Endocrinology*. (4th ed). New York: Marcel Dekker, 2003:823-58.
7. Sağlam H, Tarım Ö. Prevalence and correlates of obesity in school children from the city of Bursa, Turkey. *J Clin Res Ped Endo* 2008;1:80-8
8. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collet-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: Review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417.
9. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: A validation study. *Diabetes Care* 2004; 27:314-9.
10. Szudek J, Birch P, Friedman JM. Growth in North American white children with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet* 2000;37:933.
11. Boulanger JM, Larbrisseau A. Neurofibromatosis Type 1 in a pediatric population: Ste-Justine's experience. *Can J Neurol Sci* 2005;32:225-31.
12. Cnossen MH, Stam EN, Cooman LC, Simonsz HJ, Stroink H, Oranje AP, et al. Endocrinologic disorders and optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics* 1997;100:667-70.
13. Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Slopis JK. Growth hormone deficiency in children with neurofibromatosis type 1 without suprasellar lesions. *Pediatr Neurol* 2000;22:355-8.
14. Nanda A. Autoimmune diseases associated with neurofibromatosis type1. *Pediatr Dermatol* 2008;25:392-3.
15. Stevenson DA, Wiskochil DH, Carey JC, Sheng X, Murray M, Moyer-Mileur L. Pediatric 25-hydroxyvitamin D concentrations in neurofibromatosis Type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24: 169-74.
16. Andıran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4: 25-9.