

Nörofibromatozis Tip 1 ve Epilepsili Hastaların Klinik Karakteristikleri

Clinical Characteristics of Patients with Neurofibromatosis Type 1 and Epilepsy

Ömer BEKTAŞ, Serap TEBER, Gülhis DEDA

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZET

Amaç: Epilepsi nörofibromatozisli hastaların yaklaşık %4-7'sinde görülür. Bu oran genel popülasyon için yayınlanan %1-2'den yüksektir. Çalışmamızın amacı, NF1 ve epilepsili hastaların sonuçları ve klinik karakteristiklerini tanımlamaktır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma için üçüncü basamak merkezimizde Ocak 2000 ve Şubat 2010 tarihleri arasında takip edilen 35 hasta değerlendirildi. Her hastaya elektrofizyolojik ve nöroradyolojik inceleme yapıldı.

Bulgular: NF1'li hastaların %34.2'sinde en az bir nöbet, %17.1'inde epilepsi öyküsü vardı. Jeneralize nöbetlerde görülmesine rağmen, fokal nöbetler hastaların %66'sında meydana gelen en sık nöbet tipi idi. Epilepsi 2 hastada serebral hamartomla, 3 hastada tanımlanamayan parlak objeler şeklinde beyin lezyonları ile görüldü. Nöbetler 3 hastada (%50) tek antiepileptik, 3 hastada (%50) multiple antiepileptik ile kontrol edildi.

Sonuç: Bizim gözlemlerimiz ve bizim bulgularımızla literatürün tekrar incelenmesi bize NF1'li hastalarda intrakranial lezyonla ilişkili epilepsi riski olduğunu gösterdi. Nöbetler kortikal lezyonların ya da bir tümörün ilk semptomu olabilir. Biz nöbeti olan NF1'li hastalarda hastaların radyolojik takibinin göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Epilepsi, Nöbetler, Nörofibromatozis Tip 1

ABSTRACT

Objective: Epilepsy occurs in approximately 4-7% of individuals with Neurofibromatosis type 1 (NF1). This is higher than the 1-2% value reported for the general population. The aim of the study was to describe the clinical characteristics and outcomes of individuals with NF1 and epilepsy.

Material and Methods: This study evaluated 35 patients who were followed up for NF1 at our tertiary care center between January 2000 and February 2010. Every patient underwent electroencephalographic examination and neuroimaging investigations.

Results: A history of at least one unprovoked seizure was present in 34.2% of NF1 patients and 17.1% had documented epilepsy. Focal seizures were the most common type, occurring in 57% of individuals, although generalized seizures were also noted. Epilepsy presented with brain lesions such as cerebral hamartoma in two patients and unidentified bright objects in three patients. Seizures were controlled with a single antiepileptic drug in three (50%) and multiple antiepileptic drugs in three (50%) patients.

Conclusion: Our observations and our re-evaluation of the literature indicate that patients with neurofibromatosis 1 have an increased risk of epilepsy related to intracranial lesions and seizures can represent the first symptom of a tumor or cortical lesions. We conclude that radiological follow-up should be considered in NF1 patients with seizures.

Key Words: Child, Epilepsy, Seizures, Neurofibromatosis type 1

GİRİŞ

Nörofibromatozis tip 1 (NF1) tüm dünyada 3000 kişide bir kişiyi etkileyen NF1 tümör süpresör geninin mutasyonunun neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır (1). NF1 çok sayıda cafe-au-lait lekeleri, nörofibromlar, farklı kemik anomalileri, optik

sinir gliomu, aksiler ve ingunal çillenme ile giden bir hastalıktır (2). Ek olarak diğer nörolojik problemler, malign beyin tümörleri, kognitif bozukluklar, dikkat eksikliği ve nöbetler ile yaygın olarak karşılaşılır (2).

NF1'de tıbbi tedavi yoktur. Bu yüzden gelişmesi muhtemel komplikasyonlar nedeniyle rutin olarak takip edilmesi gerekir.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Ömer BEKTAŞ

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: bektasomer@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 03.03.2014

Kabul tarihi / Accepted : 25.04.2014

DOI: 10.12956/tjpd.2014.76

Hastanın izleminde yeni ve eski deri lezyonlarının, büyüme gelişmesinin, kan basıncının takibi ile görme problemleri, iskelet anomalileri ve öğrenme problemlerinin değerlendirilmesi yapılmalıdır (3).

Önceki çalışmalarda NF1'de nöbetin yaklaşık %4-7 oranında karşılaştığı gösterilmiştir (2, 4, 5). Çocuklarda görülen %4'lük bu oran, genel popülasyonda karşılaşılan %1-2'lik epilepsi insidansının yaklaşık iki katıdır (6, 7). Biz bu çalışmada üçüncü basamak merkezimizde NF1 tanısı konan hastaları gözden geçirdik, ayrıca NF1 ile epilepsi tanısı olan hastaları incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ocak 2000 ve Ocak 2010 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nöroloji Bölümüne başvuran nörokutan hastalık tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya 0-18 yaş aralığında olup düzenli takiplerine gelen nörofibromatozis hastaları dahil edildi. Çalışmaya NF1 tanı kriterlerine sahip olan hastalar dahil edildi.

Nörofibromatozis tip 1 tanı kriterleri

1. Sütü kahve renkli cilt lekeleri (SKL) a. Puberte öncesinde ≥ 0.5 cm çapta ve ≥ 6 sayıda b. Puberte sonrasında ≥ 1.5 cm çapta ve ≥ 6 sayıda
2. Çillenme (aksiler ve/veya inguinal) 3. Nörofibrom (sayısı ≥ 2 olmalı) veya pleksiform nörofibrom (sayısı ≥ 1 olmalı) 4. Lisch nodülleri 5. Optik gliom 6. Kemik lezyonları (sfenoid kemik displazisi, uzun kemik korteksinde incelleme) 7. Birinci derece akrabada NF-1 tanısı (1).

Tanı için yukarıdaki kriterlerden iki veya daha fazlasının olması yeterli kabul edildi.

Hastaların yaşı, takip süreleri, yandaş hastalık birlikteliği, epilepsi birlikteliği, aile öyküsü, nörolojik bulguları, kullandığı ilaçlar, ultrasonografi bulguları, MRG, EEG ve VEP bulguları kaydedildi.

Çalışmanın istatistiksel analizleri "Statistical Package for Social Sciences (SPSS/PC 16.00)" programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değerlendirmeler için "ki-kare testi", "Fisher exact ki-kare testi" kullanıldı. Kolmorov-Smirnov (Lilliefors) normalite testi yapıldı. Normal dağılım aralığında olan; iki gruplu karşılaştırmalarda parametrik test olan "student t testi" kullanıldı. Normal dağılım aralığında olmayan verilere nonparametrik test olan "Mann-Whitney U testi" kullanıldı. Dağılım ortalaması \pm standart deviasyon error olarak verildi. İstatistiksel yanılma düzeyi $p=0.05$ 'ten küçük olduğunda anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya nörofibromatozis tip 1 tanısı ile izlenen 35 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların 15'i (%42.8) kız, 20'si (%57.2) erkekti. Hastaların ortalama yaşları 10.7 ± 6.23 'dü. En küçük

takip yaşı 2, en büyük takip yaşı 17'di. Hastaların tanı yaşları ortalama 5.9 ± 4.69 iken, izlem yılı ortalama 10.7 ± 6.23 ' dü (Tablo I).

Toplam 35 hastanın 12'sinde (%34.2) nöbet görüldü. 12 hastanın 6'sı (%17.1) epilepsi nedeniyle takip ediliyordu. Nöbeti olan hastaların EEG bulguları incelendiğinde 2'sinde jeneralize, 4'ünde hasta fokal epileptiform bozukluk mevcutken, 6 hastanın EEG'si normaldi. Epilepsi tanısı alan hastalar 2010 Uluslararası Epilepsi İle Savaş Derneği (ILAE) sınıflandırmasına göre değerlendirildiğinde 2 hasta jeneralize epilepsi, 4 hasta fokal epilepsi grubuna giriyordu. Bir hasta 3'lü antiepileptik, 2 hasta ikili antiepileptik ve üç hasta tekli antiepileptik kullanıyordu. Epilepsili hastaların MRI bulgularına göre dağılımı ise 2 hastada hamartomatöz lezyonlar, 3 hastada nonspesifik hiperintensite (UBO=tanımlanamayan parlak nesne) bulunurken, 1 hastanın MRG bulguları normaldi. Tablo II'de epilepsi ile takip edilen olguların klinik ve demografik verileri verilmiştir.

Onaltı hastanın (%45.7) birinci derece akrabasında, 2 hastanın (%5.7) ikinci derece akrabasında NF1 öyküsü vardı. Epilepsili 6 hastanın 4'ünün (%66.7), epilepsili olmayan 29 hastanın 12'sinde (%41.4) birinci derece akrabasında NF1 pozitifliği ($p=0.258$, OR: 2.83, %95 CI: 0.44-18.04). Yine nöbet geçiren ancak epilepsi olmayan 6 hastanın 1'sinde (%16.7) aile öyküsü pozitifliği ($p=0.079$, OR: 10.0, %95 CI: 0.64-154.39). 2 hastada (%5.7) hafif mental retardasyon mevcutken, 4 hastada (%11.4) özgül öğrenme güçlüğü saptandı (Tablo I).

Toplam 35 hastanın 33'ünde cafe-au-lait spots lekeleri, 12'sinde aksiler çillenme, 7 hastada lish nodülü, 3 hastada optik gliom, 3 hastada 1 adet, 1 hastada 2'den fazla nörofibrom, 1 hastada pleksiform nörofibrom ve 1 hastada kemik kisti ve skolyoz mevcuttu. 35 hastanın MRG bulguları değerlendirildiğinde 7 hastada hamartomatöz lezyonlar, 2 hastada serebral kalsifikasyon, 12 hastada nonspesifik hiperintensite (UBO=tanımlanamayan parlak nesne) bulunurken, 14 hastanın MRG bulguları normaldi. Toplam 35 hastanın 2'sinde VEP latanslarında hafif uzama mevcuttu.

TARTIŞMA

Önceki çalışmalarda NF1 tümör predispozan sendromlarla etki-

Tablo I: Nörofibromatozis Tip 1 hastalarının demografik verileri.

Erkek/Kız	n (%)	20 (57.2) / 15 (%42.8)
Ortalama Yaş±S.D.		10.7±6.23
Ortalama İzlem Yılı		5.9±4.69
Aile Öyküsü	n (%)	18 (50.4)
Mental Retardasyon	n (%)	2 (5.7)
Öğrenme Güçlüğü	n (%)	4 (11.4)
Optik Gliom	n (%)	3 (8.5)
Kemik Anomalisi	n (%)	1 (2.8)
Nöbet	n (%)	12 (17.1)

Tablo II: Nörofibromatozis tip 1 ve epilepsi birlikteliği olan hastaların demografik ve klinik bulguları.

Olgu No/Cins	Yaş (yıl)	Epilepsi Takip Yaşı (yıl)	Tanı Yaşı (yıl)	Aile Öyküsü	Epilepsi Tipi	EEG Bulguları	MRG Bulguları	Antiepileptik	Yandaş Bulgular
1/K	6	4	2	Yok	Fokal	Fokal Epileptiform	Nonspesifik Hiperintensite (UBO*)	Sodyum Valproat	-
2/K	16	10	8	Var	Jeneralize	Jeneralize Epileptiform	Normal	Levetirasetam	-
3/K	15	13	6	Var	Jeneralize	Jeneralize Epileptiform	Hamartom	Sodyum Valproat, Karbamazepin	Optik Gliom
4/E	17	14	14	Var	Fokal	Fokal Epileptiform	Nonspesifik Hiperintensite (UBO*)	Sodyum Valproat, Levetirasetam, Topiramet	Hafif Mental Retardasyon, Özgül Öğrenme Güçlüğü
5/E	6	5	5	Var	Fokal	Fokal Epileptiform	Hamartom	Karbamazepin, Levetirasetam	-
6/K	14.5	8	4.5	Yok	Fokal	Fokal Epileptiform	Nonspesifik Hiperintensite (UBO*)	Karbamazepin	-

E: Erkek **K:** Kız, **UBO:** tanımlanamayan parlak nesne.

lenen bireylerde, nöbet ve epilepsi sıklığının arttığı gösterildi (8). Güncel çalışmalarda NF1'li hastalarda nöbet prevalansı %9.5 olarak saptandı (9). Epilepsinin genel popülasyonda %1-2 olduğu düşünüldüğünde bu oran oldukça yüksektir (10). Biz çalışmamızda bu oranı %17.1 olarak saptadık. NF1'li hastalarda nöbetin genel popülasyondan daha sık görülmesi NF1'i epilepsi için bir risk faktörü olduğunu gösterebilir.

Bizim çalışmamızda, epilepsili NF1'li hastaların birinci derece akrabalarında NF1 öyküsü, epilepsi olmayanlardan 2.8 kat daha yüksekti. Ancak önceki çalışmalarda görülen annelerinde NF1 olanlarda epilepsi riskinin daha fazla görülmesi hipotezi, bizim çalışmamızda saptanmadı (9,11). Önceki çalışmalarda birinci derece akrabalarında NF1 ve epilepsi birlikteliği olan NF1'li hastalarda daha fazla epilepsi görülmesinin nedeni, bu hastalarda kliniğin daha ağır seyretmesi, MRG lezyonlarının ve tümör daha fazla olması ile açıklanıyordu. Nöbet geçiren ancak epilepsi olmayan hastalarda aile öyküsü, epilepsili NF1'li hastalardan 10 kat daha azdı, bu bir diğer önemli bulgumuzdu. Bizim epilepsili hastalarımızda anne ve babada NF1 eşit sayıda görülüyordu. Bu bizim serimizin küçük olmasından kaynaklanabilir. Ama bizim NF1 ve epilepsili hastalarımızın çoğunluğu kız hastaydı. Bu bulguların gelecekte yapılacak kapsamlı bir çalışmada açıklanmasına ihtiyaç vardır.

Biz burada ILAE 2010' a göre epilepsili hastalarımızı sınıflandırdık (7). Daha önce NF1 ile epilepsi birlikteliğini inceleyen çalışmalarda fokal epilepsiler ve sınıflandırılmayan epilepsiler daha belirgindi, bizim çalışmamızda da fokal epilepsiler ön plandaydı (9,11). 18

yaşından küçük çocuklarda yapılan geniş çaplı bir çalışmada %51'i fokal epilepsi tanımlı hastalardan oluşuyordu (9). Fokal epilepsinin fazla olması NF1'de görülen intrakranial lezyonlara bağlanmaktadır. Özellikle temporal bölgede görülen UBO'lar fokal dirençli epilepsilere neden olmaktadır. Bizim serimizde de MRI'da %67 oranında intrakranial lezyonlar görülmektedir.

Genel popülasyonda görülen epilepsiler %50-70 oranında tek antiepileptikle kontrol edilirken, NF1 epilepsi birlikteliği olan hastalarda tek antiepileptiklerle epilepsi kontrolü daha zor olmaktadır (9,10). Bizde epilepsi kontrolü genel popülasyona yakındı. Bizim küçük serimizde %50 hastamız bir antiepileptik kullanıyordu. Başka çalışmalarda, bir ilaç veya ilaç kullanmaksızın %60 hastada epilepsi kontrolünün sağlandığını gösterdi (5, 8). Biz epilepsinin dirençli olup olmamasının eşlik eden intrakranial lezyonla doğru orantılı olduğunu düşünüyoruz. Nitekim dirençli epilepsi birlikteliği olan çalışmalarda intrakranial kitlelerin fazla olması bizim teorimizi desteklemektedir (9). Bu çalışmalarda mezial temporal bölge lezyonları ve kortikal tümörler kendisi bir epileptik odak oluşturarak, hastalar antiepileptiklere cevap vermemiş, nöbetler ancak epilepsi cerrahisi ile durdurulabilmiştir.

Bizim çalışmamız NF1'li hastalarda rölatif olarak epilepsi prevalansı yüksekti. Çalışmamızın retrospektif ve az sayıda olgu ile yapılması önemli bir kısıtlılığımızdı. Ancak olguların ortalama 6 yıl gibi pediatrik bir çalışmada uzun sayılabilecek sürede takibi çalışmamız için önemliydi. Bizim serimizde fokal nöbetlerle birlikte, epilepsili hastalarda MRG'da lezyonlarda yüksek orandaydı. Bu nedenle biz NF1 ve epilepsi birlikteliği

olan hastalarda radyolojik görüntülemenin hastaların takibinde önemli olduğuna dikkat çekmek istiyoruz. Yine birinci derece akrabalarında NF1 bulunan bireylerde epilepsi riskinin arttığını ve bu hastalarda epilepsi yönünden daha dikkatli olmamız gerektiğini düşünüyoruz. Bu bulguların daha kapsamlı büyük bir seride ele alınması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Friedman JM, Gutmann DH, MacCollin M, Riccardi VM. Neurofibromatosis: Phenotype, natural history, and pathogenesis. Baltimore, MD: Johns Hopkins, 1999.
2. Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: A descriptive analysis of the disorder in 1.728 patients. Am J Med Genet 1997;70:138-43.
3. Rodriguez FJ, Perry A, Gutmann DH, O'Neill BP, Leonard J, Bryant S, et al. Gliomas in neurofibromatosis type 1: A clinicopathologic study of 100 patients. J Neuropathol Exp Neurol 2008;67:240-9.
4. Hsieh HY, Fung HC, Wang CJ, Chin SC, Wu T. Epileptic seizures in neurofibromatosis type 1 are related to intracranial tumors but not to neurofibromatosis bright objects. Seizure 2011;20:606-11.
5. Kulkantrakorn K, Geller TJ. Seizures in neurofibromatosis 1. Pediatr Neurol 1998;19:347-50.
6. Hauser WA. Epidemiology of epilepsy in children. Neurosurg Clin N Am 1995;6:419-29.
7. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia 2010; 51:676-85.
8. Korf BR, Carrazana E, Holmes GL. Patterns of seizures observed in association with neurofibromatosis 1. Epilepsia 1993;34: 616-20.
9. Ostendorf AP, Gutmann DH, Weisenberg JL. Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. Epilepsia 2013;54:1810-4.
10. Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment: Based on the ILAE classifications and practice parameter guidelines. Rev 2nd ed. London: Springer Healthcare, 2010.
11. Crowe FW, Schull WJ, Neel JV. A clinical, pathological, and genetic study of multiple neurofibromatosis. Springfield IL: Charles C Thomas, 1956.