

# Optik Gliomu Olan Nörofibromatozis Tip 1 Olgusunda Santral Puberte Prekoks

## Central Precocious Puberty in Neurofibromatosis Type 1 With Optic Glioma

• Zehra Nihan COŞKUN, • Beray SELVER EKİÖĞLU, • Mehmet Emre ATABEK

<sup>1</sup> Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye



### ÖZ

Nörofibromatozis Tip 1 (NF-1) 17q11.2 geninde mutasyondan kaynaklanan otozomal dominant multisistemik bir hastalıktır. İnsidansı yaklaşık 2500-3500 canlı doğumda 1 ve prevalansı 4000-5000'de 1'dir. Karakteristik özellikleri café-au-lait lekeleri, kıvrım yerlerinde koyulaşma ve Lisch nodülleridir. Nörofibromatozis Tip-1 santral ve periferik sinir sistemi tümörlerinin gelişme riskinin yüksek olduğu bir hastalık olmakla birlikte pigmental anormallikler (café-au-lait lekeleri, kıvrım yerlerinde koyulaşma ve Lisch nodülleri), iskelet anomalileri ve nörodavranışsal bozuklukları (öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu) içeren geniş nonneoplastik durumları sergiler. Nörofibromatozis- Tip 1 hastalığının komplikasyonu olan endokrin bozukluklarının ilk tanımlamaları 1970'lere kadar gitmektedir. Bu yazıda kliniğimizde optik gliomun eşlik ettiği NF-1 ile takip edilen 8.5 yaşında erkek hastanın izleminde saptanan puberte prekoks durumu ele alınmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Nörofibromatozis tip 1, Optik gliom, Puberte prekoks

### ABSTRACT

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a autosomal-dominant multi-systemic disorder derives from a mutation in the 17q11.2 gene (1). The incidence is 1 in 2500-3500 live births and the prevalence is 1 in 4000-5000. The characteristic features of this disease are café-au-lait spots, freckling in intertriginous regions and Lisch nodules. Although NF1 is considered as a tumor predisposing syndrome over central and peripheral nervous system tumors it presents wide nonneoplastic conditions including pigmental abnormalities (are café-au-lait spots, freckling in intertriginous regions and Lisch nodules), skeleton abnormalities and neurobehavioral abnormalities ( learning disorder, attention deficit disorder, hyperactivity disorder). The initial definition of endocrine disorders, the complication of NF1, goes back to the 1970s. We discussed the precocious puberty detected in the monitoring of NF1 male patient, who is 8 and a half years old, with optic pathway glioma in this paper.

**Key Words:** Neurofibromatosis Type 1, Optic Glioma, Precocious Puberty

### GİRİŞ

Nörofibromatozis Tip-1 (NF-1) 17q11.2 geninde mutasyondan kaynaklanan otozomal dominant multisistemik bir hastalıktır (1). Nörofibromatozis tip 1'in çocukluk dönemi ile ilişkilendirilen en yaygın endokrin bozukluğu; hipotalamik-pituiter-gonadal aksın erken maturasyonu anlamına gelen santral puberte prekoksstur (2,4). Nörofibromatozis tip 1 çeşitli santral ve periferik sinir sistemi tümörlerinin görülme sıklığının arttığı tümör predispozan bir hastalıktır. Ayrıca pigmental anormallikler (café-au-lait lekeleri, kıvrım yerlerinde koyulaşma ve Lisch nodülleri), iskelet anomalileri ve nörodavranışsal anomalileri (öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu) içeren geniş

nonneoplastik durumları içerir (5,6). Santral puberte prekoksun NF1 hastalarındaki prevalansı %3 tür ve genel popülasyona göre (%0.6) çok daha yüksektir (2,7). Kadınlarda santral puberte prekoks %80 in üzerinde sporadik ve idiopatikdir. Kadın:erkek oranı 20:1 olmasına rağmen erkeklerde altta yatan organik patoloji daha sık temeldir (8,9). Genel olarak NF-1'deki bütün endokrin bozuklukların hipotalamik ve pituiter fonksiyonu etkileyen merkezi sinir sistemi tümörleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Santral puberte prekoks, özellikle optik sinir gliomu olan NF-1'li çocuklarda rapor edilmiştir (10,11). Burada optik gliomu olan NF1'li erkek hastanın izleminde gelişen santral puberte prekoks sunulmuştur.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

**Zehra Nihan COŞKUN**  
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye  
E-posta: nihannazli@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : 07.01.2019  
Kabul tarihi / Accepted : 02.04.2019  
Elektronik yayın tarihi : 05.08.2019  
Online published  
DOI: 10.12956/tchd.509106

## OLGU

Olgumuz, doğumdan itibaren gövde üzerinde yaklaşık on adet kahverengi lekeler olması nedeniyle iki yaşında iken polikliniğimize başvurdu. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu fakat aynı köyde yaşıyorlardı. Baba ve diğer kardeşinde de benzer lekeler mevcuttu. Tetkikleri sırasında optik gliom tespit edilmesi üzerine nörofibromatozis tip 1 tanısı alan erkek hastanın izleminde; sekiz buçuk yaşında iken, rutin muayenesi sırasında iki taraflı testis volümleri 8 ml olarak tespit edildi. Erkek fenotipinde olan hastanın vücut ağırlığı 25.4 kg (SD:-0.38), boyu 116.5 cm (SD:-2.4)'di. Aksiller kıllanması olmayan hastanın penis boyu 6.3 cm, bilateral testis volümleri 8 ml, pubarş tanner evre 1 olarak tespit edildi. Gövdede on adet düzgün sınırlı, en büyüğü 1.5x2 cm çaplı cafe'-au-lait lekeleri saptandı. Laboratuvar incelemede ACTH 32.1 pg/mL (0-46), kortizol 9.79 µg/dl, FSH 2.12 mIU/mL, LH 2.04 IU/L, total testosteron 74.4 ng/dL (erkek : 235-821 ng/dl, kadın : <8.1-70 ng/dl), DHEAS <15 µg/dL (kadın : 35 - 430 mikrogram/dl, erkek : 80 - 560 mikrogram/dl), AFP 2.99 IU/mL (0.5-5.5), β-hCG <2 mIU/ml, boy kısalığı tespit edilmesi üzerine bakılan hGH 1.1 ng/ml (erkek: 0-1, kadın: 0-10), somatomedin-c (IGF-1) 76.1 ng/mL (64-345) olarak ölçüldü. Diğer biyokimyasal parametreleri, tam kan sayımı, tam idrar tetkiki normal olarak değerlendirildi. Hastanın skrotal ultrasonografisinde sağda testis volümü 2.2 cc, solda 3 cc hacminde ölçüldü. Hastaya yapılan hipofiz manyetik rezonans görüntülemesinde hipofiz glandı normal lokalizasyonda, boyanması homojen görüldü ve yüksekliği 3.9 mm olarak ölçüldü. Bilateral bazal ganglionlarda ve 4. ventrikül çevresindeki beyaz cevherde patolojik kontrastlanma göstermeyen sinyal değişiklikleri izlendi. Ayrıca sağ optik sinirde kiazma optikumdan sonra, iki adet kontrast tutan, büyükleri 4 mm ve 3 mm olan, siniri laterallerden baskılamış görülen optik gliomu düşündürülen lezyonlar tespit edildi. Hastaya santral puberte prekoks teşhisi konularak triptorelin asetat 3.75 mg yirmi sekiz günde bir olmak üzere başlandı.

## TARTIŞMA

Hipotalamik-pitüiter-gonadal aksın erken maturasyonu anlamına gelen santral puberte prekoks, nörofibromatozis tip 1 ile seyreden en sık endokrinopatidir (2-4). Cnossen ve ark. (2)'nin çalışmasında 122 NF1'li çocuğun 3 ünde (%2.5) santral puberte prekoks saptanmıştır ve bunların hepsi erkektir. Habiby ve ark. (7) NF1 ve santral puberte prekokslu çocuklarda kız-erkek oranını 2:5 olarak bulmuşlardır. Nörofibromatozis tip 1'li çocuklar üzerine yapılmış birçok çalışmada santral puberte prekoksun erkeklerde daha yüksek prevalansa sahip olduğu bildirilmiştir ve erkek olmanın bir şekilde santral puberte prekoks için yatkınlık anlamına geldiği sonucuna varılmıştır (2,7). Aynı makalede Habiby ve ark.(7) bu popülasyonda santral puberte prekoks prevalansını ve bunun optik gliom ile ilişkisini daha iyi

anlayabilmek için NF1'li 219 hastayı içine alan geniş serilerin ilk epidemiyolojik yönden incelemesini yapmışlardır. Santral puberte prekoks 219 hastanın 7 sinde (5 erkek 2 kız) (%3) tespit edilmiştir. Bu 7 çocuğun hepsinde optik kiazmaya kadar giden optik gliom gösterilmiştir. Santral puberte prekokslu çocuklar, NF1'li ve kiazmal tümörleri olan çocukların %39'u olarak bulunmuştur. Yaşları 2 ile 10 arasında 11 prepubertal NF1'li ve optik gliomlu çocuk ile aynı yaş grubunda ve prepubertal, optik gliomu olmayan NF1'li kontrol deneklerine luteinizan hormonal salgılama hormonu (LHRH) stimülasyon testi yapılmıştır. Optik gliomu olmayan hiçbir çocukta ne LHRH ye pubertal cevap alınmıştır ne de yükselmiş LH seviyesi gösterilmiştir. Optik gliomu olan iki erkek çocukta pubertal LH cevapları ve testosteron seviyeleri >10 ng/dl olarak gösterilmiştir. Bunlardan birinde tümör, optik sinirin intraorbital porsiyonuyla sınırlıyken; diğerinde optik kiazmanın içine yerleşik olarak bildirmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuca göre, santral puberte prekoks yalnızca optik kiazmayı içine alan optik gliomu olan NF1'li hastalarda gelişmiştir (7). Santral puberte prekoks özellikle optik gliomu olan NF1'li hastalarda saptanmıştır (10,11). Buna göre; hipotalamusa yakın yerleşmiş lezyonların, hipotalamik-pitüiter-gonadal aksın tonik merkezi sinir sistemi inhibisyonunu kötü yönde etkilemesiyle gelişen, pubertenin prematüre başlaması sonucuyla uyumludur (12). Bu olguda direkt hipofiz basısı olmamakla birlikte hipotalamusa yakın yerleşimli optik gliom vardır. Diğer yandan nadir de olsa az sayıda yazar optik gliomu olmayan nörofibromatozis tip 1'li hastalarda da santral puberte prekoks geliştiğini bildirmiştir (13). İlk olarak Saxena iki tane optik gliomu olmayan NF1 hastasında santral puberte prekoks örneği rapor etmişti (3). Burada dikkat edilmesi gereken bu çalışmanın yapıldığı zamanda ne tomografi ne de manyetik rezonans görüntüleme olduğundan dolayı tespit edilememiş tümör olma ihtimalidir. Erkek olmanın, nörofibromatozis tip 1 ile birlikte, puberte prekoks için anlamlı bir risk faktörü olarak görüldüğü yukarıdaki örnekler gibi karyotip analizi 46 XY olan nörofibromatozis tip 1 vakamızda yine daha önce bahsedilen çalışmalarda olduğu gibi hipotalamusa yakın lokalizasyonda yerleşik sağ optik gliom mevcuttu. Takipleri sırasında yapılan genital muayenesinde iki taraflı testis volümlerinin artmasıyla prematür puberteden şüphelenildi. Klinik ve laboratuvar testleriyle tanı netleştirilip GnRH analogu ile tedaviye başlandı.

## SONUÇ

Nörofibromatozis tip 1 otozomal dominant geçişli multisistemik bir hastalıktır. Santral puberte prekoks özellikle optik gliomu olan NF1'li hastalarda tespit edilmiştir. Prematür puberte aynı zamanda manyetik rezonans görüntülemesinde tespit edilemeyen yavaş gelişen hamartomatöz gibi küçük serebral anomalileri olan, optik gliom gözlenmeyen NF1'li hastalarda görülebilir (14-16). İdiopatik veya organik sebeplerle gelişen santral puberte prekoks olan çocuklarla, NF1'li santral puberte prekoks olan çocukların tedavi yaklaşımları aynıdır. Bu yazıda özellikle optik

gliomu olan tüm NF1'li çocuklarda sekonder gelişen endokrin bozuklukların erken tanısında dikkatli takibin önemi vurgulanmak istenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Fountain JW, Wallace MR, Brereton AM, O'Connell P, White RL, Rich DC, et al. Physical mapping of the von Recklinghausen neurofibromatosis region on chromosome 17. *Am J Hum Genet* 1989;44:58-67.
2. 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.
3. Saxena KM. Endocrine manifestations of neurofibromatosis in children. *Am J Dis Child* 1970;120:265-71.
4. Laue L, Comite F, Hench K, Loriaux DL, Cutler GB Jr, Pescovitz OH. Precocious puberty associated with neurofibromatosis and optic gliomas. Treatment with luteinizing hormone releasing hormone analogue. *Am J Dis Child* 1985;139:1097-100.
5. Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet* 1999;89:1-6.
6. Hirabaru K, Matsuo M. Neurological comorbidity in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Int* 2018;60:70-5.
7. Habiby R, Silverman B, Listernick R, Charrow J. Precocious puberty in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 1995;126:364-7.
8. Pescovitz OH, Comite F, Cassorla F, Dwyer AJ, Poth MA, Sperling MA, et al. True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analog. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:857-61.
9. Kotwal N, Yanamandra U, Menon AS, Nair V. Central precocious puberty due to hypothalamic hamartoma in a six-month-old infant girl. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:627-30.
10. Brauner R, Malandry F, Rappaport R, Zucker JM, Kalifa C, Pierre-Kahn A, et al. Growth and endocrine disorders in optic glioma. *Eur J Pediatr* 1990;149:825-8.
11. 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;125:63-6.
12. Stein DT. Southwestern Internal Medical Conference: New developments in the diagnosis and treatment of sexual precocity. *Am J Med Sci* 1992;303:53-71.
13. Zacharin M. Precocious puberty in two children with neurofibromatosis type I in the absence of optic chiasmal glioma. *J Pediatr* 1997;130:155-7.
14. Rubin JB, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 - a model for nervous system tumour formation? *Nat Rev Cancer* 2005;5:557-64.
15. Hegedus B, Yeh TH, Lee DY, Emmett RJ, Li J, Gutmann DH. Neurofibromin regulates somatic growth through the hypothalamic-pituitary axis. *Hum Mol Genet* 2008;17:2956-66.
16. Marshall M. Interactions between Ras and Raf: key regulatory proteins in cellular transformation. *Mol Reprod Dev* 1995;42:493-9.