



## Nörofibromatozis

\*Hamdi Özcan, \*Başak Kandı, \*Gürsoy Doğan, \*Ersoy Hazneci

\*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Malatya

Nörofibromatozis (NF), deri, sinir sistemi ve gözde belirtiler oluşturan ve otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. Hastalığın tip 1 (NF1) ve tip 2 (NF2) olmak üzere iki alt tipi tanımlanmıştır. NF1, 17. kromozomdaki, NF2 ise 22. kromozomdaki gen defekti sonucunda gelişir. NF1, 3000 doğumda bir görülürken, NF2 sıklığının yaklaşık olarak 1/50000 olduğu tahmin edilmektedir.

Polikliniğimize vücudunda benler ve deriden kabarıklık lezyonları şikayeti ile başvuran hastanın, çocuklarının ikisinde de benzer benlerin bulunduğunu ifade etmesi üzerine aile bireylerinin hepsi muayene edildi. Anne ve iki çocuğunda da Crowe belirtisi mevcuttu, ayrıca annede toplam 10 adet değişik bölgelere yerleşmiş nörofibromların bulunduğu görüldü. Yapılan tam kan sayımı, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, idrar ve gaita incelemeleri, akciğer ve uzun kemik grafileri normal olarak değerlendirildi. Olguların üçünün de göz muayenesinde bilateral Lish nodülü izlendi. Kranial magnetik rezonans incelemesi ve nörolojik muayeneleri normaldi. Annenin nörofibromları eksize edildi. Histopatolojik inceleme sonucunda pleksiform nörofibrom oldukları belirlendi. Bu bulgular sonucunda olgulara NF1 tanısı konuldu. Anneye ketotifen 2 mg/gün başlandı. Burada NF1'li anne ve iki çocuğu sunulacak ve hastalıkta görülen bulgular gözden geçirilecektir.

**Anahtar kelimeler:** Nörofibromatozis (NF)

### Neurofibromatosis

Neurofibromatosis (NF) is an autosomal dominantly inherited disease, commonly manifested in the skin, nervous system and eyes. The disease can be divided into subtypes according to clinical findings as NF type 1 (NF1) and type 2 (NF2). The responsible gene was determined on 17<sup>th</sup> chromosome for NF1 and on 22<sup>nd</sup> chromosome for NF2. The prevalence has been estimated at 1/3000 for NF1 and at 1/50000 for NF2 in new borns.

A 36 year-old woman was admitted to our department with the complains of pigmented macules and soft, elevated lesions. Her two children bore pigmented lesions on the skin like the mother. All of the three patients had Crowe's sign and the mother had ten neurofibromas in different parts of the body. Routine blood analyses, roentgenograms, cranial magnetic resonance imaging results and the neurologic examination were within normal limits. In the ophthalmological examination bilateral Lish nodules were determined. In the histopathologic examination, the soft elevated lesions of mother were diagnosed as plexiform neurofibromas. According to these findings all three patients were diagnosed as NF1. The mother was administered ketotifene 2 mg/day.

In this paper a mother and her two children with NF1 were presented and the clinical findings of the disease were discussed.

**Key words:** Neurofibromatosis (NF)

Nörofibromatozis (NF), deri, göz, santral ve periferik sinir sisteminde karakteristik lezyonlar oluşturan, otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. Hastalık klinik özelliklerine ve moleküler biyolojik çalışmalar sonucunda belirlenen kromozom defektine göre NF tip 1 (NF1) ve NF tip 2 (NF2) olmak üzere başlıca iki başlık altında toplanabilir. NF1, 17. kromozomda NF1 genindeki; NF2, 22. kromozomun NF2 genindeki bir defekt sonucunda gelişir. NF1 3000 doğumda bir görülürken, NF2 sıklığının yaklaşık olarak 1/50000 olduğu tahmin edilmektedir.<sup>1</sup> Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün 1988 yılında yaptığı Gelişmeler toplantısında NF1'in tanı kriterleri oluşturulmuştur (Tablo I) <sup>2</sup> NF2 tanısı için ise tablo II'deki kriterler kullanılır. <sup>2,3</sup>

Burada NF1 tanısı konan anne ve iki çocuğunun sunulması ve NF1'in gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

**Tablo I: Nörofibromatozis tip 1 tanı kriterleri.**

1. Puberte öncesi dönemde 5 mm veya daha büyük, puberte sonrası dönemde 15 mm veya daha büyük cafe au lait makülünün bulunması ve sayısının altı veya daha fazla olması,
2. Herhangi bir tipte iki veya daha fazla nörofibromun veya bir adet pleksiform nörofibromun bulunması,
3. Koltuk altı veya kasık bölgesinde çillerin bulunması,
4. Optik gliomun mevcut olması,
5. İki veya daha fazla Lish nodülü (iris hamartomu) bulunması,
6. Sfenoid displazisi veya psödoartrozla birlikte veya artroz olmaksızın uzun kemiklerin korteksinde incelleme gibi kemik anomalilerinin olması,
7. Birinci dereceden akrabalarında yukarıdaki tanı kriterlerine göre NF1 tanısı konulmuş olması.

\*Tanı için yukarıdakilerden ikisi veya daha fazlası olgularda bulunmalıdır.

**Tablo II: Nörofibromatozis tip 2 tanı kriterleri.**

1. Histolojik olarak veya gadolinium uygulanarak yapılan MRI ile her iki taraflı vestibüler schwannoma bulunması,
2. Ebeveyn, kardeş veya çocukta NF2 bulunması ve,
  - a) Tek taraflı vestibüler schwannoma, veya
  - b) Meningiom, gliom, schwannoma, posterior subkapsüler lentiküler opasiteler ve serebral kalsifikasyondan herhangi birinin olması,
3. Tek taraflı vestibüler schwannoma ve, meningiom, gliom, schwannoma, posterior subkapsüler lentiküler opasiteler ve serebral kalsifikasyondan herhangi birinin olması,
4. İki veya daha fazla meningiom ve, gliom, nörofibrom, schwannoma, posterior subkapsüler lentiküler opasiteler ve serebral kalsifikasyondan herhangi birinin bulunması.

**Şekil 1.** Cafe-au-lait makülleri, nörofibromlar ve efelitler

## OLGULAR

**OLGU 1:** Olgumuz, 36 yaşında, üç çocuklu ev hanımı idi. Vücudunda lekeler ve kabarıklıklar şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Vücudundaki kahverengi lekelerin çocukluğundan beri bulunduğunu, çillenmelerin 14-15 yaşlarında başladığını ve son 6-7 yıldır giderek arttığını, kalçasındaki kabarıklık lezyonun çocukluğundan beri bulunduğunu, diğer bölgelerdekilerin ise daha sonra ortaya çıktığını öğrenildi. Annesi ve babası arasında akrabalık yoktu. Sorgulama sonucunda, 13 yaşındaki kızında ve 11 yaşındaki oğlunda benzer kahverengi lekelerin bulunduğunu, dört yaşındaki diğer oğlunun normal olduğu öğrenildi. Eşi ile akrabalıkları yoktu.

Yapılan sistemik muayenesi normal olarak değerlendirildi. Dermatolojik muayenede; gövde, her iki koltuk altı ve kasık bölgesinde 1-7 mm arasında değişen ebatta, yaygın, açık kahverengi hiperpigmente maküler lezyonlar; sırt, karın, kollar ve bacaklarda 1.5x1-5x4 cm arasında değişen toplam 15 adet kahverengi, keskin sınırlı maküler lezyonlar (cafe au lait) (Şekil 1); sternum üzerinde dört adet deri renginde 1-3 mm çaplı, yumuşak kıvamlı papüler lezyon; sırtta çok sayıda 2-6 mm çaplı, sapsız, yumuşak kıvamlı fibromatöz lezyonlar; sağ uyluk lateralinde 1x1, 2x2.5 cm, pubiste 1.5x1 cm ebadında deriden hafif koyu renkli yumuşak kıvamlı, deriden hafif kabarıklık, basmakla içeri çöken nodositeler mevcuttu .

Olgumuzun göğüs, uyluk ve pupis bölgesindeki lezyonları eksize edildi. Histopatolojik inceleme sonucunda hepsi pleksiform nörofibrom olarak rapor edildi. Yapılan göz muayenesi sonucunda bilateral iriste Lish nodülü saptandı. Nörolojik muayenesi normal idi ve kranial magnetik rezonans (MR) incelemesi normal sınırlarda değerlendirildi. Olgumuza 2 mg/gün dozunda ketotifen başlandı.

**OLGU 2:** Birinci olgunun 13 yaşında olan kızında, doğumdan beri bulunan kahverengi lekeler mevcuttu. Yedinci sınıf öğrencisi olan hasta, derslerinde başarılıydı ve anlama güçlüğü yoktu. Sistemik muayenesi normal sınırlarda idi. Dermatolojik muayenede; her iki skapula üzerinde iki adet, jugular bölgede bir adet, karında iki adet 1.5 cm'den büyük, sağ koltuk altı ve karında 1 cm'den büyük toplam sekiz adet açık kahverengi maküler lezyon (cafe au lait makülü) mevcuttu. Yapılan göz muayenesinde her iki gözde Lish nodülü izlendi. Nörolojik muayenede patolojik bulgu belirlenemedi. Çekilen kranial MR incelemesi normal sınırlarda idi.

**OLGU 3:** İlk olgumuzun 11 yaşındaki oğlu, dördüncü sınıf öğrencisi, derslerinde başarılı, anlama zorluğu yoktu. Kardeşi ile benzer şikayetleri mevcuttu. Vücudundaki lekeler 1 yaşından sonra başlamış ve zamanla büyüklükleri artmış. Sistemik muayenesi normal olarak değerlendirildi. Dermatolojik muayenede; sol poplitea, sol uyluk ön yüz, sırt ve ensede 1.5 cm'den büyük, sırt ve sol omuzda 1 cm'den büyük açık kahverengi renkli maküler lezyonların (cafe au lait makülleri) bulunduğu görüldü. Göz muayenesinde bilateral Lish nodülü saptandı. Kranial MR incelemesi ve nörolojik muayenesi normal olarak değerlendirildi.

Olgularımızın hepsinde, tam kan sayımı, kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, idrar ve gaita tahlili, akciğer ve uzun kemik grafileri normal olarak değerlendirildi.

Aileye hastalık hakkında detaylı bilgi verildi ve yıllık aralıklarla kontrole gelmeleri, annenin ketotifeni sürekli kullanması önerildi.

## TARTIŞMA

NF1 ilk defa von Recklinghausen tarafından tanımlanmış, otozomal dominant geçiş gösteren veya spontan mutasyon sonucunda gelişen bir hastalıktır.<sup>3</sup> Kanada, Fransa, İtalya ve İspanya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada mutasyonların daha çok bayanlarda geliştiği belirlenmiştir.<sup>4</sup> Olguların %71.2'sinde aile hikayesi vardır.<sup>5</sup> NF'in sekiz alt tipi tanımlanmıştır.<sup>6</sup> Ancak bu alt tiplerin aynı hastalığın çeşitli varyasyonları olduğu, genetik geçiş şekline göre iki alt tipe ayrılmasının uygun olacağı belirlenmiştir. NF1 geni 17. kromozom üzerinde bulunur ve nörofibromin olarak adlandırılan bir proteinin sentezlenmesini sağlar. Nörofibromin tümör süpresörü olarak görev görür ve keratinosit ve melanosit hücrelerinde bulunur.<sup>3</sup>

NF1'de deride karakteristik olarak cafe au lait makülleri, efelitler ve nörofibromlar görülür. Cafe au lait makülleri, keskin sınırlı, açık kahverengi, çapları 0.5-50 cm arasında değişen (genellikle 10 cm'den küçük) maküler lezyonlardır. Bu maküllerin en az 1.5 cm çapında olup, altı veya daha fazla sayıda bulunması Crowe belirtisi olarak isimlendirilir. Olguların üçünde de bu bulgu mevcuttu. Vakaların %82'sinde dört yaşından önce görülür, yaşla birlikte büyüklükleri artar.<sup>3</sup> McGaughan ve arkadaşlarının 523 hastalık bir seride yapmış oldukları çalışmada olguların %86.7'sinde cafe au lait makülü görüldüğü bildirilmektedir.<sup>5</sup> Sağlıklı bireylerde yaşa göre

değişmekle birlikte %0.3-36 arasında değişen sıklıkta maküller görülebilir ancak sayıları hiçbir zaman altıyı geçmez.<sup>6</sup> Bir çalışmada cafe au lait maküllerinin ailevi olarak görülebileceği ve NF'den ayırt edilmesinin gerekli olduğu bildirilmektedir.<sup>7</sup> Olgularımızın hepsinde altıdan daha fazla sayıda cafe au lait makülü mevcuttu.

Efelitler aksiller bölgede yerleştikleri zaman hastalık için karakteristiktir ancak diğer katlantı bölgelerinde de görülebilirler ve altı yaşından küçük NF1'li olguların %81'inde mevcuttur.<sup>1,3</sup> Erişkinlerde oran %83.8 olarak bildirilmektedir.<sup>5</sup> Birinci olgumuzda hem katlantı bölgelerinde hem de göğüs ve sırtta yaygın efelitler mevcuttu.

Nörofibromlar yumuşak, mor-pembe renkli, kubbe şeklinde veya saplı olabilen lezyonlardır. Bazen subkütan dokuya yerleşirler ve kitle imajı oluştururlar. Sayıları bir tane olabileceği gibi sayılamayacak kadar çok irili ufaklı çeşitli formlarda nörofibromlar görülebilir. Altta bulunan dermal defekt nedeniyle üzerlerine hafif basınç uygulanınca tabana doğru gömülürler buna "düğme-delik belirtisi" adı da verilir. Nörofibromlar sinir kılıfından köken alan iyi huylu tümörlerdir. Schwann hücresi, sinir lifleri, fibroblastlar, damarsal yapılar, mast hücreleri ve miksoid matriksten oluşurlar.<sup>1,3</sup> Nörofibromlar puberte öncesi seyrek görülürler, puberte ile birlikte görülme sıklığı artar ve olguların %59.4'ünde görülür.<sup>5</sup> Ayrıca nörofibrom bulunan hastaların %10'unda kaşıntı şikayeti mevcuttur.<sup>3</sup> Bu, nörofibromların yapısında mast hücresi bulunmasından kaynaklanmaktadır. Mast hücrelerinden salınan histamin ve tümör nekrozis faktörü alfa gibi maddeler bu tümörlerin oluşması ve büyümesinde de rol oynar.<sup>3</sup> Riccardi ketotifenle mast hücrelerinin stabilizasyonunun sağlanması sonucunda nörofibromların büyümesinin azaldığını belirlemiştir.<sup>8</sup> Birinci olgumuzda çeşitli formlarda çok sayıda nörofibrom mevcuttu, bunlar eksize edildi ve hastamıza ketotifen başlandı.

Lish nodülü (iriste melanositik hamartom) en sık görülen belirtiler arasındadır, slit lamba muayenesinde iriste yüzeysel olarak yerleşmiş, kubbe şeklinde küçük sarı-kahverengi lezyonlardır. Tanı için önemli kriterler arasında yer alır. Görme bozukluğuna neden olmazlar. Altı yaşından büyük olguların %94'ünde görülürler.<sup>1,3</sup> Diğer bir çalışmada görülme sıklığı %63 olarak bildirilmektedir.<sup>5</sup>

Bir astrositom çeşidi olan optik gliomlar NF1'li çocuklarda en sık görülen santral sinir sistemi

komplikasyonudur ve %10-15 oranında görülür. Bu tümörler optik yolağın herhangi bir bölgesine yerleşirler. Olguların üçte ikisinde belirti oluşturmazken, kalan vakalarda ilerleyici görme kaybı veya propitozis gelişebilir. Bu lezyonlar en iyi şekilde MR görüntüleme yöntemi ile belirlenirler.<sup>3</sup>

Nörofibromatoziste santral sinir sisteminde, orbita posterior duvarında yer alan sifenoid kemikte displazi görülebilir. Bu durum genellikle tek taraflıdır, klinikte tek taraflı pulsatil ekzofthalmus şeklinde belirti oluşturur ve orbital tümörle karıştırılabilir.<sup>1</sup>

Ayrıca olgularda makrosefali, vücut yapısının kısa olması, uzun kemiklerde, özellikle tibia veya fibulada psödoartroz da seyrek olarak görülür. Psödoartroz %1.9, skolyoz ise %11.7 sıklıkta görülmektedir.<sup>5</sup> Olgularda patolojik kırıklara neden olacak şekilde kemik korteksinde incelmeye gelişebilir.<sup>3</sup> NF1'li olgularda epilepsi ve spinal nörofibrom da nadiren görülebilir ve olgularda spesifik öğrenme güçlüğü olabilir.<sup>5,9</sup>

Görüldüğü gibi NF birçok sistemi tutabilmekte ve ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu nedenle olguların erken belirlenmesi ve tanı konulması önem kazanmaktadır. Bu amaçla prenatal tanı için DNA analizleri yapılabilir.<sup>10,11</sup> Böylece istenmeyen gebelikler sonlandırılabilir. Olgulara erken tanı konulması hastaların yakından takip edilmelerine

ve gelişecek komplikasyonların erkenden belirlenmesine olanak sağlar. Bu nedenle belirlenen olgunun tek olarak ele alınmaması, aile bireylerinin de kontrolden geçirilmesi daha uygun olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Pivnick EK, Riccardi VM. The neurofibromatosis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB eds. *Dermatology in General Medicine*. 5<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill 1999; 2152-8.
2. Neurofibromatosis. Conference Statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988; 45: 575-8.
3. Harper JL. Familial multiple tumour syndrome. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM eds. *Textbook of Dermatology*. 6<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Science Ltd 1998; 378-84.
4. Lazaro C, Gaona A, Ainsworth P, Tenconi R, Vidaud D, Kruyer H, Ars E, Volpini V, Estivill X. Sex differences in mutational rate and mutational mechanism in the NF1 gene in neurofibromatosis type 1 patients. *Hum Genet* 1996; 98: 696-9.
5. McCaughran JM, Harris DI, Donnai D, Teare D, MacLeod R, Westerbeeck R, Kingston H, Super M, Harris R, Evans DG. A clinical study of type 1 neurofibromatosis in north west England. *J Med Genet* 1999; 36: 197-203.
6. Landau M, Krafchik BR. The diagnostic value of cafe-au-lait macules. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 877-90.
7. Arnsmeier SL, Riccardi VM, Paller AS. Familial multiple cafe au lait spots. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1425-6.
8. Riccardi VM. Mast cell stabilization to decrease neurofibroma growth. Preliminary experience with ketotifen. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1011-6.
9. North K, Joy P, Yuille D, Cocks N, Mobbs E, Hutchins P, McHugh K, de Silva M. Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: significance of MRI abnormalities. *Neurol* 1994; 44: 878-83.
10. Hofman KJ, Boehm CD. Familial neurofibromatosis type 1: clinical experience with DNA testing. *J Pediatr* 1992; 120: 394-8.
11. Elyakim S, Lerer I, Zlotogora J, Sagi M, Gelman-Kohan Z, Merin S, Abeliovich D. Neurofibromatosis type I (NF1) in Israeli families: linkage analysis as a diagnostic tool. *Am J Med Genet* 1994; 53: 325-34.

#### Yazışma Adresi:

Dr. Başak Kandı  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD,  
44069 Malatya  
Tel : 422 341 0660-3516