

## Nörofibromatoz ve kanser

### Neurofibromatosis and cancer

Rejin Kebudi

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

#### Özet

Nörofibromatoz (NF/tip1) otozomal baskın (dominan) geçen, bir nörokutanöz bozukluktur. Fakomatozlar olarak adlandırılan bir hastalık grubunun içinde yer alır ve en sık sinir sistemi, deri, iç organlar ve gözü tutar. Nörofibromatozda tümör gelişme riski yüksektir. Nörofibromatoz'da beyinde özellikle optik yolda gliyom gelişme riski yüksektir. Tüm çocukluk çağı kanserlerinin %0,6'sı NF1 ile ilişkilidir. Nörofibromatozlu hastalarda beyin ve spinal kanal tümör gelişim riski, normal topluma göre 40 kat, optik gliyoma gelişme riski 1000 kat, yumuşak doku sarkomları riski 50 kat, juvenil miyelomonositik lösemi gelişme riski 200 kat, akut lenfoblastik lösemi (ALL) riski ise beş kat artmıştır. Pratisyen hekim ve çocuk uzmanlarının nörofibromatoz tanı ölçütlerini ve bu çocuklarda benin ve malin tümörlerin gelişme riskinin yüksek olduğunu bilmeleri, bu tümörlerin erken tanısı ve tedavi başarısı için önemlidir. (*Türk Ped Arş 2008; 43: 80-3*)

**Anahtar kelimeler:** Nörofibromatoz, optik gliyom, sarkomlar

#### Summary

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is one of the most common genetic disorders and the major constituent of a family of diseases with widespread manifestations (including skin, viscera, nervous system and eyes) clinically known as "phakomatoses". Patients with NF1, carry a high risk of tumor formation. The most common central nervous tumor in NF1 is the optic pathway glioma (OPG). 0.6% of all childhood malignancies are associated with NF1. In patients with NF1 while the risk of developing OPG is 1000 times more than the normal population, the risk of developing brain and spinal tumors are 40, soft tissue sarcomas 50, juvenile myelomonocytic leukemia 200, acute lymphoblastic leukemia five times more than the normal population. General practitioners and pediatricians should be aware of signs and symptoms of neurofibromatosis. They should also know that the risk of tumor formation is increased in these patients, and early diagnosis is key point for the success of treatment. (*Turk Arch Ped 2008; 43: 80-3*)

**Key words:** Neurofibromatosis, optic glioma, sarcomas

#### Giriş

Nörofibromatoz (NF) otozomal baskın (dominan) geçen, yüksek oranda yeni mutasyonları olan ve malinite oluşma riski yüksek olan bir nörokutanöz bozukluktur. Nörofibromatoz 1 daha sık görülen, deri ve periferik sinir sistemini tutan ve kemik displazisi yapabilen bir hastalıktır. Hastalığı 1882'de ilk tanımlayan kişinin adıyla, von-Recklinghausen hastalığı olarak da bilinir (1-3).

Nörofibromatoz 2 daha nadirdir, iki taraflı vestibüler schwannom görülebilir. İki taraflı akustik veya merkezi nörofibromatoz olarak da adlandırılır. Malin tümör gelişme riski düşüktür (2).

Nörofibromatoz 1,2 500-3 000 doğumda bir görülür ve yaygınlığı 4 000-5 000'de birdir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından kabul edilen NF1 tanı ölçütleri şöyledir. Tanı için iki veya daha fazla ölçüt gereklidir (4).

1- Altı veya daha fazla sütü kahve lekeleri (çocukta >0-5 cm, erişkinde >1-5 cm),

2- Bir pleksiform nörofibrom veya iki veya daha fazla deri veya derialtı nörofibrom,

3- Koltuk altı veya kasıkta çillenme,

4- Optik yolun gliyomları,

5- İki veya fazla Lisch nodülleri (iris hamartomu),

6- Kemik displazisi,

7- Nörofibromatoz 1'li birinci derece akraba.

Makrosefali ve kısa boy, bu hastalık için tanı ölçütleri arasında yer almasa da, sık görülebilir.

Tanı için klinik bulgular yeterlidir. Mutasyon testleri, doğum öncesi tanı veya tanıda zorlanılan olgularda gerekir.

#### Genetik

Nörofibromatoz 1 geni 17q 11,2 kromozomu üzerindedir, 350 kb boyutunda 60 eksondan oluşur ve 1990'da klonlanmıştır Nörofibromatoz 1 geni klonlandıktan sonra, NF-1 gen

mutasyonlarının, nörofibromatoz tip 1 hastalığı ile ilişkili olmayan kanserlerde de saptandığı bildirilmiştir (3). Nörofibromatoz 1 geni, nörofibromin olarak adlandırılan, GTPazı-aktive eden bir proteini (GAP) kodlar. Sitoplazmik bir protein ürünü olan nörofibromin, tümör baskılayıcı gen olarak görev görür, sinir sisteminde de yüksek oranlarda bulunur. Nörofibromin, tümör oluşumuna yol açan bir protoonkogen olan p21 ras'ın inaktivasyonuna yol açarak hücre çoğalmasını azaltır. Nörofibromatoz 1 geni "mutant" olduğunda tümör baskılayıcı etkisini gösteremez, bazı Ras yolları aktive olur, tümör oluşumuna yol açabilir. Nörofibromatoz 1 hastalarında gelişen tümörlerde genin homozigot mutasyonu saptanmıştır. Sporadik beyin tümürlü çocuklarda ise NF1 mutasyon sıklığı düşüktür. Ras sinyali yolu mekanizmaları daha iyi anlaşıldıkça, gelecekte, aktifleşmiş yolun etkisini engelleyecek hedeflenmiş tedaviler geliştirilebilir (3,5,6). Nörofibromin, hücre büyüme ve çoğalmasını düzenleyen bir serin/treonin kinaz olan MTOR'u (mammalian target of rapamycin) da kontrol eder. Nörofibromatoz 1'le ilişkili tümörlerde ve nörofibromlarda aktive MTOR saptanmıştır. In vitro astrositlerin büyümesini engelleyen MTOR inhibitörü rapamisin gelecekte gliyomların tedavisinde rolü olabilir (3).

Nörofibromatoz 1 geni kodlanalı 18 yıl olduysa da, moleküler testlerin pratiğe yansması kolay olmamıştır. Çünkü, NF1'de yeni ortaya çıkan mutasyon oranı çok yüksektir, çoğu hastalarda farklı özel mutasyonlar (private mutations) vardır, genin boyutu çok geniştir, bu da testleri zorlaştırmaktadır. İlk zamanlar kullanılan ve 17q11 yanındaki belirteçleri göstermeye yönelik "linkage" analizine dayalı DNA testleri, yeni mutasyonları göstermede yeterli değildir. Bozulan nörofibromin proteinine yol açan mutasyonları göstermeye yönelik in vitro transkripsiyon-translasyon işlemi ile NF1 li hastaların %60-70'inde mutasyon saptanabilir (5-8).

## Klinik bulgular

Hastalık en sık sinir sistemini, deriyi ve kemiği tutar ve bunlara ilişkin bulgu, belirti ve komplikasyonlar olabilir. Ancak birçok hastada deride nörofibromlar ve hafif bilişsel bozukluklar dışında sorun olmayabilir.

Nörofibromatozun klinik bulguları görülme yaşı ve sıklık açısından farklılıklar gösterir. Sütü kahve (cafe au lait) lekelere hastaların hemen hemen hepsinde görülür, doğumda da olabilir, ancak genelde görülme oranı yaşla birlikte artar, 12 yaşa kadar hemen her olguda görülür. Koltuk altı veya kasıktaki çillenme olguların %85'inde olur, çoğunlukla üç yaştan sonra görülür. Gözde Lisch nodülleri genelde üç yaştan sonra görülür, olguların %90'ında vardır. Deride veya derialtında nörofibromlar yedi yaştan sonra, çoğunlukla ergenlik döneminde ortaya çıkar, olguların çoğunda vardır. Olguların %30'unda pleksiform nörofibromlar, daha az oranda da derin yerleşimli nörofibromlar (%44 batında, %20 toraksta) görülür. Olguların %10'unda skolyoz, %2'sinde tibiya psödoartroz, %1'inde sfenoid kanat displazisi saptanır (3,4).

Nörofibromlar benin fokal deride, derialtında veya pleksiform nörofibrom şeklindedir. Çoğu fibromlar bulgu vermez.

Pleksiform nörofibromlar sinirler boyunca uzanabilir, bazıları geniş boyutlarda yumuşak dokulara, kemiğe, damarlara ve bazı organlara bası yapıp aşırı ağrıya yol açabilir. Birçoğunun cerrahi çıkarılması mümkün olmayabilir. Bu olgularda farnesil transferaz inhibitörleri, antiinflamatuvar ilaçlar, anjiyojenez inhibitörleri, interferon kullanımı ile ilgili olgu bildirileri ve çalışmalar vardır. Bizim de interferon ile ağrıda anlamlı ve uzun süreli azalma saptanan olgumuz olmuştur (9). Bu yayınlanan olgumuzu takiben aynı tedavi uygulanan hastalar bildirilmiştir.

Nörofibromatozlu hastalarda nörolojik bozukluklar görülebilir, bunlar serebrovasküler hastalık, malformasyonlar ve tümörler nedeniyle olabilir. Nörofibromatozlu hastalarda bilişsel bozukluklar siktir. Multipl skleroz ve epilepsi de görülebilir.

Herediter spinal nörofibromatoz vücutta sütü kahverengi lekeleri ve multipl spinal nörofibromlarla belirgindir.

## Nörofibromatoz ve tümörler

Nörofibromatozda tümör gelişme riski yüksektir. Tüm çocukluk çağı kanserlerinin %0,6'sı NF1 ile ilişkilidir. Nörofibromatozlu hastalarda beyin ve spinal kanal tümör gelişim riski, normal topluma göre 40 kat, optik gliyoma gelişme riski 1000 kat, yumuşak doku sarkomları riski 50 kat, juvenil miyelomonositik lösemi gelişme riski 200 kat, ALL riski ise 5 kat artmıştır (1-3).

Nörofibromatoz 1'de beyinde özellikle optik yolda gliyom gelişme riski yüksektir. Çocuklarda genellikle daha yavaş gidişli pilositik astrositomlar görülürken, erişkinlerde daha hızlı gidişlidirler.

**Optik yol tümörleri (OPG)** çocukluk çağında tüm beyin tümörlerinin %1-5'ini oluşturur. Nörofibromatoz 1 tanılı hastaların da %15-20'sinde görülebilir. Optik yol gliyomları altı yaştan küçüklerde daha siktir. Çoğu olguda bulgu yoktur. Ancak bu olgularda görme kaybı, görme alanı bozukluğu, şaşılık, propitoz, aferent pupiller bozukluk, göz dibi tetkikinde optik disk ödemi ve atrofi olabilir. Nörofibromatozlu çocuklarda OPG riski nedeniyle MR tetkiki istenmesi konusu tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar, MR tetkikinin istenmemesi ancak yakınlama ve bulgulara çok dikkat edilmesi gerektiğini bildirmektedirler. Küçük çocukların görme bozukluğunu ifade etmeleri zordur. O nedenle göz dibi ve görmenin ölçümü çok önemlidir ve yapılmalıdır. Optik yol gliyomları yavaş büyürler, saptandığında yakın izlenmeli, bulgu veriyorsa veya ilerleyici ise tedavi edilmelidir. Bazen kendiliğinden geriler (3,10-15). Son yıllarda kemoterapi ile iyi yanıt alındığından, özellikle beş yaş altındaki hastalarda, hatta yeni tedavi protokollerinde 10 yaş altındakilere kemoterapi uygulanmaktadır. Radyoterapi NF1'li hastalarda Moya Moya sendromu gibi vaskülopatilere yol açabileceğinden kaçınılmaktadır. Gliyomlar optik yolla birlikte hipotalamusu tutabilir, endokrin bozukluklara yol açabilir. Bazı küçük hastalarda uyanık görünüm, öfori, kilo alamama, erime ile belirgin diyansesyalik sendrom görülebilir (Resim 1) (16). Ayrıca beyin sapı ve beyincikte gliyomlar da görülebilir (3,10-15,17).

Nörofibromatoz 1 hastalarında %7-13 oranında malin periferik sınırlı tümörü (MPNST) gelişebilir. Bunların çoğu önceden varolan pleksiform veya derialtı nörofibromların



Resim 1. Hipotalamik optik gliyom ve diyansefalik sendrom tanılı bir hastamız



Resim 2. Nörofibromatoz 1 ve sarkom tanılı bir hastamız (ciltte sütlü kahve lekeleri ve sağ kalçada sarkoma bağlı şişlik görülüyor)

malin dönüşümü ile olur. Pleksiform nörofibromlarda durmayan, gece de uyutmayan ağrıların başlaması, kitle boyutlarının artması, yeni nörolojik bulguların gelişmesi mutlaka bu hastaların incelenmesini gerektirir. Malin periferik sinir kılıfı tümörü durumunda tedavi cerrahi sınırlarda tümör kalmayacak şekilde tümörün çıkarılmasıdır. Çıkarılmayan ve metastatik hastalarda kemoterapi uygulanır. Ancak kemoterapiye çok yanıtı değildirler (18).

Nörofibromatoz 1 hastalarında sindirim sistemi stromal tümörleri de bildirilmiştir. Çocuklarda nörofibromatozla nöroblastom, rabdomiyosarkom ve diğer sarkomlar (Resim 2), lösemi riski de artmıştır (1-3,17).

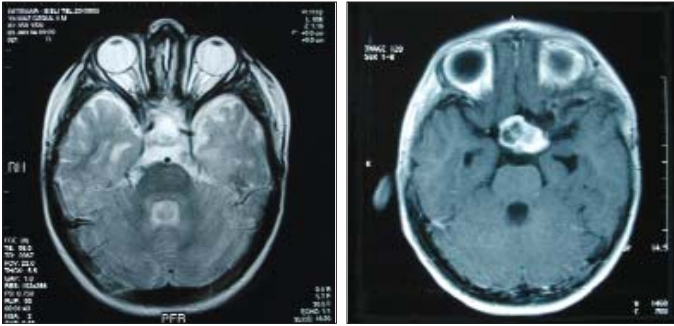
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü ve İstanbul Tıp Fakültesi Göz Kliniğinde, takip ve tedavi gören 26 optik gliyom tanılı hastamızın 15'inde NF1 tanısı vardı (13). Nörofibromatoz 1 ve optik gliyom tanısı olan iki kardeş (Resim 3-4) ve NF1 tanısı olan annelerinde yapılan genetik çalışmada, o ailede yeni bir mutasyon saptandı (8).

#### Genetik danışma

Nörofibromatoz 1 tanılı hastalar çocuklarının %50'sine hastalığı geçirirler. Yeni olguların yarısında yeni mutasyon vardır, diğer yarısında ise ebeveynlerden kalıtım vardır. Bir çocukta NF1 tanısı ailede ilk kez konmuşsa, ebeveynler mozaik NF1 yönünden araştırılmalıdır (2,3).



Resim 3. Nörofibromatoz 1 ve optik gliyom tanılı iki kızkardeş. Deride sütlü kahve lekeleri, küçük kızkardeşte sağ gözde propitoz ve şaşılık dikkati çekmektedir. Bu hastalarımızda ve annelerinde yeni bir NF1 mutasyonu saptanmıştır (kaynak 8)



**Resim 4. Manyetik rezonans görüntülemeye her iki optik sinirde kalınlaşma ve hipotalamik kitle (hipotalamik optik gliyom)**

Nörofibromatoz tip 1 hastalarının çoğu klinik olarak tanı alsalar da, bazı klinik durumlarda moleküler tetkikler yararlı olur (2,3,6): 1. Hastalığı olan ebeveynler doğum öncesi tanı isteyebilirler, 2. Hastalığın ailede ilk kez saptandığı çocukların ebeveynleri, kendileri bu mutasyonu taşıyıp taşımadıklarını öğrenmek isteyebilirler. 3. Ailede hastalık öyküsü olmayan, deride birçok sütlü kahve lekeleri taşıyan ancak klinik tanı için gerekli başka bulgusu olmayan çocuklarda tanıyı kesinleştirip, uygun takibi yapabilmek için moleküler tanı testleri yapılabilir. Bu yapılamıyorsa, bu çocuklar izlemde kalmalıdır.

## Sonuç

Nörofibromatozda tümör gelişme riski yüksektir. Tüm çocukluk çağı kanserlerinin %0,6'sı NF1 ile ilişkilidir. Pratisyen hekim ve çocuk uzmanlarının nörofibromatoz tanı ölçütlerini ve bu çocuklarda benin ve malin tümörlerin gelişme riskinin yüksek olduğunu bilmeleri, bu tümörlerin erken tanısı ve tedavi başarısı için önemlidir. Hastalığın genetik kaynağı düşünülerek, ailedeki diğer bireylerin denetlenmesi de hastalığın erken tanınmasına yardımcı olacaktır.

## Kaynaklar

1. Anderson J, Pritchard-Jones K. The molecular basis of children's cancer. In: Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R (eds). Paediatric Oncology. London: Arnold Publishers, 2004: 25-51.

2. Ferner R E. Neurofibromatosis I and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. The Lancet Neurology 6: 2007; 4: 1-20.

3. Plon SE, Malkin D. Childhood Cancer and Heredity. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006: 14-37.

4. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Neurofibromatosis. Arch Neurol 1988; 45: 575-8.

5. Van der Luijt R, Mera Khan, Vasen H, et al. Rapid detection of translation-terminating mutations of the APC gene by direct protein truncating test. Genomics 1994; 20: 1-4.

6. Hofman KJ, Boehm CD. Familial neurofibromatosis type 1: clinical experience with DNA testing. J Pediatr 1992; 120: 394-8.

7. Upadhyaya M, Han S, Consoli C, et al. Characterization of the somatic mutational spectrum of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene in neurofibromatosis patients with benign and malignant tumors. Hum Mutat 2004; 23: 134-46.

8. Kebudi R, Tuncer S, Upadhyaya M, Peksayar G, Spurlock G, Yazici H. A novel mutation in the NF1 gene in two siblings with neurofibromatosis type 1 and bilateral optic pathway glioma. Pediatr Blood Cancer. 2008; 50: 713-5.

9. Kebudi R, Ayan İ. Interferon-alpha for neurofibromas. Medical and Pediatric Oncology 1996; 26: 220-2.

10. Listernick R, Lois DN, Packer RJ, et al: Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1: Consensus statement from the NF1 optic pathway glioma study. J. Paediatr 1994; 125: 63-6.

11. Singhal S, Birch JM, Kerr B, et al. Neurofibromatosis type 1 and sporadic optic gliomas. Arch Dis Child 2002; 87: 65-70.

12. Khafaga Y, Hassounah M, Kandil A, et al. Optic gliomas: A retrospective analysis of 50 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56: 807-12.

13. Kebudi R, Ayrancı Ö, Tuncer S, et al. Optic pathway gliomas in children: A single institution study. Proceedings of American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2007; 25: 725.

14. Lewis RA, Gerson LP, Axelson KA, et al. Von Recklinghausen neurofibromatosis: II. Incidence of optic gliomas. Ophthalmology 1984; 91: 929-35.

15. Demareel P, De Ruyter N, Casteels I, et al. Visual pathway glioma in children treated with chemotherapy. Eur J Pediatr Neurol 2002; 6: 207-12.

16. Kebudi R, Tuğcu D, Ayan İ, Görgün Ö. Diensefalik sendromlu bir olgu. Çocuk Dergisi 2007; 7: 69-71.

17. Kebudi R. Herediter retinoblastom-Nörofibromatoz ve kanser. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Günleri: Herediter Kanseler Sempozyumu. Sempozyum Kitabı. 22-25 Aralık İstanbul 2007: 1-8.

18. Farner RE, Gutmann DH: International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. Canc Res 2002; 62: 1573-7.