

NÖROFİBROMATOZİS TİP 1'DE KALP TUTULUMU

Cardiac Involvement in Neurofibromatosis Type 1

Zehra KARATAŞ¹, Sevil BİLİR GÖKSÜGÜR², Mervan BEKTAŞ², Sıdıka HALICIOĞLU³, Emine DEMİRBAŞ ÇAKIR⁴, Nadir GÖKSÜGÜR⁵

ÖZET

Nörofibromatozis Tip 1 (NF 1) öncelikle deri, sinir sistemi ve kas iskelet sistemini tutan multisistemik bir hastalıktır. Cafe-au-lait lekeleri ve çillenme gibi deri bulguları, iskelet displazileri ve iyi veya kötü huylu sinir sistemi tümörleri ile karakterizedir. Kardiyovasküler sistem nadiren etkilenir. NF 1'deki kardiyak tutulumun başlıca klinik özellikleri; konjenital kalp defektleri, kardiyomiyopati, renal arter stenozu ve hipertansiyondur. Mitral kapak prolapsusu (MVP) genellikle Marfan sendromu, Ehler-Danlos sendromu ve mukopolisakkaridozis gibi hastalıklarda görülür. NF1 ile MVP birlikteliği ise oldukça nadirdir. Üfürüm duyulması nedeniyle kliniğimize gönderilen hastanın fizik muayenesinde cildinde yaygın cafe-au-lait lekeleri, skolyozu, apekte midsistolik klik ile birlikte 2/6 geç sistolik üfürümü ve hafif düzeyde zeka geriliği mevcuttu. Ekokardiyografik incelemede mitral kapak prolapsusu ve mitral yetmezlik tespit edildi. NF1 ile kardiyovasküler hastalıkların birlikteliği nadir görüldüğü için bu vakayı sunmak istedik.

Anahtar kelimeler: *Nörofibromatozis Tip 1, Mitral kapak prolapsusu, Mitral yetmezlik*

ABSTRACT

Neurofibromatosis (NF) Type 1 is a multisystem disorder, affecting primarily the skin, nervous and musculoskeletal systems. It is characterized by cutaneous findings, such as café-au-lait spots and freckling, by skeletal dysplasias, and by the benign or malignant nervous system tumors. Cardiovascular system is rarely involved. Congenital heart defects, cardiomyopathy, renal artery stenosis, hypertension are main clinical features of cardiovascular involvement in NF1. Mitral valve prolapse (MVP) is usually seen in Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome and mucopolysaccharidosis. NF 1 overlap with MVP is very rare. The patient was referred our clinic because of heart murmur. And she had café-au-lait spots on her skin, scoliosis, mid-to-late systolic click at the apex, late systolic 2/6 murmur and mild mental retardation on her physical examination. Echocardiogram revealed that mitral valve prolapse and mitral valve insufficiency. We aimed to present this case because of cardiovascular diseases overlap with NF is a rare condition..

Key words: *Mitral valve insufficiency, Mitral valve prolapse, Neurofibromatosis Type 1*

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Bolu

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu

³Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bolu

⁴Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Psikiyatri Anabilim Dalı, Bolu

⁵Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Bolu

Zehra KARATAŞ, Doç. Dr.
Sevil BİLİR GÖKSÜGÜR, Yrd.Doç.Dr.
Mervan BEKTAŞ, Yrd. Doç. Dr.
Sıdıka HALICIOĞLU, Yrd. Doç. Dr.
Emine DEMİRBAŞ ÇAKIR, Uzm. Dr.
Nadir GÖKSÜGÜR, Doç. Dr.

İletişim:

Uzm. Dr. Zehra KARATAŞ,
Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi
Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı,
Bolu

Tel: 0 374 253 46 56

e-mail:

zehrakaratas1975@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 17.09.2014

Kabul tarihi/Accepted: 17.10.2014

Bozok Tıp Derg 2015;5(2):84-9
Bozok Med J 2015;5(2):84-9

GİRİŞ

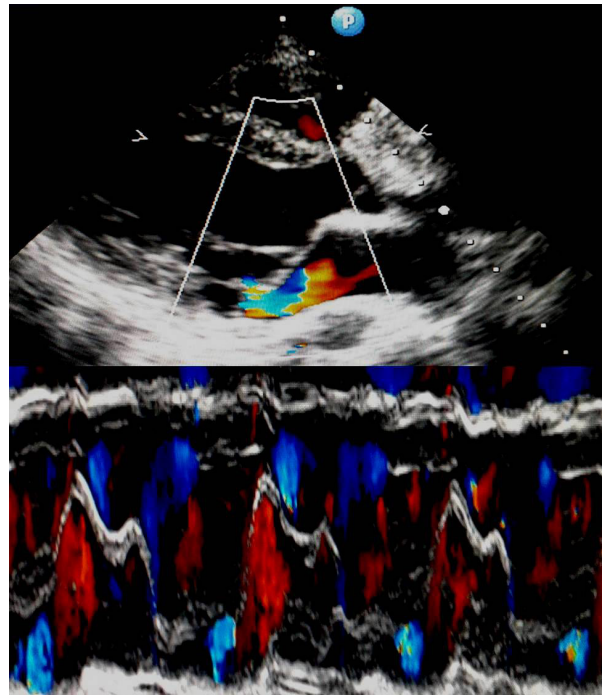
Nörofibromatozis 1, otozomal dominant kalıtım gösteren 1/2500-3000 sıklıkla görülen RA Sopatilerden (nöro-kardiyo-fasiyo-kutanöz hastalıklar) biridir. RA Sopatiler embriyonik dönemde ektodermal ve mesodermal dokudan gelişen sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve cildi ilgilendiren, dismorfik yüz özelliklerine sahip olan bir grup hastalıktır. Bu grupta görülen diğer hastalıklar Noonan, Leopard, kardiyo-fasiyo-kutanöz, Costello ve Legius sendromlarıdır (1,2). Multisistemik bir hastalık olan NF 1 hastalığında gelişen estetik sorunlar, nörofibromlara bağlı deformiteler, endokrin bozukluklar, ortopedik sorunlar, davranış sorunları ve bilişsel bozukluklar hastanın yaşam kalitesini etkilemekte, malignitelerin yanı sıra kardiyovasküler ve nörolojik sistem patolojileri de hastalığın prognozunu belirlemektedir (1, 3-5). Nörofibromatozis 1 hastalığında çeşitli konjenital kalp defektleri, hipertrofik kardiyomiyopati, renal arter stenozu, sistemik ve pulmoner hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıkların görülme riski artmıştır (1, 6-8). Ancak NF1'de kalp kapak hastalıklarının görülmesi oldukça nadirdir (6, 7, 9). NF1 hastalığının seyirinde görülebilen bu kardiyovasküler anomaliler hastalığın takip ve tedavisinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu yazıda NF1 tanısı ile takip edilen, mitral kapak prolapsusu (MVP) ile birlikte mitral yetmezliği tespit ettiğimiz vakayı NF1'de görülen kardiyovasküler hastalıklar açısından literatür eşliğinde sunmak istedik.

OLGU

Üfürüm duyulması nedeniyle kliniğimize gönderilen 11 yaşında kız hastanın fizik muayenesinde vücut ağırlığı: 35 kg (25-50 persentil), boy: 148 cm (50-75 persentil), tansiyon arteryel: 100/70 mmHg idi. Kardiyovasküler sistem muayenesinde apekte midsistolik klik ile birlikte 2/6 geç sistolik üfürüm duyuldu. Deri muayenesinde çok sayıda cafe-au-lait lekeleri (10 tane 5-10 mm çapında) ve koltuk altı çillenmesi (Resim 1) mevcut olup nörofibrom saptanmadı. Dismorfik yüz görünümü olmayan, motor gelişimi yaşıtları ile uyumlu olan hastamızın nörolojik muayenesinde hafif düzeyde zeka geriliği (Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği (WISC-R): 61 puan) vardı.



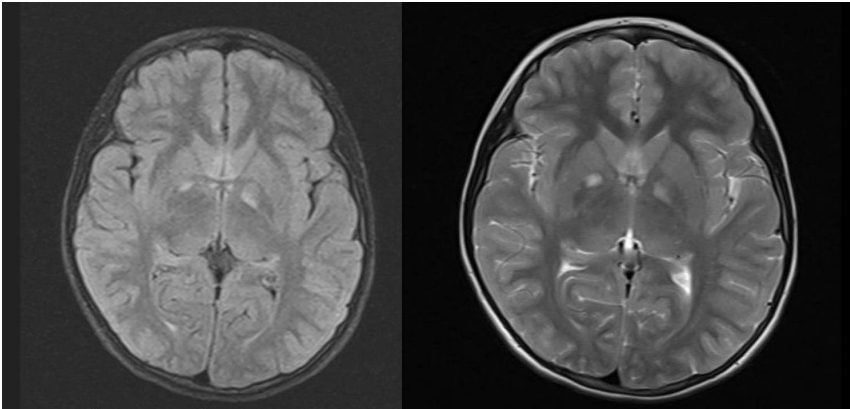
Resim 1: Cafe au lait lekeleri



Resim 2: Miksomatöz mitral kapak görünümü ile birlikte mitral kapak prolapsusu ve geç sistolik mitral yetmezlik görünümü

Göz muayenesi normaldi. Skolyoz nedeniyle 2 ay önce başka bir merkezde opere edilmişti. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Babasında ve iki halasında NF1 tanısı öyküsü vardı. Ailede herhangi bir konjenital kalp hastalığı öyküsü yoktu. Elektrokardiyografisinde özellik saptanmadı. Ekokardiyografik incelemede ise mitral kapak kordalarında gevşeklik ve uzama, mitral kapakçıklarda miksomatöz kalınlaşma ve sol atriyumda 3 mm prolapsus ile birlikte birinci derece geç sistolik mitral yetmezlik (4 m/sn) saptandı (Resim 2). Ek kardiyak patolojisi olmayan hastaya sol ventrikül

ve sol atriyum genişliklerinin sınırdan yüksek olması nedeniyle 0,1 mg/kg'dan enalapril başlandı. Holter monitorizasyonunda herhangi bir aritmi saptanmadı. Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) bilateral bazal ganglionlarda (globus palliduslarda) kontrast tutulumu olmayan T2 ağırlıklı sekanslarda 1 cm'den küçük hiperintens sinyal değişiklikleri saptandı (Resim 3). Torakolomber vertebralarda açıklığı sola bakan rotoskolyoz tespit edildi (Resim 4).



Resim 3: Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral globus palliduslarda kontrast tutulumu olmayan T2 ağırlıklı sekanslarda 1 cm'den küçük hiperintens sinyal değişiklikleri



Resim 4: Torakolomber vertebralarda açıklığı sola bakan skolyoz görünümü

TARTIŞMA

Nörofibromatozis deri, periferik ve santral sinir sistemi yanında göz, kemik, endokrin, gastrointestinal, kardiyovasküler gibi birçok organ sistemini etkileyebilen bir hastalıktır. NF1'de 17. kromozomda gen defekti gösterilmiş olmasına karşın tanı klinik olarak Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün tanı kriterlerinden iki tanesinin varlığında konmaktadır (Tablo 1). Klinik bulgular genellikle 8 yaşından sonra belirginleşmeye başlar ve yaşla birlikte artış gösterir. Otozomal dominant kalıtım gösteren NF1 hastalığında ancak hastaların yaklaşık %50'sinde aile öyküsü vardır, kalan %50'sinde ise gendeki yeni mutasyonlar sonucunda hastalık ortaya çıkmaktadır (1). Vakamızda ailede NF1 öyküsü vardı.

Nörofibromatozis 1 hastalığında % 2,3 oranında kardiyovasküler malformasyonlar görülebilmektedir (6). Bunlar Fallot Tetralojisi, atriyoventriküler septal defekt, atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, kompleks tek ventrikül, anormal pulmoner venöz dönüş anomalisi, pulmoner kapak stenozu, torasik veya abdominal aort koarktasyonu, hipertrofik kardiyomiopati, idiyopatik hipertrofik subaortik stenoz, aort stenozu, intrakardiyak fibrom, koroner arter kalp hastalığı, koroner arter anevrizması ve değişik elektrokardiyografik anormalliklerdir (1, 6, 7, 9, 10). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar nörofibromin gen yapısındaki bozukluğun; kardiyak hipertrofi, kardiyak disfonksiyon, vasküler patolojilerin ve hipertansiyonun patogeneğinde rolü olduğunu göstermektedir (11). Ayrıca Watson sendromu, Noonan sendromu ve Williams sendromu gibi bazı sendromlar ile de birliktelikler görülebilmektedir (6).

Mitral kapak prolapsusu sporadik veya ailesel olarak genel toplumda % 2-5 oranında görülür. Otozomal dominant veya X'e bağlı geçiş gösterir. NF1 hastalığında MVP görülmesi ise oldukça nadirdir. MVP sıklıkla Marfan sendromu, Ehler-Danlos sendromu ve osteogenezis imperfekta gibi kollajen doku hastalıkları ile birlikte görülür (12). Ayrıca Williams sendromu ve miyotonik distrofiye de MVP görülebilir (13, 14). Diğer bir taraftan mukopolisakkaridoz, glikojen ve lipid

depo hastalıkları gibi metabolik hastalıklarda kalp kapaklarının etkilenmesine bağlı olarak özellikle mitral ve aort kapak yetmezlikleri görülebilmektedir (15). Bilgilerimize göre ilk kez 1986 yılında NF1 ile MVP birlikteliği tanımlanmıştır (16). Literatürde NF1 hastalığı olan 2322 kişiden beşinde, başka bir çalışmada ise 48 hastadan birinde MVP görüldüğü rapor edilmiştir (6,7). Ülkemizden de 60 NF1 hastasında yapılan bir çalışmada bir hastada MVP varlığı bildirilmiştir (17). NF1 hastalığında hafif düzeyde mitral ve aort kapak yetmezlikleri de görülebilmektedir (7, 9, 17). Ayrıca çok nadir görülen dört yapraklı aortik kapak varlığı, 2005 yılında NF1'li bir hastada bildirilmiştir (18). Vakamızda ise birinci derece mitral yetmezlikle birlikte MVP tespit edildi.

Nörofibromatozis 1 hastalığı sadece estetik sorunlara yol açmakla kalmayıp aynı zamanda ciddi ölümcül sonuçlara da neden olabilir. Artan yaşla birlikte nörofibromlarda malignite gelişme potansiyeli olması yanında gastrointestinal ve santral sinir sistemi gibi birçok organ sisteminde malignite artışı görülmekte, bu da mortaliteyi arttırmaktadır (3, 4). NF1 gen ürünü olan nörofibromin'in tümör baskılayıcı özelliği bulunmasına rağmen hayvan çalışmalarında nörofibrominin ekspresyon bozukluklarının fibroblastlarda mitojenik etki gösterdiği ve birçok organ sisteminde fibrozise yol açtığı gösterilmiştir (11). Özellikle çocuk ve genç yaşta ani ölüm görülen NF1 hastalığı olan bireylerin otopsi incelemelerinde intramiyokardiyal vaskülopati, miyokardiyal hipertrofi, interstisyel ve perivasküler fibrozis gibi kardiyomiyopatik değişiklikler, MVP veya koroner arterlerde oklüzyonlar tespit edilmiştir (3, 19, 20). Ayrıca pulmoner interstisyel fibrozis, pulmoner hipertansiyon, abdominal aort anevrizması, serebral arterlerdeki oklüzyon ve intrakranial tümörler de ani ölümlere neden olabilmektedir (3-5, 19-20). Bunun yanında NF1 hastalığında kranial MRG' de bazal ganglionlarda hiperintens sinyal değişiklikleri görülebilmektedir (21). Vakamızda da benzer şekilde kranial MRG' de bilateral globus pallidusta hiperintens sinyal değişiklikleri saptandı.

Tablo 1: Nörofibromatozis 1 tanı kriterleri (1)

1. Çapları puberte öncesi >0.5 cm, puberte sonrası >1.5cm'den büyük olan 6 ya da daha fazla sayıda cafe-au-lait lekeleri (%99)
2. İki veya daha fazla herhangi bir tip, tipik nörofibrom veya bir pleksiform nörofibrom
3. Aksiller ve inguinal bölgede çillenme
4. İki ya da daha fazla iris hamartomu (Lisch nodülleri)
5. Tipik kemik anomalileri
(sfenoid kemik displazisi, uzun kemik korteksinde incelme veya displazi)
6. Birinci derece akrabalarda bu kriterlerin bulunması

Nörofibromatozis 1'de görülebilen renal arter stenozu, aort koarktasyonu veya feokromasitoma %6 oranında hipertansiyona neden olabilmektedir (1). NF1 hastalığında serebrovasküler displazi görülme sıklığı da %2-5'dir (22). Bunların çoğunluğu majör intrakranial arterlerde oklüzyon veya stenoz, daha az oranda anevrizma, arteriyovenöz malformasyon ve Moya Moya hastalığıdır. Bu vasküler bozukluklar serebral veya oküler iskemi, kanama ve intrakranial basınç artışına neden olmaktadır (1, 8).

Nörofibromatozis 1 hastalığının en sık komplikasyonlarından birisi de davranış sorunları ve bilişsel bozukluklardır. Zekâ geriliği, dil sorunları, öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, otizm, depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklar bu hastalıkta sık karşılaşılan problemler olarak bildirilmektedir (1, 17).

Ayrıca bu hastalarda skolyoz ve iskelet displazileri nedeniyle ortopedik sorunlar da görülmektedir (1). Vakamız da skolyoz nedeniyle opere edilmişti ve hafif derecede zeka geriliği mevcuttu. Bu hastalıkta ortaya çıkan çeşitli fiziksel, bilişsel ve sosyal komplikasyonlar takip ve tedaviyi yönlendirmekte, tedavi semptomlara yönelik olarak yapılmaktadır (23). NF1 hastalığında bulgular ilerleyici ve çok değişkendir, dolayısıyla bu hastalar ömür boyu farklı klinik bulgular göstermesi nedeniyle multidisipliner olarak izlenmelidir.

SONUÇ

Nörofibromatozis 1 hastalığı deri, iskelet sistemi ve sinir sistemin yanı sıra nadiren MVP, mitral kapak yetmezliği gibi kalp hastalıklarına da yol açabilmektedir. Bu yüzden bu hastaların kardiyovasküler hastalıklar yönünden de düzenli olarak takip edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Towers Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007;44(2):81-8.
2. Utine GE. RASopathies: Neuro-Cardio-Facio-Cutaneous Syndromes. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci.* 2011;7(2):92-8.
3. Hamilton SJ, Allard MF, Friedman JM. Cardiac findings in an individual with neurofibromatosis 1 and sudden death. *Am J Med Genet.* 2001;100(2):95-9.
4. Duong TA, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, Vialette C, Ferkal S, Hadj-Rabia S, et al. Mortality associated with neurofibromatosis 1: a cohort study of 1895 patients in 1980-2006 in France. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:18.
5. Tang SC, Lee MJ, Jeng JS, Yip PK. Novel mutation of neurofibromatosis type 1 in a patient with cerebral vasculopathy and fatal ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2006;243(1-2):53-5.
6. Lin AE, Birch PH, Korf BR, Tenconi R, Niimura M, Poyhonen M, et al. Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet.* 2000;95(2):108-17.
7. Tedesco MA, Di Salvo G, Natale F, Pergola V, Calabrese E, Grassia C, et al. The heart in neurofibromatosis type 1: an echocardiographic study. *Am Heart J.* 2002;143(5):883-8.
8. Oderich GS, Sullivan TM, Bower TC, Gloviczki P, Miller DV, Babovic-Vuksanovic D, Macedo TA, Stanson A. Vascular abnormalities in patients with neurofibromatosis syndrome type I: clinical spectrum, management, and results. *J Vasc Surg.* 2007;46(3):475-84.
9. Nguyen R, Mir TS, Kluwe L, Jett K, Kentsch M, Mueller G, et al. Cardiac characterization of 16 patients with large NF1 gene deletions. *Clin Genet.* 2013;84(4):344-9.
10. Smith A, Araoz PA, Kirsch J. Coronary arterial aneurysms in neurofibromatosis 1: case report and review of the literature. *J Thorac Imaging.* 2009;24(2):129-31.

11. Xu J, Ismat FA, Wang T, Lu MM, Antonucci N, Epstein JA. Cardiomyocyte-specific loss of neurofibromin promotes cardiac hypertrophy and dysfunction. *Circ Res*. 2009;105(3):304-11.
12. Grau JB, Pirelli L, Yu PJ, Galloway AC, Ostrer H. The genetics of mitral valve prolapse. *Clin Genet*. 2007;72(4):288-95.
13. Ergul Y, Nisli K, Kayserili H, Karaman B, Basaran S, Koca B, Aydogan U, Omeroglu RE, Dindar A. Cardiovascular abnormalities in Williams syndrome: 20 years experience in Istanbul. *Acta Cardiol*. 2012;67(6):649-55.
14. Chaudhry SP, Frishman WH. Myotonic dystrophies and the heart. *Cardiol Rev*. 2012;20(1):1-3.
15. Leal GN, de Paula AC, Leone C, Kim CA. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis. *Cardiol Young*. 2010;20(3):254-61.
16. Bensaid J, Gueret P, Viot P, Vergnoux H, Lacroix P, Thiry M. Recklinghausen's disease and mitral valve prolapse. *Presse Med*. 1986;15(30):1424.
17. Saltık S, Başgöl ŞS. Nörofibromatozis Tip 1 Tanılı Çocuklarda Annelerin Değerlendirmesine Göre Yaşam Kalitesi. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2013;24(1):25-34.
18. Coulston J, Thekkudan J, Ibrahim MF. A quadricuspid aortic valve in a patient with neurofibromatosis type 1. *J Heart Valve Dis*. 2005;14(5):703-4.
19. Kanter RJ, Graham M, Fairbrother D, Smith SV. Sudden cardiac death in young children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr*. 2006;149(5):718-20.
20. Fedakar R, Akan O, Eren B, Türkmen N, Erol O. NF1 olgusunda ilginç kardiak ve pulmoner patoloji. *Adli Tıp Dergisi*. 2005;19(1):14-7.
21. Payne JM, Pickering T, Porter M, Oates EC, Walia N, Prelog K, North KN. Longitudinal assessment of cognition and T2-hyperintensities in NF1: an 18-year study. *Am J Med Genet A*. 2014;164(3):661-5.
22. Cairns AG, North KN. Cerebrovascular dysplasia in neurofibromatosis type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1165-70.
23. Goksugur N, Gurel S. Neurofibromatosis of nipple-areola complex. *Breast J*. 2011;17(4):424.