

NÖROFİBROMATOZİS (NF) NEDİR?

Bu açıklamalar NF hastalarının ve onların yakınlarının hastalığı anlamalarına yardımcı olmak amacı ile hazırlanmıştır. NF'li kişilerin bir, hatta birden fazla hekimle yaşam boyu iletişim içinde olmaları gerekir. Ayrıca hasta dernekleri ve destek gruplarının verebileceği pratik bilgiler, sosyal yardımlar hem hastaya, hen hekime yardımcı olacaktır. Türkiye'de de bu tür bir hasta derneğinin kurulması çok yararlı olacağından bu konuda öneri ve dileklerin:

cnsoru@hacettepe.edu.tr

adresine gönderilmesi rica olunur.

Bu sayfaların İngilizce aslından çevirisi ve uyarlaması National Neurofibromatosis Foundation ([NNFF](#)) Başkanının izin ve onayı ile yapılmıştır . Ankara, 2003

- Giriş
- Genetik Konusunda Genel Bilgiler
- Nörofibromatozisin kalıtımı
- NF1
NF1'in Bulguları
Tanı
Tedavi
NF1 komplikasyonları
Sağlıklılar için NF1: Tanı, yaklaşım, moleküler genetik
Teknik açıklamalar
- NF2
NF2'nin belirtileri
Tanı
Tedavi
NF2 genetiği
NF2 için sıkça sorulan sorular ve cevapları
Sağlıklılar için nörofibromatozis tip 2 (NF2)
- Özet: İstatistikler
- Tıbbi terimlerin açıklamaları
- NF'li hastalar için kaynaklar

Giriş

Nörofibromatozisler (NF), sinir sisteminin çeşitli kısımlarında veya vücudun herhangi bir yerinde tümör gelişmesine zemin hazırlayabilen ve bunun yanısıra kemik ve cilt gibi dokuları da etkileyebilen kalıtsal hastalıklardır. Ayrıca gelişimsel bozukluklara yol açabilirler: örneğin, NF1'li bireyler arasında öğrenme güçlükleri toplumun diğer bireyelerine kıyasla daha sık görülür.

NF için kullanılan çeşitli terimler mevcuttur;

- NF1 1882'de tıp literatüründe ilk defa Friedrich von Recklinghausen tarafından tanımlanmış ve yıllarca bu isimle anılmıştır.

- Fakomatozlar olarak anılan bir grup hastalık içinde yer alır. “Phakos” Yunancada doğumsal leke anlamına gelmektedir, NF1’de de deride doğumda da görülebilen sütlü kahve renkli lekeler bulunur.
- NF deri ve sinir sistemini birlikte etkileyen hastalıklar arasında en yaygın görülenidir.

Nörofibromatozis Tipleri

Nörofibromatozis, tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır. Nörofibromatozis tip 1 (NF1) von Recklinghausen ya da periferik nörofibromatozis olarak bilinmekte ve 4000 kişide 1 oranında görülmektedir. Belirtileri arasında ciltte çok sayıda cafe-au-lait (CLS) olarak adlandırılan sütlü kahve renkli lekeler, nörofibrom adı verilen ırlar ve omurilikte eğilme (skolyoz) bulunur. Bunların yanı sıra beyinde, kafa sinirlerinde ya da omurilikte tümörler gelişebilmektedir. Hastaların yaklaşık %50’sinde öğrenme ile ilgili zihinsel problemler görülmektedir.

Nörofibromatozis tip 2 (NF2): Bilateral akustik nörinom veya vestibuler şvannom olarak da bilinen bu hastalık nadir görülmekte, 40.000 doğumda bir kişide ortaya çıkmaktadır. Kafa sinirlerinde ve omurilikten çıkan sinirlerde de tümörler gelişebilir. İşitme sinirindeki tümörler nedeniyle işitme kaybı 10’lu ya da 20’li yaşların başlarında hastalığın ilk belirtisi olarak ortaya çıkmaktadır.

Genetik Konusunda Bilgiler

1. Gen nedir?

2. Genler ne işlev görürler?

3. Gen mutasyonu nedir?

4. Cocuk sahibi olmaya karar vermek.

1. Gen Nedir?

Vücudumuz milyonlarca hücreden yapılmıştır. Her hücre kromozomlar olarak adlandırılan yapıları içerir. Her hücrede 46 kromozom 23 çift halinde bulunur. Her kromozom çiftinden bir tanesi anneden, diğeri babadan alınan kromozomdur. Gen ise kromozomun küçük bir bölümüdür. Genler de çift halde bulunurlar. 23 kromozom üzerinde yaklaşık olarak 35.000-40.000 gen belirli bir sıra ile bulunur. 23 çift kromozomdan bir çifti cinsiyet kromozomudur ve erkeklerle kadınlarda farklıdır, diğerk 22 çift kromozom, ki otozom adını alırlar, her iki cinsiyette de aynıdır.

2. Genlerin İşlevleri

Genler hücrenin davranışını belirler. Bir gen aktif olduğu zaman, o genin görevine bağlı olarak hücrede çeşitli olaylar meydana gelir. Bazı genler göz rengi gibi görünür özelliklerden sorumlu iken diğerk bazı genler vücudumuzda meydana gelen kimyasal olaylar için gerekli maddelerin üretiminden sorumludurlar.

3. Gen Mutasyonu Nedir?

Mutasyon bir değışikliktir. Gen mutasyonları zamanın başlangıcından bu yana olmuş ve olmaktadır. Mutasyonların çoğunluğu saptanamamakta ve bazıları da zararsızdır. Mutajen olarak adlandırılan yani mutasyona neden olan bir etken, genin yapısını değıştirir, böylece o genin,

içinde bulunduğu hücrede yönettiği olaylar değişir ya da tamamen durur. Bu tip bir değişiklik ciddi etkilere neden olabilir ve genetik bir hastalık ortaya çıkabilir.

NF, genlerde bu tür bir değişimin sonucudur.

Nörofibromatozis'in Genetiği (Kalıtımı)

NF otozomal dominant bir hastalıktır. Otozomal demek, NF geninin otozom adı verilen 22 çift kromozomdan bir çiftinde bulunması demektir (NF1 geni 17 numaralı kromozomda, NF2 geni 22 numaralı kromozomda bulunmaktadır). Bu kromozomlar (17 ve 22) hem erkeklerde hem de kadınlarda bulunduğu için NF her iki cinsiyette de görülür, yani hasta olan anne ya da babadan hastalık kız ya da erkek çocuklarına geçebilir. Dominant (baskın) terimi ise kromozom çiftinde bulunan hastalık ile ilgili genlerden sadece birinde değişiklik (mutasyon) olmasının, kişinin hasta olması için yeterli olduğunu ifade eder: değişikliğin gen çiftinin her bir tekinde olmasına gerek yoktur. Gen çiftlerinden birinin sağlıklı olması hastalığı önlemeye yaramaz. Baskın koşullarda NF gen çiftlerinden birinin hasta olması hastalığın bir sonraki kuşakta görülmesi için yeterlidir. Resesif (çekinik) hastalıklar ise ancak her iki gen çiftinin de değişikliğe uğraması halinde ortaya çıkar.

Nörofibromatozlar hasta anne ya da babadan geçmekte, ya da anne veya babadan gelen sperm ve yumurta hücresinde olan yeni bir değişiklik (mutasyon) sonucunda ortaya çıkmaktadır. NF hastalarının yarısı hastalığı ana ya da babalarından alırken diğer yarısı spontan mutasyonlar sonucunda hasta olurlar, ailede hasta yoktur. NF herhangi bir ailede ortaya çıkabilir. Ailesel ya da spontan mutasyon sonucunda NF hastası olan bir bireyin doğacak her bir çocuğunun yarı yarıya sağlıklı olma olasılığı vardır. Yani bu bireyin çocuğu %50 olasılıkla NF'li, ya da %50 olasılıkla sağlıklı olabilir. Sağlıklı olan çocuk yani hasta geni taşımayan çocuklar hiçbir zaman hastalık belirtisi göstermeyeceklerdir.

NF'in belirtileri aynı aile içinde dahi değişkenlik gösterebilmektedir. Aynı ailedeki farklı bireyler, erkek kardeşler, büyükanne ya da büyükbaba, anne, baba hasta gene sahip oldukları halde, her bir kişide hastalığın şiddeti ve bulguları farklı olabilmektedir. Örneğin, bir NF1'li baba hafif belirtiler göstermekte iken çocukları daha ağır olabilmektedir. Bunun tam tersi şekilde ağır NF hastası anne ya da babanın orta şiddette hasta çocukları olabilmektedir.

NF genetiği hakkında interaktif eğitim kaynakları:

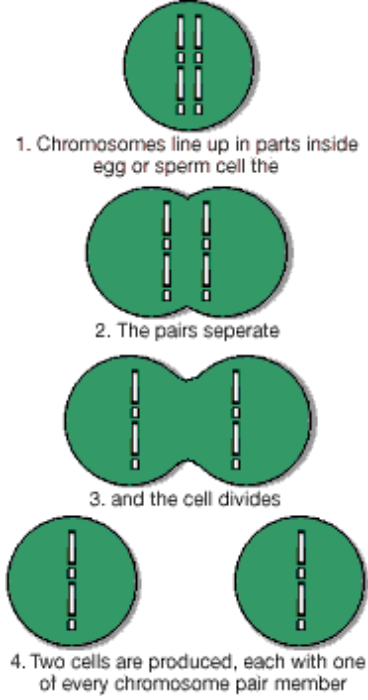
NNFF, Utah Üniversitesi'nde bulunan Genetik Bilimler Öğrenim Merkezi (GSLC) ile işbirliği içinde öğretici bir internet sitesi oluşturmuştur. Bu programda NF1 genetik prensipleri ve hastalığın özellikleri öğretilmektedir. Bu sistemin amacı genetiği eğlenceli ve ilgi çekici olarak lise altı ve lise düzeyindeki öğrencilere öğretmektir. Bu programda ayrıca öğretmenler için sınıfta kullanım için uygun ders planı ve kılavuz olma özelliği de bulunmaktadır. (<http://gslc.genetics.utah.edu/units/disorders/nf1/>)

Otozomal Dominant Kalıtımın Yüzde 50-50 Olasılığı

Bir çocuğa NF'in hasta ebeveynlerden geçişi neden her zaman 50-50 olasılık ile olur?
Yumurta ve sperm hücrelerinin olgunlaşması sırasındaki olaylar bunu açıklayabilir. Bu hücreler genetik mirası bir nesilden diğerine aktarırlar. Yumurta ve sperm hücreleri olgunlaşmadan önce aynı diğer vücut hücreleri gibi genetik maddenin tamamını, yani 23 çift kromozom taşırlar. Bu hücreler olgunluğa erişirken mayoz bölünme olarak adlandırılan özel bir işlemde geçerler ve

sonuçta orijinal genetik maddenin yalnızca yarısını içeren yumurta ve sperm hücreleri oluşur. Yani yumurta ve sperm hücrelerinde 23 tek kromozom bulunur.

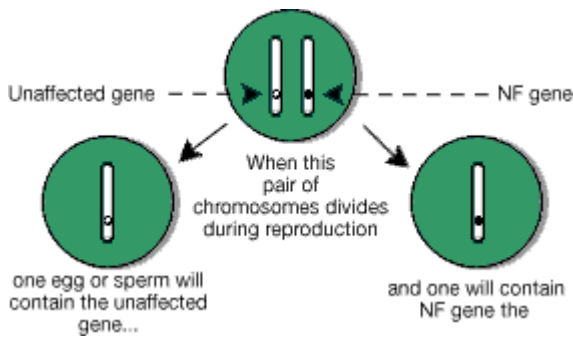
Mayoz bölünme şu şekilde olur:



- 1..Sperm ya da yumurta hücresi içinde kromozomlar dizilir
- 2.Kromozom çiftleri birbirinden ayrılır
- 3.Hücre bölünmeye başlar
4. Hücre ikiye bölünür ve her hücrede kromozom çiftinden bir tanesi bulunur

Yumurta ve sperm hücreleri bir araya geldiklerinde yeni hücre normal insan gelişimi için gerekli olan 23 çift kromozoma sahip olur.

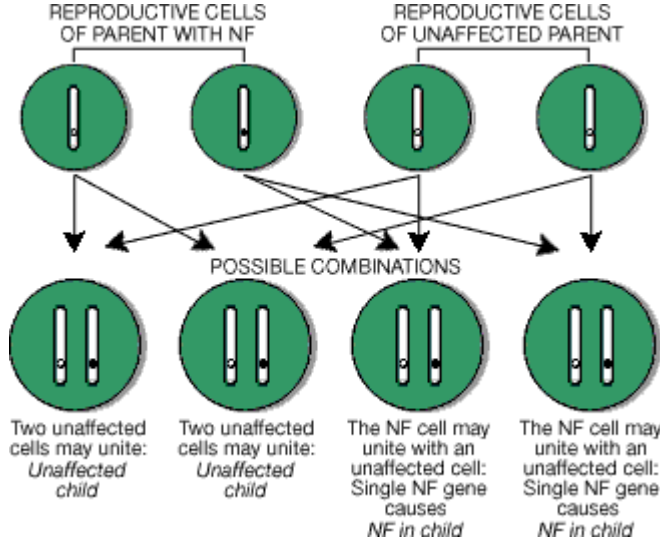
NF Geninin 50-50 Olasılıkla Kalıtımının Nedeni Nedir?



Bu şemada yalnızca NF genini içeren kromozom çifti gösterilmiştir. Bu kromozomlardan biri hastalığı yapan geni taşıırken diğeri sağlıklı geni taşımaktadır (en üstteki hücrede kromozom çiftlerinden biri sağlıklı, diğeri hastalık yapan geni taşımakta ve sonuçta hücre bölünmesi olduğunda hücrelerden birine sağlıklı gen giderken diğesine hastalık yapan gen gitmekte).

Böylece bu kromozomlardan sağlıklı olanı çocuğa geçerse çocuk sağlıklı olur ama sağdaki hastalık yapan NF genini taşıyan hücre çocuğa geçerse çocuk hasta olur.

Aşağıdaki şemadan görüleceği gibi NF hastası bir kişi sağlıklı biri ile evlendiğinde dört olasılık ortaya çıkar. Bunlardan ikisi NF, diğer iki olasılık ise sağlıklı çocukla sonuçlanır. Böylece %50 olasılıkla çocuk NF hastası olabilir ya da yine %50 şansla sağlıklı olabilir.



4.Çocuk Sahibi Olmaya Karar Vermek

Evli çiftten biri (kadın/erkek) NF hastası olduğunda, bazı çiftler çocuk sahibi olmaya karar vermekte güçlük çekebilirler. Hiç kimse böyle bir kararı başkası için veremez, ancak karar vermede yardımcı olunabilir. Sıklıkla dile getirilen sorulardan bazıları aşağıda özetlenmiştir.

Yüzde 50-50 Risk

NF'li bir ebeveyn her bir gebelikte %50 riskle hasta çocuk sahibi olabilir. Genel toplumdaki çiftlerin ciddi bir soruna sahip bir çocuk doğurma olasılıkları %4-7'dir. "Spontan mutasyonlar" (kendiliğinden olan değişimler) sonucu NF hastası bir çocuğa sahip olan sağlıklı bir çiftin sonraki gebelikte çocuklarının NF hastası olma olasılığı %50 değil, genel toplumdaki gibidir ve 1/8000'dir. NF'li anne/babdan doğanların olasılığı da katılınca genel toplumda doğan her 8000 çocuktan 2'sinin, başka bir deyişle 4000 yeni doğan çocuktan birinin NF olacağı hesaplanabilir. NF hastası çocuk sahibi olan ebeveynler bu konuda bilgili bir doktor tarafından muayeneden geçerek, kendilerinin NF olup olmadıkları kesin olarak belirlenmelidir. Yeni mutasyon sonucunda hasta olan NF'li bir çocuk, hastalığı kendi çocuklarına %50-50 risk ile aktarır.

Değişkenlik

NF1'in bulguları bireyler arasında farklılık gösterir: ileriye yönelik tahminler yapmak güçtür. Hasta olan bir ebeveynin çocuğunun NF bulgularının ne olacağını tahmin etmek olası değildir.

Karar Vermekte Yardımcı Olmak

Genetik danışman karar vermek için çiftlere yardımcı olabilir. Genetik danışmanlar çiftlere ne yapacaklarını söylemezler: bunun yerine bilgi verirler, konuya açıklık getirirler ve evlat edinme, yapay döllenme gibi diğer seçenekleri açıklarlar. Bu yolla çiftler doğru kararı vermelerinde danışmanın desteğini almış olurlar.

Nörofibromatosis (NF) Nedir?

NF1'in Bulguları

NF1, NF'in von Recklinghausen ya da periferik NF olarak da bilinen en yaygın şekli olup, ciltte çok sayıda kahverengi leke, çiller ve nörofibrom adı verilen irili-ufaklı ırlarla kendini gösterir. Bazan omurga eğriliği (skolyoz) gibi kemik şekil bozuklukları, beyinde, kafa sinirlerinde ve omurilikte tümörler de gelişebilmektedir.

Yaygın olarak görülen bulgular şunlardır;

Nörofibromlar: NF1'de en yaygın görülen tümörlerdir. İyi huylu bu tümörler deri yüzeyinde ya da altında, ya da vücudun derinlerinde de olabilmektedir. Nörofibromlar sinir sistemi ve bağ dokudan oluşmaktadır, genellikle buluş çağında olmak üzere herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmektedir. Tümörler çabuk yayılan tipte değildir. Yüzeysel tümörler deri nörofibromları olarak bilinir. Pleksiform nörofibromlar ise derinin alt yüzeylerine ya da vücudun derinlerine yayılabilmektedir. Çok sayıda nörofibromların varlığı NF1 teşhisi için önemlidir. Tek bir nörofibromun varlığında bu kişinin NF hastası olduğu söylenemez. Nörofibromların sayısı hastalar arasında çeşitlilik gösterir: birkaç taneden binlerceye kadar olabilir. Kişide gelişecek nörofibrom sayısı önceden tahmin edilemez. Deri nörofibromları nadiren, pleksiform nörofibromlar da çok ender olarak kansere dönüşebilmektedir. Bu durum NF hastaları için önemlidir. Bazı nörofibromlar buldukları bölgeye ve boyutuna bağlı olarak, ağrı, enfeksiyon, kozmetik problem yarattığında cerrahi yöntemlerle çıkarılabilmektedir. Bu tümörler çıkarıldıktan sonra özellikle de tümör dokusu tam olarak temizlenmemiş ise aynı yerde tekrarlayabilmektedir.

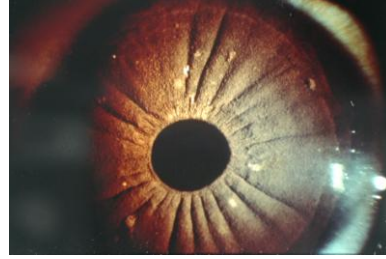


Café-au-lait (sütlü kahve) lekeleri (CLS): NF1'in en yaygın görülen bulgusu olup, cilt üzerinde açık kahve renkte bölgelerdir ve Fransızca bir terim olan "café-au-lait", sütlü kahve terimi ile tanımlanmaktadır. Koyu cilt renkli insanlarda, CLS bölgeleri ciltten daha koyu görünüştedir. NF1'li bireyler 6 ya da daha fazla sayıda CLS'ye sahiptir. Daha az sayıda CLS varsa NF tanısı kesin değildir, çünkü toplumun %10'unda 1-2 tane CLS bulunmaktadır. Lekelerin boyutu çocuklarda en az 5 mm, erişkinlerde ise 15 mm olarak tanımlanmıştır. Genelde, birkaç istisna dışında, tümörler CLS'nin bulunduğu yer ile ilişkili değildir. CLS NF1'li çocuklarda genellikle doğumla birlikte ya da 2 yaşına kadar ortaya çıkar. Lekelerin



sayısında çocukluk yıllarında ve daha sonraki dönemlerde artış görülebilir. Lekeler erken çocukluk döneminde daha açık renkli iken yaşla birlikte koyulaşırlar. NF1'li bireylerde küçük, koyu renkli lekeleri çillerden ayırdetmek güçtür. NF olmayan bireylerde çillenme genellikle cildin güneşe maruz kalması sonucunda gelişmektedir. NF1'li bireylerde ise CLS ve çillenme vücudun farklı bölgelerinde olmaktadır:örneğin, koltuk altında ve kasıklarda çillenme görülmesi NF1 tanısı için güçlü bir kanıt oluşturur.

İris lekeleri (Lisch nodülü): Gözün renkli bölgesinde gruplar halinde bulunan pigmentlerdir. Genellikle buluş döneminde ortaya çıkan bu noktaları bir göz hastalıkları uzmanı biyomikroskopla bakarak genel toplumda görülen iris çillenmesinden ayırt edebilir. İris lekeleri tıbbi bir soruna yol açmaz ve görmeyi etkilemez, ancak NF1'in tanısının kesinleştirilmesinde yardımcı olur.



NF1 Tanısı

NF1 hastası olduğumu nasıl anlayabilirim?

Bu soruya yalnızca uzman bir doktor cevap verebilir. Uzmanlara göre NF1 için belirlenmiş tanı ölçütleri bulunmaktadır ve tanı için bunlardan ikisinin birarada bulunması yeterli olmaktadır.

NF1 Tanı kriterleri şunlardır;

- 1.Ailede NF1 hastası bulunması
- 2.Ciltte 6 ya da daha çok sayıda sütlü kahve leke bulunması
- 3.Ciltte nörofibrom olarak anlatılan bezelye büyüklüğünde kabartıların bulunması
- 4.Ciltte, pleksiform nörofibrom olarak adlandırılan, geniş alana yayılmış yumuşak şişlik bulunması
- 5.Koltuk altında ya da kasıklarda çillenme
- 6.Göz irisinde lekelerin bulunması
- 7.İskelet sistemindeki anomaliler, bacaklarda eğilme, omurgada eğilme (skolyoz) gibi
8. Göz sinirlerinde görmeyi engelleyen tümör gelişmesi (optik sinir tümörü).

Birçok hastanın NF1 ya da NF2 olduğunu laboratuvar testleri ile belirlemek mümkündür. NF1 ve NF2 için gen testleri uygulanabilmekte ve bu testler hastalığın bulguları ortaya çıkmadan önce teşhiste kullanılabilir. Bu testlerin size uygulanıp uygulanamayacağını öğrenmek için size en yakın [NF merkezi](#) veya [üniversite kliniği](#) ile irtibata geçiniz.

NF1'in bulgularını tanımlamak kolay değildir:örneğin CLS lekeleri soluk olup gözden kaçabilir. Bu nedenle NF'li hastaların aile bireyleri kendilerinde bir belirti bulunmasa da NF geni taşıyıp taşımadıklarını merak ederler. NF1 belirtilerini saptamak için en iyi yol bir uzman doktor tarafından yapılan muayenedir. Cildin incelenmesi, gerekirse ultraviyole lamba ile bakılması (wood lambası) ile CLS'ler tanımlanabilir ve başka durumlardan ayırdedilebilir. Muayenede NF

bulgusuna rastlanmazsa kişinin NF olmadığı söylenebilir, çünkü geni taşıyan bir bireyin belirti göstermemesi çok nadirdir.

NF'in Değişkenliği

NF'in şiddeti değişkenlik gösterir. Yalnızca CLS ve birkaç nörofibrom bulgularını gösteren orta şiddetteki vakaların yanısıra, bir ya da daha fazla sayıda ciddi sorunların geliştiği hastalar da olabilmektedir. NF komplikasyonları bir sonraki bölümde tartışılacaktır.

NF1 hastalarının çoğu (yaklaşık %60) orta şiddette olup %20'si iyileştirilebilir sorunlara, %20'si ise ciddi sorunlara sahiptir. Hastaya sorun oluşturan belirtilerin çoğu doğumla birlikte ortaya çıkmakta ya da ergenlik döneminde kendini göstermektedir. Bunlar, doğumsal kemik bozuklukları, skolyoz, optik gliom, öğrenme güçlüğü veya zeka durgunluğudur.

Erişkin yaşa kadar bu belirtileri göstermeyen kişilerde bunların gelişme olasılığı çok azdır.

NF1'in Komplikasyonları

- 1) **NF1 şekil bozukluklarına yol açabilmektedir.** Ciltte yüz, bacak ya da kolların herhangi bir bölgesinde nörofibromlar gelişebilmektedir. Geniş ve derin pleksiform nörofibromlar genellikle göz çevresinde ya da göz kapağında olabilmekte veya yüzün bir tarafını tamamen etkileyebilmektedir. Skolyoz, ya da omurilikte eğilme çeşitli açılardan görünüşü etkilemektedir. Nadiren deride veya kemikteki büyüme kol ve bacakta normalden iri görünüme yol açabilir. Bazı kişilerde nörofibromların sayısı büyüme çağı ve gebelikte muhtemelen hormonal etkiye cevaben artmaktadır.

Nörofibromların gelişiminde beslenme, egzersiz veya vitaminlerin etkisine dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Şekil bozukluğu NF1'de önemli bir sorun oluşturabilmekle birlikte bu sorunlar her hastayı aynı derecede etkilemez. CLS ve nörofibromlar bazı kişilerin yaşamlarını zorlaştırırken diğer bir kısım hasta için sorun oluşturmayabilirler. Cerrahi girişim için genellikle estetik cerrahi uzmanı bir hekime, göz çevresindeki nörofibromlar için de genellikle estetik cerrah ve göz hastalıkları uzmanlarının ortak girişimine gerek duyulur.



- 2) **Skolyoz**

Omurganın eğriliği olarak bilinen skolyoz, NF1'de yaygın görülen bir bulgudur. Skolyoz genellikle erken çocukluk döneminde kendini gösterir. Skolyozlu bir çocuğun aralıklı olarak muayene edilmesi, omurga filminin çekilmesi ve eğriliğin ölçülmesi gerekmektedir. Bu hastalar düzenli olarak fiziksel hareketler yapmalıdır. Skolyozun ilerlemesini önlemekte bazan korseler kullanılmakta, daha ciddi vakalarda cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyulabilmektedir.

- 3) **Öğrenme Güçlüğü:** Öğrenme güçlüğü sıklıkla normal zekaya sahip olan çocuklarda okuma, yazma, rakamları kullanma gibi alanlarda özel sorunlar olup çocuklar okula başladığında ortaya çıkmaktadır. Öğrenme güçlüğü NF1'li çocuklarda diğer çocuklara nazaran daha yaygın görülmekte ve hiperaktivite (aşırı hareketlilik) ile birlikte olabilmektedir. Öğrenme güçlüğü bu konuda uzman psikolog, çocuk nörolojisi uzmanı, ya da özel eğitim uzmanlarınca değerlendirilmelidir.

- 4) **Baş Büyüklüğü:** NF1’li çocuk ve erişkinlerin başları sıklıkla normalden büyük olmakla birlikte bu genellikle herhangi bir tıbbi sorun yaratmamaktadır. Çok nadir olarak başın büyüklüğü hidrosefali (sıvı toplanması)ye bağlıdır: bu cerrahi müdahale gerektiren ciddi bir sorundur. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile beyin görüntülenerek baş büyüklüğünün tıbbi bir sorun oluşturup oluşturmadığı tesbit edilebilmektedir. Başı büyük olan NF1’li çocukların ölçümlerle takibi gereklidir.
- 5) **Optik Gliom:** Görmeyi sağlayan sinir olan optik sinirde oluşan tümördür. Çok sık değildir. Genellikle çocukluk döneminde kendini gösterir: görmenin zayıflaması ya da gözün öne doğru çıkık bir hal alması ile ilk işareti verir. NF1’li çocuklar göz ya da nöroloji uzmanı bir doktor tarafından kontrolden geçirilmez. Optik gliomlar tedavi edilmeden de düzelebilirler, bazı hallerde ise cerrahi ve radyasyon (şua) tedavisi gerekebilir.

6) Konjenital (doğuştan) Kemik Anomalileri:

NF1’deki kemik anomalileri genellikle doğumda belli olur. Çok sık değildir. Herhangi bir kemikte olabilmekle birlikte en sık olarak baş, kol ve bacaklarda görülmektedir. Bunlar:

Gözü barındıran (orbital) kemiğin doğuştan yokluğu, ki bu göz çevresinde derinin hafif çıkıntılı görünümüne yol açabilir.

Diz altındaki bacak kemiklerinin doğuştan eğriliği: bunlar normalden ince ve eğimli olabilir. Kırık oluştuğunda iyileşme yavaş ve eksik olabilir. Bu tam iyileşmeme “yalancı eklem” (psödoartroz) adı verilen bir duruma yol açabilir, ve nadiren kol kemiklerinde de ortaya çıkabilir. Bu sorunların bir ortopedi uzmanı tarafından izlenmesi ve tedavisi gerekir.

7) Hipertansiyon (yüksek kan basıncı):

NF1’li bireylerde hipertansiyon NF1 ile tamamen ilişkisiz nedenlerden olabileceği gibi NF1’in yol açtığı iki nadir sorundan da kaynaklanabilir. Bunlar; böbrek damar darlığı, ve böbrek üstü bezlerinde gelişen, feokromositom adı verilen iyi huylu tümörlerdir. Her ikisi de tedavi edilebilen bu sorunlar nedeniyle çocuk ve erişkin NF1 hastalarında kan basıncı sık sık kontrol edilmelidir.

NF1’in nadir komplikasyonları:

NF1’li hastalarda %1 ya da daha az oranda görülen bulgular:

1.Bülüğ çağının erken ya da geç olması

2.Büyüme ile ilgili problemler (kısalık ya da aşırı uzunluk)

3.Zeka geriliği

4.Epilepsi (sara)

5.Tümörler: Beyin, sinir ve omurilikte yer alabilen bazı nadir kötü huylu tümörler NF1’li bireylerde genel topluma göre daha siktir. Ancak akciğer, mide, meme kanseri gibi sık görülen kanserlerin sıklığı toplumdaki diğer kişilerle aynıdır.

6.Beyin tümörleri (akustik nörinom ve optik gliom dışında)

7.İnme: Beyni destekleyen kan damarlarının tıkanması

8.Ciltte kaşınma, ki antihistaminik tedaviden yarar görebilmektedir.

9.NF üzerinde hormonal etkiler:

NF hastalarının birçoğu hormonların hastalığın üzerindeki etkilerini öğrenmek istemektedirler. NF hastalarında buluş dönemindeki hormonal değişimlere bağlı olarak belirtilerin ilerleyebileceği bildirilmektedir. Bunun yanısıra hamilelik ve menopoz dönemlerinde nörofibromların sayısında ve de NF üzerindeki olası etkilerini merak etmektedirler; ancak henüz hormonların tümörler ya da diğer NF belirtileri üzerindeki etkisini ortaya koyacak ayrıntılı çalışmalar mevcut değildir. Eğer sizin hastalığınız üzerinde hormonal bir etkinin olduğuna dair bir kuşkunuz olursa NF konusunda deneyimli bir hekime danışmanız gerekmektedir.

NF1'in Takip ve Tedavisi

Tıbbi İnceleme ve İzlem:

NF1'li kişi, NF ve komplikasyonları konusunda bilgili ya da ilgi duyan bir hekim tarafından muayene edilerek tanısı konulduktan sonra takip edilmelidir. NF'deki çeşitli sorunlar, birbirinden farklı uzmanlık alanlarını ilgilendirebilir. Bunlar arasında en sık olarak genetik, nöroloji ve çocuk nörolojisi uzmanları konuya yatkındır. Size yakın bir hekim ya da merkez olup olmadığınızı öğrenmek için <http://www.cnd.org.tr/> sitesine bakabilir ya da cnsoru@hacettepe.edu.tr 'ye e-posta ile sorabilirsiniz.

NF1'li bir bireyin tıbbi tanısı için aile hikayesi ve aile ağacı gerekmektedir. NF1'li bir çocuğun gelişimi bir çocuk hastalıkları uzmanı tarafından düzenli olarak izlenmelidir. NF1'li çocukların genellikle boy, ağırlık, kafa çevresi, kan basıncı görme ve işitme, buluş döneminin gelişimi, öğrenme güçlüğü ya da hiperaktivite gibi sorunlar, skolyoz ve ayrıca deride CLS ve nörofibromlar yönünden incelenmesi gerekmektedir. Büyümenin normal olmaması halinde bunun nedenleri araştırılır. Bülüęa erken ya da geç ulaşma halinde de ileri tetkikler gerekir. Ek tıbbi sorunlar varsa kan testleri yaptırmak, film çektrimek gerekebilir. NF1'li sağlıklı çocuklar 6-12 ayda bir kontrolden geçmelidir.

NF1'li erişkinlerde standard kontrol muayenesine ilaveten, kan basıncının, işitme ve görmenin, omurga eğriliğinin kontrolü gerekir. Nörofibromlar arasında büyüyen ya da ağrıya yol açan olduğunda üzerinde önemle durulmalıdır. Herhangi bir tıbbi problem varsa ek testler yapılmalıdır. Şikayeti olmayan NF1'li erişkinler 12 ayda bir kontrolden geçirilmelidir.

Psikolojik ve Sosyal Konular

NF, etkilenen birçok bireyde strese yol açan bir hastalıktır. Hastalardan bir kısmı sosyal izolasyon ve yalnızlık hissedebilirler. Hastalığın gelecekte bazı komplikasyonlarının ortaya çıkma olasılığı, arkadaşlarına söyleme ya da çocuk sahibi olma gibi kararların alınmasındaki güçlükler sıkıntı yaratmaktadır. Tıbbi tedavilerin yarattığı kaygılara, yaşamı üzerinde kontrolü kaybettiğini ve diğer insanlardan farklı olduğunu hissetmek gibi duygulara da sık rastlanır. Bunlara görünümdeki farklılığa çevreden gelen tepkiler ve NF'in bulaşabileceği konusundaki yersiz korkular da eklenebilir.

Bu güçlüklerle yardımcı olmak için NFEurope, NNFF gibi uluslararası ve ulusal kuruluşlar destek grupları oluşturmuştur. Bu topluluklar, duyguların ve kaygıların paylaşılması, bilgi ve deneyim aktarılması, karşılıklı destek verilmesi için yararlı olmaktadır.

NF yalnızca etkilenen bireyleri değil, onların anne babaları ile sağlıklı kardeşlerini de duygusal açıdan etkilemektedir. Bu yüzden tüm aile bireylerinin bu desteğe ihtiyaı olmaktadır.

Bireyler ve ailelerine sosyal hizmet uzmanları ve psikoterapistler tarafından yardımcı olunabilmektedir.

HEKİMLER VE SAĞLIK PERSONELİ İÇİN

Bu kısım Washington Üniversitesi'nin elektronik yayınlarından olan GENLINE için hazırlanan "neurofibromatosis" konusundan alıntılar içermektedir. Bu bölümün yazarı J. M. Friedman, M. D. olup alıntılar özel izinle yapılmaktadır.

Nörofibromatozis Tip 1 Nedir?

Tanı

Ayırıcı Tanı

Görülme Sıklığı

Klinik Tanımlama

Klinik Yaklaşım

Tedavi

Moleküler Genetik

Genetik Danışma ve Test (Bizdeki Uygulama)

Çözümlememiş Konular

Hastalığın eşanlamli isimleri:

- NF1
- Von Recklinghausen

NF1 tanısı içine dahil olanlar:

- Periferel nörofibromatozis
- Watson sendromu
- NF-Noonan sendromu

NF1 tanısı dışında kalanlar:

- Nörofibromatozis tip 2 (merkez,i NF, bilateral akustik nörom, NF2)
- Dominant kalıtılan CLS

Kalıtım Şekli:

- Otozomal dominant

Tanı Kriterleri:

NF1 tanısı için 1987 yılında NIH (National Institute of Health) Konferansı'nda (Archives of Neurology 1988) belirlenmiş olan ölçütler kullanılmaktadır. Ancak bu ölçütler aile öyküsü olmayan küçük çocuklara tanı konulmasında sıklıkla yetersiz kalmaktadır. Aşağıda verilmiş olan NIH NF1 tanı kriterlerinden herhangi ikisinin birarada olması tanı için yeterli olmaktadır. Bunlar;

- 6 ya da daha fazla sayıda, çapları puberte öncesi 5mm, puberte sonrası 15 mm'den büyük cafe-au-lait (CLS) olarak adlandırılan sütlü kahve renkli lekelerin varlığı
- İki ya da daha fazla sayıda herhangi tipte nörofibrom veya bir tane pleksiform nörofibrom bulunması

- Koltuk altı ya da kasıklarda çillenme
- Optik gliom
- İki ya da daha fazla sayıda Lisch nodülü (iris hamartomu)
- Çeşitli kemik lezyonları (sfenoid displazi, psödoartroz ile birlikte yada olmaksızın uzun kemiklerin korteksinde incelme gibi)
- NF1 tanısı almış birinci derece akrabasının bulunması (anne, baba, kardeş, çocuk)

Ayrıncı tanıda dikkat edilmesi gereken konular:

NF1'in CLS ya da diğer bazı klinik bulgularını gösterebilen, ancak NF1 olmayan 100'ün üzerinde kalıtsal hastalık bulunmaktadır. Bunlar nadiren NF1 ile karıştırılır:

- Nörofibromatozis tip 2 (bilateral akustik nörinoma, kranial ve spinal sinir tümörleri, NF1'den daha az sıklıkta olmakla beraber NF1'de görülen cilt bulguları)
- Çok sayıda CLS (NF1'in diğer bulguları olmaksızın otozomal dominant olarak kalıtılan cilt lekeleri)
- Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu (çok sayıda lipom ve hemanjiom, makrosefali, peniste pigmente lekeler)
- Jüvenil hiyalin fibromatozis (çok sayıda subkutan tümör, gingival fibromatozis)
- LEOPARD sendromu (çok sayıda "lentigine", oküler hipertelorizm, işitme engeli, doğuştan kalp hastalığı)
- McCune-Albright sendromu (düzensiz yayılım gösteren büyük kahve rengi lekeler, poliostotik fibröz displazi)
- Multipl endokrin neoplasia tip 2B (mukozal nöroma, konjonktival nöroma, feokromositoma, medullar tiroid karsinomu, marfanoid görünüm)
- Multipl lipomatozis (deride çok sayıda lipom)
- Noonan sendromu (boy kısalığı, farklı yüz görünümü, pulmoner stenoz)
- Proteus sendromu (bölgesel hipertrofi, hiperpigmentasyon, çok sayıda lipom)
- Tuberoz skleroz (ciltte depigmente bölgeler, fibroanjiom, CLS, serebral kortikal gliom, nöbetler, zeka geriliği)

Görülme Sıklığı:

NF1 dominant kalıtılan genetik hastalıklar arasında en sık rastlanan hastalıklardan biridir: 1/4000 doğumda görülmektedir (Rubenstein ve arkadaşları, 1990). Hastaların yarısının aile öyküsü yoktur, yeni mutasyonlar sonucunda ortaya çıkmaktadır.

Klinik Tanımlama:

NF1'de penetrans tam olmasına karşın klinik bulgular değişkenlik göstermektedir. (Rubenstein ve ark. 1990, Riccardi 1992). Hastaların %90'ında CLS ve çillenmeyi içeren deri bulguları görülmektedir. Erişkin hastalarda deri ya da deri altında çok sayıda iyi huylu nörofibromlar ortaya çıkmaktadır. Pleksiform nörofibromlar daha az sıklıkta görülmekte ancak yaşamı daha fazla etkilemektedir. Lisch nodülleri (zararsız iris hamartomları) ve görme kaybına neden olabilen optik gliomlar NF1'in oküler bulgularıdır. Skolyoz, vertebral displazi, hipertrofi ve psödoartroz NF1'in en sık görülen iskelet sistemi bulgularıdır. Diğer bulgular, hipertansiyon, intrakranial tümörler ve NF1 hastalarının yaklaşık %50'sinde değişik derecelerde görülen öğrenme güçlüğü olarak sayılabilir (Solot ve ark. 1990).

NF1 hastalarının çoğunda yalnızca cilt bulguları ve Lisch nodülü gelişmekte, bununla beraber daha ciddi komplikasyonların sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. NF1'in çeşitli bulgularının

ortaya çıkış zamanı farklıdır (Rubenstein ve ark. 1990). Örneğin cilt bulgularından olan olan CLS doğumla birlikte ortaya çıkmakta, ancak yaşamın ilk yılında sayısında artış olmaktadır. Kortikal incelmeye gibi kemik bulguları genellikle doğumsaldır. Pleksiform nörofibromların ergenlikten sonra gelişmesi ve, yüz ve boynun yaygın pleksiform nörofibromlarının da bir yaşından sonra ortaya çıkması nadirdir. Optik gliom çocukluk döneminde gelişmekte, ancak nörofibrosarkomlar ergenlik ve erişkin dönemde ortaya çıkmaktadır. Skolyoz da ergenlik döneminde kendini gösterir ve hızlı uzama döneminde süratle ilerleyebilir.

Nörofibromlar vücutta herhangi bir organı etkileyebilirler. Deri ve deri altındaki nörofibromlar yaşamın herhangi bir zamanında ortaya çıkabilir fakat puberte öncesinde sayıları daha azdır. Erişkinlerde nörofibromların total sayısı birkaç taneden yüzlerce ya da binlerceye kadar değişkenlik göstermektedir. Bunlar yaşam boyunca gelişebilmekte, ancak ortaya çıkış hızları yıldan yıla değişebilmektedir. Birçok kadında gebelik döneminde nörofibromların sayısında artış olduğu ortaya konmuştur.

NF1'li bireylerin çoğu normal zekaya sahip olmalarına karşın zeka testleri sonuçları beklenenden biraz daha düşük bir ortalama göstermiştir (Hofman ve ark 1994, Legius ve ark. 1994, North ve ark 1995). NF1'li çocukların yarıdan fazlasında öğrenme güçlüğü bulunmasına karşın özel bir bozukluk tipi tanımlanmamaktadır.

NF1'li hastalarda hipertansiyon görülmekte ve herhangi bir yaşta gelişebilmektedir. Hastaların çoğunda hipertansiyon esansiyeldir fakat feokromositoma ve renal arter stenozu daima düşünülmelidir. Kanser herhangi bir yaşta gelişebilmekle birlikte erişkin ve çocuklarda tümörlerin sayısı ve çeşidi farklılık göstermektedir. NF1'li çocuklarda yaygın olarak görülen tümörler optik sinir gliomu ve beyin tümörleridir. Lösemi ve lenfomaya da NF1'li çocuklarda beklenenden daha sık rastlanmaktadır. (Stilller ve ark. 1994). Erişkinlerde nörofibrosarkomlar NF1 ile birlikte görülen en yaygın kanserlerdir.

NF1'li hastaların boyları ortalamanın altında, ya da baş çevreleri ortalamanın üzerinde olabilmektedir. Ancak çok az NF1 hastasının boyu ortalamanın 3 SD ve daha altında, baş çevresi de ortalamanın 4 SD ve daha üzerinde bulunur. Pubertal gelişim genellikle normal olmasına karşın NF1'li çocuklarda erken puberte görülebilmektedir, bu durum özellikle optik kiazma tümörleri ile birlikte gitmektedir.

Genel olarak NF1'li hastaların yaşam süresi beklenenden en az 15 yıl kısadır (Zoeller ve ark 1995). Kanser ve hipertansiyon erişkin NF1 hastalarında görülen ölümleri artıran en önemli nedenlerdendir. Bunların yanısıra hastalığın yalnızca hafif, kozmetik bulgularını gösteren hastalar daha iyi seyrederek.

Klinik Yaklaşım

NF1 olduğundan şüphe duyulan bireylere şunlar tavsiye edilmektedir;

- NF1 'in belirti ve bulguları yönünden ayrıntılı özgeçmiş
- NF1 'in belirti ve bulguları yönünden aile öyküsü
- Deri, kemik yapılar ve sinir sistemine özellikle önem verilerek muayene yapılması
- Biyomikroskopla göz muayenesi
- Çocuklarda gelişimsel değerlendirme
- Belirti ve bulguların gerektirdiği diğer tetkikler

NF1 tanısı konursa, hastanın anne-baba ve çocuklarında da benzer bir inceleme yapmak gerekir. Anne/babada NF1 bulunursa ailenin risk altında olabilecek diğer bireyleri de incelenir. Hasta ve aileye genetik danışma verilir.

Bazı merkezlerde daha ayrıntılı incelemeler önerilmektedir: psikolojik testler, beyin ve gözün manyetik rezonans incelemesi, kafa, akciğer ve omurganın filmlerinin çekilmesi, elektroensefalografi, odyogram, BAER gibi.

Hastaların izleminde şunlar yapılır:

- Hastayı ve hastalığı bilen bir hekim tarafından yılda bir kez muayene
- Göz muayenesi (çocuklukta yılda bir, erişkinlerde daha seyrek)
- Çocuklarda zihinsel ve nörolojik gelişimin düzenli olarak sorgulanması
- Kan basıncının düzenli olarak ölçülmesi
- Belirti ve bulgulara göre diğer tetkikler

Tedavi

Gözlerinde, beyin ya da sinirlerinde, omurgada, ya da kemiklerinde sorunları olan NF1 hastaları tedavi için uygun uzmana gönderilmelidir. Görüntüyü bozan ya da yerleri itibarı ile rahtasızlık veren (örneğin boyun veya kemer çizgilerinde yerleşmiş) nörofibromlar cerrahi olarak çıkarılabilir. Pleksiform nörofibromlar çok büyük boyutlara ulaşabilir, önemli derecede şekil bozukluğu, vücudun o bölgesinde büyüme, veya normal dokulara bası yapabilirler. Bunların sinirlere yakın olmaları ve çıkarıldıklarında yeniden büyümeleri nedeniyle cerrahi tedavi genellikle tatmin edici değildir. Pleksiform nörofibromların ilaçla (13-cis-retinoik asid veya interferon alfa-2a) tedavisi konusunda çok merkezli, kontrollü bir çalışma yürütülmektedir .

NF1 li hastalardaki optik gliomların tedavisi sorunludur. Manyetik rezonans incelemede (MRI) optik sinirleri kalınlaşmış gözükken birçok hastanın herhangi bir belirtisi yoktur. NF1li hastalardaki, semptomatik optik gliomların seyri, diğer kişilerdeki optik gliomlardan farklı olabilir: NF1'lilerde bu gliomlar genellikle aynı kalır veya çok yavaş büyürler. Bu nedenle de birçoğu tedavi gerektirmez. Görmeleri gitgide bozulan NF1 hastaları için en iyi tedavi yönteminin ne olduğu henüz belirlenmemiştir: bu konuda da birçok çalışma sürdürülmektedir.

MOLEKÜLER GENETİK

Lokus Heterojenitesi

Yok

Lokus İsmi

- NF1

Gen Haritası

- NF1 geni 17. kromozomun uzun kolunda q11.2 bandında yer alır [Barker 1987]

Genin Tanımı

NF1 geni 1990 yılında tanımlanmış ve protein ürünü karakterize edilmiştir [Cawthran et al 1990; Wallace et al 1990]. Daha sonra ise ifade olan NF1 geninin tüm dizisi yayınlanmıştır [Viskochil et al 1993; Gutmann et al 1993a]. Gen 350 kilobaz büyüklüğünde ve en az 59 ekzondan oluşmakta, 2818 aminoasitten oluşan nörofibromin adında bir proteini kodlamaktadır. NF1 geninin ilginç yönlerinden biri, intronların en az 3 farklı genin dizisini içeriyor olmasıdır. Bu genler, NF1 hastalarında NF1 geninin ifadesini etkileyebilmektedirler.

Genetik “Imprinting”

- Yok

Mutasyonlar

Bu güne kadar, 280 kadar farklı mutasyon tanımlanmıştır. Ancak bunların bazıları sadece bazı ailelere özgü mutasyonlardır. NF1 Genetik Analiz Konsorsiyum'u, tüm dünyada 45'den fazla laboratuvarın işbirliği sonucu tanımlanan mutasyonları içeren bir bilgi tabanı oluşturmuştur. Konsorsiyumdan alınan bilgiye göre, bu güne kadar tanımlanmış NF1 mutasyonları şunlardır; 4 kromozomal yeniden düzenlenme, 89 delesyon (Bunlardan 14'ü tüm genin delesyonudur, 35'i çok sayıda ekzonun delesyonu, 37'si ise küçük delesyonlardır), 23 insersiyon (3'ü büyük, 20'si küçük), 45 nokta mutasyonu (29'u dur (stop) kodonunun oluşmasına neden olurken, 16'sı aminoasit değişimine neden olmaktadır), 18 splicing (mRNA'dan intronların çıkarılması)'i etkileyen mutasyon ve 4 mutasyon genin 3' ucunda protein bilgiye dönüştürülmeyen bölgesinde görülmektedir.

Protein Ürünü

Nörofibrominin tüm görevleri bilinmemekle birlikte GTPaz aktive edici özelliği ile ras'ın aktivitesini düzenlediği ve bu şekilde hücre çoğalmasının kontrolünü sağladığı düşünülmektedir [DeClue ve ark, 1991; Gutman ve ark, 1993b]. NF1 geninin aynı zamanda tümör baskılayıcı olarak davrandığı görülmektedir. Çünkü bazı malign tümörlerde NF1 geninin somatik kaybı görülmektedir [Legius, 1993; Seizinger, 1993; Shannon ve ark, 1994]. Nörofibrominin şu anda bilmediğimiz başka fonksiyonları da bulunabilir.

Fenotipik Heterojenite

- Yok

Genetik Danışma ve Test (Türkiye'de ve bizdeki uygulama)

NF1 için moleküler testler yapılabilir olmasına rağmen, bunlar kliniği nadiren yansıtmaktadır. Genin çok büyük olması ve çok farklı mutasyonların görülüyor olmasından dolayı, bir hasta için özel mutasyonların tanımlanması çok zordur. Laboratuvarların çoğu, geleneksel moleküler analiz teknikleri ile inceledikleri NF1 ailelerinde mutasyonların sadece %15-20'sini bulabilmektedir. Bununla birlikte PTT (protein truncation test) temeline dayanan test ile NF1 genindeki patojenik mutasyonların %70'i tespit edilebilmektedir.

Tanı amaçlı moleküler analize çok nadiren gerek duyulmaktadır. NF1'in klinik tanısı, puberte sonrasındaki bireylerde etkinlikle konulabilmektedir. Ancak çok sayıda cafe-au-lait lekesinden başka NF1 semptomu göstermeyen ve aile hikayesi bulunmayan küçük çocuklarda NF1'in kesin klinik tanısı mümkün olmamaktadır. Bu çocukların çok büyük bir kısmı ilerleyen yaşlarda NF1 semptomları gösterirken, çok azının NF1 hastası olmadığı anlaşılmaktadır.

NF1 için risk grubunda bulunan bazı aileler için, prenatal tanı istenebilir. Ancak prenatal tanı bağlantı ve direkt mutasyon analizi (eğer bir aile için direkt mutasyon tanımlanmış ise) ile yapılmaktadır. NF1 için prenatal tanı çok sık başvuru olan bir yöntem değildir: etkilenmiş bireylerin çoğunluğu hayatlarını tehdit eden komplikasyonlar taşımamaktadırlar. Ayrıca prenatal tanı ile sadece fetüsün NF1 geliştirip geliştiremeyeceği incelenmekte, hastalığın komplikasyonlarının şiddeti konusunda yorum yapılamamaktadır.

NF1 için ne popülasyon taraması ne de yenidoğan taraması yapılmaktadır. Klinik olarak teşhis edilebilen ve ayrıca ciddi komplikasyonların oluşmasını engelleyecek bir yöntemin bulunmadığı bu hastalıkta tarama amaçlı kullanılacak pratik bir test geliştirilmesinin de gerekli olmadığı düşünülmektedir.

“Prediktif (yordayıcı) testler” sadece, NF1'li bir anne ya da babadan mutasyonu kalıtımla alabilecek bireyler için önerilmektedir. Ancak yetişkin bireyler için NF1'in teşhisi klinik olarak konulmaktadır. Çocuklara ise bu tür bir “prediktif” testin uygulanmasını gerektirecek durumlarla pek karşılaşmamaktadır.

Çözülmemiş Konular

NF1 ile ilgili açıklığa kavuşmamış en önemli konu normal NF1 geninin tüm işlevlerinin ne olduğudur. NF1 patogenezinin iyi şekilde anlaşılması, ciddi komplikasyonların önlenmesi ve daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından çok önemlidir.

Bununla ilgili diğer bir konu ise belirtilerin sadece ayrı ailelerden hastalarda değil, aynı aileye mensup bireyler arasında da görülen değişkenliğin nedenidir. Hatta tek bir NF1 hastasının yaşamının değişik dönemlerinde veya vücudunun karşılıklı bölgelerinde NF1 semptomları değişkenlik gösterebilmektedir. Bazı araştırmacılar bu değişkenliği her bir NF1 hastasında ilave birtakım olayların rastgele belirmesi ile açıklamaktadırlar [Riccardi et al 1993]. Bununla NF1'in varyantı olan Watson sendromunun kalıtımı [Allanson ve ark, 1991] ve tüm NF1 geninde delesyon olan hastalarda NF1 bulgularına ek olarak karakteristik dismorfik bulguların görülmesi [Kayes ve ark, 1994] allelik heterojenitenin de semptomların değişkenliği üzerinde etkili olduğunu işaret etmektedir. Buna ilave olarak, bir grup NF1 ailesinin klinik özellikleri üzerinde yapılan istatistiksel analizler sonucunda epistatik faktörlerin de, örneğin farklı bir genin de NF1 fenotipinin oluşması üzerinde etkili olduğu görülmüştür [Easton ve ark, 1993]. Bu olasılıklar NF1'de görülen klinik değişkenlikten birlikte sorumlu olabilir: genetik, genetik olmayan ve stokastik faktörler bir araya gelebilir. Bu kompleks durum ise genotip-fenotip korelasyonunun kurulmasını güçleştirmektedir.

Yukarıda anlatıldığı gibi, ailesinde etkilenmiş birey bulunmayan çocukların tanısında NF1 tanı ölçütleri sıklıkla yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, kranial MRI'de karakteristik

“tanımlanamayan parlak objeler” (unidentified bright objects-UBO)’in çocuklarda NF1 tanı kriteri olarak kullanılması önerilmektedir. Ayrıca, anne/babada dominant kalıtılan izole multiple café-au-lait lekeleri yoksa, çocuklarda 6 veya daha fazla sayıda ve uygun büyüklükte café-au-lait leke bulunması ile NF1 tanısı verilmesi de önerilmiştir. Çocuklarda kullanılan bu alternatif tanı kriterlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü konusunda spesifik bir çalışma yapılmamıştır.

NF1 hastalarının teşhisinde rutin olarak kafa MRI taraması yapılması tartışmalı bir konudur. Bazı araştırmacılar özellikle klinik olarak semptomlar belirmeden bazı hastalara teşhis koymada yararlı olduğunu savunurken [Riccardi, 1992; Truhan ve ark, 1993] bu görüşe karşı olan araştırmacılar ise pahalı bir tetkik olan MRI taramasının asemptomatik NF 1 hastalarında yapılarak UBO(unidentified bright objects) ve optik sinir kalınlaşması gibi belirtilerin gösterilmesinin tedavi yaklaşımını etkilemeyeceğini savunmaktadırlar [Listernick ve ark, 1994]. Aslında bulgular gözleendiği takdirde bu MRI’lerin tekrarlanmasına, belirgin bir yarar sağlamadığı halde maliyeti ve ailenin kaygılarını daha da arttırmaya yol açabilir.

Beyin MRI taraması sırasında NF1’li çocukların %60’ında görülen UBO’ların klinik önemi kesin bilinmemektedir [Truhan ve ark, 1993]. UBO’lar bilgisayarlı tomografide görülmezler. Bu bölgelerde patolojik incelemede, miyelinde süngerimsi değişiklikler görülür [DiPaolo ve ark, 1995]. UBO’lar ilerleyen yaşlarda kendiliğinden ortadan kalktıkları ve erişkinlerde çok nadir görüldükleri için gelişimsel bir olay olarak düşünülmektedirler. Bazı araştırmacılar UBO’ların varlığı ile öğrenme güçlüğü arasında bir bağlantı kurmuş olmakla birlikte diğer bazı çalışmalar bunu desteklememiştir.

Segmental veya bölgesel NF1, anne ve babası sağlıklı olup, belirtileri vücudun bir bölgesinde toplanmış olan kişilerde tanımlanan bir NF1 türüdür [Riccardi 1992]. Bazı vakalarda, semptomların bu şekilde vücudun tamamen bir bölgesine toplanması tamamen bir rastlantıdır. Diğer bireylerde ise segmental NF1 somatik bir mutasyon sonucunda açığa çıkmış olabilir, ancak bu olay henüz moleküler olarak kanıtlanmamıştır. Segmental NF1 ‘li bireylerin tipik NF1’li çocuklarını olabildiği rapor edilmiştir.

NF1 vakalarının yaklaşık olarak yarısı yeni mutasyonlar sonucu oluşmaktadır. NF1 geni bilinen insan genleri arasında en yüksek mutasyon oranına sahiptir (1/10 000). NF1 genindeki bu yüksek mutasyon hızının nedeni ise bilinmemektedir.

Seçilmiş kaynaklar

- Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988 May; 45(5): 575-8.
- Allanson JE, Upadhyaya M, Watson GH, et al. Watson syndrome: is it a subtype of type 1 neurofibromatosis? *J Med Genet* 1991 Nov; 28(11): 752-6.
- Barker D, Wright E, Nguyen K, et al. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. *Science* 1987 May 29; 236(4805): 1100-2.
- Cawthon RM, Weiss R, Xu GF, et al. A major segment of the neurofibromatosis gene: cDNA sequence, genomic structure and point mutations. *Cell* 1990 Jul 13; 62(1): 193-201. Published erratum appears in *Cell* 1990 Aug;62(3): following 608.
- DeClue JE, Cohen BD, Lowry DR. Identification and characterization of the neurofibromatosis type 1 protein product. *Proc Nat Acad Sci USA* 1991 Nov 15; 88(22): 9914-8.

- DiPaolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB, et al. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain. *Radiology* 1995; 195: 721-24.
- Easton DF, Ponder MA, Huson SM, Ponder BA. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet* 1993 Aug 53(2): 305-13.
- Gutmann DH, Collins FS. The neurofibromatosis type 1 gene and its protein product, neurofibromin. *Neuron* 1993 Mar; 10(3): 335-43.
- Gutmann DH, Collins FS. Neurofibromatosis type 1. Beyond positional cloning. *Arch Neurol* 1993 Nov; 50(11): 1185-93.
- Hofman KJ, Harris EL, Bryan NB, Denckla MS. Neurofibromatosis type 1: the cognitive phenotype. *J Pediatr* 1994; 124: S1-8.
- Kayes LM, Burke W, Riccardi VM, et al. Deletions spanning the neurofibromatosis 1 gene: identification and phenotype of five patients. *Am J Hum Genet* 1994 Mar; 54(3): 424-6.
- Legius E, Marchuk DA, Collins FS, Glover TW. Somatic deletion of the neurofibromatosis type 1 gene in a neurofibrosarcoma supports a tumor suppressor gene hypothesis. *Nat Genet* 1993 Feb; 3(2): 122-6.
- Legius E, Descheemaeker MJ, Spaepen A, et al. Neurofibromatosis type 1 in childhood: a study of the neuropsychological profile in 45 children. *Genetic Counseling* 1994; 5: 51-60.
- Riccardi VM. Neurofibromatosis: phenotype, natural history, and pathogenesis. 2nd ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1992.
- Riccardi VM. Genotype, malleotype, phenotype, and randomness: lessons from neurofibromatosis-1 (NF-1). *Am J Hum Genet* 1993 Aug; 53(2): 301-4.
- Rubenstein AE, Korf BR. Neurofibromatosis: a handbook for patients, families, and health-care professionals. New York: Thieme Medical Publishers, 1990.
- Seizinger BR. NF1: A prevalent cause of tumorigenesis in human cancers? *Nat Genet* 1993 Feb; 3(2): 97-9.
- Solot CB, Zackai EH, Obringer AC, et al. Communication disorders in children with neurofibromatosis type I. Chapter 6 in Rubenstein AE, Korf BR. Neurofibromatosis: a handbook for patients, families, and health-care professionals. New York: Thieme Medical Publishers, 1990, pp. 59-70.
- Stumpf DA, Alksne JF, Annegers JF, et al. Neurofibromatosis Conference Statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988; 45: 575-78.
- Truhan AP, Filipek PA. Magnetic resonance imaging: its role in the neuroradiologic evaluation of neurofibromatosis, tuberous sclerosis, and Sturge-Weber syndrome. *Arch Dermatol* 1993 Feb; 129(2): 219-26.
- Viskochil D, White R, Cawthon R. The neurofibromatosis type 1 gene. *Annu Rev Neurosci* 1993; 16: 183-205.
- Wallace MR, Marchuk DA, Anderson LB, et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three neurofibromatosis 1 patients. *Science* 1990 Jul 13; 249(4965): 181-6. Published erratum appears in *Science* 1990 Dec 21; 250(4988): 1749.

NÖROFİBROMATOSİS TİP 2 (NF2)

NF2'nin Belirtileri

Nörofibromatosis tip 2 (NF2), aynı zamanda çift taraflı Akustik Nörofibromatosis (Bilateral Acoustic Neurofibromatosis, BAN) veya Merkezi İki Yönlü Akustik NF (Central Bilateral Acoustic NF) olarak da adlandırılır. Nörofibromatosisin nadir bir türüdür. Belirli kafa ve omurilik sinirlerinde çoklu tümörler ve beyin ve omurilikte diğer lezyonlarla karakterizedir. NF2 olan tüm bireyler beyin tümörü bakımından yüksek risk altındadır ve etkilenmiş bireylerin hemen hepsi işitme sinirlerinin ikisinde birden tümör geliştirirler (sekizinci kafa siniri olarak da adlandırılır). Tümörlerin iki duyma sinirini birden etkilemesi temel belirtidir.

NF2'nin Teşhisi

NF2'nin erken belirtileri şunlardır. Ses bilgisini beyne taşıyan akustik (işitme) sinirindeki işitme kaybı ve beyne denge bilgisini taşıyan vestibular sinirdeki fonksiyon kayıplarıdır. Sonuç olarak ergen (13-19 yaş arası) döneminde veya yirmili yaşlarda başlayan NF2'nin genellikle ilk belirtileri işitme kaybı, kulakta çınlama (tinnitus olarak adlandırılır) ve denge problemleridir.

Sekizinci kafa sinirinde gelişen tümörler çok yaygın olmakla beraber, NF2 hastalarında diğer sinirlerde de tümör gelişebilir. Bu tümörler "Schwann" hücrelerinden köken aldığı için "Schwannoma" olarak adlandırılır. Schwann hücreleri, sinir hücrelerini destekler, korur ve sinyal iletimini gerçekleştirebilmeleri için izolasyon sağlarlar. Schwannoma'nın belirtileri bulunduğu bölgeye bağlıdır. Kraniyel sinirlerden köken aldıkları zaman (sekizinci kraniyel sinir tümörleri) baş ve boyun bölgesini etkilerler ve belli bir oranda büyüdükleri zaman beyin tabanına baskı yaparlar (beyin sapı olarak adlandırılır) ve aynı zamanda tüm vücudu etkilerler. Bu tümörler omurilikten çıkan sinirler üzerinde geliştikleri zaman vücudun bir bölgesinde uyuşukluk hissinin oluşmasına neden olabilir. Bazı tümörler omurilik üzerine baskı yapacak kadar büyüyerek bacaklarda güçsüzlük ve uyuşukluk oluşmasına neden olabilirler. Koltuk altı ve kasık bölgesindeki sinir topluluklarında gelişen tümörler bir kolun ya da bacağın güçsüzleşmesine neden olabilir. Schwannoma'lar bazen deri altında yer alan ince sinirlerde de gelişebilir ve bunlar gözle görülebilir. Periferik schwannomaların nörolojik belirti vermeleri nadirdir, ancak bunlar kıyafetlere takılabilir ve görüntü olarak rahatsız edebilirler. NF2'nin diğer semptomları yüzde güçsüzlük, baş ağrısı, görmede değişme ve deri altında gelişen nörofibroma nedeni ile oluşan şişlik ve yumru olabilir. Bir aile bireyi NF2 açısından risk altındaysa, NF2'in hafif semptomlarından bazılarının örneğin 1 veya 2 café-au-lait veya kafada veya deri altında küçük şişliğin bulunması pozitif bir bulgudur.

NF2 Olduğumu Nasıl Öğrenebilirim?

Eğer sizin veya sevdiğiniz birinin NF2 olduğunu düşünüyorsanız bu konuda uzman bir hekime başvurmanız gerekir. Bireyler aşağıda sıraladığımız belirtileri taşıyorlar ise NF2 olarak tanımlanırlar.

- Çift taraflı (sağ ve sol) vestibular schwannoma (VS)

Veya

- NF2 aile hikayesi (1. derece akrabada NF2)

Bunlara ilave olarak

1. Otuz yaşın altıda tek taraflı VS

Veya

2. Aşağıdakilerden en az ikisi

Meninjiom, gliom, schwannoma, lenste juvenil posterior subkapsüler opasiteler /juvenil kortikal katarakt

NF2'nin Tedavisi

Şimdilik NF'nin tümörleri için sadece cerrahi, ve cerrahi + radyoterapi kullanılmaktadır. Birçok hastada yaşam boyunca sadece bir tek cerrahi işleme gerek duyulur. Tümörler sinirlere, beyin veya omuriliğe yakın yerleştiği için ameliyat risksiz değildir. Bu küçük ve hassas bölgelerdeki cerrahi işlemlerin sinirlere hasar vererek daha fazla nörolojik sorunlara yol açma olasılığı vardır. Bu nedenle düşünülen her cerrahi işlem için olası fayda ve zararları_hasta, ailesi ve hastalığı bilen bir hekimin birlikte tartışmaları gerekir.

Tıbbi sorunları ya da tümörün yeri dolaysı ile cerrahi işlem yapılamayacak hastalarda radyasyon (ışın) tedavisi düşünülebilir. Cerrahide olduğu gibi radyasyonda da olası zararlar ve yararlar dikaktle gözden geçirilmelidir. Yakın zamanda House Ear Institute ile Cochlear Corporation NF2 nedeniyle işitmelerini kaybetmiş bazı kişilerin ses algılamalarına yarayacak bir cihaz geliştirdiler. Bu cihaz işitsel beyin sapı implantı (auditory brainstem implant, ABI) adı ile dünyada yaygın olarak araştırılmaktadır.

NF2 tanısı alan bir kişide hastalığın niteliğini ve seyrini anlamak için bazı testler yararlı olabilir. Manyetik rezonan görüntüleme (MRG) en sık olarak beyne, ayrıca omurilik ve kol-bacaklara uygulanır. Bu tetkikte hasta dar bir yataкта hareketsiz yatar ve simit şeklinde bir mkineye girecer. Hastanın çevresinde faaliyete geçen mknatisler gürültü çıkarırlar Bazen hastaya beyni daha iyi görüntülemek için damaradan bir madde de verilebilir. Bu tetkikte radyasyon kullanılmaz. Zaman içinde MRGler tekrarlanarak tümörün durağan ya da büyüyen bir tümör mü olduğu anlaşılır. Bu önemlidir çünkü büyük ama boyutu sabit kalan bir tümör küçük ama büyüyen bir tümöre göre daha az sorun yaratabilir.

MRI ler görüntü hakkında ayrıntılı bilgi verdikleri halde işlevsel bilgi vermezler. Buna karşılık sekizinci kafa sinirinin çalışması hakkında bilgi veren odyometri ve beyin sapı işitme cevabı testi (BAER) ile elde edilen bilgi MRG ile elde edilen yapısal bilgiyi tamamlar. Bu tetkikler tekrarlanarak tümörlerin işlev bozukluğuna yol açıp açmadıkları ve yapılacaksa cerrahi tedavinin zamanı belirlenebilir.

Nörofibromatosis Tip 2'nin (NF2) Genetiği

NF2, aileden çocuğa geçebilen genetik bir hastalıktır. NF2 hastalarının yarısında ise aileden gelmeyen, ilk kez o bireyde görülen yeni genetik değişiklikler sonucunda bu hastalığa çıkar. NF2 hastası olan tüm bireyler (bunlar ailesel yoldan hastalığı almış yada ailede hastalığın görüldüğü ilk ve tek kişi olabilir) çocuklarına bu hastalığı %50 şans ile geçirirler. NF2 hastalığı her iki cinsiyeti de eşit oranda etkiler ve etkilenmiş bireyin çocuklarına %50 şans ile geçmesi nedeni ile otozomal dominant hastalık olarak tanımlanır. Son zamanlarda, NF2'ye neden olan genetik materyal bölgesinin, 22. kromozom bölgesinde olduğu tesbit edilmiştir. Bu tanım sonucunda, eğer NF2 tanısı almış bireyin ailesinde bu hastalıktan etkilenmiş

başka bireyler de varsa kan testi ile hastalığın moleküler analizi yapılabilir. Tıpkı cerrahi müdahalede olduğu gibi bu tip bir genetik testin de yarar ve zararları vardır. Bu test yapılmadan önce kar-zarar konusu bu konunun uzmanlarıyla tartışılmalıdır.

NF2'ye kromozom 22'de bulunan NF2 gen alellerinden birinde meydana gelen mutasyonla oluşur. Otozomal dominant hastalığın doğasından kaynaklanan nedenle NF2 hastası olan bir ailenin çocuklarında NF2 olma olasılığı her çocuk için %50 dir. Penetrans yüksektir: mutasyon taşıyan hemen herkeste akustik nörom oluşur. NF2 geninde birtakım değişiklikler (mutasyon) taşıyan bireylerin büyük çoğunluğunda (yaklaşık %90) çift taraflı akustik nöroma gelişir ve etkilenmiş grubun yaklaşık olarak yarısında diğer birtakım sinir sistemi tümörleri görülür.

NF2 hastalığı dünyanın her bölgesinde görülebilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda, hormonlar ve büyüme faktörlerinin akustik nöromanın oluşum ve daha sonraki gelişim döneminde etkili olabildiği görülmüştür. İlk belirtiler genellikle ergenlik çağına çıkmaya başlar.

Hamilelik dönemi sıklıkla belirtilerin görülmesi veya var olan belirtilerin daha kötüye gitmesi ile ilişkilidir: kadınlarda bu dönemde vasküler tümörlerin sayısı ve büyüklüğü artar ve diğer sorunlarla da daha sık karşılaşılır. Eğer genin bozuk olan kopyası anne tarafından bireye aktarılmış ise bu durumda hastalık daha erken yaşta belirti verir. Merkezi sinir sisteminde gelişen tümörler dişilik hormonu östrojen için bir bağlanma bölgesi olan duyu sinirlerini tutarlar. Ancak şimdiye dek NF2 hastalarında östrojen veya diğer hormonların spesifik rollerini göstermek mümkün olmamıştır.

Nörofibromatozisin genetiği, kalıtsal özelliği ve hamilelik ile ilişkisi hakkında daha fazla bilgiye ulaşmak isterseniz, lütfen NNFF yayınları ve haberlerini takip edin (<http://www.nf.org/>).

NF2 SORULAR VE CEVAPLAR

NF2 hakkında sık sorulan sorular

1- Risk olasılığı nedir:

Eğer bir erkek çocuğunun annesi NF2 hastası ise? Eğer bir erkek çocuğunun babası NF2

hastası ise? Eğer bir erkek çocuğunun iki kız kardeşi ve ebeveynlerinden biri NF2 hastası ise?

CEVAP: Bir çocuğun ebeveyninden biri NF2 hastası ise bu çocuğun NF2 olma olasılığı yarı yarıyadır (50-50). Cinsiyet ve ailede başka bir kişinin etkilenmiş olması bu durumu değiştirmez.

2- Eğer bir kişi NF2 ise, bu kişinin ebeveyninden birinin NF2 olma olasılığı ne kadardır?

CEVAP: NF2'li bireylerin yaklaşık olarak yarısı yeni bir takım genetik değişimler (mutasyon) sonucunda ortaya çıkmışlardır. Bu kişilerin bu hastalık bakımından bir aile hikayeleri yoktur.

Dolayısı ile NF2li bir kişinin ebeveyninden birinin NF2 olma olasılığı yarı yarıyadır.

Semptomların ortaya çıkış yaşı aynı aile içinde tutarlı olduğu için çocuklarda belirtinin ailelerinden önce çıkması son derece nadirdir.

3- NF2'li kişilerin en büyük sorunu nedir? Ayrıca bu kişiler başka ne tür problemler yaşarlar?

CEVAP: En çok görülen sağlık sorunu tinitus olarak adlandırılan kulak çınlaması, işitme kaybı ve denge bozukluğudur. Anatomik olarak en çok karşılaşılan sorun vestibular schwannoma olarak adlandırılan kulağa giden sinirler (sekizinci kafa siniri) üzerinde oluşan tümörlerdir. Diğer bazı daha az rastlanan sorunlar ise omurilik tümörleri, deri tümörleri ve katarakttır.

4- NF2 olan tüm insanlar sağır olur mu? NF2 olan bir kişi duyma yeteneğini ne zaman kaybeder? Bu aniden mi yoksa yavaş yavaş mı gerçekleşir?

CEVAP: NF2 olan bazı insanlar işitmelerini özellikle bir kulakta, cerrahi tedavi uygulanarak ya da uygulanmaksızın, korurlar. İşitme kaybı aylar veya yıllar içinde yavaş gelişebileceği gibi bazen bir gün ya da bir hafta gibi kısa bir sürede de gelişebilir.

5- NF2 olan bir kişi NF1 geliştirebilir mi?

CEVAP: Hayır. İki hastalık genetik ve işlevsel olarak birbirinden tamamen ayrıdır.

6- NF2 hastası olan bir kişide beyin tümörü varsa yapılan en yaygın tedavi nedir? NF2 ile bağlantılı beyin tümörlerinin hepsi hemen tedavi edilmeli midir?

CEVAP: NF2 ile bağlantılı beyin tümörlerinin en yaygın tedavi yolu cerrahi müdahaledir. Diğer tedavi şekilleri, işitme cihazları ve gamma bıçak tedavisini de içeren radyasyon tedavisidir. NF2 ile ilişkili tümörlerin hepsi saptanır saptanmaz tedavi edilme yoluna gitmezler. Çünkü bunların bir kısmı oldukça yavaş büyürler ve yıllarca herhangi bir sorun yaratmaksızın kalabilirler. Tedavinin kendisi de birtakım nörolojik hasarlara neden olabileceği için, tümöre müdahale edilmeden önce, tümörün doğal seyri bilinmelidir.

7- NF2 tümörlerinin kanserden farkı nedir?

CEVAP: NF2 tümörleri kanserden farklıdır. Çünkü bu tümörler yavaş büyürler ve vücudun diğer bölgelerine yayılma eğilimi göstermezler.

8- NF2 tedavi edilebilir mi?

CEVAP: NF2 şu an için tedavi edilememektedir. Ancak çok sayıda kuruluştta NF2 ve NF2 ile ilişkili tümörlerin tıbbi ve genetik tedavisini geliştirmek için çalışmalar devam etmektedir.

9- NF2 hastaları için önemli olan tıbbi testler nelerdir? NF2 için bir kan testi var mıdır?

CEVAP: En önemli testler beyin görüntüleme (manyetik rezonans görüntüleme, MRG, MRI) ve işitme testleridir (odyometri ve beyin sapı işitme uyarıcı cevap=brainstem auditory evoked response). Diğer önemli testler nörolojik muayene, göz muayenesi ve spinal görüntülemedir. Son zamanlarda NF2' li bir kişinin ailesinden birinde NF2 olup olmadığını ortaya koyan bir kan testi geliştirilmiştir. Ancak bu testin uygulanması için kesin tanı almış bir akrabanın bulunması gerekmekte ve test hastalığın şiddeti hakkında bilgi vermemektedir.

NF2 Hakkında Cevaplanamayan Bazı Sorular

1- X-ışını verilmesi NF2'nin seyrini etkiler mi?

CEVAP: Bireysel deneyimlere göre x-ışını verilmesi NF2 ile ilişkili tümörlerin sayısının artmasına yol açabilir. Ancak bu konuda henüz kontrollü çalışmalar yapılmamıştır.

2- NF2 hastası olan kişilerin kanser olma riskleri yükselir mi?

CEVAP: NF2 ile ilişkili tümörlerin çoğu habis olmayan (benign, iyi huylu) tümörlerdir. NF2 olan bireylerde habis tümör (malign tümör) geliştirme ihtimalinin toplumun genelinden daha fazla olup olmadığı araştırılmaktadır. Böyle bir ilişki varsa bile bu ilişki iyi huylu tümörlerdeki kadar kuvvetli değildir.

3- NF2 olan bir kişiye cerrahi müdahale yapılması olasılığı nedir?

CEVAP: NF2 hastası olan bireyler arasında, hatta bir kişinin hayatının değişik dönemlerinde bile hastalığın seyri büyük değişkenlik göstermesi nedeniyle bu tahmini yapmak çok güçtür. NF2 hastası olan bireylerin büyük çoğunluğu, hayatlarının bir döneminde cerrahi müdahaleye ihtiyaç duymaktadırlar.

4- NF2 hastası olan kişilerde olmayanlara oranla daha fazla “bunama” olur mu?

CEVAP: NF2 olan bireylerde zihinsel işlevlerin yaşla birlikte azalmasının genel topluma oranla daha fazla oranda olduğuna ilişkin bir kanıt yoktur. Ancak bu konu henüz yeterince çalışılmamıştır.

5- Eğer NF2 hastasıysambu hastalıktan dolayı genç yaşta ölür müyüm?

CEVAP: Geçmişte yapılan çalışmalarda, NF2 hastası olan bireylerin ortalama ömür uzunluklarının olmayanlara oranla daha kısa olduğu saptanmıştı. Ancak hastalığın teşhisinde, takibinde ve cerrahi müdahale tekniklerindeki gelişmelere bağlı olarak bugün yaşayan bireyler için bu söylenemez.

6-Doğum öncesi faktörler bir kişinin NF2 olmasına veya NF2 olan bir kişinin hastalığının seyrine etki eder mi?

CEVAP: Yapılan çalışmalarda elde edilen bilgilere göre çocuk sahibi olmadan önce erkeklerin toksik kimyasal maddelere maruz kalmaları, bu kişilerin çocuklarında yeni NF1 vakalarının ve diğer tümör tiplerinin görülme sıklığını arttırmaktadır. Ancak bu durum NF2 vakalarında incelenmemiştir. Gebelik sırasında maruz kalınan etmenlerin NF2 olasılığını değiştirdiği düşünülmektedir, ancak bebek zaten NF2’li ise, hastalığın ondaki seyrini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

7-Bir çocukta NF2 riski varsa, hangi yaşta MRG yapılmaya başlanmalıdır, ve hangi yaşta bırakılması güvenlidir?

CEVAP: NF2 nin ortalama belirti verme yaşı yirmili yaşların hemen öncesi ve sonrası olduğu için genellikle bu yaşlarda tetkike başlanır. Daha erken kontrol etmenin yararlı olup olmadığı açık değildir. Hangi yaşta bırakılabileceği de kesin değildir. NF2’li olup da 50’li yaşlara kadar bulgu vermeyen kişilerde daha erken MRG yapılırsa sessiz tümörler görülmesi mümkündür.

8-Bülüğ çağı, gebelik, menopoz ve doğum kontrol haplarının NF2deki tümörlere etkileri nelerdir?

CEVAP: NF2 ile birlikte görülen tümörlerden birinin (menenjiom) kalıtsal olmayan şekli, kadınlık hormonlarına duyarlı olarak bilinir. NF2’li kadınlarda da hormonlara maruz kalındığında tümörlerin büyüebildiği bazı vakalarda bildirilmiştir. Ancak NF2’li kadınlarda günümüze kadar yapılmış olan en geniş çalışmada 100 gebelik incelenmiş, hastalarda ya da tümörlerinde önemli bir değişiklik görülmemiştir.

HEKİMLER VE SAĞLIK PERSONELİ İÇİN NÖROFİBROMATOZİS TİP 2 (NF2)

Giriş

Klinik Bulgular

Tanı

Tedavi

Genetik

Giriş

Nörofibromatozis tip 2; önceki isimleriyle bilateral akustik nörofibromatozis ya da merkezi nörofibromatozis, kısaltılmış kullanımı ile NF2, NFII, ya da BAN olarak anılmaktadır. Cinsiyet ya da ırk ayrımı olmaksızın yaklaşık 40.000'de bir kişide görülen bir hastalıktır. NF2'li hastalarda tümörler gelişmekte ve çeşitli nörolojik problemler görülmektedir

Klinik Bulgular

Vestibüler Schwannoma'lar

NF2'li tüm bireylerde sekizinci kranial sinir olarak adlandırılan işitme-denge sinirinde her iki kulakta da tümör gelişmektedir.

Sekizinci kranial sinir iki bölümden oluşmaktadır; bunlardan biri sesleri beyne ileten işitme siniri, diğeri ise denge ile ilgili bilgiyi beyne ileten sinirdir. NF2'nin erken semptomları genellikle bu sinirlerin fonksiyonunu yitirmesiyle ortaya çıkan işitme kaybı, kulakta çınlama ve denge problemleridir.

Omurilik ve Cilt Schwannomları

Tümörler genellikle sekizinci kranial sinirde bulunmasına karşın NF2'li birçok hastada diğeri sinirlerde de gelişebilmektedir. Bu tümörler schwann hücrelerinden köken aldıkları için schwannom olarak adlandırılırlar. Schwann hücreleri sinir hücrelerini korur, onlara destek sağlarlar ve iletim için gereken izolasyonu gerçekleştirirler. Schwannomların semptomları buldukları bölgeye göre değişmektedir.

Diğeri tümörler

Schwannomlara ilaveten NF2'li hastalarda, beyin ve spinal kord çevresinde sıklıkla tümörler gelişmektedir. Bunlardan en sık rastlanana meningeomdur.

NF2'li yaşlı bireylerin beyninde tümör gelişebilmektedir. Bu tümörler yavaş ilerler ve çıkarılmalarında dikkatle gözönüne alınması gereken noktalar bulunmaktadır. Eğer bir tümör semptomlara neden olmuyor ise tümörün çıkarılması daha fazla hasara neden olabilir.

NF2'li hastalarda omurilik içinde özellikle de boyun bölgesi içinde ependimom ve astrositom gelişebilmektedir. NF2 olmayan hastalarda bu tür tümörler derhal çıkarılmaktadır. Ancak hasta NF2 semptomlarını gösteriyor ise daha tedbirli olmak, tümörü takip ederek ancak nörolojik semptomlar geliştiğinde alınması yoluna gitmek gerekli olabilir. Bu tümörler buldukları yere bağlı olarak birçok farklı nörolojik semptomlara neden olabilir. Schwannomlu ya da başka tümörlü bir hastada bir belirti olmadan, yıllık rutin rutin nörolojik muayene ile tümör saptanabilir. Bu nedenle yıllık kontrol her NF2 hastası için önemlidir.

Katarakt

NF2'li hastalarda juvenil posterior sublentiküler opasite olarak bilinen özel bir katarakt tipi gelişir ya da göz ile ilgili diğeri problemler gözlenir. NF2'li tüm bireyler işitme kaybı riski

altında olduklarından ayrıntılı detaylı göz muayenesi ile görme kaybının önlenmesi önemlidir.

Belirtilerin Ortaya Çıkış Zamanı

NF2'li bireylerde bu kişiden kişiye değişkenlik göstermektedir. Birçok NF2'li bireyin ilk nörolojik semptomları geç ergenlik döneminde ya da erken 20'li yıllarda ortaya çıkmaktadır. Deri tümörleri ve katarakt NF2'li çocuklarda erken dönemde kendini gösterebilmektedir. Çok az kişide işitme kaybı ve nörolojik semptomlar çocukluk döneminde ortaya çıkmakta ve bazılarında ise 40'lı 50'li yıllara kadar bu problemler görülmemektedir. Bu nedenle gerçek problem anlaşılmadan yıllarca bir kişi semptomların bir kısmını gösterbilmektedir. NF2 tümörleri ağır ilerleme gösterdiğinden yıllarca herhangi bir semptomu olmadan yaşayan bireyler bulunmaktadır.

NF2 Tanısı

NF2 teşhisi belirti ve bulguların, ayrıntılı muayenenin, ve beyin ve omuriliğin görüntüleme çalışmalarının tümü ile konur. Hasta bireylerin çocukları semptomlar ortaya çıkmadan önce kan testi ile teşhis edilebilmektedir. Nadiren, bilateral schwannom geliştirmeden, başka bazı problemleri olan hastalar da bulunmaktadır. Araştırmacılar bu genelin dışında kalan vakaların nedenleri üzerinde çalışmaktadırlar ve bu bireyler araştırma merkezi ile ilişkiye girerek çalışmalar hakkında daha fazla bilgi edinebilirler. Tek bir schwannomu (vestibüler schwannom da olabilir), ependimomomu ya da meningioması olan bir erişkin bireyin akrabaları arasında NF2 hastası yoksa NF2 değildir.

Tanı kriterleri ilk kez 1987 yılında NIH (Ulusal Sağlık Enstitüsü) konferansında belirlenerek 1997 yılında "NFFF Clinical Care Advisory Board" tarafından yeniden düzenlenerek saptanmıştır. NF2'li bireylerde görülen klinik bulgular şunlardır;

1) Bilateral vestibular schwannom (VS) ya da

Aile hikayesi (birinci derece akrabalarından birinin NF2 tanısı almış olması)

2) Bunlara ilaveten:

Tek taraflı VS (30 yaşın altında görülmesi) ya da

Meningiom, gliom, schwannom, juvenil posterior subcapsular lenticular opasity /juvenil kortikal katarakt bulgularından herhangi ikisinin birarada bulunması

Aşağıdaki belirtileri gösteren kişiler olası NF2 bakımından incelenmelidir:

- Otuz yaşın altında tek taraflı VS, ve ilave olarak en az biri: Meninjiom, gliom, schwannom, lenste juvenil posterior subkapsüler opasiteler /juvenil kortikal katarakt
- İki veya daha fazla meninjioma ek olarak 30 yaş altında unilateral VS veya yandakilerden biri: gliom, schwannom, lenste juvenil posterior subkapsüler opasiteler /juvenil kortikal katarakt

Kaynak: Gutmann ve ark., JAMA, July2, 1997-Vol.278, No 1

NF2 için genetik analiz mümkündür: MAGH'deki DNA tanı laboratuvarı ile temasa geçilebilir (001-617) 726-5721 veya [MGH website](#) 'sinden incelenebilir.

NF2 de Kalıtım

NF2 anne-babadan çocuğa geçen kalıtsal bir hastalıktır. Hastaların yarısının anne babası hasta değildir ve bu bireylerde hastalık yeni genetik mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Anne/babası hasta olsun ya da olmasın, NF2’li tüm bireylerin çocuklarının hasta olma riski %50’dir. NF2 gibi her iki cinsiyeti de (kadın, erkek) eşit olarak etkileyen ve hasta bireylerin kendi çocuklarının hasta olma olasılığı %50 olan kalıtsal hastalıklar otozomal dominant hastalıklar olarak adlandırılır. NF2’ye neden olan genetik materyal 22 numaralı kromozom üzerinde bulunmaktadır. Bu tanımlama ailesinde NF2 olan kişilerde hastalık olup olmadığını kan testleri ile saptamaya imkan vermektedir. Ameliyatlardaki gibi, genetik testlerin de hem riski hem de yararları bulunmaktadır ve hekim ile hasta arasında tartışılarak karar verilmelidir.

Tablo. NF2’nin ilk semptomları. Bu tabloda Dr.G.Evans tarafından çalışılan 120 NF2 hastasının ilk bulguları verilmiştir. Bu çalışma cilt tümörleri ya da kataraktı ilk bulgu olarak içermemektedir.

BULGULAR	GÖRÜLME SIKLIĞI (%)
Tek kulakta işitme kaybı	35
Her iki kulakta işitme kaybı	9
Bir ya da iki kulakta çınlama (ringing)	10
Denge bozuklukları	8
Bir kolda ya da bacakta incelme	12
Felç	8
Kolda ya da bacakta uyuşma ya da karıncalanma	6
Anne ya da babası hasta olup herhangi bir bulgusu saptanmayan	11
Görme kaybı	1

NF2 de TEDAVİ

Şimdilik NF’nin tümörleri için sadece cerrahi, ve cerrahi + radyoterapi kullanılmaktadır. Birçok hastada yaşam boyunca sadece bir tek cerrahi işleme gerek duyulur. Tümörler sinirlerde yada beyin veya omuriliğe yakın yerleştiği için ameliyat risksiz değildir. Bu küçük ve hassas bölgelerdeki cerrahi işlemlerin sinirlere hasar vererek daha fazla nörolojik sorunlara yol açma olasılığı vardır. Bu nedenle düşünülen her cerrahi işlem için hasta, ailesi ve hastalığı bilen bir hekimin olası fayda ve zararları birlikte tartışmaları gerekir.

Ameliyat edilemeyecek ancak tedavisi gereken hastalarda radyasyon tedavisi düşünülebilir. Cerrahide olduğu gibi radyasyonda da olası zararları ve yararları dikkle gözden geçirilmelidir. Yakın zamanda House Ear Institute ile Cochlear Corporation, NF2 nedeniyle işitmelerini kaybetmiş bazı kişilerin ses algılamalarına yarayacak bir cihaz geliştirdiler. Bu cihaz işitsel beyin sapı implantı (auditory brainstem implant, ABI) adı ile dünyada yaygın olarak araştırılmaktadır .

NF2 tanısı alan bir kişide hastalığın niteliğini ve ilerlemesini anlamak için bazı testler yararlı olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) en sık olarak beyne, ayrıca omurilik ve kol-bacıklara uygulanır. Zaman içinde MRGler tekrardan tümörün durağan ya da büyüyen bir tümör mü olduğu anlaşılır.

MRI lar görüntü hakkında ayrıntılı bilgi verdikleri halde işlevsel bilgi vermezler. Odyometri ve beyin sapı işitme cevabı tsti (BAER) sekizinci kafa sinirinin çalışması hakkında bilgi verir. Bu tetkiklerden gelen bilgi MRG ile elde edilen yapısal bilgiyi tamamlar. Bu tetkikler tekrarlanarak tümörlerin işlev bozukluğuna yol açıp açmadıkları ve cerrahi tedavinin düşünülmesi gereken zaman belirlenebilir.

Özet: NF Gerçekleri ve İstatistikler

- NF nadir görülen bir hastalık değildir, tek bir genin neden olduğu en sık görülen nörolojik hastalıktır.
- NF, NF1 ve NF2 olmak üzere iki grupta sınıflandırılır. Bunlara farklı kromozomlar üzerinde bulunan farklı genler neden olur.
- NF1, NF'in en yaygın formu olup, dünyada yaklaşık olarak 4000 doğumda bir kişide görülmektedir.
- NF2 dünyada 1:40.000 kişide görülmektedir.
- Hem NF1 hem de NF2 100.000'den fazla Amerikalı'da genetik olarak tanımlanmıştır, bu da NF'in kistik fibrozis, kalıtsal müsküler distrofi, Huntington hastalığı ve Tay Sachs hastalıklarının hepsinden daha fazla görüldüğünü ortaya koymaktadır.
- NF'in her iki formu da otozomal dominant genetik hastalıklar olup, çocuğa hasta olan anne/babadan geçer veya yumurta ya da sperm hücresinde meydana gelen "spontan mutasyon" olarak adlandırılan yeni bir değişiklik sonucunda ortaya çıkabilir.
- Hasta olan ebeveynin çocuklarından her biri %50 şansla bu geni taşıyabilir ve bu çocuklarda NF hastalığı oluşabilir. NF tipleri (NF1 ya da NF2) ebeveynlerden aynı şekilde kalıtılmasına karşın, hastalığın bulguları aynı aile içinde kişiden kişiye göre değişiklik gösterebilmektedir.
- NF'in dünyada belirli bir ırka, coğrafik ya da etnik gruba göre değişmeyen eşit bir dağılımı vardır, ve her iki cinsiyeti de eşit etkiler. Sonuç olarak NF herhangi bir ailede görülebilir.
- Birçok NF1 hastasında bulgular hafiften orta şiddete kadar değişiklik göstermesine karşın, genel olarak şu bozukluklara neden olabilmektedir: görme kaybı, işitme kaybı, iskelet sistemi bozuklukları, ciltte, beyinde ve omurilikte tümörler, vücutta esneklik kaybı, kanserler ve öğrenme güçlüğü.
- NF1 gelişimsel problemler ile de ilişkilidir, özellikle öğrenme güçlüğü genel topluma kıyasla NF1 hastalarında 5 katı fazla görülmektedir.

- 100 milyon Amerikalı'da (65 milyonu kanser, 35 milyonu öğrenme yetersizliği olan bireyler) ilave bir çalışmanın yapılması yararlı olabilir.
- NF, “ fil adam hastalığı” olmamasına rağmen bir zamanlar buna inanılmıştır. Bilim adamları şimdi, fil adam olarak adlandırılan John Merrick'in farklı bir hastalık olan “Proteus sendromu” olduğunu bilmektedirler.
- NF araştırmaları ABD'de 18 yıl önce National Neurofibromatosis Foundation tarafından başlatıldı ve o günden bu yana verimli bir şekilde devam etmektedir.

Tıbbi Terimler

Ependimom

Beyin ve omuriliğin boşluklarındaki hücrelerden gelişen tümördür.

Gamma bıçağı

Çok iyi odaklanmış bir radyasyon tedavisi biçimidir.

Gen

Genetik bilginin kişisel parçasıdır. Kromozomlar üzerinde ipe dizilmiş bezelye benzeri sıralanırlar. Her bir birey her kromozomdan iki kopya taşır, bir kopya anneden bir kopya ise babadan alınandır. Böylece her bir gen de iki kopya olarak bulunur.

Kanser

Vücuttaki hücrelerin büyümelerinin kontrolünün bozulması sonucunda oluşur. Vücudun diğer bölümlerine sıçrayarak yayılabilir ve tamamen tedavi edilemez ise ölüme yol açar.

Katarakt

Göz lensinin geçirgenliğini kaybetmesidir. Eğer tedavi edilmezse dışarıdan göze ışık girmesi engellenir ve görme kaybı ile sonuçlanır.

Kromozom

Vücut hücrelerinde genetik bilgiyi taşır. Bir birey anne ve babasının her birinden 22 tane cinsiyet kromozomu olmayan kromozom, ve 1 tane de cinsiyet kromozomu olarak her bir hücresinde 23 çift, toplam 46 kromozom taşır. Vücudun gelişmesi her bir hücre oluşurken 46 kromozomun kendini ikiye katlaması ve yeni yavru hücrelerde yine 46 kromozom oluşması ile olur.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG, Manyetik Rezonans İnceleme, MRI)

Vücudun iç yapısının görüntülenmesidir. Dokuların manyetik alana maruz bırakılması ve onların vereceği cevabın ölçümü ile yapılır. MRI vücut anatomisinin ayrıntılı resimlerini ortaya koyar ve özellikle de beynin görüntülenmesinde yararlıdır. MRI görüntülediği bölgenin işlevi hakkında bilgi vermez.

Meningiom

Beyin ve omuriliğin koruyucu tabakasında bulunan hücrelerden gelişen tümörlerdir.

Odyometri

Bir kişinin işitme fonksiyonunu ölçmek amacıyla uygulanan, özel odalarda bu bireylere çeşitli seslerin dinletilmesi şeklinde yapılan testlerdir.

Otozomal dominant

Cinsiyete bağlı olmaksızın özelliklerin ya da hastalığın anne babadan çocuklarının yarısına geçirildiği kalıtım şekline verilen isimdir. Otozomal terimi hastalığın cinsiyete bağlı olmadığını belirtir. Dominant (baskın) ise hastalıktan sorumlu olan genin yalnızca bir kopyasının (normalde her bireyde bir gen için biri anneden diğeri babadan olmak üzere iki kopya bulunur) hastalığı oluşturmak için yeterli olduğunu belirtir.

Radyasyon Tedavisi

Tümör hücrelerinin belirli bir dozda ışına (şuaya) maruz bırakılması ile tedavi edilmesidir. Özellikle tümör hücreleri hedeflendiği halde tümörlü hücreleri çevreleyen doku da hasara uğrayabilir. Radyasyon tedavisi tümörlerde nadiren tek başına kullanılır; diğer tedavi biçimleri ile birlikte kullanımı daha yararlı olabilmektedir. Ancak hasta diğer tedavi biçimlerini alamadığında tek başına kullanılabilir.

Schwannom

Vücuttaki sinir hücrelerinden gelişen tümörlerdir. Bu hücreler schwann hücreleri olarak adlandırılır, yalnızca sinir hücrelerini korumakla kalmaz aynı zamanda hücrelere yalıtım sağlar, elektriksel uyarıların iletiminde görev alır.

Tinnitus

Kulak çınlaması

Tümör

Hücrelerin anormal gelişimidir. Tümörler kötü huylu olabilir: o zaman kanser olarak adlandırılır. İyi huylu tümörler çevre dokuya veya vücudun diğer bölgelerine yayılmazlar, fakat önemli belirtilere ve hatta buldukları bölgeye bağlı olarak ölüme bile yol açabilirler.

Ek Bilgi

NF için aşağıdaki kaynaklardan yararlanılabilir:

• The National Neurofibromatosis Foundation

Adres:

National NF Foundation
95 Pine Street, 16th Floor
New York, N.Y. 10005

Tel: (001-212) 344-NNFF(6633)

Faks: (001-212) 747-0004

E-posta: NNFF@nf.org

- **The NF2 Crew Web Site**

- The NF2 Review

c/o the **House Ear Institute**

2100 West Third St., Second Floor, Los Angeles, CA 90057

(213) 483-4431

(213) 484-2642

- **The Acoustic Neuroma Association**

PO Box 12402, Atlanta, GA 30355

(404) 237-8023

- **The Alliance of Genetic Support Groups**

35 Wisconsin Circle, Suite 440, Chevy Chase, MD 20815

(301) 652-5553

alliance@capaccess.org

- NF2 Sharing Network

10074 Cabachon Court, Ellicott City, MD 21042

(410) 461-5213 TDD

- **John Lester's collection of poetry about NF**

- **MGH web forum on NF**

TUBEROUS SCLEROSIS

(Bourneville Hastalığı)

Karakteristik özellikleri:

1-Mental Defekt

2-Tedaviye dirençli konvülsiyonlar

3-Cilt bulguları

4-Muhtelif organ tümörleri

- Otozomal dominant geçiş gösterir

- Penetransı değişkendir (her hastada her bulgu görülmez)

- Vakaların %80'i yeni mutasyondur
- Adenoma sebaceumu olan bir ebeveynin TSC'lu çocuk yapma şansı %1-2'dir, eğer anne-baba hiç etkilenmemişse birden fazla TSC'lu çocuk riski çok azdır
- Erkek çocuklarda 2-3 kat fazla görülür
- Erken embriyogenezisteki bir bozukluğa bağlıdır.
- TSC'un gen bölgesinin 9 ve 16'ıncı kromozomların uzun kolunda olduğu saptanmıştır

Tutulan organ ve dokular:

- Beyin
- Cilt
- Gözler
- Böbrekler
- Kalp
- Kemikler
- Akciğerler
- Karaciğer
- Dalak

TSC Patogenezi:

TSC'a yol açan ve eksikliği söz konusu olan protein bir kompleks proteindir. Yani 2 parçadan oluşmaktadır. İlk parça Hamartin, 9. kromozom tarafından kodlanır, 2. Parça, Tüberin, 16. kromozom tarafından kodlanır. Bu iki proteinden birini kodlayan gende hata olması durumunda protein yapılamaz, ikili protein kompleksi fonksiyon göremez. Bu eksiklik hücre büyümesi ve bölünmesini kontrol eden sistemde eksikliğe yol açar ve muhtelif organ ve dokularda kontrolsüz hücre çoğalması sonucu TSC bulgularının ortaya çıkmasına neden olur.

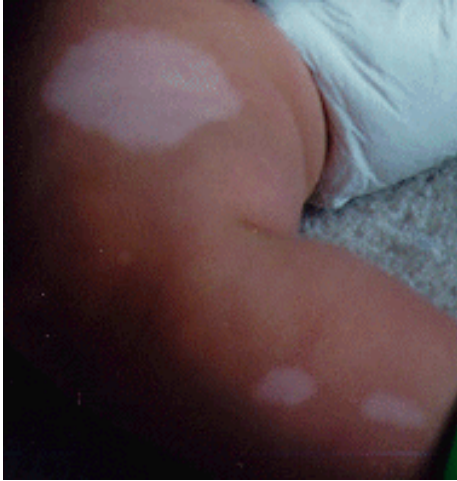
Cilt bulguları:

- Depigmente lekeler

- Adenoma sebaceum
- Shagreen lekeleri (deri fibromaları)
- Subungual fibromalar
- Gingival fibromalar
- Cafe au lait lekeleri
- Alında fibröz plak

Depigmente lekeler

- Doğuştan itibaren vardır
- Büyüklüğü birkaç mm.den birkaç cm.e kadar değişir
- Gövde veya ekstremitelerde bulunur
- İki ve/veya daha fazlası TSC'ü düşündürür



Resim-1: TSC'li bebeğin uyluk ve bacağında depigmente nevüsler görülüyor

Adenoma Sebaceum (Angiofibroma):

- Yüz ve burun üzerinde kelebek tarzında dağılım gösteren deriden kabarık parlak kırmızı-kahverengi nodüllerdir
- Çocukluk çağındaki vakaların %80'inde görülür, zamanla büyür ve belirginleşirler

Shagreen Lekeleri (deri fibromaları)

- 10 yaştan sonra görülen yaprak şeklindeki deri fibromalarıdır
- En fazla lumbosakral ve gluteal bölgelerde bulunur

Subungual Fibromalar

- Puberte veya daha geç dönemde ortaya çıkar.
- Genellikle ayak tırnaklarının köklerinde bulunur.
- Hastaların %20'inde görülür.



Resim-2: Yüzde kelebek tarzında dağılım gösteren adenoma sebaceum görülüyor

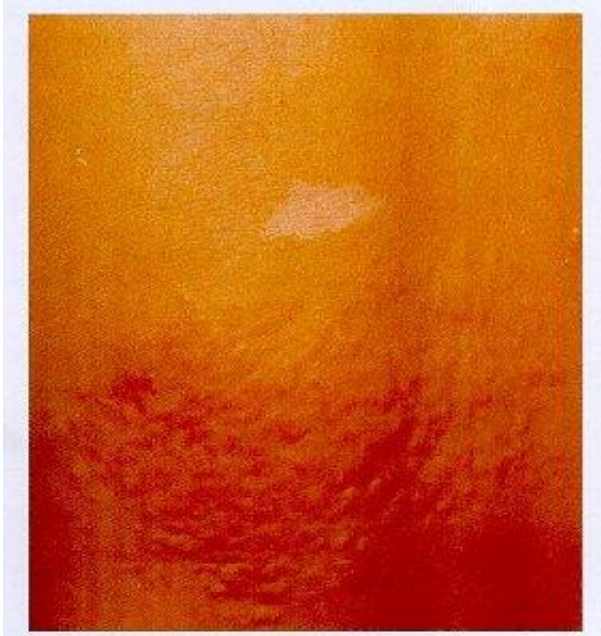


Fig. 1 Tuberous sclerosis. Ash-leaf shaped hypopigmented macule and shagreen patches on the back of a child, who had seizures, with adenoma sebaceum on the face.

Resim-3: Lumbosakral bölgede deri fibroması (shagreen patch) görülüyor



Resim-4: Subungual fibroma ve diř eti fibroması görölüyor

Gingival Fibromalar

- Puberteden sonra hastaların %10'unda görölür

Cafe au lait lekeleri:

- Koyu hiperpigmente nevüslerdir
- TSC'da görölme sıklığı genel popölasyondan fazla değıldir

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU

1) Sklerotik nodüller (tüberler)

- Tüm kortikal gri cevher boyunca ve periventriküler alanda lokalizedirler
- Astrositler, nöronlar ve acayip dev hücreler içerirler.

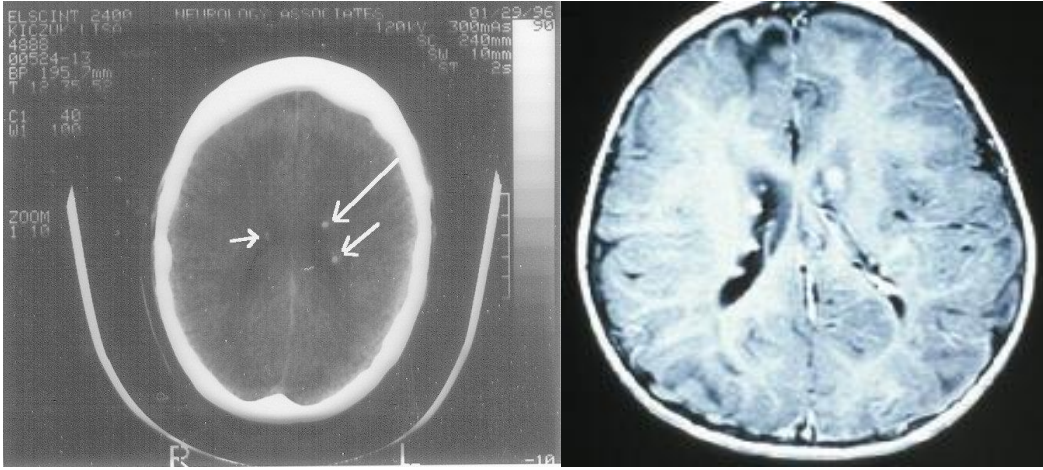
2) Periventriküler subependimal nodüller

- Doğumda mevcuttur, giderek büyük ve kalsifiye olurlar
- Ventrikül içerisine uzanırlar, BOS dolanımını bozarak KİBA'a neden olabilirler

3) Dev hücreli astrositom

BÖBREKLER

- Vakaların %80'ninden **renal kistik tümör** veya **angiomiyolipoma** şeklinde bulunur
- Genellikle sessiz seyredirler, bazan üretere veya pelvise bası yaparak renal yetmezliğe neden olurlar
- Renal kistik tümör hipertansiyona yol açabilir
- Bu tümörlerin renal karsinomaya dönüşme riski vardır



Resim-5: Ventrikül içine uzanan subependimal nodüllerin tomografi ve magnetik rezonans görüntüleri, sağ frontalde lokalize tüberin magnetik rezonans görüntüleme görünümü



Resim-6: Renal angiomyolipoma

KALP

- **Rabdomiyomalar** vakaların yarısında görülür ve sıklıkla asemptomatiktir

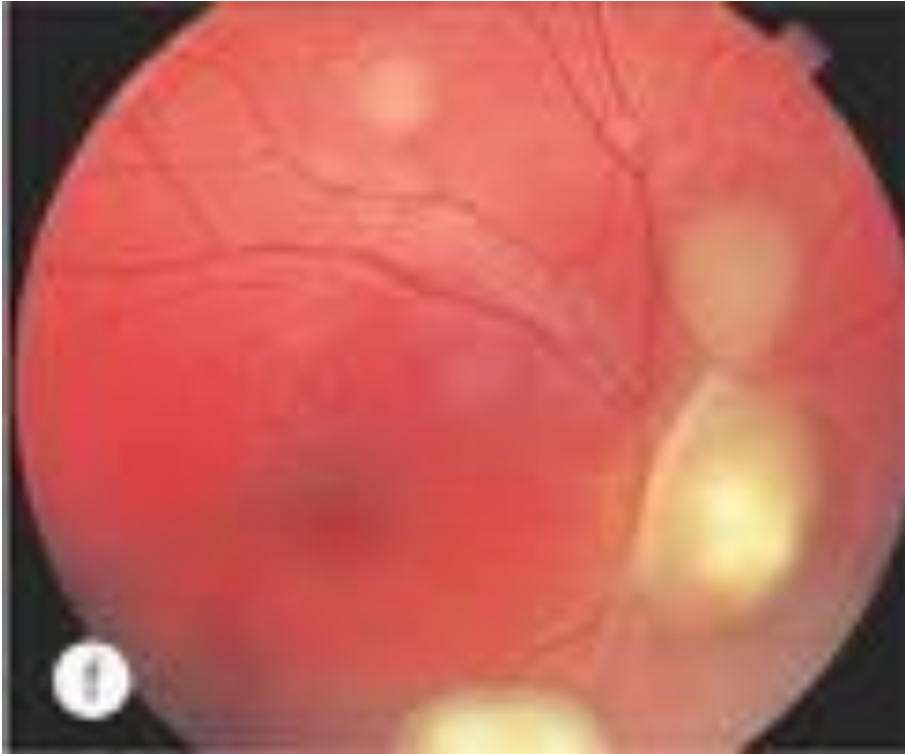
- Bazan kalp yetmezliğine, aritmiye ve ani önüme neden olabilirler
- 1.5 yaşın altında bulunma ihtimali daha fazladır ve bu olasılık yaşla azalır

AKCİĞERLER

- **Küçük tümöral nodüller ve kistik malformasyonlar** şeklindedir
- Rekürren pnömotoraksa neden olabilir.
- Hastaların %1'inde ve daha çok kızlarda görülür.

GÖZ:

- Hastaların %50'inde optik diskin çevresinde sarı-beyaz nodüller lezyonlar vardır
- Bu lezyonlar genellikle vizyonu bozmaz



Resim-7: Retinada lokalize hamartomlar

Fig 2



Resim-8: AKC'lerde kistik lezyonlar

RADYOLOJİK BULGULAR:

Direk grafiler:

- Kosta gibi yassı kemiklerde erime ve skleroz sahaları
- El ve ayak parmak kemiklerinde kistik değişiklikler
- Yeni kemik teşekkülü görülebilir

Bilgi sayarlı beyin tomografisi (BBT)

- Kalsifiye subependimal nodüller. Hayatın ilk yılında belirir ve tanıyı teyid edicidir
- Kalsifiye veya hipodens beyaz cevher lezyonları
- Serebellar kalsifikasyonlar

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG)

- Nodüler subependimal lezyonlar
- Kortikal hücre düzeninde değişiklikler

- T2 ağırlıklı kesitlerde kortikal ve subkortikal bölgede sinyal artışı ile giden lezyonlar görülür



Resim-9: BBT'de subependimal ve tüber içinde kalsifikasyonlar, MRG'de kortikal tüberler ve radyal migrasyon çizgileri

TUBEROSKLEROZDA TANI KRİTERLERİ

Major Bulgular

- Fasiyal angiofibromalar veya alında fibröz plak

- Nontravmatik unguial veya periungual fibromlar
- Hipomelanotik maküller (3 veya daha fazla)
- Shagreen patch
- Multipl retinal nodüler hamartomalar
- Kortikal tuber
- Subependimal nodül
- Subependimal dev hücreli astrositoma
- Kardiyak rabdomiyoma (tek veya multipl)
- Lenfangiomyomatosis
- Renal angiomyolipoma

Minor Bulgular

- Dental pits
- Hamartomatöz rektal polipler
- Kemik kistleri
- Serebral beyaz cevherde radial migrasyon çizgileri
- Gingival fibromalar
- Multipl renal kistler
- Retinal akromik patch
- Nonrenal hamartoma

Kesin TSC Kompleks 2 major veya
1 major+2 minor

Muhtemel TSC Kompleks 1 major+1 minor

Olası TSC Kompleks 1 major veya
2'den fazla minor

PROGNOZ

- Hastalığın şiddetine göre değişir
- Erken ölüme sebep olabilecek nedenler:

Status epileptikus

Beyin tümörleri

Kalp tümörleri

Böbrek Yetmezliği

TEDAVİ

- Kafa ii basınç artışına neden olan kitlelerin cerrahi yolla çıkarılması
- Epilepsi için medikal ve/veya cerrahi tedavi

KAYNAKLAR

- 1) Datta AN, Hahn CD, Sahin M, et al. Clinical Presentation and Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in Infancy. *Journal of Child Neurology*, 2008; 23 (3): 268-273.
- 2) Napolioni V, Moavero R, Curatolo P, et al. Recent advances in neurobiology of Tuberous Sclerosis Complex. Review article. *Brain & Development* , (2009); 31: 104-113.
- 3) Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. Review article. *Lancet* 2008; 372: 657-68.
- 4) Schwartz RA, Ferná'ndez G, Kotulska G, et al. Tuberous sclerosis complex: Advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol*, 2007; 57(2): 189-202.
- 5) Thiele EA, Korf BR. Phakomatosis and Allied Conditions. In *Pediatric Neurology, Principles and Practice*, eds.: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM. Forth Edition, Mosby Elsevier Inc. 2006, p: 771-796.