

Nörofibromatozis Tip 1: Multidisipliner Yaklaşım

Editörler

Prof. Dr. Şükriye AYTER

Prof. Dr. Banu ANLAR

Dr. Öğretim Üyesi Parisa SHARAFI

2024

YAZAR BİLGİLERİ*

*Soyadına göre alfabetik sırayla düzenlenmiştir.

AKDOĞAN, Neslihan

Doç. Dr.
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim
Dalı, Ankara
nslakdogan@gmail.com
Orcid ID: 0000-0002-1137-5399

ERSOY EVANS, Sibel

Prof. Dr.
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim
Dalı, Ankara
sevans@hacettepe.edu.tr
Orcid ID: 0000-0002-5040-2476

AKSOY, M. Cemalettin

Prof. Dr.
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim
Dalı, Ankara
aksoyc@hotmail.com
Orcid ID: 0000-0003-3213-6036

KIRATLI, Hayyam

Prof. Dr.
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Oküler Onkoloji Servisi, Göz
Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
hkiratli@hacettepe.edu.tr
Orcid ID: 0000-0003-2100-4740

ANLAR, Banu

Prof. Dr.
Çocuk Nörolojisi Uzmanı
banlar@hacettepe.edu.tr
Orcid ID: 0000-0001-6727-6229

KOÇ, İrem

Doç. Dr.
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Oküler Onkoloji Servisi, Göz
Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
irem.koc@hacettepe.edu.tr
Orcid ID: 0000-0001-9370-6173

AYTER, Şükriye

Prof. Dr.
Tıbbi Biyoloji ve Genetik
ayters@gmail.com
Orcid ID: 0000-0003-1552-8804

SHARAFI, Parisa

Dr. Öğretim Üyesi
TOBB ETÜ Tıp Fakültesi, Tıbbi
Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara
psharafi@etu.edu.tr
Orcid ID: 0000-0002-7400-4851

DUYGULU, Serap

Psikolog Dr.
Serap Duygulu Gelişim Akademisi,
İstanbul
ozgurbilge.egt@gmail.com
Orcid ID: 0000-0002-4382-7476

SUSAM ŞEN, Hilal

Doç. Dr.

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakóltesi,

Pediyatrik Onkoloji Bilim Dalı,

Ankara

hilalsusam@hotmail.com

Orcid ID: 0000-0002-1329-1287

VARAN, Ali

Prof. Dr.

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakóltesi,

Pediyatrik Onkoloji Bilim Dalı,

Ankara

avaran@hacettepe.edu.tr

Orcid ID: 0000-0003-4911-1476

VARGEL, İbrahim

Prof. Dr.

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik

Cerrahi Uzmanı

ivargel@gmail.com

Orcid ID: 0000-0002-7657-8170

YILDIZDAL, Süleyman

Uzman Dr.

Ankara Eğitim ve Araştırma

Hastanesi Plastik, Rekonstrüktif ve

Estetik Cerrahi Anabilim Dalı,

Ankara

suleymanyildizdal@gmail.com

Orcid ID: 0000-0001-8068-5430

Nörofibromatozis Derneği

<http://www.nf.org.tr/>

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	vii
TEŞEKKÜR	viii
NÖROFİBROMATOZİS DERNEĞİ HAKKINDA BİLGİ Gülseren Bayraktar	ix
Bölüm 1. GİRİŞ: NÖROFİBROMATOZİS Bölüm Yazarları	1
Bölüm 2. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 VE DERİ BULGULARI Doç. Dr. Neslihan AKDOĞAN, Prof. Dr. Sibel ERSOY EVANS	17
Bölüm 3. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1'DE NÖROLOJİK BULGULAR Prof. Dr. Banu ANLAR	27
Bölüm 4. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1'DE GÖZ BULGULARI Doç. Dr. İrem KOÇ, Prof. Dr. Hayyam KIRATLI	37
Bölüm 5. NÖROFİBROMATOZİS VE CERRAHİ TEDAVİSİ Dr. Süleyman YILDIZDAL, Prof. Dr. İbrahim VARGEL	47
Bölüm 6. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1'İN ORTOPEDİK YÖNLERİ Prof. Dr. M. Cemalettin AKSOY	63
Bölüm 7. NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 VE KANSER Doç. Dr. Hilal SUSAM ŞEN, Prof. Dr. Ali VARAN	73
Bölüm 8. NF1 GENETİĞİ VE MOLEKÜLER PATOGENEZİ Dr. Öğretim Üyesi Parisa SHARAFI, Prof. Dr. Şükriye AYTER	89
Bölüm 9 SAĞLIK EKİBİ İÇİN HASTA PSİKOLOJİSİ VE HASTALIĞI KABULLENMEDEKİ EVRELER Psikolog Dr. Serap DUYGULU	117
TERİMLER SÖZLÜĞÜ	127

ÖNSÖZ

Nörofibromatozis deri ve sinir sistemini etkileyen en yaygın tek gen hastalığı grubudur. Nörofibromatozis Tip 1 (NF1), Tip 2 (NF2) ve Schwannomatozis olmak üzere üç major tipi mevcuttur, ancak bunların içinde en yaygın olanı 1/3.000 görülme sıklığı ile NF1'dir. Hafif seyreden formları olmakla birlikte kanser gelişimine yatkınlıkla seyreden bir hastalık olduğundan çok ağır klinik tablolar da ortaya çıkmaktadır.

Bu kitabın ana konusu NF1 hastalığının biyolojik temelleri, geliştirilmekte olan yeni tedavi yöntemleri, hastaların yaşam kalitelerinin artırılması ve özellikle hastalık hakkında ülke çapında farkındalık yaratmaktır.

Tüm NF hastalık gruplarının görülme sıklığı dikkate alındığında ülkemizde 40.000-50.000 nörofibromatozis hastası mevcuttur. Genetik geçişli olan bu hastalık tıbbın birçok dalını ilgilendirmekte olup hasta ve ailelerinde ciddi düzeyde medikal sorunların yanında, sosyal ve psikolojik huzursuzluklara da yol açmaktadır. Bununla birlikte nörofibromatozis toplumumuzda iyi bilinmemekte ve hatta hekimlerin büyük bir kısmı tarafından da tanı konulamamaktadır. Oysa hastalığa erken tanı konup, uzman doktorlara ya da merkezlere yönlendirilmesi, izlemlerin buralarda yapılıyor olması hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesini önemli derecede etkileyecektir. Hatta ileride çocuk sahibi olmak isteyen ailelere doğum öncesi tanı vermek dahi mümkündür. Bizlere ulaşan çok sayıda hastamız için daha hastalık belirtileri ortaya çıkmadan veya doğum öncesi tanı konabilmiştir. Ancak bu hizmeti alabilen ailelerin sayısı hala çok azdır.

Hedefimiz bu ailelerin çok büyük bir kısmına, hiç değilse yazılı materyalle ulaşmaktır. Toplumumuzda farkındalık yaratmak açısından böyle bir kitabın hazırlanıp okuyucuya sunuluyor olması tıp fakültesi öğrencileri ve uzmanlığı bu konuda olmayan hekim arkadaşlarımız için önemli bir kaynak olacaktır.

Günümüzde bu hastalara sadece tanı konmakla kalmayıp, yüksek çıktılı teknolojilerin ve çok merkezli klinik çalışmaların varlığı ile hedefe yönelik biyoteknolojik ilaçların üretilip klinikte kullanıma sokulması ile NF1 hastaları için gelecek daha iyimser görünmektedir.

Prof. Dr. M. Nejat AKAR

TEŞEKKÜR

Nörofibromatozis Derneğinin ölkemizde NF hastalığının tanınmasına, bu konuda araştırmaların yapılabilmesine, klinik ile hastaların bir araya gelmesine aracılık etmesi nedeni ile başta derneğin ilk kurucusu ve başkanı Gülseren Bayraktar olmak üzere tüm dernek başkanları ve çalışanlarına sonsuz teőekkürlerimizi iletiriz.

Bölüm Yazarları

NÖROFİBROMATOZİS DERNEĞİ HAKKINDA BİLGİ

Gülseren Bayraktar
Dernek Kurucu Başkanı

Nörofibromatozis (NF) Derneği 2006 Mayıs ayında bir grup NF hastası ve hasta yakını tarafından İstanbul'da kurulmuştur.

Dernek her yıl Mayıs ayında Hacettepe Üniversitesi'nde hastalar, hasta yakınları ve hekimlerin katılımı ile tıbbi toplantı organize etmektedir.

Her yılın Eylül ayında, okullar açılmadan önce NF hastası genç ve yetişkinlere yönelik hastalık hakkında bilgilendirmelerle birlikte sanat, spor, eğlence amaçlı etkinlikler düzenlemektedir.

Ağustos 2007'de Avrupa NF tarafından düzenlenen NF Gençlik Kampı'na Türkiye ev sahipliği yapmıştır. Bu kampta Avrupa'nın tüm şehirlerinden 70 civarında 12-18 yaş arası NF'li genç bir araya gelmişler ve hastalıkları ile nasıl baş edecekleri konusunda eğitim, spor, eğlence dolu 2 hafta geçirmişlerdir. Bu kampa 5 Türk öğrenci de katılmıştır.

Dernek 2 yılda bir yapılmakta olan NF Avrupa Kongresine katılmakta ve hastalıkla ilgili son bilgi ve değişiklikleri ülkemizdeki üyelerine aktarmaktadır.

2012 yılı 15. Avrupa NF Kongresi İstanbul'da düzenlenmiş ve tüm dünyadan NF ile ilgili 200 civarında doktorun ve tüm Avrupa NF derneklerinin katılımı ile 4 gün boyunca NF tartışılmış, bildiriler sunulmuştur.

BÖLÜM 1

GİRİŞ: NÖROFİBROMATOZİS

Bölüm Yazarları

Nörofibromatozlar, sinir dokusu üzerinde tümörlerin oluştuğu, genetik temelli bir grup hastalıktır. Bu tümörler beyin, omurilik ve periferik sinirler dahil olmak üzere sinir sisteminin herhangi bir yerinde gelişebilir. Klinik belirtileri antik çağlardan beri tanınmış, ancak ilk sendromik tanımı 1882'de Alman patolog Friedrich Daniel von Recklinghausen tarafından yapılmıştır. En yaygın görülen tek gen hastalığı grubu olan nörofibromatozisin (NF) üç tipi vardır:

- Nörofibromatozis 1 (NF1): genellikle çocuklukta teşhis edilir.
- Nörofibromatozis 2 (NF2): genellikle erken yetişkinlik döneminde teşhis edilir.
- Schwannomatozis: genellikle erken yetişkinlik döneminde teşhis edilir.

Klinikte en fazla söz edilenler, NF1 ve NF2 olmak üzere ayrı genlerin sorumlu olduğu iki majör alt gruptur. Tüm NF gruplarının görülme sıklığı dikkate alındığında ülkemizde 40.000-50.000 nörofibromatozisli birey mevcuttur.

Genetik geçişli olan bu hastalık tıbbin birçok dalını ilgilendirmekte olup hasta ve ailelerinde sosyal ve psikolojik huzursuzluklara yol açmaktadır. Bununla birlikte toplumda az bilinmekte ve hatta büyük bir kısmına hekim tarafından da tanı konulmamaktadır. Oysa erken tanı konması, hastaların ve ailelerinin uzmanlaşmış merkezlere yönlendirilmeleri, gereken kontrol muayenelerinin yapıyor olması yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyecektir.

Nörofibromatozis Tip 1 (NF1)

İnsan genetiği için söz konusu olan prensiplerin hemen hepsini NF1'de görmek mümkündür. NF1'in en tipik bulgusu Schwann hücreleri, fibroblastlar, perinöral hücreler ve mast hücrelerinden oluşan, iyi huylu

periferik sinir tümörleridir. Bu tümörler derinin yüzeyinde olabileceği gibi daha derindeki periferik sinirlerde ve sinir kökleri boyunca da yerleşebilirler. Bazı bireylerde bu nörofibromların binlercesi bulunurken diğerlerinde sadece az sayıda bulunur¹. Pleksiform nörofibromlar (PNF) daha derinlerde çok sayıda sinir lifini içeren ve bunun yanında yumuşak dokunun da hipertrofiyle ile deforme etmeye yol açabilen tümörlerdir². Nörofibromların bir kısmı, özellikle PNF olanlar %10-15 oranında malin periferik sinir kılıfı tümörlerine (MPNST) dönüşme riski taşırlar³.

NF1 çeşitli non-tümöral bulgular da gösterir. Bunlar içinde en önce ortaya çıkan belirtiler sütlü kahverengi lekeler (café-au-lait makülleri, CALM), çillenmeler sayılabilir ki tanının doğrulanmasında önemli rol oynarlar⁴. İris Lisch nodülleri melanositik hamartomlardır ve benzer şekilde tanı için önemlidirler⁵. Optik yolak gliomları NF1’li çocukların %15’inde görülür; ancak bunların da yarısı belirti vermez ve stabil kalırlar⁶. Bunların dışında psödoartroz ve skolyoz gibi iskelet deforme etmeleri, öğrenme güçlüğü ve dikkat eksikliği gibi nörolojik bulgular da sayılabilir^{7,8}. Malinite ve kardiyovasküler sorunlar nedeni ile NF1’li hastalarda yaşam süresi normal topluma göre daha kısa bulunmuştur.

NF1 geni insan genomunun ikinci büyük genidir: 60 ekzon içerir ve 2818 amino asitlik bir protein olan nörofibromini kodlar. *NF1* gen yapısı türler arasında yüksek derecede korunmuştur ki bu da fonksiyonunun önemini gösterir. Nörofibromin tüm dokularda, en fazla da sinir dokusunda bulunur. Ras onkogeninin negatif regülatörüdür; bu nedenle tümör süpresör protein olarak sınıflandırılır. *NF1* mutasyon oluşma hızı en yüksek olan insan genidir. Hastalığın semptomlarını ve benin tümörleri genin tek kopyasındaki mutasyonlar oluşturur. İkinci kopyanın da kaybı ile (“loss of heterozygosity”, LOH) malinite gelişir. *NF1* geni yeni mutasyonlara açıktır ve analizi güçtür. Çeşitli mutasyonlar bir arada görülebildiğinden analiz için farklı yöntemlerin de birlikte kullanılması gerekir. Büyük delesyonlar hariç genotip-fenotip ilişkisi de kurulamamıştır (Bkz Bölüm 8).

NF1 genetiğindeki bir diğer olgu da mozaizmdir, yani aynı zigottan gelen bireyin hücrelerinin genetik olarak iki farklı hücre popülasyonu taşıması halidir. Segmental NF1 hastalarında mutasyonun mozaik olarak bulunması söz konusudur⁹. Bu nedenle segmental NF1 hastalarında genetik durumu belirlemek üzere daima ileri tetkikler yapmak gerekir. Son yıllarda hastalığın bu kadar çeşitli fenotip göstermesi konusunda modifiye edici genlerin de rolü olabileceği gündeme gelmekte ve üzerinde yoğun olarak çalışılmaktadır (Bkz Bölüm 8). Özellikle doğum öncesi tanı verilirken risk hesabı yapılamıyor olması, mutasyon belirlendiği halde hastalığın ciddiyeti konusunda yorum

yapmanın zorluğu, aynı mutasyonu taşıyan bireylerin dahi farklı fenotipler gösterebilmesi nedeni ile çok dikkatli davranmak gereklidir, hatta genetik danışmanın hem genetik test öncesi, hem de sonrasında verilmesi uygundur¹⁰. Bu nedenle genetik tanı veren merkezlerin sayısı kısıtlıdır. Belki ileride kişiselleştirilmiş tıp anlayışı içinde tüm genom analizlerinin yapılabileceği, olası modifiye edici genlerin de analize katılacağı yüksek ölçekli testlerle genotip-fenotip ilişkisi saptanabilir.

Nörofibromatozis Tip 2 (NF2)

NF2'nin tanımlayıcı bulgusu vestibüler sinirlerde bilateral olarak schwannomların bulunmasıdır¹¹. Otozomal dominant olarak kalıtılır, ancak vakaların %50'si yeni mutasyondur. Diğer vücut kısımlarında da schwannom gelişebilir. *NF2* geni merlin proteinini kodlayan bir tümör süpresör genidir. Yerleşimi 22q12 dedir. Hastalığa genellikle gendeki delesyonların sonucunda merlin'in boyutu normalin altında bir protein olarak üretilmesi yol açar. *NF2* geni mutant olan kişilerde hemen her zaman 8. kranial sinirde nöroma gelişir.

Merlin hücre iskeleti ve membranla ilişkili ERM (Ezrin - Radixin - Moesin) protein ailesindedir. Merlin hücrede aktin iskeleti ile etkileşime girer, kontakt inhibisyon ve hücre bölünmesinin regülasyonunda rol oynar. *NF2* fonksiyonunun bozulması ile bu kontrol ortadan kalkar. Spesifik mekanizmalar tam bilinmemekle birlikte mutasyonlar hücre iskeletinde yeniden düzenlenmeye yol açtığı için tümör oluşumunda da işlev görür.

Genetik test verilmesi, genetik danışma ve presemptomatik/prenatal tanı *NF2* için de mümkündür, ancak *NF1* için söz konusu olan sorunların bir kısmı *NF2* için de geçerlidir: örneğin, çok sayıda çeşitli mutasyonlar söz konusudur; genin belirli bölgelerinde toplanmadıklarından genetik test yapmak için tüm genin taranması gerekir. Testin duyarlılığı, ne kadar ayrıntılı yapıldığına bağlıdır. Öte yandan *NF1*den farklı olarak *NF2*'de genotip-fenotip ilişkisinden söz etmek mümkündür^{12,13}. Çerçeve kayması gibi fonksiyon kaybı oluşturan mutasyonlar, "splicing" mutasyonlar yanlış anlamlı mutasyonlara göre daha ciddi fenotip oluştururlar, bunun yanında büyük gen delesyonları daha hafif seyrediler. Mozaik olma durumu *NF2* için de söz konusudur ve mozaik olan bireyler genellikle tek taraflı tümör geliştiren daha hafif vakalardır¹⁴. Hastalık geç yaşta ortaya çıktığı için takip açısından presemptomatik tanı verilmesi önemlidir.

Schwannomatozis

Schwannomatozis nörofibromatozlar grubuna yeni katılmıştır. Schwannomlarla karakterizedir, ancak vestibular schwannom gelişmez ve hastada başka tümör, başka sistem belirtisi bulunmaz^{15,165,16}. Otozomal dominant biçimde kalıtılırlar, farklı ekspresyonları söz konusudur, hatta bazen penetrans bile tam gözlenemeyebilir. Schwannomatozis geni kromozom 22'de, ancak NF2'den tamamen farklı bir lokusta yerleşimlidir. *NF2* genine ait somatik mutasyonlar schwannomlarda görülmekle birlikte gonadlarda mutasyon görülmez. Bu nedenle patojenik mekanizması halen netlik kazanmamıştır.

Nörofibromatozis Tanı Kriterleri

Klinik tanı kriterleri sık olarak güncellenmekte, bunların geliştirilmeleri ile daha tanıya erken varılabilmektedir. Legius ve NF1 Grubu tarafından 2021 yılında güncellenmiş kriterler aşağıdaki tablolarda verilmiştir¹⁷. Tanısal belirtileri gösteren hastalara klinik olarak tanı konabilmekle birlikte semptomların tam ortaya çıkmamış olması veya Ras yolağının diğer hastalıkları ile örtüşen bulguların varlığı halinde genetik tanı gerekmektedir.

Tablo 1. NF1 için güncel tanı kriterleri¹⁷. KNF: kütanöz nörofibrom, PNF: pleksiform nörofibrom, CALM: café au lait makülleri, sütlü kahve lekeler.

-
- A.** Aşağıdaki tanı kriterlerinden 2 ya da daha fazlasının bulunması halinde NF1 tanısı konur:
1. Ergenlikten önce 5 mm veya daha büyük, puberte sonrası dönemde 15 mm veya daha büyük altı veya daha fazla olması sütlü kahve lekeler*
 2. Aksiller ya da inguinal çillenme*
 3. İki veya daha fazla KNF veya bir adet PNF
 4. İki veya daha fazla Lisch nodülü (iris hamartomu) ya da iki veya daha fazla koroidal anomali
 5. Optik yolak (görme yolları) gliomu
 6. Sfenoid kemik displazisi**, tibianın anterolateral eğilmesi (tibial displazi) ya da uzun kemik psödoartrozu
 7. Patojenik *NF1* gen varyantı***
- B.** A'da belirtilen tanı kriterlerini sağlayan bir ebeveynin çocuğunda, A'da belirtilen kriterlerden bir veya daha fazlasının mevcut olması durumunda NF1 tanısı alır.

* Yalnızca CALM ve çillenme mevcutsa tanı büyük olasılıkla NF1'dir, ancak istisnai olarak kişide Legius sendromu gibi başka bir tanı da bulunabilir. İki pigmenter bulgudan (CALM veya çillenme) en az birinin iki taraflı olması gerekir.

** Aynı tarafta orbital PNF varsa sfenoid kanat displazisi ayrı bir kriter olarak kabul edilmez.

*** Mutasyon yerine güncel olarak tercih edilen terim "patojenik varyant"tır. Tanı için genetik analize gerek yoktur ancak erken tanı koyulmasına olanak sağlar. NF1 tanısı için yalnızca genetik analiz yeterli değildir; NF1'in diğer tanı kriterlerinden en az birinin daha sağlanması gerekir.

Tablo 2. Mozaik NF1 için tanı kriterleri¹⁷.

Aşağıdakilerden herhangi biri mevcutsa, bir bireyde mozaik NF1 için tanı kriterleri karşılanmış demektir:

1. Kandaki beyaz küreler gibi normal görünümdeki dokularda varyant alel bulunma oranının %50'den önemli ölçüde az olması VE diğer bir NF1 tanı kriteri (NF1 tanı kriterlerini karşılayan bir ebeveyn hariç).
 2. Anatomik olarak birbirinden ayrı iki dokuda klinik bulgu görülmesi ve aynı patojenik heterozigot NF1 varyantının bulunması (etkilenmemiş dokuda patojenik bir NF1 varyantı bulunmamalıdır).
 3. Sütlü kahve lekeler veya deri nörofibromlarının net bir şekilde segmental dağılmış olması **VE**
 - a. Başka bir NF1 tanı kriteri bulunması (NF1 için tanı kriterlerini karşılayan bir ebeveyn hariç)

veya

 - b. Bu kişinin çocuğunun NF1 tanı kriterlerinin karşıyor olması
 4. Bu listeden yalnızca bir NF1 tanı kriteri: aksiller ve inguinal bölgede çillenme, optik yolak gliomu, iki veya daha fazla Lisch nodülü veya iki veya daha fazla koroidal anormallik, NF1 için tipik olan belirgin kemik lezyonu, iki veya daha fazla KNF veya bir adet PNF ve NF1 kriterlerini karşılayan bir çocuk
-

Tablo 3. NF1’de klinik izlem önerileri¹⁸.

	Etkilenebilecek Birey	Olası Komplikasyon	Tarama Yöntemi
Dermatolojik Belirtiler	Çocuk ve Erişkin	<ul style="list-style-type: none">● Subkütan ve PNF’lerde malin transformasyon	<ul style="list-style-type: none">● Klinik değerlendirme: Ağrı, boyut artışı, nörolojik ya da fonksiyonel belirtiler, psikolojik etkilene
	Çocuk	<ul style="list-style-type: none">● Estetik ya da fonksiyonel sorunlar	<ul style="list-style-type: none">● Klinisyenin seçimine göre ek incelemeler● Endikasyonları: malinite şüphesi, ameliyat öncesi, internal nörofibrom risk faktörü (Bkz. Ek Tablo)
	Çocuk	<ul style="list-style-type: none">● Juvenil ksantogranülom (JKG)	<ul style="list-style-type: none">● Fizik muayene, JKG varsa lenf nodu muayenesi ve tam kan sayımı
Ortopedik Belirtiler	Çocuk ve Erişkin	<ul style="list-style-type: none">● Uzun kemiklerde displazi ve psödoartroz● Kırıklar	<ul style="list-style-type: none">● Klinik muayene, bulgu varsa direkt grafi
	Çocuk ve Erişkin	<ul style="list-style-type: none">● Skolyoz	<ul style="list-style-type: none">● Fizik muayene● Ek incelemeler (klinisyenin seçimine göre)● Klinik bulgu varsa 2 yönlü direkt vertebra grafisi● Uzman görüşüne göre vertebral/kostal displazi varsa MRG● Ağır skolyoz varsa solunum fonksiyon testleri
	Çocuk ve Erişkin	<ul style="list-style-type: none">● Kemik mineralizasyon bozuklukları● Osteoporoz	<ul style="list-style-type: none">● Klinik değerlendirme● Röntgen ve serum D vitamini sonuçlarına göre kemik mineral dansitometri
Endokrinolojik Belirtiler	Çocuk	<ul style="list-style-type: none">● Puberte ve büyüme sorunları	<ul style="list-style-type: none">● Ergenlik gelişiminin ve büyüme eğrisinin takip edilmesi● Baş çevresinin ölçülmesi

Kardiyovasküler Belirtiler	Çocuk ve Erişkin	<ul style="list-style-type: none"> ● Esansiyel veya sekonder hipertansiyon 	<ul style="list-style-type: none"> ● Her kontrolde (yılda en az bir kez) kan basıncı ölçümü, ambulator ölçüm gereği ve olanağının tartışılması ● Feokromositoma bulgularının araştırılması ● Kan basıncı yüksekse ek tetkikler: ● İlk basamak olarak renal arterlerin BT anjiyo ve abdominal BT ile taranması ● Yetişkinlerde plazma ve/veya idrar metanefrinlerin tayini
		<ul style="list-style-type: none"> ● Kardiyak anormallikler 	<ul style="list-style-type: none"> ● Klinik değerlendirme
		<ul style="list-style-type: none"> ● Kanama sorunları 	<ul style="list-style-type: none"> ● Herhangi bir cerrahi girişimden, diş ya da kadın hastalıkları-doğum işleminden önce hemostazın değerlendirilmesi
Ağrı, psikolojik etkilenme, yaşam kalitesi	Çocuk ve Erişkin		<ul style="list-style-type: none"> ● Klinik değerlendirme ● Psikolojik danışmanlık önerisi ● Ağrıbilim (algoloji) konsültasyonu
Otolaringolojik Belirtiler	Çocuk ve Erişkin	<ul style="list-style-type: none"> ● Konuşma bozukluğu ● Laringeal nörofibrom 	<ul style="list-style-type: none"> ● Diyapazonla kulak burun boğaz muayenesi ● Dil ve konuşma terapisi

Nörolojik Belirtiler

Çocuk	<ul style="list-style-type: none">● Optik yolak gliomu	<ul style="list-style-type: none">● Öyküde görme keskinliğinde azalma veya görme alanı defekti düşündürülen belirtiler bulunması (sık düşme gibi)● Nörolojik ve oküler muayene: şaşılık, nistagmus, görme keskinliğinde azalma, nörolojik bulgu, kafa içi basınç artış belirtileri● Erken ergenlik, büyüme eğrisinden sapma, baş çevresi büyüklüğü● 13 yaşına kadar yılda en az bir kez ve daha sonra da belirtilere göre göz muayenesi● Optik yolların ve beynin MRG'si: yalnızca optik yolak gliomu şüphesi halinde yapılmalıdır.
Çocuk Erişkin	<ul style="list-style-type: none">● Epilepsi● Hidrosefali● Kafa içi basınç artışı● Kuvvet kaybı● Baş ağrısı	<ul style="list-style-type: none">● Nörolojik muayene● Klinik muayenede bulgu saptanırsa kraniyal MRG ve elektroensefalogram (EEG)
Çocuk	<ul style="list-style-type: none">● Gelişimsel gecikme● Öğrenme güçlükleri● Davranış sorunları	<ul style="list-style-type: none">● Her kontrolde psikomotor gelişim, okul başarısı ve öğrenme gücüğü açılarından değerlendirme● İlkokula başlamadan önce kapsamlı nörolojik ve psikometrik değerlendirme, okula uyum desteği
Erişkin		<ul style="list-style-type: none">● Klinik değerlendirme

Kanserler

Çocuk
ve
Erişkin

-
- Spinal kord, kök ve periferik sinire bası, periferik nöropati
 - Toplum ve iş hayatına uyabilme
 - MPNST (NF1`deki kanserlerin %60`ı)
-
- Klinik değerlendirme; son zamanlarda PNF boyutunda artış, ağrı eklenmesi gibi belirtiler varsa ek incelemeler
 - NF1 puanı yüksekse (Bkz. Ek tablo): görüntüleme (tercihen MRG)
 - Nörofibromların taranması
-
- Klinik değerlendirme; halsizlik, hipertansiyon, kafa içi basınç artış belirtileri, karında kitle, mesane belirtileri, bası belirti ve bulguları
 - Diğer kanserler
 - Genel toplumda önerilenden daha erken meme taraması
 - Diğer taramalar genel popülasyonla aynı (>40 yaş)
-

Tablo 3 EK. Yetişkinlerde (>17 yaş) NF1 klinik puanına göre internal nörofibrom bulunma olasılığı¹⁸.

Klinik Özellik	Puan
• 30 yaş altında olma	10
• KNF bulunmaması	10
• ≥ 2 subkütan nörofibrom varlığı	15
• <6 sütlü kahve leke	5

Toplam Puan	Olasılık (%)
0	5,1
5	8,3
10	13,3
15	20,7
20	30,8
25	43
30	56,1
35	68,4
40	78,7

Tablo 4. NF1 klinik önerileri¹⁹.

-
- İyonizan radyasyona maruz kalmayı azaltmak için BT'dense MRG tercih edilir.
 - Erken çocukluktan yetişkinliğe kadar en az yılda bir kez kan basıncı kaydedilmelidir.
 - İlk muayene ve izlemde malin periferik sinir kılıfı tümörü belirti ve bulguları konusunda bilgi verilmelidir.
 - Çocuk hastalar için yıllık kontrollerde okul durumu ve ilerlemeleri kaydedilmelidir.
 - Hipertansif NF1 hastaları 30 yaşın altındaysa, gebeyse ya da abdominal üfürümleri varsa öncelikle renovasküler hipertansiyon açısından değerlendirilmelidir.
 - NF1 hastalarının boy ve kiloları bir yaşına kadar her kontrolde, daha sonra en az yılda bir kez kaydedilmelidir.
 - 8 yaşın altındaki NF1 hastalarına yılda bir kez görme keskinliği ve optik diskte solukluk/kabarıklık açısından değerlendirmek üzere göz dibi muayenesi yapılmalıdır.
 - Bir aydan 1 yaşına kadar rutin kontrol zamanlarında, daha sonra yetişkinliğe kadar yılda bir kez nörolojik muayene yapılmalıdır.
 - Erken çocukluktan ergenliğe kadar her yıllık ziyarette pubertal gelişim kaydedilmelidir.
 - 1 yaşına kadar her ziyarette ve sonrasında en az yılda bir kez dermatolojik muayene yapılmalıdır.
 - Doğumdan 8 yaşına kadar her 6-12 ayda bir objektif ve kantitatif görme keskinliği testleri, görme alanları, pupil refleksleri ve göz dibi muayenesini içeren oftalmolojik muayenelerden geçmelidir
 - Çocuk hastalarda puberteye kadar her kontrolde baş çevresi kaydedilmelidir
 - Skolyoz şüphesi varsa ortopediye yönlendirilmelidir.
 - Yılda en az bir kez bir NF kliniğinde görülmelidir.
 - NF1'e özel bir klinikte takip edilmelidir.
 - Yıllık kontrollerde Adam'ın öne eğilme testi ile sırt muayenesi yapılmalıdır.
 - Erişkin hastalar depresyon açısından taranmalıdır.
 - Kadın hastalara 30 yaşından itibaren yıllık mamografi yapılmalı ve 30 ile 50 yaşları arasında kontrastlı meme MR'ı düşünülmelidir.
-

-
- Çocuk sahibi olabilecek çağdaki NF1 hastalarında aile planlaması yıllık olarak gözden geçirilmelidir.
 - Serum 25-hidroksivitamin D düzeyi düşük olan NF1'li hastalara D vitamini takviyesi ile yeterli düzeye ulaşılmalıdır.
 - 30 yaşın altında olan, hamile ya da karın bölgesinde üfürümü olan hipertansif NF1 hastaları için plazma serbest metanefrin ile feokromositoma taraması önerilir.
 - Renovasküler hipertansiyonun değerlendirilmesinde MR anjiyografi görüntülemesi tercih edilir. Ancak böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda spiral BT ve BT anjiyografi kullanılabilir.
 - NF1'li kadın hasta gebe ise yüksek riskli gebelik takibi yapan bir kadın-doğum uzmanına yönlendirilmelidir.
 - NF1'li yetişkinlerde olabilecek glomus tümörleri açısından el parmak uçları ve ayak parmaklarında kronik ağrı sorgulanmalıdır.
 - İç organlardaki nörofibrom yükünü değerlendirmek amacıyla 16 ila 20 yaşları arasında tüm vücut MRG yapılması, bu yükü fazla olup MPNST riski öngörülenlerde aralıklı MRG ile kontrol edilmesi düşünülmelidir.
 - Spinal veya paraspinal nörofibromları değerlendirmek için muhtemelen anestezi öncesi nöroaksiyel görüntülemeye gerek yoktur. Bu konuda şüphelse, spinal anestezi düşünülebilir.
-

Giriş bölümünde sözü edilen nörofibromatozis tipleri, genel özellikleri, tanı kriterleri, genotip-fenotip ilişkileri ve moleküler patogenez kitabın ilerleyen bölümlerinde tekrar ayrıntılı biçimde ele alınacaktır.

KAYNAKÇA

1. Huson SM, Harper PS, Compston DA. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales. *Brain* 1988;111 (Pt 6):1355-81. DOI: 10.1093/brain/111.6.1355.
2. Korf BR. Plexiform neurofibromas. *Am J Med Genet* 1999;89(1):31-7. DOI: 10.1002/(sici)1096-8628(19990326)89:1<31::aid-ajmg7>3.0.co;2-w.
3. Evans DG, Baser ME, McGaughan J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002;39(5):311-4. DOI: 10.1136/jmg.39.5.311.
4. Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple cafe au lait spots. *Pediatrics* 1992;90(6):924-7. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1344978>).
5. Lubs ML, Bauer MS, Formas ME, Djokic B. Lisch nodules in neurofibromatosis type 1. *N Engl J Med* 1991;324(18):1264-6. DOI: 10.1056/NEJM199105023241807.
6. Listernick R, Louis DN, Packer RJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force. *Ann Neurol* 1997;41(2):143-9. DOI: 10.1002/ana.410410204.
7. Crawford AH, Schorry EK. Neurofibromatosis in children: the role of the orthopaedist. *J Am Acad Orthop Surg* 1999;7(4):217-30. DOI: 10.5435/00124635-199907000-00002.
8. North KN, Riccardi V, Samango-Sprouse C, et al. Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis. 1: consensus statement from the NF1 Cognitive Disorders Task Force. *Neurology* 1997;48(4):1121-7. DOI: 10.1212/wnl.48.4.1121.
9. Listernick R, Mancini AJ, Charrow J. Segmental neurofibromatosis in childhood. *Am J Med Genet A* 2003;121A(2):132-5. DOI: 10.1002/ajmg.a.20183.
10. Terzi YK, Oguzkan-Balci S, Anlar B, Aysun S, Guran S, Ayter S. Reproductive decisions after prenatal diagnosis in neurofibromatosis type 1: importance of genetic counseling. *Genet Couns* 2009;20(2):195-202. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19650418>).
11. Baser ME, DG RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis 2. *Curr Opin Neurol* 2003;16(1):27-33. DOI: 10.1097/01.wco.0000053583.70044.ab.
12. Ruttledge MH, Andermann AA, Phelan CM, et al. Type of mutation in the neurofibromatosis type 2 gene (NF2) frequently determines severity of disease. *Am J Hum Genet* 1996;59(2):331-42. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8755919>).
13. Baser ME, Kuramoto L, Joe H, et al. Genotype-phenotype correlations for cataracts in neurofibromatosis 2. *J Med Genet* 2003;40(10):758-60. DOI: 10.1136/jmg.40.10.758.

14. Evans DG, Wallace AJ, Wu CL, Trueman L, Ramsden RT, Strachan T. Somatic mosaicism: a common cause of classic disease in tumor-prone syndromes? Lessons from type 2 neurofibromatosis. *Am J Hum Genet* 1998;63(3):727-36. DOI: 10.1086/512074.
15. MacCollin M, Woodfin W, Kronn D, Short MP. Schwannomatosis: a clinical and pathologic study. *Neurology* 1996;46(4):1072-9. DOI: 10.1212/wnl.46.4.1072.
16. Chen SL, Liu C, Liu B, et al. Schwannomatosis: a new member of neurofibromatosis family. *Chin Med J (Engl)* 2013;126(14):2656-60. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23876891>).
17. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med* 2021;23(8):1506-1513. DOI: 10.1038/s41436-021-01170-5.
18. Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, et al. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):37. DOI: 10.1186/s13023-020-1310-3.
19. Merker VL, Knight P, Radtke HB, et al. Awareness and agreement with neurofibromatosis care guidelines among U.S. neurofibromatosis specialists. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):44. DOI: 10.1186/s13023-022-02196-x.

BÖLÜM 2

NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 VE DERİ BULGULARI

Doç. Dr. Neslihan AKDOĞAN
Prof. Dr. Sibel ERSOY EVANS

Nörofibromatozis Tip 1 (NF1) klinikte nörofibromlar, sütlü kahverenginde hiperpigmente lekeler, hamartomlar ve bazı tümörlerle belirti veren; deri, göz, sinir sistemi, iskelet ve dolaşım sistemleri gibi çok sayıda organ ve sistemi etkileyen bir nörokütanöz sendromdur¹.

Etiyoloji ve Patogenez

NF1, nörofibromin proteinini kodlayan ve tümör süpresör gen olan NF1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır². Otozomal dominant geçişli bir sendrom olan NF1 olgularının yaklaşık yarısının sporadik mutasyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir³. Aynı mutasyona sahip bireyler arasında hastalık şiddeti ve komplikasyonlar açısından belirgin farklılıklar görülebilir; bu durum hastalık fenotipinin oluşmasında spesifik gen mutasyonu dışında başka etmenlerin de rol oynadığını düşündürmektedir⁴.

Deri Bulguları

NF1'in en önemli ve tanı kriteri olarak da kabul edilen üç bulgusu sütlü kahverengi lekeler (café au lait macules, CALM), aksiller/inguinal çillenme ve nörofibromlardır.

• Sütlü Kahve Lekeler

NF1'deki klasik deri lezyonu yuvarlak veya oval, açık-koyu kahverengi arasında tekdüze bir renge ve girinti-çıkıntısı az olan sınırlara sahip lekedir⁵ (Resim 1). NF1'in en erken bulgularından biri olup olguların çoğunluğunda yaşamın ilk 5 yılında ortaya çıkar⁶. Malinite potansiyeli olmayan bu lezyonların sayısı zamanla artış gösterebilir. Bu maküller NF1 hastalarında en sık (%99) görülen deri bulgusudur⁷. NF1 tanı kriteri olarak puberteden önceki yaşlarda 5 mm veya daha büyük, puberte sonrası dönemde 15 mm veya daha büyük 6 veya daha fazla leke olması gerekmektedir.



Resim 1. Sol uyluk arka yüzünde çok sayıda CALM olan NF1 tanılı bir hasta (Hacettepe Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı arşivinden).

- **Aksiller/İnguinal Çillenme**

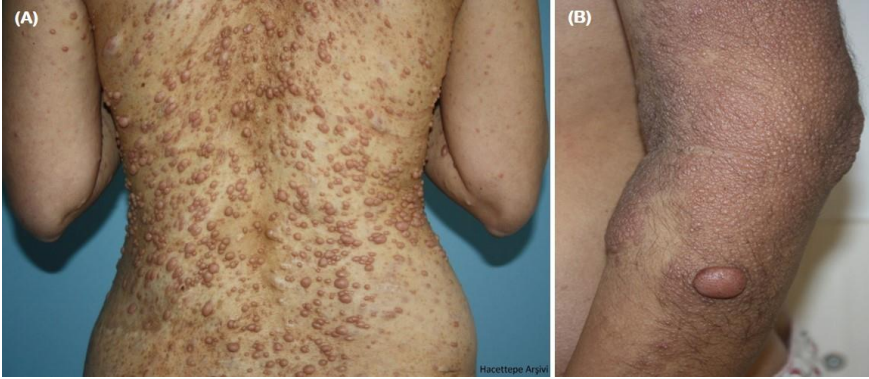
Genellikle 7 yaş civarında, 1-3 mm boyutunda kahverengi maküller şeklinde ortaya çıkar⁸ (Resim 2A). Aksillar ve inguinal bölgenin yanı sıra boyun çevresinde, meme altı bölgesinde ve diğer deri kıvrım bölgelerinde de görülebilir⁹ (Resim 2B). Aksiller çillenme, "Crowe" belirtisi olarak da bilinmektedir¹⁰.



Resim 2. A) Sağ aksiller bölgede CALM ve çillenmesi olan NF1 tanılı bir hasta. B) NF1 tanılı bir hastada boyunda çillenme (Hacettepe Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı arşivinden).

- **Nörofibrom**

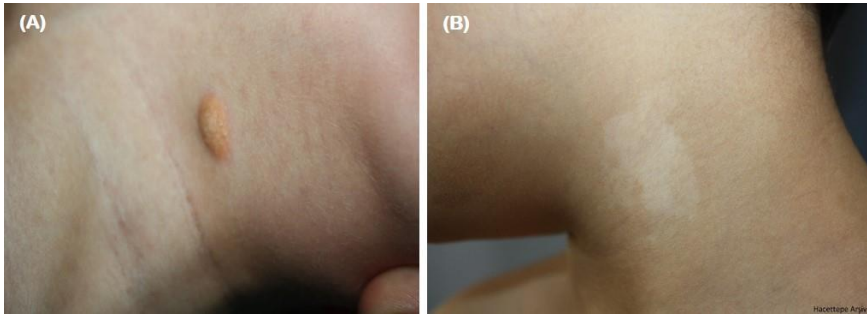
Hastalığa adını veren nörofibromlar ilk olarak çocukluk çağı veya adölesan döneminde görülür. NF1 hastalarındaki en önemli nörofibrom formları kütanöz ve pleksiform nörofibromlardır¹¹. Kütanöz nörofibromlar (KNF); sayısı yaşla birlikte artan, deri renginde, yumuşak, saplı veya kubbe şeklinde lezyonlarla karakterizedir (Resim 3A). Bu lezyonların dışarıdan hafif bir bası ile içeriye doğru çökmesi oldukça tipiktir ve düğme-ilik belirtisi olarak adlandırılmaktadır⁶. Pleksiform nörofibromlar (PNF), KNF'lerden farklı olarak doğumdan itibaren var oldukları kabul edilen, birden fazla sinir fasikülünden köken alan tümörlerdir¹² (Resim 3B). PNF'ler NF1'e spesifiktir ve hastaların %30-50'sinde bulunur¹². Bu lezyonlar, küçük subkütan nodüllerden difüz dağılımlı, derin yerleşimli, yumuşak doku ve kemik hipertrofisine neden olan kitlelere kadar uzanan geniş bir klinik yelpaze gösterirler. PNF'lerin olası komplikasyonları işlev ve şekil bozukluğu ve malin dönüşüm olarak özetlenebilir¹². Hızlı büyüme veya inatçı ağrı varlığında malin dönüşüm olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.



Resim 3. A) Gövdede çok sayıda KNF olan NF1 tanılı bir hasta. B) Sol kolu kaplayan bir PNF (Hacettepe Deri ve Zührevi Hastalıklar AD arşivinden).

- **Diğer Deri Bulguları**

NF1 seyrinde gözlenen fakat tanı kriterleri arasında yer almayan bazı deri bulguları da vardır. NF1 olgularında juvenil ksantogranülo sıklığının genel popülasyona göre belirgin olarak artmış olduğu bilinmektedir¹³ (Resim 4A). Nevüs anemikus (Resim 4B) ve glomus tümörleri gibi vasküler lezyonların da NF1 ile ilişkisi bildirilmiştir¹⁴. Son yıllarda yapılan çalışmalar nevüs anemikus'un dermisteki damarların katekolaminlere duyarlılığının artmasından kaynaklanan reaktif bir vasküler lezyon olduğunu ve NF1 için tanısal değerini desteklemektedir¹⁵.



Resim 4. A) NF1 tanılı bir hastada boyunda yerleşmiş bir juvenil ksantogranülo. B) Boyunda nevus anemikus'u olan NF1 tanılı bir hasta (Hacettepe Deri ve Zührevi Hastalıklar AD arşivinden).

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Tanı için 1988 yılındaki “National Institutes of Health” (NIH) toplantısında kararlaştırılan kriterler kullanılmaktayken bunlar 2021 yılında uluslararası bir uzlaşma içinde, genetik ve klinik araştırmalar ışığında yeniden gözden geçirilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. NF1 Tanı Kriterleri^{16,17}.

Tanı Kriterleri (1988)	Tanı Kriterleri (2021)
<p>Aşağıdaki tanı kriterlerinden 2 veya daha fazlasının bulunması halinde NF1 tanısı konur:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Ergenlikten önce 5 mm veya daha büyük, ergenlikten sonra 15 mm veya daha büyük, sayıları 6 veya daha fazla olan CALM'ler2. Aksiller veya inguinal çillenme3. İki veya daha fazla KNF veya bir adet PNF4. İki veya daha fazla Lisch nodülü (iris hamartomu)5. Optik yolak (görme yolları) gliomu6. Sfenoid kemik displazisi veya bacak kemiklerinin displazisi7. Birinci dereceden akrabalarında (ebeveyn, kardeş, çocuk) yukarıdaki tanı kriterlerine göre NF1 tanısı konulmuş olması	<p>A - Aşağıdaki tanı kriterlerinden 2 veya daha fazlasının bulunması halinde NF1 tanısı konur:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Ergenlikten önce 5 mm veya daha büyük, ergenlikten sonra 15 mm veya daha büyük, sayıları 6 veya daha fazla olan CALM'ler*2. Aksiller veya inguinal çillenme*3. İki veya daha fazla KNF veya bir adet PNF4. İki veya daha fazla Lisch nodülü (iris hamatomu) veya iki veya daha fazla koroidal bulgu5. Optik yolak (görme yolları) gliomu6. Sfenoid kemik displazisi**, tibianın anterolateral yönde eğilmesi (tibial displazi) veya uzun kemik psödoartrozu7. Patojenik NF1 gen varyantı*** <p>B - A'da belirtilen tanı kriterlerini sağlayan bir ebeveynin çocuğu, A'da belirtilen kriterlerden bir veya daha fazlasının mevcut olması durumunda NF1 tanısı alır.</p> <p>* Yalnızca CALM ve çillenme mevcutsa tanı büyük olasılıkla NF1'dir, ancak istisnai olarak kişide Legius sendromu gibi başka bir tanı da bulunabilir. İki pigmenter bulgudan (CALM veya çillenme) en az birinin iki taraflı olması gerekir.</p> <p>** Aynı tarafta orbital PNF varsa sfenoid kanat displazisi ayrı bir kriter olarak kabul edilmez.</p> <p>*** Mutasyon yerine güncel olarak tercih edilen terim "patojenik varyant"tır. Tanı için genetik analiz gerekli değildir; ancak erken tanı konmasına olanak sağlar. NF1 tanısı için yalnızca genetik analiz yeterli değildir; tanı için NF1'in diğer tanı kriterlerinden en az birinin daha sağlanması gerekir.</p>

NF1 tanı koydurucu bulgularının oluşması zaman alabilir; olguların yaklaşık %97'si NF1 kriterlerini ancak 8 yaşında karşılayabilir⁹. Bu bakımdan hastaların takibi önemlidir. NF1 klinik tanısı alan bireylerde mutasyonların %95'i genetik testlerle tespit edilebilmektedir¹⁸.

Tanı için genetik test zorunlu değildir, ancak tanıda şüphe bulunduğu anda, aile bireylerini tarama ve doğum öncesi tarama amacıyla kullanılabilirler.

Çok sayıda sütlü kahve lekeli bulunan ve NF1 kriterlerini tam olarak karşılamayan hastalarda McCune-Albright sendromu, Legius sendromu, Noonan sendromu, Watson sendromu ve multipl endokrin neoplazi tip 2B gibi benzer hiperpigmente lekelerle seyreden hastalıklar dışlanmalıdır¹⁹. NF1'de görülen PNF'lere hiperpigmentasyon ve hipertrikozun eşlik etmesi durumunda bu lezyonlar konjenital melanositik nevüslerle karışabilir²⁰.

Mozaik NF1 (NF5)

Mozaik NF1 (MNF), başlangıçta NF1'in bir alt türü olarak tanımlanmış, bu nedenle NIH sınıflandırmasında NF5 olarak kategorize edilmiştir. Genetik gelişmeler sonucunda aslında NF1'in bir alt türü olduğu gösterildiğinden, NF1 artık klasik NF1 ve mozaik NF1 (MNF) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. MNF, NF1 genindeki postzigotik somatik ve germ hattı (germline) mutasyonlardan kaynaklanır (Bkz. Bölüm 8). Genellikle aile öyküsü yoktur. MNF jeneralize, segmental ve germ hattı olmak üzere üç farklı formda karşımıza çıkabilmektedir⁹.

• Jeneralize NF1

Jeneralize NF1 (JNF), doku farklılaşmasından önce meydana gelen erken somatik mutasyonlar sonucu oluşur. NF1 genindeki postzigotik mutasyonlar tanımlanmadan önce klasik NF1'den ayrımı yapılamamaktaydı. Jeneralize NF1, klasik (mozaik olmayan) NF1 ile neredeyse aynı klinik özelliklere sahiptir, fakat klinik bulgular daha hafif olma eğilimindedir⁷.

• Segmental (Lokalize) NF1

Segmental NF1 (SNF), geç somatik mutasyonlar sonucunda oluşmaktadır. Eskiden NF5 olarak adlandırılmakta olup postzigotik mutasyonların keşfiyle mozaik NF1 olduğu ve postzigotik mutasyonların çeşitliliği gösterildikten sonra MNF'nin bir alt formu olarak tanımlanan gruptur.

SNF, gösterdiği klinik belirtiyeye göre dört farklı şekilde sınıflandırılmıştır²¹:

-
- a) Yalnızca pigment değişiklikleri (sütlü kahve lekeler ve çillenme)
 - b) Yalnızca kütanöz nörofibromlar (KNF)
 - c) Pigment değişiklikleri (sütlü kahve lekeler ve çillenme) ve nörofibromlar
 - d) İzole pleksiform nörofibromlar (PNF)
-

Lezyonlar genellikle unilateral olmakla birlikte, bilateral SNF vakaları da bildirilmiştir. En sık gözlenen form yalnızca KNF'lerin izlendiği formdur. Nörofibromlar çoğunlukla asemptomatiktir ve boyutları 0,1-1 cm arasında değişir. En sık servikal, ardından torasik, lomber ve sakral bölgede ortaya çıkarlar. Nörofibromlar dermatomal dağılımda ortaya çıkma eğilimindeyken pigment değişiklikleri Blascko (Blaschko) çizgilerini takip etme eğilimindedir.

Sütlü kahve lekeler SNF'de en sık gözlenen pigment değişikliklerindedir. Bazı SNF hastalarında öğrenme güçlüğü, optik yolak gliomları ve psödoartroz gibi NF1 komplikasyonları da görülmüştür. SNF'de Lisch nodülleri nadir görülür²¹.

- **Germ Hattı (Germline, Gonadal) NF1**

Germ hattı NF1'de mutasyon sadece gonadlardadır: bunlar postzigotik mutasyon olduklarından aile öyküsü yoktur. NF1'de nadir bir durum olup moleküler düzeyde tanımlanan tek bir vaka vardır. NF1'in klinik bulgularını göstermeyen ebeveynlerin iki veya daha fazla çocuğunda NF1 bulguları gelişirse akla gelmelidir²².

Seyir ve Prognoz

NF1 hastalarının dış görünümü hastalığın ciddiyetine, malinite varlığına ve deformitenin derecesine bağlıdır. Bulguları hafif olanlarda yaşam kalitesi normal olabilir, ancak orta-şiddetli derecede olanların yaşam kalitesi düşer²³. NF1 hastalarında en önemli sağkalım belirleyicisi malinite gelişimidir. Dermatolojik bulguları arasında malin periferik sinir kılıfı tümörleri gelişen NF1 hastalarının genel sağkalımı zayıftır²⁴. Özellikle radyoterapiye maruz kalan, polinöropati düşünülen ve derin yerleşimli PNF'leri olan bireyler, malin periferik sinir kılıfı tümörü gelişimi açısından daha dikkatli takip edilmelidir²⁴.

Legius Sendromu

Legius sendromu (NF1 benzeri sendrom), *SPRED1* genindeki bir mutasyonun neden olduğu otozomal dominant geçişli genetik bir RASopatidir²⁵ (Bkz. Bölüm 8). Mutasyon NF1 geninden kaynaklanmadığı için NF1'den farklı bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Literatürde 200'den az vaka bildirilmiş olmakla birlikte daha önce NF1 tanısı konmuş vakalarını %2 kadarının *SPRED1* gen mutasyonlarına sahip olduğu gösterilmiş ve bu nedenle NF1 olarak değerlendirilen bazı vakaların aslında Legius sendromu olabileceği belirtilmiştir^{26,27}.

Legius sendromu klasik olarak doğumda veya çocuklukta birden fazla sütlü kahve leke ortaya çıkması ile belirti verir. Diğer yaygın semptomlar arasında aksiller çillenme, makrosefali, dismorfik yüz görünümü, sternum anomalileri, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve gelişimsel gecikme yer alır. Lekeler çocukluk çağı boyunca sayıca artma eğilimindedir. Bu aşamada bulgular sıklıkla NF1 tanısı düşündürürken Legius sendromu hem klasik nörofibromların, optik yolak gliomların veya sinir kılıfı tümörlerinin bulunmaması ile hem de genetik testlerle ayırt edilebilir²⁵⁻²⁷.

NF1 tanı kriterlerinin revizyonu amacıyla 2021 yılında düzenlenen uluslararası konsensus sırasında Legius sendromu için de yeni tanı kriterleri belirlenmiştir¹⁷.

Legius Sendromu Tanı Kriterleri (2021)

A. Aşağıda belirtilen her iki kriteri karşılayarak daha önce Legius sendromu tanısı konmuş bir ebeveyn yoksa bu kriterlerden her ikisinin de karşılanması halinde Legius sendromu tanısı konur:

1. Altı veya daha fazla sütlü kahve lekesi bulunması ve aksiller ya da inguinal çillenme haricindeki diğer NF1 tanı kriterlerinin (nörofibromlar, optik yolak gliomu, lisch nodülü, kemik lezyonları) bulunmaması*
2. Lökosit gibi normal hücre veya dokularda *SPRED1* genin heterozigot varyantının saptanması

B. A'da belirtilen her iki kriteri karşılayarak daha önce Legius sendromu tanısı konmuş bir ebeveyn varsa, Legius sendromu tanısı için A'da belirtilen kriterlerden en az birini karşılaması yeterlidir.

*Lekelerin 6'dan az olması Legius sendromu tanısını dışlamaz.

KAYNAKÇA

1. Ersoy Evans S. Malignancy associated genodermatoses. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol* 2013;47(0):103-110. DOI: 10.4274/turkderm.47.s18.
2. Trovo-Marqui AB, Tajara EH. Neurofibromin: a general outlook. *Clin Genet* 2006;70(1):1-13. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2006.00639.x.
3. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews((R))*. Seattle (WA)1993.
4. Pasmant E, Vidaud M, Vidaud D, Wolkenstein P. Neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *J Med Genet* 2012;49(8):483-9. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-100978.
5. Shah KN. The diagnostic and clinical significance of cafe-au-lait macules. *Pediatr Clin North Am* 2010;57(5):1131-53. DOI: 10.1016/j.pcl.2010.07.002.
6. Hernandez-Martin A, Duat-Rodriguez A. An update on neurofibromatosis type 1: Not just cafe-au-lait spots and freckling. Part II. Other skin manifestations characteristic of NF1. *NF1 and Cancer. Actas Dermosifiliogr* 2016;107(6):465-73. DOI: 10.1016/j.ad.2016.01.009.
7. Ozarslan B, Russo T, Argenziano G, Santoro C, Piccolo V. cutaneous findings in neurofibromatosis type 1. *Cancers (Basel)* 2021;13(3). DOI: 10.3390/cancers13030463.
8. Obringer AC, Meadows AT, Zackai EH. The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under the age of 6 years. *Am J Dis Child* 1989;143(6):717-9. DOI: 10.1001/archpedi.1989.02150180099028.
9. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(1):1-14; quiz 15-6. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.12.051.
10. Crowe FW. Axillary Freckling as a Diagnostic Aid in Neurofibromatosis. *Ann Intern Med* 1964;61:1142-3. DOI: 10.7326/0003-4819-61-6-1142.
11. Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet* 1997;70(2):138-43. DOI: 10.1002/(sici)1096-8628(19970516)70:2<138::aid-ajmg7>3.0.co;2-u.
12. Waggoner DJ, Towbin J, Gottesman G, Gutmann DH. Clinic-based study of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet* 2000;92(2):132-5. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10797438>).
13. Ferrari F, Masurel A, Olivier-Faivre L, Vabres P. Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *JAMA Dermatol* 2014;150(1):42-6. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.6434.
14. Hernandez-Martin A, Garcia-Martinez FJ, Duat A, Lopez-Martin I, Noguera-Morel L, Torrelo A. Nevus anemicus: a distinctive cutaneous finding in neurofibromatosis type 1. *Pediatr Dermatol* 2015;32(3):342-7. DOI: 10.1111/pde.12525.

15. Marque M, Roubertie A, Jaussent A, et al. Nevus anemicus in neurofibromatosis type 1: a potential new diagnostic criterion. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(5):768-775. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.06.039.
16. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988;45(5):575-8. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3128965>).
17. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med* 2021;23(8):1506-1513. DOI: 10.1038/s41436-021-01170-5.
18. Messiaen LM, Callens T, Mortier G, et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat* 2000;15(6):541-55. DOI: 10.1002/1098-1004(200006)15:6<541::AID-HUMU6>3.0.CO;2-N.
19. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105(3 Pt 1):608-14. DOI: 10.1542/peds.105.3.608.
20. Schaffer JV, Chang MW, Kovich OI, Kamino H, Orlow SJ. Pigmented plexiform neurofibroma: Distinction from a large congenital melanocytic nevus. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(5):862-8. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.11.022.
21. Morais P, Ferreira O, Bettencourt H, Azevedo F. Segmental neurofibromatosis: a rare variant of a common genodermatosis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2010;19(3):27-9. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20976418>).
22. Bottillo I, Torrente I, Lanari V, et al. Germline mosaicism in neurofibromatosis type 1 due to a paternally derived multi-exon deletion. *Am J Med Genet A* 2010;152A(6):1467-73. DOI: 10.1002/ajmg.a.33386.
23. Taylor LA, Lewis VL, Jr. Neurofibromatosis type 1: Review of cutaneous and subcutaneous tumor treatment on quality of life. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2019;7(1):e1982. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001982.
24. Ferrari A, Bisogno G, Macaluso A, et al. Soft-tissue sarcomas in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Cancer* 2007;109(7):1406-12. DOI: 10.1002/cncr.22533.
25. Denayer E, Legius E. Legius syndrome and its relationship with neurofibromatosis type 1. *Acta Derm Venereol* 2020;100(7):adv00093. DOI: 10.2340/00015555-3429.
26. Brems H, Legius E. Legius syndrome, an Update. *Molecular pathology of mutations in SPRED1*. *Keio J Med* 2013;62(4):107-12. DOI: 10.2302/kjm.2013-0002-re.
27. Messiaen L, Yao S, Brems H, et al. Clinical and mutational spectrum of neurofibromatosis type 1-like syndrome. *JAMA* 2009;302(19):2111-8. DOI: 10.1001/jama.2009.1663.

BÖLÜM 3

NÖROFİBROMATOZİS TİP 1'DE NÖROLOJİK BULGULAR

Prof. Dr. Banu ANLAR

Giriş

Nörofibromatozis Tip 1 (NF1) organizmada birden fazla sistemi etkileyebilen, bu nedenle belirti ve bulguları çeşitlilik gösteren bir hastalıktır. Sıklığı ortalama 1/3000 olarak bilinmekle birlikte bu oran toplum taramalarında 1/2000, buna karşılık hastane ve sağlık sistemi kayıtları araştırıldığında 1/4000 civarında bulunur. Aradaki bu farklılık, önemli bir sağlık sorunu yaşamamış, NF1 tanısı almamış bireylerin sıklığını yansıtmaktadır. Hem bu asemptomatik olguların varlığı, hem de klinik fenotipin çeşitliliği hemen her hekimin meslek yaşamı boyunca birkaç NF1 hastasıyla karşılaşacağını, bu nedenle NF1 kliniği, tanısal işlemleri ve izlemi konularında bilgi sahibi olması gerektiğini düşündürmektedir.

NF1'de patolojileri oluşturan hücreler ve tutulan sistemler nöral krest kökenlidir. Bu nedenle NF1, kraniyofasial, kardiyak, endokrin, deri pigmentasyon bulgularıyla giden bazı sendromlarla ve nöroblastom, Hirschprung gibi sık görülen hastalıklarla birlikte “nörokristopatiler” grubuna girer¹. Nöral krest embriyolojide ektoderm kökenli multipotent progenitor hücrelerden oluşan geçici bir yapıdır; bu hücreler mezodermal ve endodermal hücre ve dokulara dönüşerek sonunda Tablo 1'de görülen yapıları meydana getirirler. Bu nedenle nörokristopatiler birden fazla organı tutabilir ve neoplazmlara yatkınlıkla seyrederek.

Tablo 1. Nörokristopatilerin organ tutulumu örnekleri.

-
- Otonom sistem (sempatik ve parasempatik sinir sistemi nöronları)
 - Barsak sinir sistemi
 - Adrenal medulla kromaffin hücreleri
 - Karotid cisim
 - Schwann hücreleri
 - Prevertebral gangliyonlar (visseral afferent)
 - Dorsal kök (duyu) ganglionları
 - Deride melanositler
 - Yüz kemikleri
 - Damar düz kas hücreleri
-

Bu bölümde NF1'in sinir sistemindeki belirti ve bulguları özetlenmektedir. NF1'de nörolojik belirtiler oldukça yüksek oranda (%30-50) gözlenmekle birlikte, aynı belirtiler başka nedenlere bağlı olarak da sık görüldüklerinden NF1 tanı kriterleri arasında yer almazlar. NF1'in moleküler patogenezinde RAS yolağı ve RAS dışında hücre içi mekanizmalar, sinyal sistemleri de önemli rol oynamaktadır (Bkz. Bölüm 8). Bu nedenle sinir sistemini ilgilendiren belirtiler, RAS'a bağımlı/RAS'tan bağımsız olarak ayrılabilirler ki bu ayırım tedaviye yönelik çalışmalar için yararlı olmaktadır. *NF1* gen ürünü olan nörofibromin, nöral hücre ve dokularda nörotransmitter salınımı, cAMP yapımı, sodyum kanallarının ve sitoplazmik mikrotübüllerin işlevleri, beyin bölgeleri arasındaki yapısal (aksonal, dendritik) ve işlevsel (sinaptik iletim, sonucunda nöronal aktivasyon ya da inhibisyon) bağlantılar (konnektivite) gibi birçok yeri etkiler. Bunların sonucu olarak Tablo 2'de sıralanmış olan nörolojik belirti ve bulgular ortaya çıkar.

Tablo 2. NF1’de nörolojik belirti ve bulgular.

Belirtiler	Bulgular
● Öğrenme güçlüğü	● Fokal motor/duyu belirtileri (damar komplikasyonlarına bağlı)
● Dikkat eksikliği, hiperaktivite	● Beyin damarlarında değişiklikler
● Konuşma bozuklukları	● Periferik nöropati
● Duyu ve motor koordinasyon bozuklukları	● Makrosefali
● Görme ya da görsel algı bozuklukları	● Fokal motor kusur (hemiparezi)
● Zihinsel yetersizlik	● Beyin MR bulguları
● Uyku düzensizlikleri	
● Epilepsi	
● Ağrı	

Algı, Dikkat, Davranış

Beynin öğrenme, koordinasyon, dikkat gibi genel işlevleriyle ilgili sorunlar NF1’de sinaptik iletimin bozulması, RAS proteininin aşırı aktivasyonuna bağlı olarak GABAerjik inhibisyonun azalması ya da miyelin matürasyonunun gecikmesi ile açıklanmaktadır. NF1’li çocukların %50’ye yakınında rastlanır ve NF1 olmayan ama dikkat eksikliği bulunan çocuklarda olduğu gibi sorunun türüne ve derecesine göre özel eğitim programı, gerekirse ilaç tedavisi alırlar.

Görsel algı ve görme bozuklukları öğrenme güçlüğü ya da el becerilerinde zorlanma şeklinde belirti verebilir, dikkat eksikliğine katkıda bulunabilir ya da subklinik düzeyde kalabilirler. Görme ile ilgili sorunlarda öncelikle optik yolak gliomları ya da göz tutulumu olup olmadığı incelenmelidir (Bkz. Bölüm 4 ve 6). Bunların dışında görsel algı bozukluğu santral sinir sistemi (miyelin gelişimi) kaynaklı da olabilir.

Uyku Bozuklukları

Çocukluk çağında NF1’de uykuya dalma zorluğu, toplam uyku süresinin kısa oluşu, sık uyanma, uyku apnesi, ayrıca gece korkusu ve uykuda yürüme gibi parasomniler bildirilmişse de, NF1’de bu bozuklukların sıklığını yaşlılarından farklı bulmayan ya da NF1’li çocuklardan sadece dikkat

eksikliği olanlarında bulan araştırmalar da vardır. Dikkat eksikliği ve hiperaktivitesi olan çocuklar uyku bozukluklarını, uyku bozukluğu olan ve yeterli uyku alamayan çocuklar da dikkat toplama zorluklarını daha fazla yaşayabilirler. Bunlarda RAS aktivitesinin, cAMP oluşumunun, dopamin dengesinin düzenlenmesi suçlanmıştır.

Konuşma

İfade edici dil, özellikle telaffuz (artikülasyon) bozuklukları, seste hipernazal özellik NF1'in erken çocuklukta oldukça sık rastlanan bulgusudur.

Epilepsi

Sıklığı normal popülasyonda %0,5-1, buna karşılık NF1'de %5-10 arasındadır. Mekanizmaları inhibitör nöronların iletiminde bozukluklar, RAS yolağının aşırı aktivasyonuna ya da sinapsların ve sodyum kanallarının disfonksiyonuna bağlı kortikal hipereksitabilite olabilir. Genellikle beyinde NF1 ile ilişkili bir yapısal malformasyona ya da tümöre bağlı değildir. Ancak NF1'li bir hastada nöbet olduğunda beyin görüntüleme yapılarak bu tür lezyonların bulunup bulunmadığı araştırılmalıdır. NF1'de epilepsi genellikle rutin ilaç tedavisine yanıt veren, dirençli olmayan bir epilepsidir².

Ağrı

Çocuk hastaların %50'si, erişkinlerin %75 kadarı bu yakınmayı ifade ederler. Vücudun çeşitli yerlerinde olabilir ve birden fazla nedenden: nörofibromlar, osteoporoz, kemik displazileri, skolyoz, periferik nöropati gibi NF1'de beklenen birçok bulgudan kaynaklanabilir. Ayrıca belirli bir lezyon olmadan da ağrı hissedilebilir ki bu NF1'de ağrı algısının farklı oluşuyla ilişkilendirilmektedir: NF1 mutasyonlu deney hayvanlarında periferik sinirlerin üzerinde sodyum kanallarının ifadesinin artmış olması, ağrı duyusunun alınıp taşınmasıyla ilgili bir patogenezi düşündürmüştür.

Baş ağrısına NF1'li çocuk ve erişkinlerde özellikle sık rastlanır. Hem gerilim baş ağrısı, hem migren tipi ağrılar, ayrıca nonspesifik baş ağrıları ifade edilir. Bu hastalarda hipertansiyon mutlaka dışlanmalıdır: NF1'de hipertansiyon aynı yaştaki diğer bireylere göre daha sıktır. Renal arter darlığına, feokromositoma, nöroblastom gibi nöroendokrin tümörlerden salınan transmitterlere bağlı olabileceği gibi esansiyel hipertansiyon da NF1'de normal popülasyondan daha sık ve daha erken yaşta görülmektedir.

Ağrının yeni (son bir-birkaç ay içinde) ortaya çıkması ya da yakın zamanda artış göstermesi halinde gerek beyinde, gerekse başka bölgelerde malin bir transformasyonu dışlamak için tetkik yapılmalıdır.

Periferik Nöropati

Periferik sinir üzerinde bir-birkaç nörofibrom varsa bölgesel ağrıya, duyu ve motor bozukluğa yol açabilir. NF1'de yaygın periferik nöropati de sık gelişir: erişkin yaşa kadar ¼ NF1 hastasında ağrılı nöropati olmaktadır. Patogenezi tam bilinmeyen bu komplikasyonda Schwann hücresi-akson-perinöral hücreler arası ilişkinin ve bağ dokunun da katıldığı mikroçevrenin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Nöropatik ağrıda kullanılan ilaçlara cevap alınamıyorsa, duyu ve motor fonksiyon kaybına yol açıyorsa tıbbi tedavi, nörofibromlara yönelik cerrahi tedavi yarar sağlayabilir.

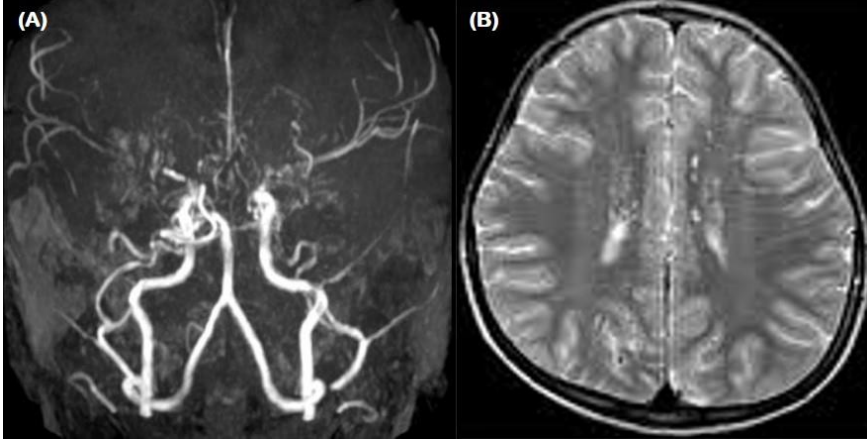
Serebral Damarlarda Değişiklikler

Sinir sistemi tutulumunda en fazla morbiditeye yol açanlar vasküler anomaliler, özellikle arteriopatiler: stenozlar, tıkanmalar, anevrizmalardır. Genetik vaskülopatilerin bir özelliği olarak aynı hastada, hatta hastanın aynı damarında hem daralma, hem genişlemeler birlikte olabilirler. Vasküler yapılar da kıvrımlılık (tortuoze), daralma (stenoz), tıkanma (oklüzyon), kollateral oluşumları (daralma ve tıkanmaların distalinde dolaşımı sağlamak üzere), anevrizmatik genişleme birlikte olabilir. Anterior (karotid) sisteme ait arterler nöral krestten geliştikleri için NF1'de bu bulgular da posterior dolaşımdan (vertebral arter) çok internal karotid arter ve dallarında görülürler.

Vaskülopati çoğunlukla internal karotid arterin kraniyuma girişi düzeyinde stenoz ve oklüzyonlar şeklindedir. Bir kısmı iskemik belirtiler verirler. Erişkin yaşlarda inme geçirme olasılığı NF1'li erişkinlerde aynı yaş grubundaki popülasyona göre 1,2 kat, hemorajik inme olasılığı ise yaklaşık 2 kat artmıştır. Çocukluk yaş grubunda inme erişkinlere göre çok daha nadir olmakla birlikte yine de 18 yaş altındaki NF1'lilerde yukarıdaki rakamlar 3 kat ve 8 kat olarak bildirilmektedir³.

NF1'de vaskülopati asemptomatik de olabilir: stenozlar çoğunlukla yavaş ilerlediklerinden zaman içinde gelişen kollateraller sayesinde beyinde perfüzyon bozukluğuna ait herhangi bir belirti vermeyebilir ve hastadaki serebral vaskülopati başka nedenle (örnek: baş ağrısı, makrosefali) yapılan MRG'de kollateraller görüldüğünde fark edilebilir. Bu ince ve çok sayıda kollaterallerin yarattığı (ve NF1 dışında başka nedenlere bağlı da olabilen)

görünümüne Japonca duman anlamında “moyamoya” sendromu adı verilmiştir (Resim 1).



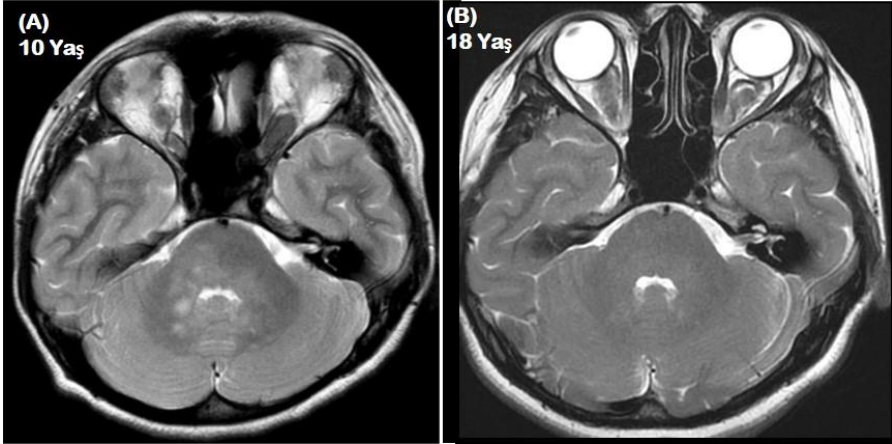
Resim 1. A) Bilateral internal karotid arterlerde tıkanma. Tıkanıklığın distalinde eksternal dolaşım ile bağlantılı kollateral damarlar MR anjiyografide moyamoya görünümü oluşturmaktadır; B) T2 ağırlıklı MR görüntülerde kollateral damarlara ait çok sayıda milimetrik sinyal değişiklikleri (Hacettepe Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Nöroradyoloji Birimi arşivinden).

Damar stenozu ya da moyamoya sendromu bulunan ama asemptomatik ya da stabil olan hastalara bu durumlarını koruyabilmeleri için antiagregan ya da cerrahi tedavi (revaskülarizasyon) önerenler olduğu gibi, cerrahi girişimin endikasyonunu ve yararını tartışmalı bulanlar da vardır: inme riski perioperatif dönemde %10'a kadar çıkmakta, ameliyattan sonra bu olasılık azalmakla birlikte hemoraji riski artmaktadır⁴.

NF1'de damar tıkanmalarının nedeni intima tabakasında kalınlaşma, düz kas tabakasında proliferasyon, fibromusküler hiperplazi, Schwann hücre hiperplazisi gibi damar duvarına ait değişikliklerdir. İnme riskine genetik özellikler ve NF1'de normalden daha sık görülen klinik özellikler, örneğin hipertansiyon, pulmoner stenoz, sol ventrikül hipertofisi de katkıda bulunabilir⁵. Bunların varlığı inmeye zemin hazırlayabileceğinden hastanın izleminde bu açılardan değerlendirme ve risk kontrolü gereklidir.

Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Bulguları

Çocukluk çağında NF1’de %50 civarında makrosefali (baş çevresi büyüklüğü) saptanır. Beyaz cevher hacmi artmıştır. Beyin MRG’de çocukluk çağında en sık rastlanan bulgu bazal ganglionlar, serebellum ve beyin sapı başta olmak üzere bazı bölgelerde T2 sinyal yoğunluğu artmış alanlar olup, NF1 için tipik olarak tanımlanır ve “focal areas of high signal intensity” (FASI) denir (Resim 2). Bu görüntünün klinik önemi azdır: çocukluk çağında görülür ve 10-12 yaşlarından sonra gerileyip sıklıkla kaybolurlar⁶. Miyelinin sıkı yapısının henüz oluşmamış olduğu, akson aralarında boşlukların bulunduğu bölgelerdir. Klinik olarak sessiz olmalarına karşın, herhangi bir nedenle beyin MRG yapılp görüldüklerinde hekimleri ve aileleri oldukça fazla etkiler ve gereksiz bir kaygıya neden olabilirler. Görme bozukluğu olmayan ve göz muayenesi, nörolojik muayenesi normal olan bir çocuga tanısall değerlendirilmenin ya da izlem protokolünün bir parçası olarak MRG yapılması önerilmemektedir. Hangi durumlarda yapılacağı konusunda Amerikan Pediatri Akademisi önerileri Tablo 3’te gösterilmektedir⁷.



Resim 2. NF1’e özgü fokal sinyal değişiklikleri. A) T2 ağırlıklı görüntülerde serebellumda ve serebellopontin bölgede görülmektedirler. B) Yaş ile birlikte bunların kaybolduğu izlenmektedir (Hacettepe Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Nöroradyoloji Birimi arşivinden).

Tablo 3. NF1’li çocuklarda görüntüleme endikasyonları⁷.

-
- Fokal duyu / motor belirti
 - Yeni başlayan nöbet
 - Sıklığı ya da şiddeti artan baş ağrısı
 - Kafa içi basınç artış belirtileri: baş ağrısı, görme bozukluğu, uykuya eğilim
 - İnme ya da geçici iskemik atak düşündürülen belirtiler
 - Görme keskinliği ya da görme alanında bozulma
 - Erken ergenlik belirtileri ya da hızlı boy uzaması
 - Pleksiform nörofibromda boyut artışı, ağrı ortaya çıkması
 - Bilinç düzeyinde ya da mental kapasitede azalma
 - Ekstremitelerde asimetri
-

KAYNAKÇA

1. Vega-Lopez GA, Cerrizuela S, Tribulo C, Aybar MJ. Neurocristopathies: New insights 150 years after the neural crest discovery. *Dev Biol* 2018;444 Suppl 1:S110-S143. DOI: 10.1016/j.ydbio.2018.05.013.
2. Serdaroglu E, Konuskan B, Karli Oguz K, Gurler G, Yalnizoglu D, Anlar B. Epilepsy in neurofibromatosis type 1: Diffuse cerebral dysfunction? *Epilepsy Behav*. 2019;98(Pt A):6-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.06.022.
3. Terry AR, Jordan JT, Schwamm L, Plotkin SR. Increased risk of cerebrovascular disease among patients with neurofibromatosis type 1: Population-based approach. *Stroke* 2016;47(1):60-5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011406.
4. Lehman LL, Ullrich NJ. Cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis type 1. *Cancers (Basel)* 2023;15(20). DOI: 10.3390/cancers15205111.
5. Munot P, Crow YJ, Ganesan V. Paediatric stroke: genetic insights into disease mechanisms and treatment targets. *Lancet Neurol* 2011;10(3):264-74. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70327-6.
6. Kang E, Kim YM, Choi Y, et al. Whole-body MRI evaluation in neurofibromatosis type 1 patients younger than 3 years old and the genetic contribution to disease progression. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):24. DOI: 10.1186/s13023-022-02174-3.
7. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. Health supervision for children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics* 2019;143(5). DOI: 10.1542/peds.2019-0660.

BÖLÜM 4

NÖROFİBROMATOZİS TİP 1'DE GÖZ BULGULARI

Doç. Dr. İrem KOÇ
Prof. Dr. Hayyam KIRATLI

Giriş

Nörofibromatozis Tip 1 (NF1), oftalmolojik muayenede saptanabilen çeşitli bulgulara neden olabilecek nörokütanöz bir sendromdur. Bu sendromda etkilenebilen yapılardan göz ve çevresiyle ilgili olanlar: göz kapakları, konjonktiva, sklera, kornea, göz içi basıncı, iris, retina, koroidea, optik sinir, orbita kemikleri ve yumuşak dokuları olarak sıralanabilir. Bu bölüm, NF1'e bağlı görülebilecek oftalmolojik bulguları ve bu bulgulara klinik yaklaşımları özetlemeyi hedeflemektedir.

Tablo 1. NF1'in tanı kriterleri arasında yer alan ve oftalmolojik muayenede saptanabilecek bulgular.

-
- İki veya daha fazla KNF veya PNF
 - Optik yolak gliomu
 - İki veya daha fazla Lisch nodülü veya iki ya da daha fazla parlak, yama şekilli posterior koroidal değişiklik
 - Sfenoid displazi gibi karakteristik kemik değişiklikleri
-

Göz Kapağı ve Oküler Adneksa Bulguları

NF1'e bağlı göz kapağı bulguları arasında, kapak dokularında kalınlaşma, kapak kenarlarında düzensizleşme ve şekil bozukluğu görülebilmektedir. Oküler adneksanın NF1'le ilişkili karakteristik bulgusu ise pleksiform nörofibromdur (PNF)¹. PNF, NF1'in tanı kriterlerinde yer alan bir bulgu

olmasına rağmen, NF1 hastalarının yaklaşık %10'unda, optik yolak gliomundan daha az sıklıkla görülmektedir².

- **Pleksiform Nörofibrom (PNF)**

Tipik olarak trigeminal sinir trasesi boyunca, üst kapak, kaş veya orbita tutulumu olan, özellikle çocukluk çağında büyüme gösteren ve oftalmolojik olduğu kadar sosyal ve kozmetik sorunlarla seyrebilen periferik sinir kılıfı tümörleridir. Bu tümörler neoplastik Schwann hücreleri, perinöral hücreler, fibroblastlar ve belirgin kollajen demetlerinden meydana gelmektedir³. Yaygınlığı ve sınırlarının düzensiz oluşu cerrahi eksizyonu sınırlayan faktörlerdir.

Klasik olarak, PNF'nin özellikle üst göz kapağının lateralini ilgilendirdiği durumlarda S şekilli ptosis izlenmektedir (Resim 1). Tümörün diğer bulguları arasında göz kapağı ödemi, proptosis, orbital distopi, şaşılık ve görme keskinliğinde azalma yer almaktadır⁴. Palpasyon özellikleri ve makroskopik görünümü nedeni ile bu patolojiye "*bag of worms*" terimi atfedilmiştir. PNF tanısı klinik olarak konulmakla beraber hastalığın yaygınlığının belirlenmesi için orbita ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) faydalanılmaktadır². PNF'nin hasta üzerinde psikososyal ve kozmetik etkileri olabileceği gibi, görme keskinliği üzerinde de ambliyopi, şaşılık veya glokom nedeni ile olumsuz etkileri olabilir.

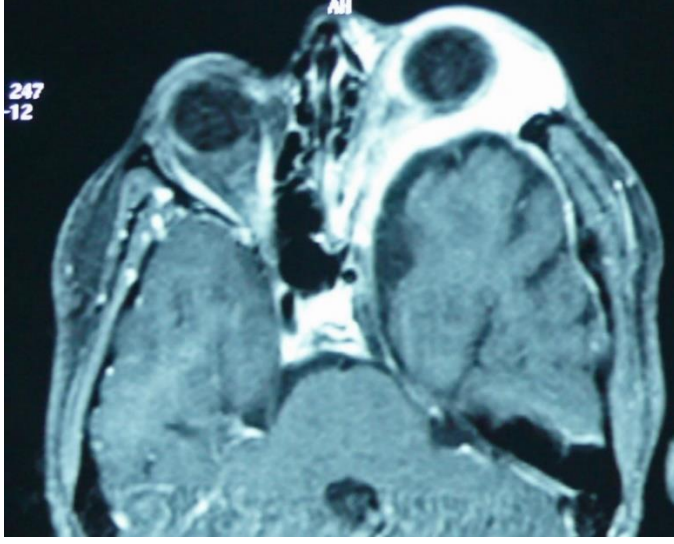


Resim 1. Sol üst kapağı tutan ve temporal fossaya yayılan PNF (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Anabilim Dalı arşivinden).

PNF’de ana tedavi metodu cerrahi olmakla birlikte, tümörün yaygınlığı, düzensiz sınırları, kapsüllü olmayan yapısı, yüksek vaskülarite göstermesi, rekürrense ve malin transformasyona yatkınlığı nedeni ile çoğu hastada kolaylıkla tercih edilmemektedir. Bu nedenle, yeni tanı almış PNF’lerin ileri bir deformiteye sebep olmaması halinde ilk başta seri MRG ile takibe alınması mümkündür. Tercih edilecek cerrahi metot gözün görme potansiyeline ve orbital kemiklerin NF1 tarafından etkilenmiş olma düzeyine göre değişkenlik göstermektedir. Görme potansiyeli iyi olan ve orbital kemiklerinde etkilenme olmayan hastalarda “debulking” cerrahisi ve ptosis cerrahisi tercih edilirken, sfenoid kanat displazisi/aplazisi eşlik ediyor ise posterolateral orbita duvarının rekonstrüksiyonu ile bu cerrahilerin kombine edilmesi, görme potansiyeli kötü olan gözde orbital dokuların ileri derecede etkilendiği hastalarda ise orbital ekzanterasyonun tercih edilmesi söz konusu olmaktadır¹. Cerrahi tedavi dışında etkinliği çalışılan potansiyel tıbbi tedaviler arasında: selumetinib, interferon alfa-2b, imatinib ve mTOR inhibitörleri yer almaktadır (Bkz. Bölüm 6).

- **Sfenoid Kanat Displazisi/Aplazisi**

NF1’de görülebilen ve göz muayenesinde saptanabilecek bir iskelet displazisidir. Hastalık için karakteristik bir bulgu olup NF1 hastalarının %1-6’sında görülmektedir⁵ (Resim 2). Bu bulgu NF1’de konjenital olarak görülebileceği gibi, nörofibroma ikincil olarak gelişebildiğine dair görüşler de mevcuttur¹. Sfenoid kanat displazisi/aplazisi, glob üzerindeki bası nedeniyle dolaylı olarak glokom gelişiminde de etkili olan bir faktördür.



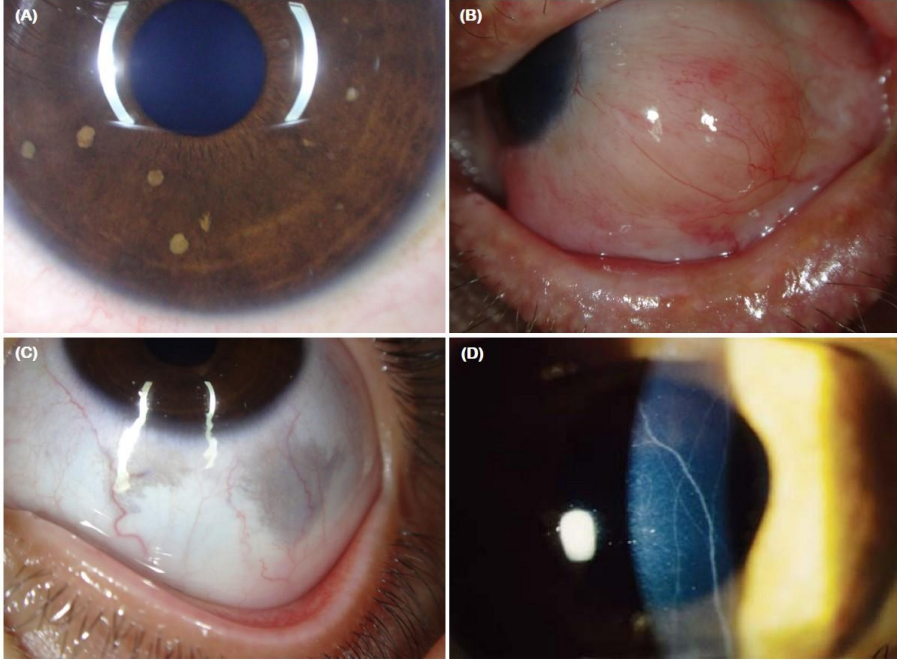
Resim 2. T1 ağırlıklı kontrastlı aksiyal MRG kesitinde sfenoid kanat agenezisi (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Anabilim Dalı arşivinden).

Ön Segment Bulguları

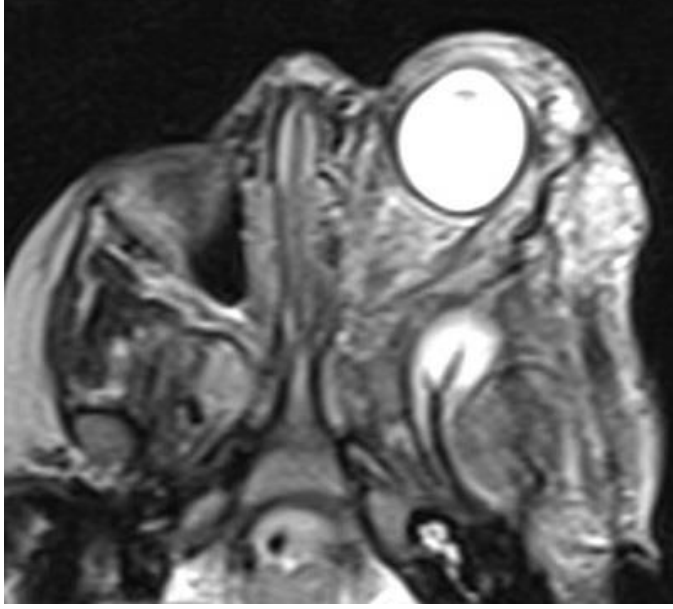
NF1'e bağlı en sık görülen ve en iyi tanımlanmış bulgu, iriste melanositik hamartomlara karşılık gelen Lisch nodülleridir. Klinik olarak, iris üzerinde, iristen farklı renkte izlenen, avasküler ve milimetrik nodüller olarak saptanmaktadır (Resim 3A). Sayı ve sıklık yaş ile beraber artış göstermektedir; görülme olasılığı hastanın yaşı ile arttığından, bu bulgunun izlenmemesi halinde NF1 tanısı dışlanamamaktadır; ancak mevcudiyetinde Lisch nodülleri NF1 için önemli bir tanısal belirteçdir⁶. Klinik önemi yalnızca tanısal özelliğinden ileri gelir; bir tedavi ya da girişim gerektirmemektedir. Lisch nodüllerinin ayırıcı tanısında, iris lezyonları arasında yer alan iris mamillasyonları yer alır.

Lisch nodüllerine kıyasla daha nadir görülen ön segment bulguları arasında NF1 hastalarının yaklaşık %2'sinde görülen konjonktival nörofibromlar (Resim 3B), oküler melanositoz (Resim 3C), muayenede kalınlaşmış ve belirgin izlenen korneal sinirler sayılabilir (Resim 3D). Konjonktival nörofibromlar genellikle bulber yüzde görülen beyaz-pembe renkli elevasyonlar olarak izlenmektedir.

Göz içi basıncının artmasına ve buna bağlı olarak optik sinirde kalıcı hasar oluşması anlamına gelen glokom NF1 hastalarında nadir bir bulgudur ve yaklaşık 300 olguda bir görülmektedir⁷. Bu oran, orbitada veya yüzde PNF gibi bir NF1 bulgusu mevcudiyetinde %23'e yükselmektedir⁷. Göz içi basıncının NF1'de artmasına neden olan sebepler arasında: iridokorneal açı anomalileri, açıda pigmenter değişiklikler, anterior sineşilere bağlı olarak açı daralması, aköz akımın nörofibromatöz infiltrasyon nedeniyle engellenmesi, glob üzerinde doğrudan oluşan kitle nedeniyle bası ve orbital kemiklerdeki anormallikler sayılabilir. François sendromu özel olarak buftalmus, aynı taraflı PNF ve aynı taraflı hemifasyal hipertrofinin beraber görülmesi olarak tanımlanmıştır (Resim 4). NF1'de görülebilen glob genişlemesinin, göz içi basıncı artışına ikincil olarak veya nörofibromların geliştiği ortamdaki büyüme faktörleri nedeniyle olduğu konusunda çeşitli görüşler mevcuttur.



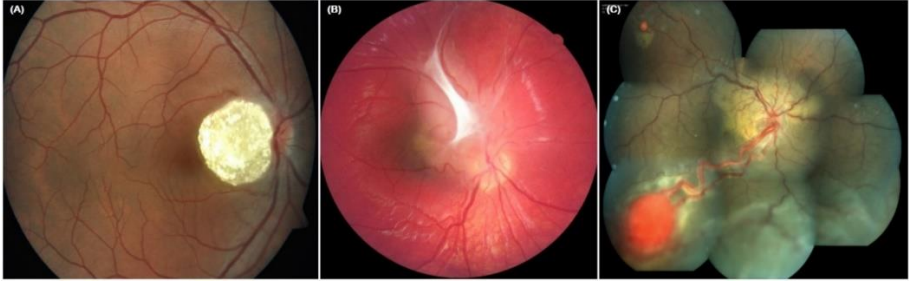
Resim 3. A) İrisde Lisch nodülleri, B) Göz yüzeyinde nörofibrom, C) Sklera yüzeyinde belirgin pigmentasyon artış gösteren oküler melanositoz, D) Belirginleşmiş kornea sinirleri (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Anabilim Dalı arşivinden).



Resim 4. T2 ağırlıklı aksiyal MRG kesitinde görülen François sendromu: PNF, buftalmik göz ve hemifasiyal hipertrofi ile karakterizedir (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Anabilim Dalı arşivinden).

Retina ve Koroid Bulguları

NF1’de retina bulguları nadir görülmekle beraber, NF1 ile birlikteliği bildirilmiş durumlar arasında: retinal astrositik hamartoma (Resim 5A), retina ve retina pigment epitelini kombine hamartomu (Resim 5B), retinal hemanjiyoblastom (Resim 5C) ve spesifik olmayan diğer retinal vasküler anomaliler yer almaktadır. Retinal astrositik hamartomlar daha sık olarak tuberöz sklerozis ile birlikte görülmekle beraber, NF1 ile de birlikteliği görülebilen, yüzeysel retinada genellikle optik disk ve çevresinde izlenen, yüzeysel morfolojik olarak duta benzetilen, beyaz renkli lezyonlardır.



Resim 5. A) Retinada jukstapapiller astrositik hamartom, B) Retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomu, C) Retinada altta büyük, üstte küçük 2 adet hemanjyoblastom (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Anabilim Dalı arşivinden).

Oftalmolojide arka segment görüntülemesinin gelişmesi ile beraber, NF1’de daha önce varlığı gösterilememiş çeşitli koroidal bulgular gündeme gelmiştir. Bunlar arasında ilk başta kızılötesine yakın görüntüleme ile tespit edilebilen koroidal nodüller ve yama şekilli parlak alanlar yer almaktadır.

Optik Yolak Gliomu (OPG)

Optik yolak gliomları, NF1’in en sık görülen orbital ve intrakraniyal tutulumu olmakla birlikte hastaların %5-25’inde görülmesi beklenmektedir¹ (Resim 6). Bilateral görülme sıklığı yaklaşık %35’tir⁸. Histolojileri pilositik astrositom ile uyumludur. Optik sinirin anterior bölümünde başlayarak optik traktusa ve hipotalamusa uzanan trasede görülebilir. OPG’ler benin tümörler olsa da sıklıkla görme fonksiyonunda değişiklikler ve endokrin bozukluklar gibi morbiditelere neden olabilmektedir. OPG’de tedavi ihtiyacını belirlemede temel parametre gliomun saptanma anında semptomatik olmasıdır.



Resim 6. T2 ağırlıklı aksiyal MRG kesitinde iki taraflı intraorbital optik yolak gliomu (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Anabilim Dalı arşivinden).

Optik yolağa ait gliomların genellikle erken çocukluk döneminde saptanması beklenirken, daha geç yaşlarda *de novo* oluşan gliomların veya daha önce tanı almamış gliomların da saptanması mümkündür. Genel olarak daha geç yaşlarda ortaya çıkan gliomların progresyon gösterme ihtimali daha yüksek kabul edilmektedir¹. Göz açısından asemptomatik NF1 hastalarının takibinde 1-7 yaş arasındaki hastalara yıllık, 8-18 yaş arası hastalara ise 2 yılda bir göz muayenesi önerilmektedir⁹. Bu muayeneler sırasında test edilmesi gereken en önemli parametre görme keskinliğidir. Görme keskinliğinin seri ölçümlerindeki kötüleşmeler gliom progresyonu açısından uyarıcı olmalıdır. Görme keskinliği muayenesi yaş grubuna ve kooperasyon özelliklerine göre nicel veya nitel özellikler gösterebilir. Örneğin; sözlü iletişim kurulamayan hastalarda monoküler olarak gözün fiksasyon ve takip kabiliyeti değerlendirilirken, 6 ay veya daha büyük bebeklerde Teller keskinliğinden, 3-6 yaş arasında Lea veya HOTV eşellerinden, daha ileri yaşlarda ise Snellen eşelinden faydalanılabilir. Görme keskinliği muayenesinde, görme azalmasına neden olacak başka bir sebep saptanmadığı takdirde, OPG'nin dışlanması için kraniyal ve orbital görüntüleme gerekmektedir. Normal koşullarda yaşa göre beklenen normal görme keskinlikleri 3 yaş için 20/40, 4 yaş için 20/30 veya daha yüksek, 5 yaş için 20/25 veya daha yüksek, 6 yaş için

ise 20/20 veya daha yüksektir. Kooperasyonun elverişli olduğu olgularda seri oftalmolojik muayenede ölçülmesi önerilen diğer parametreler: renkli görme, bilgisayarlı görme alanı testi ve peripapiller sinir lifinin optik koherens tomografi yardımı ile ölçümüdür. Asemptomatik olgularda tarama amaçlı görsel uyarılmış potansiyellerin ölçümü tartışmalıdır. Asemptomatik olgularda MRG ile rutin olarak OPG taranması Amerikan Pediatri Akademisi tarafından önerilmemektedir⁹.

OPG tanısı konduğunda, hangilerinin benin seyredeceği ve hangi tümörlerin agresif davranış göstereceğini belirleyen prognostik özellikler tanımlanmış değildir. Buna rağmen, genç yaş ve optik kiyazma tutulumu genel olarak kötü prognoz göstergesi kabul edildiğinden, tedavi kararı verilmesinde belirleyici olan klinik faktörler olarak kabul edilebilir. Hastalığın klinik çeşitliliğinden ötürü tedavi şekli ve zamanlaması için de kesin belirteçler bulunmamaktadır. Örneğin; OPG'lerin yaklaşık yarısı asemptomatik ve benin karakterde olduğundan radyolojik görüntüleme ile takip yeterli olurken, klinik veya radyolojik kötüleşmenin izlendiği agresif olgularda tedavi gerekliliği doğmaktadır. Optik yolak gliomlarında tercih edilen tedavi kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi başlıkları altında sınıflandırılabilir. Düşük dereceli veya rekürren optik yolak gliomlarında etkili ve standart kemoterapi vinkristin ve karboplatin kombinasyonu olarak kabul edilmektedir¹⁰. Radyoterapi, NF1 hastalarının radyoterapinin çeşitli yan etkilerine daha yatkın olması ve ikincil tümörlere meyil yaratması nedeni ile primer tedavi metodu olarak yerini kemoterapiye bırakmıştır. OPG'lerin tanısında cerrahi biyopsi mutlaka gerekli değildir; yerleşimleri ve optik yolaklarla sıkı ilişkileri nedeni ile yüksek oranda morbidite ile sonuçlanacağından çoğu olguda tercih edilmemektedir. Ancak nadiren tanısız amaçlarla veya kabul edilemeyecek kozmetik sonuçlara yol açmış masif gliomlarda uygulanmaktadır. Etkinliği çalışma aşamasında olan diğer tıbbi tedaviler arasında: intravenöz bevacizumab, MAPK, BRAF veya mTOR inhibitörü biyolojik ajanlar gösterilebilir (Bkz. Bölüm 6).

KAYNAKÇA

1. Kinori M, Hodgson N, Zeid JL. Ophthalmic manifestations in neurofibromatosis type 1. *Surv Ophthalmol* 2018;63(4):518-533. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.10.007.
2. Avery RA, Katowitz JA, Fisher MJ, et al. Orbital/periorbital plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: multidisciplinary recommendations for care. *Ophthalmology* 2017;124(1):123-132. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.09.020.
3. Magro G, Broggi G, Angelico G, et al. Practical approach to histological diagnosis of peripheral nerve sheath tumors: an update. *Diagnostics (Basel)* 2022;12(6). DOI: 10.3390/diagnostics12061463.
4. Chaudhry IA, Morales J, Shamsi FA, et al. Orbitofacial neurofibromatosis: clinical characteristics and treatment outcome. *Eye (Lond)* 2012;26(4):583-92. DOI: 10.1038/eye.2011.336.
5. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014;13(8):834-43. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8.
6. Lubs ML, Bauer MS, Formas ME, Djokic B. Lisch nodules in neurofibromatosis type 1. *N Engl J Med* 1991;324(18):1264-6. DOI: 10.1056/NEJM199105023241807.
7. Morales J, Chaudhry IA, Bosley TM. Glaucoma and globe enlargement associated with neurofibromatosis type 1. *Ophthalmology* 2009;116(9):1725-30. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.06.019.
8. Prada CE, Hufnagel RB, Hummel TR, et al. The use of magnetic resonance imaging screening for optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 2015;167(4):851-856 e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.07.001.
9. Hersh JH, American Academy of Pediatrics Committee on G. Health supervision for children with neurofibromatosis. *Pediatrics* 2008;121(3):633-42. DOI: 10.1542/peds.2007-3364.
10. Liu GT. Optic gliomas of the anterior visual pathway. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17(5):427-31. DOI: 10.1097/01.icu.0000243016.90004.12.

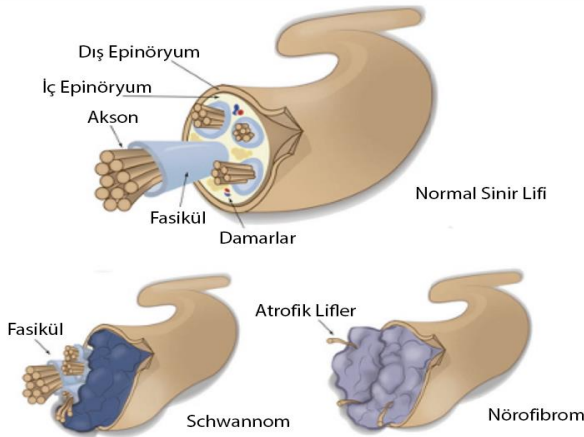
BÖLÜM 5

NÖROFİBROMATOZİS VE CERRAHİ TEDAVİSİ

Dr. Süleyman YILDIZDAL
Prof. Dr. İbrahim VARGEL

Genel Bilgiler

Nörofibromatozis (NF) periferik ve santral sinirlerin sinir kılıflarından köken alan nörofibromların sıklıkla görüldüğü genetik geçişli bir hastalık grubudur (Şekil 1). Klinik olarak cilt bulguları, santral sinir sistemi bulguları, bağ doku problemleri, kemik anomalileri ve diğer konjenital sorunların sık görüldüğü bir fakomatozdu (Tablo 1). Birden fazla tipi mevcuttur, ancak sıklıkla görülen ve tedavi edilebilen formları NF1 ve NF2 formlarıdır (Tablo 2). NF1 özellikle nörofibromlar ve hiperpigmente alanlarla seyrederken NF2 daha çok santral sinir sistemi tutulumu, özellikle de bilateral schwannomlarla seyreder. NF1 fenotipi, silik klinik bulgulardan ağır formlara kadar uzanan geniş bir yelpazeyi kapsar. Hastalığın oluşumunda ve klinik özelliklerinin gelişmesinde genetik sebeplerle beraber çevresel etkileşimler de rol oynamaktadır¹. NF1’de ailede aynı mutasyona sahip bireyler arasında bile fenotip farklı olabilirken NF2’li bireylerde genelde benzer klinik özellikler ortaya çıkar².



Şekil 1. Nörofibrom periferik sinirlerin lif dizilimini ve yapısını bozar.

Tablo 1. Periferik sinir kılıfı tümörleri ile ilişkili genetik sendromlar.

Sendrom	İnsidans	Genetik Anomali	Periferik Sinir Tutulumu	Diğer Tümörler
NF1	1/3.000	17q12 Nörofibromin	Nörofibrom, Malin periferik sinir kılıflı tümörü	Glioma Nöroendokrin tümörler
NF2	1/30.000	22q12	Schwannom	Menenjiom
Li-Fraumeni	Nadir	17p13 TP53	Nöroblastom Rabdomiyosarkom	Akciğer, kolon, meme Sarkomlar
Gorlin	1/60.000	9q22	Rabdomiyosarkom	Medulloblastom
Cowden	Nadir	10q23 PTEN	Hamartom Sinir tutulumu	Gangliositom Kolonda polipler
Carney	Nadir	Protein Kinaz A	Melanositik Schwannom	Kardiyak miksoma, Endokrin tümörler

Genel insidansına bakıldığında 1/3000-1/5000 olarak söylenebilen NF'lerin en sık formu olan NF1 2600-3000 canlı doğumda bir, NF2 30.000 doğumda bir, schwannomatozlar ise 60.000 doğumda bir görülür. Kraniofasial bölge tümör nedenleri içerisinde NF sık görülen bir hastalıktır. Klinik bulgular cilt sorunları ve kitleler ile doğumdan itibaren başlar, bunların sayıları ve boyutları erken çocuklukta artar ve ortalama 7 yaşında fark edilecek boyutlara ulaşır. Hastaların yaklaşık yarısında doğumda sadece sütlü kahverengi lekeleri (café au lait macules, CALM) vardır. İntrakraniyal sorunlar, kemik ve diğer sistemik sorunlar erken çocukluk çağında fark edilir. Klinik özelliklerine bakıldığında CALM, gözde oluşan Lisch nodülleri, optik yolak gliomları, glomus tümörleri, nörofibromlar, schwannomlar ve diğer kraniofasial bölge anomalileri sıklıkla görülebilir¹.

Tablo 2. Belli başlı nörofibromatozis tipleri.

Tip	Kalıtım	Klinik Bulgular
NF1	Otozomal dominant	CALM, nörofibromlar, Lisch nodülleri, aksiller-inguinal çillenme, kemik ve sinir sistemi tutulumu
NF2	Otozomal dominant	Daha az sayıda CALM, 8. kranial sinirlerde schwannom

Nörofibromatozis Tarihçesi

NF kliniğine benzer ilk medikal raporlar 11. yüzyıla kadar uzanmaktadır³. İlk NF1 hastasına ait medikal kayıtlar ve klinik özellikler ise Mark Akenside tarafından yazılmıştır⁴. Cilt ve periferik sinir tutulumu olan bir NF hastasının otopsişi sonrasında hastalığın histopatolojik olarak ayrıntılı bir şekilde tanımlanması 1882 yılında von Recklinghausen tarafından yapılmıştır. Bu sebeple NF1 hastalığına “von Recklinghausen hastalığı” da denmektedir⁵.

NF2 yine benzer yıllarda tanımlanmıştır. Ancak bunların iki ayrı hastalık oldukları ilk defa Vincent Riccardi tarafından 1981 yılında belirtilmiştir⁶. İlerleyen yıllarda schwannomatozisin de ayrı bir klinik ve genetik NF tipi olduğu tanımlanmıştır. Ardından diğer atipik NF tipleri de tanımlanmıştır⁷.

Klinik Özellikler ve Cerrahi Prensipler

NF1 özellikle cilt ve sinir sistemini tutan, bununla birlikte çok farklı organ tutulumları olan bir klinik durumdur. Nörofibromlar, CALM, aksiller ve inguinal çillenme, gözde Lisch nodülleri, kemik anomalileri (skolyoz, sfenoid kanat displazisi, psödoartrozlar), bilişsel etkilenmeler, gözde optik yolak gliomları, beyinde astrositomlar, vaskülopatiler, gastrointestinal sorunlar ve malinansilerle beraber seyredebilir⁸. En temel problemler kitleye bağlı şekil bozuklukları, iskelet sistemine ait tutulumlar ve sinir sistemi etkilenmesinden ötürü gelişen fonksiyon kayıplarıdır. Cerrahinin hedefi bu sorunların düzeltilmesi olsa da her zaman iyileşme tam iyileşme sağlanamaz ve rekürrensler görülebilir⁹ (Resim 2).

Cerrahi Öncesi



Cerrahi Sonrası



Resim 2. NF1 olan bu hastada cerrahi öncesi deformite oldukça ağırdır. Cerrahi sırasında yüze kalıcı mesh yardımı ile onarım yapılmıştır. Cerrahi sonrası dönemde sonuç kabul edilebilir olsa da lezyon yer çekimi doğrultusunda sarkarak rekürrens izlenimi vermektedir (Prof. Dr. İbrahim Vargel'in arşivinden).

Klinik şüphenin ardından radyolojik veya patolojik olarak NF1 tanısı konulduğunda hasta asemptomatikse sadece yıllık olarak görüntüleme ve klinik muayene ile takip edilir. Semptomatik hastalarda kitlenin etkisi, ağrı, fonksiyon kayıpları ve organ tutulumları değerlendirilir¹⁰.

Tüm NF1 hastalarında plastik cerrahi, onkoloji ve genetik bölümlerince takip önerilir. Bununla beraber baş-boyun bölgesindeki kitleler göz ve kulak burun boğaz uzmanları ile takip edilir. Toraks bölgesindeki kitlelerde kardiyoloji ve kardiyotorasik cerrahi, abdominal bölgedeki kitlelerde üroloji, genel cerrahi, gastroenteroloji, spinal kord tutulumu için nöroloji, ortopedi ve beyin cerrahisi takibi önerilir. Semptomatik olan tüm hastalarda tümörler rezeksiyona uygunsa temel tedavi total rezeksiyon iken, kitle buna olanak vermezse medikal tedaviler ve parsiyel cerrahi rezeksiyonlar da önerilir. İmatinib, tipifarnib, sirolimus gibi ajanlar medikal tedavide kullanılabilir¹¹ (Bkz. Bölüm 7).

Asemptomatik lezyonlarda da kitle agresif büyüyorsa veya çapı 6 cm'den fazla ise rezeksiyon önerilir. Rezeksiyon sırasında ciddi kanama olabileceği için aşamalı cerrahi önerilir ve cerrahi sırasında mutlaka kan hazırlığı gerekir. Cerrahi işlemde anatomi bozulacağı için girişim boyunca nörostimulatör kullanılarak sinir takibi ve korunması oldukça önemlidir. Cerrahi sırasında eğer kitle malin değilse fonksiyonel etkilenmeye yol açacak manevralardan sakınmak gerekir. Cerrahi sonrasında yara iyileşme problemleri siktir, rekürrens ihtimali yüksektir¹¹.

- **Café au lait Lekeleri (CALM)**

Bu lezyonlar deride bulunan hiperpigmente ve kahverengi alanlardır. Çapları 20 mm ve üzerinde görülür. Keratinositler ve bunların içerisinde melanozomlar bulunur. Altı veya daha fazla sayıda, 15 mm'den fazla boyutta olması tanısal açıdan anlamlıdır. NF1 olgularının hemen hepsinde ve NF2 olgularının da %90'ında bulunur¹².

Genellikle tedavi gerektirmezler, ancak önemli kozmetik sorunlar oluştuğunda lazer tedavisi veya cerrahi eksizyon yapılabilir. Eksizyon sonrasında primer kapama önerilir, çok büyük lezyonlarda deri grefti bir seçenek olarak görülse de estetik sorunlara yol açacağından tercih edilmez.

- **Lisch Nodülleri**

Lisch nodülleri, iriste bulunan hamartomötöz melanositik lezyonlardır. 8-10 yaşlarından sonra görülmeye başlar ve neredeyse tüm NF1 hastalarında görülür. Tedavi edilmeleri gerekmez¹².

- **Optik Yolak Gliomları (OPG)**

NF1 hastalarındaki santral sinir sistemi tümörleri içerisinde en sık görülenidir. Benin karakterli pilositik astrositomlar olarak tanımlanırlar. Hastaların %20'sinde görülebilir ve genellikle semptom vermezler. Verdikleri belirtiler kitle etkisine bağlı olarak pitozis, ekzoftalmus, diplopi, görme alanı sorunları, pupilla reflekslerinde bozulma ve nadiren (hipotalamusa bası yapma yoluyla) endokrin bozukluklardır¹².

Semptom veren kitlelerin cerrahi olarak eksizyonu yapılabilir. Özellikle kiazma bölgesinde bulunan OPG'ler görme alanı sorunları yaratabileceğinden cerrahi olarak çıkarılabilir. Bunun dışında pilositik astrositom tedavisinde kullanılan vinkristin, sisplatin, karboplatin gibi kemoterapik ajanlar kullanılabilir. Beş yıllık sağkalım %70'in üzerindedir¹³.

- **Nörofibromlar**

Dorsal kök gangliyonlarından ve periferik sinir kılıflarından kaynaklanan tümörlerdir. Schwann hücreleri, perinöral hücreler, fibroblastlar ve diğer bağ doku hücrelerinden oluşan kompozit kitlelerdir¹⁴. Birden fazla tip vardır: en sık olarak deri yerleşimli kütanöz nörofibromlar (KNF) görülür (Tablo 3)¹⁵. Bunlar dermise uzanan sinir uçlarından köken alırlar ve genelde yavaş büyüyen, küçük, yumuşak, saplı lezyonlardır. İki veya daha fazla sayıda görülmesi tanısal açıdan anlamlıdır. Nadiren ağrı veya hassasiyet yaparlar. Bu sebeple fiziksel etkilerinden çok psikososyal sebeplerden ötürü eksizyon önerilir¹⁶. Cerrahisinde basit eksizyon yapılır. İntranöral nörofibromlar özellikle üst ekstremitede görülür¹⁷. Diffüz KNF'ler daha çok baş-boyun bölgesinde, bir plaka gibi görülür. Bu lezyonlar özellikle adolesan çağda büyümeye ve çoğalmaya başladıklarından dolayı hormonal sinyallerin etkileri üzerinde durulmaktadır¹⁸. Bu lezyonların eksizyonu yapılırken tutulan sinire göre fonksiyonel sorunlar ortaya çıkabilir: bu nedenle eksizyon sırasında aksonal bütünlüğe dikkat edilmelidir.

Tablo 3. Nörofibrom tipleri.

Tip	Lokalizasyon	NF1 İnsidansı	Malin Riski	Klinik Önemi
Kütanöz nörofibrom (KNF)	Deri	% 10 NF1 %90 sporadik	Yoktur	En sık formu
Diffüz Kütanöz nörofibrom	Deri	% 10 NF1 %90 sporadik	Çok az	Nadir, plak benzeri yapılar
İntranöral	Kraniyal, spinal, otonomik sinir kökleri	NF1 veya sporadik olma riskleri aynı	Orta riskli	En sık görülen 2. tip
Pleksiform nörofibrom (PNF)	Kraniyal, spinal, otonomik sinir kökleri	Büyük ihtimalle NF1	En yüksek riskli	NF1 tanısı koydurur
Yumuşak doku kitlesi	Ekstremitede/gövdede sinir lifleri üzerinde gelişmiş dev kitleler	Büyük ihtimalle NF1	Orta riskli	Elefantiyasiz nöromatoza olabilir

Yumuşak dokuda görülen masif nörofibromlar özellikle baş-boyun bölgesinde aşırı deformasyona yol açabilir. Bu duruma “elefantiyazis nöromatoza” denir¹⁹ (Resim 3). Bununla en sık karışan lezyonlar pleksiform nörofibromlardır (PNF). Bu lezyonlar sinir boyunca gelişen bir nörofibromla beraber üzerinde bulunan yumuşak dokuda da masif bir hipertrofi yapar. Aşırı derecede vaskülerdirler. Cilt üzerinde hiperpigmentasyon ve aşırı kıllanma görülebilir (Resim 4). PNF’ler tüm NF1 hastalarının %16-40’ında görülür. En sık yerleşimi gövdede, ardından üst ekstremiteler ve baş-boyun bölgelerinde olur. Doğumdan itibaren ortaya çıkarlar ve 2 yaşında belirgin olarak görülürler. Gövdede yer alan PNF’ler adolesan yaşlarda görünür hale gelebilirler⁸. PNF’ler çevre dokuya destrüksiyon yaparak zarar verebilir ve çoklu sinir tutulumu gösterebilir. Bu hastalarda estetik kaygı daha fazladır. Ağrılı lezyonlardır. Yaşam boyu malin transformasyon riski %8-13 arasında değişir. Tedavisinde eksizyon yapılır, ancak tutulan sinirlerde fonksiyon kaybı olabileceği unutulmamalıdır.



Resim 3. Bazı nörofibromlar baş-boyun bölgesinde aşırı deformasyona yol açabilir. Bu duruma elefantiyazis nöromatoza denir (Prof. Dr. İbrahim Vargel’in arşivinden).



Resim 4. Nörofibromların üzerindeki ciltte hiperpigmentasyon ve kıllanma görülebilir (Prof. Dr. İbrahim Vargel'in arşivinden).

Büyük nörofibromların rezeksiyonu öncesinde mutlaka görüntüleme ve ideal olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır. Aşırı kanlanması olan lezyonlar oldukları için anjiyografi de yapılabilir ve sonrasında embolizasyon önerilebilir: embolize edilmiş nörofibromların rezeksiyonu sırasında kanama daha az olmaktadır²⁰. Cerrahi olarak riskli bölgelerde anti-anjiyogenik ajanlar, fibroblast inhibitörleri, mTOR inhibitörleri kullanılabilir. Çocukluk çağında (10 yaş altı) rezeksiyon yapılan tümörlerde rekürrens riski %60'larda iken daha ileri yaşta yapılan rezeksiyonlarda bu oran %30'lara kadar azalmaktadır. Benin lezyonların çıkarılmasında intrakapsüler veya interfaziküler rezeksiyon önerilir²¹.

- **Glomus Tümörleri**

Glomus tümörleri özellikle NF1 hastalarında birden fazla yerde görülen bir tırnak yatağı tümörüdür. Bu hastalarda soğuğa karşı aşırı hassasiyet ve tırnak yatağında travma ile aşırı ağrı ve hassasiyet görülür. Cerrahi olarak tedavi lokal eksizyon ile yapılır²².

- **Kraniyofasiyal Anomaliler**

En sık tutulum olan bölge orbita ve etrafıdır. Burada özellikle sfenoid kanadın hipoplazisi en sık görülen anomalidir (Resim 5). Bunun sonucunda orta kraniyal bölgeden orbita posterioruna doğru temporal lob herniasyonu olacaktır ve orbita arkasında biriken bu yükten ötürü pulsatil proptozis görülebilir. Yine orbita posteriorunda kemik yapı hipoplazik olmasa da

dekalsifiye olabilir. Bununla beraber orbita lateral veya inferior duvarında da incelmeler görülebilir. Bu durumda da kraniyal bölgeden doku herniasyonu olabilir²³. Sfenoid kanat hipoplazisi ile orbital bölge temporal fossaya doğru yer değiştirirse enoftalmus görülür, pulsatil bir içerik gözlenmez. Bu tür kemik kayıpları durumunda otolog greftler yerine erimeyen sentetik materyaller ya da metal implantlar kullanmak güncel bir yaklaşım haline gelmiştir.



Resim 5. Orbita etrafında kemik anomalileri bu bölgede şekil bozukluğuna yol açar (Prof. Dr. İbrahim Vargel'in arşivinden).

Orbita üst kısmında bulunan kemiklerde oluşacak bir tümöral büyüme sonrasında orbitanın aşağı doğru yerleşimi bu hastalarda sık görülen bir durumdur. Oluşacak distopiye bağlı olarak çift görme gelişebilir, göz proptotik görünümde olabilir. Bu bölgelerde kemikte incelmeler de görülebilen durumlardandır. Orbita alt duvarında incelmeler ve aşağı yerleşim ile beraber veya ayrı olarak orbita üst duvarında da yukarı yerleşim görülebilir. Bunun sonucunda orbita içeriğinde artış görülür ve proptotik görünüm alabilir. Bunun aksine orbital dokuların hipertrofisi sonucunda da benzer kemik anomalileri oluşabilir. Bu tür orbital dokunun arttığı durumlarda orbita altında bulunan zigomatik kemikte displazi görülebilir.

Orbita dışında en sık görülen kraniyofasiyal tutulum bölgesi temporal bölgedir. Burada görülen PNF'ler göz kapağında genişleme, proptozis, epifora ve diplopi yapabilir. Temporal bölgede oluşan bu kitleler tüm yüzde asimetriye ve deformasyona yol açar.

Kraniyofasiyal anomalilerde tedavi başarısında multidisipliner ekip çalışması (plastik cerrahi, beyin cerrahisi, oftalmolog) önemlidir. Bu bölge anomalilerinde Jackson sınıflaması kullanılır. Bu sınıflama üçe ayrılır²⁴:

Evre 1: Bu hastalarda kemikte minimal deformasyon görülür, ancak yumuşak doku tutulumu belirgindir. Görme keskinliğinde ve görme alanında herhangi bir bozulma görülmez. Bu hastalarda anterolateral orbita duvarında minimal osteotomiler kullanılarak yumuşak dokuda rezeksiyon yapılabilir. Bu rezeksiyon sonrasında kalan dokuyu özellikle tabana yayılmış kalıcı meshlere tespit ederek onarmak rekürrens açısından daha kalıcı sonuçlar sağlar²⁵.

Evre 2: Kemik tutulumu belirginleşmiştir, ancak görme alanı ve görme normaldir. Bu hastalarda bikoronal insizyon yardımıyla intrakraniyal cerrahi önerilir²⁶. Orbita lateral duvarına ve inferioruna osteotomiler yapılarak kemik yapı rezeke edilir. Tümöral dokunun rezeksiyonu sonrasında orbitaya herniye olmuş doku tekrar temporal bölgeye yerleştirilir ve orbita üst duvarı ile posterioru sağlam bölgelerden alınan kısmi kalınlıkta kemik greftleri veya allojenik materyaller ile rekonstrükte edilir. Orbita tabanında aşağı doğru bir yerleşim bulunursa yine burası kemik greftleri veya allojenik materyaller ile onararak distopi düzeltilmeye çalışılır. Ardından yumuşak dokuda bulunan tümöral doku eksize edilir ve yine tabana konulan bir mesh yardımıyla yumuşak doku tespit edilip onarım yapılır. Yumuşak dokudaki onarımlar bazı hastalarda aynı bir cerrahi aşamada yapılabilir.

Evre 3: Kemik ve yumuşak doku tutulum belirgin olan görme kaybı yaşayan hastalardır. Bu hastalarda intrakraniyal yöntemler kullanılarak kemik ve yumuşak dokudaki tümöral yapılar çıkarılır. Görme kaybı olduğu için orbita egzenterasyonu önerilir. Ardından herniye dokular temporal bölgeye yerleştirilir ve kemik rekonstrüksiyonu yapılır. Bu hastalarda yumuşak doku onarımının ardından ya aynı seansta ya da farklı bir seansta göz protezi önerilir.

- **Malin Nörofibromlar**

Nörofibromların malin dejenerasyon riski ortalama %10'dur. Bu dejenerasyon genelde 20-35 yaşlarında görülür. Tüm yumuşak doku sarkomlarının %3-8'ini oluştururlar ve insidansı 1/100.000'dir. Tüm malin nörofibromların %50-60'ı NF1 hastalarından gelişir²⁷. Brakiyal pleksus,

sakroiliak pleksustan çıkan dallar ve paraspinal bölgede gelişen nörofibromlarda malin dejenerasyon riski daha yüksektir. Malin dejenerasyon sırasında en sık görülen semptom ağrıdır. Bununla beraber sinir disfonksiyonuna bağlı bulgular, bası bulguları, ani kitlesel büyüme ve dokuda görülen hızlı değişimler şüphe yaratır. Bu lezyonlar için tedavide MR görüntüleme belirleyici olmaktadır. Benin/malin ayrımı yapılırken PET yöntemi de kullanılabilir²¹. Ancak net ayrımı yapmak için iğne biyopsisi ve histopatolojik değerlendirme yapılır. Biyopsilerin birden fazla noktadan alınması önemlidir: tek alandan örnek alındığında inceleme tanısal olmayabilir²¹.

Malin nörofibromların tedavisinde radikal eksizyon yapılır. Eksizyon sonrasında 2 cm tümörsüz alan temel amaçtır²⁸. Alınan sinir motor fonksiyona sahipse greftleme önerilir. Ekstremitede gelişen büyük malin nörofibromlarda ampütasyon da bir seçenek olarak düşünülebilir. Beş cm'den daha büyük tümörlerde eksizyon sonrasında radyoterapi önerilir. Lokal invazyon gösteren ve yetersiz eksize edilen tümörlerde radyoterapi endikasyonu da tartışılabilir²⁹. Cerrahi sonrası kemoterapi de önerilmektedir. En sık kullanılan ajanlardan birisi selumetinibdir³⁰. Bu ajanlara rağmen uzak metastaz oranları %65'lere ulaşır³¹ (Bkz. Bölüm 7).

Tümör boyutunun 5 cm üzerinde olması, derin tümörler, histopatolojik olarak evresinin yüksek olması, yetersiz rezeksiyon yapılan tümörler, lokal invazyon gibi kriterler kötü prognostik kriterlerdir²⁷. Tümörün NF1 zemininde veya sporadik olarak gelişmesi prognozu etkilemez³². Rezeksiyon sonrası rekürrens oranları 5 yıllık süreçte %50'lere kadar çıkabilir. Ortalama sağkalımı 24 aydır³¹.

- **Schwannom**

Beyinden, periferik sinirlerden, spinal korddan köken alabilir. En sık görüldüğü bölge baş-boyun bölgesidir. Tutulan sinire göre klinik özellikleri farklılık gösterebilir. Tek bir hücre tipinden köken alır. Bilateral vestibuler schwannomlar NF2 hastalarının %95'inde bulunur ve patognomiktir. Vestibuler sinirden sonra en sık trigeminal sinirde görülürler³³. Vestibuler schwannomlar hastalarda işitme kaybı, denge kaybı gibi sorunlara yol açar. Tinnitus, vertigo, epilepsi gibi sendromlar da bu hastalarda sık görülür. Vestibuler schwannomların ortaya çıkış yaşı ortalama 18-24 yaşır².

Vestibuler schwannomların tedavisinde rezeksiyon önerilir. Bazı cerrahlar erken evrede kitle büyümeden eksizyonu savunurken diğer bir grup cerrah ise işitme kaybı olana kadar bekleyip o seviyede rezeksiyon önerir. İki cm'den daha küçük tümörlerin rezeksiyonunda mikrocerrahi yöntemleri kullanılır ve

işitme korunabilir³⁴. Daha büyük tümörlerde beyin sapına bası veya fasiyal sinire bası semptomları görülebilir. Bu tümörlerin rezeksiyonunda total eksizyon genelde zordur ve parsiyel rezeksiyon yapılır. Burada amaç işitmeyi korumak, fasiyal paraliziye sebep olmamak ve beyin sapına basıyı ortadan kaldırmaktır³⁵. Koklear sinir korunabilirse işitme kaybından sonra koklear implant yapılabilir.

Okulomotor ve trigeminal schwannomlar nadir görülür ve genelde tedavi edilecek boyuta ulaşmazlar³⁶. Spinal korddan köken alan schwannomların sadece üçte biri semptomatik hale gelir ve rezeksiyon ihtiyacı oluşur³⁷.

- **Malin Schwannomlar**

Beyinden, periferik sinirlerden, kraniyal sinirlerden, vagus sinirinin servikal kısmından, sempatik zincirden veya nadiren parotisten kaynaklanabilir. En sık görüldüğü bölge baş-boyun bölgesidir. Kitle, ağrı, parestezi gibi semptomlar verir.

Erken evrelerde cerrahi eksizyon önerilir ve sağkalımı %80'lere ulaşır. Geç evrelerde cerrahi sonrasında kemoterapi veya radyoterapi önerilir. Geç evre tanı alan malin schwannomlarda sağkalım 5 yılda %20'lere kadar düşmektedir. Rekürrens riski ve akciğer metastazı riski yüksektir³⁸.

Özet

Nörofibromatozisler genetik geçişli ve klinik olarak geniş bir spektruma sahip sendromlardır. Oluşan tümörlerin hayatı tehdit edici komplikasyonları vardır ve fonksiyonel kayba yol açabilirler. Bu hastalığın tedavisinde multidisipliner yaklaşım oldukça önemlidir. Ana tedavi modalitesi cerrahi eksizyondur. Perioperatif dönemde kan hazırlığı yapılmalı ve cerrahi girişim sırasında da hemostaz kontrolüne özen gösterilmelidir. Cerrahi işlem sırasında nörostimülatör kullanılarak motor sinir kayıplarından olabildiğince kaçınılmalıdır. Dokular yer çekimi doğrultusunda yer değiştireceklerinden güvenli alanlara kalıcı askı uygulanmalıdır, buna rağmen yine de tekrarlayan cerrahi girişimlere ihtiyaç duyulur. Malin riski olmayan lezyonlarda fonksiyonel kayıplar göz önüne alınarak agresif cerrahiden kaçınılmalıdır. Radikal eksizyonun yapılamadığı veya rekürrensin hızlı olduğu olgularda ilerlemeyi yavaşlatmak için medikal tedaviler kullanılmalıdır. Bu hastalığın genetik ve moleküler temelleri daha iyi anlaşıldıkça muhtemelen hedefe yönelik tedaviler de geliştirilecektir.

KAYNAKÇA

1. Griffith BH, McKinney P, Monroe CW, Howell A. Von Recklinghausen's disease in children. *Plast Reconstr Surg* 1972;49(6):647-53. DOI: 10.1097/00006534-197206000-00012.
2. Evans DG, Sainio M, Baser ME. Neurofibromatosis type 2. *J Med Genet* 2000;37(12):897-904. DOI: 10.1136/jmg.37.12.897.
3. Zanca A, Zanca A. Antique illustrations of neurofibromatosis. *Int J Dermatol* 1980;19(1):55-8. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1980.tb01998.x.
4. Parsons CM, Canter RJ, Khatri VP. Surgical management of neurofibromatosis. *Surg Oncol Clin N Am* 2009;18(1):175-96, x. DOI: 10.1016/j.soc.2008.08.009.
5. Recklinghausen FDv. Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuomen : Festschrift zur Feier des fünfundzwanzigjährigen Bestehens des pathologischen Instituts zu Berlin Herrn Rudolf Virchow. Berlin: A. Hirschwald, 1882.
6. Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981;305(27):1617-27. DOI: 10.1056/NEJM198112313052704.
7. Riccardi VM. Neurofibromatosis update. *Neurofibromatosis* 1989;2(5-6):284-91. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2518510>).
8. Friedman JM. Neurofibromatosis 1: clinical manifestations and diagnostic criteria. *J Child Neurol* 2002;17(8):548-54; discussion 571-2, 646-51. DOI: 10.1177/088307380201700802.
9. Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet* 1997;70(2):138-43. DOI: 10.1002/(sici)1096-8628(19970516)70:2<138::aid-ajmg7>3.0.co;2-u.
10. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997;278(1):51-7. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9207339>).
11. Blakeley JO, Plotkin SR. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. *Neuro Oncol* 2016;18(5):624-38. DOI: 10.1093/neuonc/nov200.
12. Young H, Hyman S, North K. Neurofibromatosis 1: clinical review and exceptions to the rules. *J Child Neurol* 2002;17(8):613-21; discussion 627-9, 646-51. DOI: 10.1177/088307380201700812.
13. Listernick R, Louis DN, Packer RJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force. *Ann Neurol* 1997;41(2):143-9. DOI: 10.1002/ana.410410204.
14. Rosser T, Packer RJ. Neurofibromas in children with neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2002;17(8):585-91; discussion 602-4, 646-51. DOI: 10.1177/088307380201700808.

15. Rodriguez ED, Losee JE, Neligan PC. Plastic Surgery E-Book: Volume 3: Craniofacial, Head and Neck Surgery Pediatric Plastic Surgery (Expert Consult - Online): Elsevier Health Sciences, 2012.
16. Wolkenstein P, Zeller J, Revuz J, Ecosse E, Lèpège A. Quality-of-life impairment in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 128 cases. *Arch Dermatol* 2001;137(11):1421-5. DOI: 10.1001/archderm.137.11.1421.
17. Forthman CL, Blazar PE. Nerve tumors of the hand and upper extremity. *Hand Clin* 2004;20(3):233-42, v. DOI: 10.1016/j.hcl.2004.03.003.
18. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol* 2007;6(4):340-51. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70075-3.
19. Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple cafe au lait spots. *Pediatrics* 1992;90(6):924-7. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1344978>).
20. Packer RJ, Gutmann DH, Rubenstein A, et al. Plexiform neurofibromas in NF1: toward biologic-based therapy. *Neurology* 2002;58(10):1461-70. DOI: 10.1212/wnl.58.10.1461.
21. Wise JB, Patel SG, Shah JP. Management issues in massive pediatric facial plexiform neurofibroma with neurofibromatosis type 1. *Head Neck* 2002;24(2):207-11. DOI: 10.1002/hed.10001.
22. De Smet L, Sciot R, Legius E. Multifocal glomus tumours of the fingers in two patients with neurofibromatosis type 1. *J Med Genet* 2002;39(8):e45. DOI: 10.1136/jmg.39.8.e45.
23. Jackson IT, Carbonnel A, Potparic Z, Shaw K. Orbitotemporal neurofibromatosis: classification and treatment. *Plast Reconstr Surg* 1993;92(1):1-11. DOI: 10.1097/00006534-199307000-00001.
24. Erb MH, Uzcatogui N, See RF, Burnstine MA. Orbitotemporal neurofibromatosis: classification and treatment. *Orbit* 2007;26(4):223-8. DOI: 10.1080/01676830600987227.
25. Park BY, Hong JP, Lee WJ. Netting operation to control neurofibroma of the face. *Plast Reconstr Surg* 2002;109(4):1228-36; discussion 1237. DOI: 10.1097/00006534-200204010-00002.
26. Snyder BJ, Hanieh A, Trott JA, David DJ. Transcranial correction of orbital neurofibromatosis. *Plast Reconstr Surg* 1998;102(3):633-42. DOI: 10.1097/00006534-199809030-00005.
27. Vauthey JN, Woodruff JM, Brennan MF. Extremity malignant peripheral nerve sheath tumors (neurogenic sarcomas): a 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 1995;2(2):126-31. DOI: 10.1007/BF02303627.
28. Enzinger FM and W, S.W. . Soft tissue tumors. 3rd edition. ed 1995.
29. Strander H, Turesson I, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in soft tissue sarcomas. *Acta Oncol* 2003;42(5-6):516-31. DOI: 10.1080/02841860310014732.

30. Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res* 2002;62(5):1573-7. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11894862>).
31. Anghileri M, Miceli R, Fiore M, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer* 2006;107(5):1065-74. DOI: 10.1002/cncr.22098.
32. Doorn PF, Molenaar WM, Buter J, Hoekstra HJ. Malignant peripheral nerve sheath tumors in patients with and without neurofibromatosis. *Eur J Surg Oncol* 1995;21(1):78-82. DOI: 10.1016/s0748-7983(05)80073-3.
33. Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI, Bouzas EA, Pikus A, Patronas N. Neurofibromatosis 2 (NF2): clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. *Am J Med Genet* 1994;52(4):450-61. DOI: 10.1002/ajmg.1320520411.
34. Rowe J, Grainger A, Walton L, Radatz M, Kemeny A. Safety of radiosurgery applied to conditions with abnormal tumor suppressor genes. *Neurosurgery* 2007;60(5):860-4; discussion 860-4. DOI: 10.1227/01.NEU.0000255426.08926.95.
35. Brackmann DE, Fayad JN, Slattery WH, 3rd, et al. Early proactive management of vestibular schwannomas in neurofibromatosis type 2. *Neurosurgery* 2001;49(2):274-80; discussion 280-3. DOI: 10.1097/00006123-200108000-00007.
36. Evans DG, Huson SM, Donnai D, et al. A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Q J Med* 1992;84(304):603-18. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1484939>).
37. Mautner VF, Tatagiba M, Lindenau M, et al. Spinal tumors in patients with neurofibromatosis type 2: MR imaging study of frequency, multiplicity, and variety. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165(4):951-5. DOI: 10.2214/ajr.165.4.7676998.
38. Neville H, Corpron C, Blakely ML, Andrassy R. Pediatric neurofibrosarcoma. *J Pediatr Surg* 2003;38(3):343-6; discussion 343-6. DOI: 10.1053/jpsu.2003.50105.

BÖLÜM 6

NÖROFİBROMATOZİS TİP 1; ORTOPEDİK YÖNLERİ

Prof. Dr. M. Cemalettin AKSOY

Nörofibromatozis hastalığında ortopedik bulgular sıklıkla görülürler. Özellikle Nörofibromatozis tip 1 (NF1) ortopedik sorunların daha fazla ortaya çıktığı hastalık biçimidir. Nörofibromatozis tip 2'de (NF2) ortopedik bulgular nadirdir. Ortopedik bulguların her hekim tarafından iyi bilinmesi hastalığın takibi sırasında ortaya çıkması muhtemel sorunların erken tanınmasına ve daha doğru biçimde tedavi edilebilmesine olanak sağlar.

Hastada doğum anında herhangi bir ortopedik veya tanı koydurucu bulgu olmayabilir, ancak zaman içinde hastalığı tanımlayan bulgular ortaya çıkabilir. Bu bulguların bilinmesi ortopedik muayene yapan hekimin tanıyı koymasına için gereklidir, hatta henüz tanı almamış hastalarda NF1 tanısının ortopedi kliniklerinde de konmasına olanak sağlar.

Ortopedik olarak NF1 hastalarında iki temel grup sorun mevcuttur. Bunların ilki yumuşak doku kitleleri, diğeri de kemik lezyonlarıdır. Kemik lezyonları çok çeşitli olabilmekle birlikte esas olarak skolyoz, aşırı büyüme ve konjenital psödoartrozlar şeklinde ortaya çıkarlar. Kemik dokuda kistik lezyonlar, omurganın şeklinin bozulması, omurganın normal konkavitesinin aşırı artışı (scalloping) veya infiltratif görünümlü lezyonlar şeklinde olabilirler (Resim 1). Bu görüntüler benin veya malin kemik tümörlerini taklit edebilir. Pelvis grafisinde koksa valga görünümü, asetabular protruzyo gibi farklı nedenlerle de ortaya çıkabilecek görüntülere yol açabilir. Bir diğeri ortopedik sorun da yumuşak doku kitleleridir. Bunlar zaman içerisinde transformasyon göstererek malin nitelik kazanabilir. Bu nedenle takipleri önemlidir.



Resim 1. Vertebra posterior korteksinde konkavite görünümü (vertebral scalloping) (Prof. Dr. Ahmet Alanay'ın arşivinden izin alınarak kullanılmıştır).

Nörofibromlar

Yumuşak doku kitleleri iki tip nörofibromlar halinde görülürler. Sık görülen cilt nörofibromları iyi huylu Schwann hücreleri ve fibröz doku içerirler. Bu kitleler vücudun her yerinde olabilirler ve cilt altında yer alırlar. Yüzeysel nörofibromlar genellikle 10 yaşına kadar görülmezler. Ancak adölesan yaş grubunda büyüklük ve sayıları artar. Diğer grup nörofibromlar ise pleksiform nörofibromlar (PNF) olarak tanımlanırlar, bunlar doğumda mevcutturlar ve çevre dokulara infiltrasyon gösterirler. PNF'lerin üzerindeki yumuşak doku da pigmente nitelik taşır. Bunlar vasküler kitlelerdir ve ekstremitte büyüklüğünü etkileyebilirler.

Nörofibromların malin dejenerasyon göstererek nörofibrosarkoma dönüşmeleri olasıdır. Malin lezyonları benin lezyonlardan ayırmak güçtür. Nörofibromların sayısı fazla olduğu için sarkomatöz dejenerasyonu takip etmek zor olabilir. Büyüyen ve biçim değiştiren lezyonları değerlendirmek gerekir. Bu değerlendirme ileri tetkikler yapmak (MRG gibi) veya biyopsi yaparak doku tanısı koymak şeklinde olabilir.

Aşırı Büyüme

Nörofibromatoziste aşırı büyüme tek bir bölgede olabileceği gibi tüm ekstremitelerde de olabilir. Basit bir anizomeli şeklinde görülebileceği gibi gigantik bir görüntüye de yol açabilir. Bu nedenle aşırı büyüme ile başvuran hastalarda NF1 akılda tutulmalıdır. NF1'e bağlı aşırı büyümelerin en temel özelliği fazla büyümenin cilt ve cilt altı dokusunda orantısız derecede olmasıdır. Oysa idiyopatik hemihipertrofi hastalarında ekstremitelerde aşırı büyüme yaygın biçimdedir; muayenede kemik, kas ve diğer yumuşak doku bileşenleri arasında farklılık görülmez. Ancak NF1 hastalarında cilt ve cilt altı diğer dokulardan fazla, aşırı biçimde, orantısız olarak büyümüştür. Bu muayene esnasında özellikle dikkat çeken bir durumdur. İdiyopatik simetrik hemihipertrofidan bu özelliği ile ayrılır.

Skolyotik Eğrilikler

Skolyoz NF1 hastalarında önemli sorunlardan bir tanesidir; bunun nedeni doğal seyirinin çok iyi olmaması ve tedavisinin teknik anlamda güçlükler içermesidir. NF1 hastalarında skolyozlar distrofik ve idiyopatik eğrilikler olarak iki temel gruba ayrılırlar.

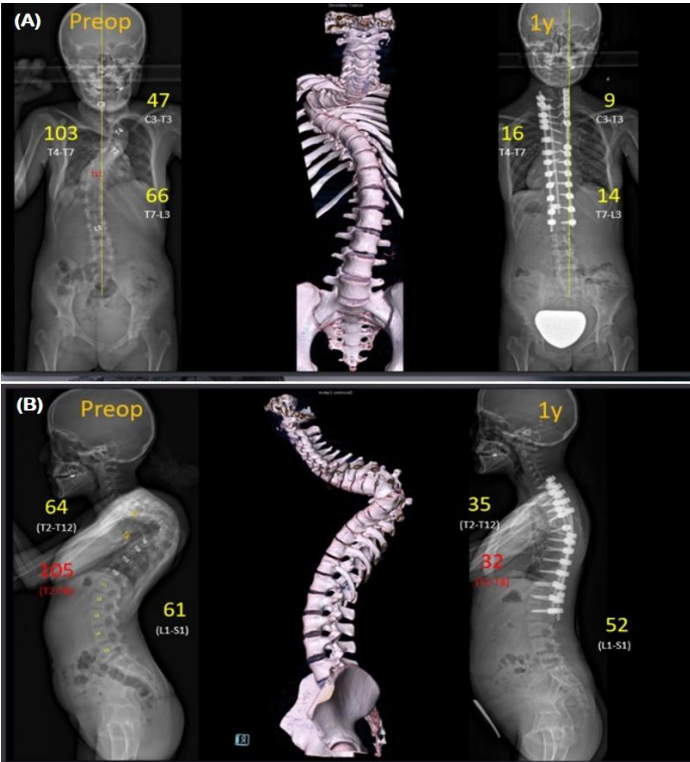
Distrofik eğrilikler kısa, keskin açılı ve genellikle tek torasik eğrilik şeklindedir. Tipik olarak 4-6 segmenti içerir. Distrofik eğriliklerin idiyopatik eğriliklerden ayrılması önemlidir. Distrofik eğrilikler erken başlangıçlıdır ve ilerleyici nitelik taşırlar. Distrofik eğriliklere kaburga şekil bozuklukları da eşlik eder: kaburgalarda kalemleşme görüntüsü önemli bir radyolojik bulgudur. İlerleme için önemli risk faktörleri eğriliğin erken yaşlarda ortaya çıkması, başlangıçta yüksek "Cobb" açısı ile tespit edilmesi, apikal vertebrada rotasyonun şiddetli olması, omurgada konkavite (scalloping) ortaya çıkması ve eğriliğin orta ve alt torakal vertebralarda tespit edilmesi olarak sayılabilir. Eğriliğin genel davranışı konjenital skolyozlara benzerlik gösterir¹. Distrofik eğrilikler genellikle konservatif tedavi yöntemlerine duyarlı değildirler. Skolyoza sagittal plan deformiteleri (kifoz) eşlik edebilir. Şiddetli rotasyonel deformitenin var olması sagittal planda deformitenin daha şiddetli görünmesine yol açabilir.

Kifotik deformitelerin varlığı tedaviyi daha zor hale getirecektir; çünkü bunlar cerrahi sonrasında nörolojik komplikasyonların (parapleji gibi) ortaya çıkma riskini artırır. Distrofik eğriliklerin şiddetli olması, hızlı ilerlemeleri ve cerrahi tedavi esnasında nörolojik komplikasyon riskinin fazla olması nedeni

ile erken dönemde tedavi edilmeleri gereklidir. Genellikle anterior ve posterior füzyon gerekli olur².

Kifotik deformiteler tedaviye daha dirençli davranırlar. Şiddetli kifoz varlığında hastanın operasyon öncesi dönemde halofemoral traksiyona alınması gerekli olabilir. Bu preoperatif traksiyon daha kabul edilebilir oranda bir düzelmeyi, daha emniyetli bir şekilde sağlamayı olanaklı kılacaktır.

Omurga sorunları tedavi edilirken spinal kanal içerisinde nörofibromların olabileceği unutulmamalıdır. Bunun dışında hastalarda dural ektazi mevcut olabilir³. Bu hastalarda anterolateral meningeseller de tespit edilebilir. Bu nedenle omurga şekil bozukluklarının tedavisi öncesinde tam bir değerlendirmenin yapılması, uygun omurga görüntülemenin direkt radyogram, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılması zorunludur (Resim 2).



Resim 2. NF1 hastasında keskin açılı kifoskolyoz preoperatif ve postoperatif grafi ve BT görüntüsü. A) preoperatif ön arka grafi, BT ve postoperatif ön arka grafi. B) preoperatif yan grafi, BT ve postoperatif yan grafi (Prof. Dr. Ahmet Alanay'ın arşivinden izin alınarak kullanılmıştır).

Tibial Anterolateral Bükülme

Tibial anterolateral bükülme (bowing) genellikle tibia kırığına yol açan ve kaynama zorluğunu içeren bir şekil bozukluğudur ve çocuk ortopedi uygulamalarının en güç sorunlarından birine dönüşebilir. Temelde bir tibia displazisi olarak tanımlanabilir. NF1 hastalarının yaklaşık %5,7'sinde görülür⁴. Anterolateral bükülme veya psödoartrozu olan hastaların %55'i, bazı uzmanlara göre tümü NF1 hastasıdır^{4,5}. Çünkü bükülme genellikle doğum anında tanınmakla birlikte, NF1 tanısını koyduracak bulgular erken dönemde ortaya çıkmamış olabilir.

Ayrııcı tanıda anterolateral bükülmeye yol açan en önemli hastalıklardan biri olan fibröz displazi de mutlaka değerlendirilmelidir. Fibröz displaziye bağlı şekil bozuklukları kırık ve psödoartroz yapmaya eğilimli değildirler. NF1'deki anterolateral bükülmenin kırık oluşturma riskinin yüksek olması, kırık kaynamasının zor olması, tekrarlama olasılığının fazla olması prognoz açısından kötümser özelliklerdir.

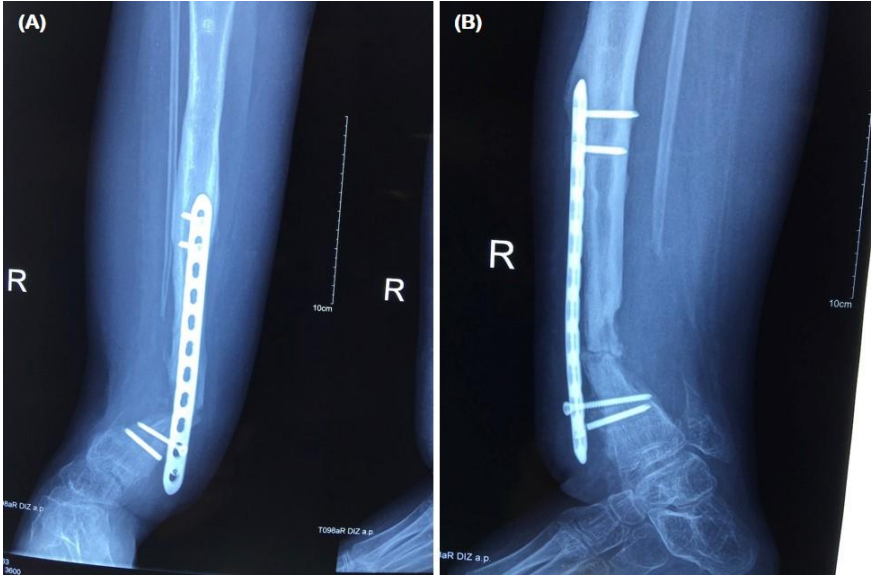
Tibial anterolateral bükülmeler sklerotik, kistik, displastik veya kum saati şeklinde, kırık bölgesinin görünümüne göre sınıflanabilir. Ancak daha akılcı sınıflama iki temel parametre üzerinden kurgulanabilir: birinci parametre kırığın var olup olmaması ve ikinci parametre kırığın 4 yaş öncesi veya sonrası olması şeklindedir⁵. Bunun dışında birçok klinik ve radyolojik sınıflama yapılmış ve prognoz ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Ancak en temel belirleyici özellik kırığın ortaya çıkma yaşıdır.

Anterolateral bükülme doğum anında genellikle tanı alır. Kırıklar neonatal dönemde de oluşabilir ve bu hastaların bir kısmında tibiada psödoartroz da mevcuttur. Ekstremitte kısa görünümündedir. Eğer NF1'in cilt bulguları varsa tanıda sorun yoktur; ancak cilt bulguları olmadığında tanı yürüme sonrası dönemlere kalabilir. Henüz NF1 tanısını almamış hastalarda kırıklar basit tibia kırıkları ile karıştırılabilir ve o şekilde tedavi edilmeye çalışılırsa genellikle başarısızlıkla sonuçlanır ve hastanın daha zor bir duruma düşmesine yol açabilir (Resim 3). Tibial displazinin geç formları da olabilir ve tanı ancak kırık oluştuğunda konulabilir⁶.

Tibial displazinin (anterolateral bükülme) prognozu kötüdür. Özellikle erken kırık olan olgularda tedavi zor, zaman alıcı ve komplikasyonlara açıktır. Tekrarlayan cerrahi işlemler, uzun süre koruyucu ortez (ortez dışarıdan kullanılan ekstremitte veya omurgayı belli oranda stabilize eden aparatlardır. "Brace", splint gibi araçlar da birer ortez tipi olarak tanımlanabilir) kullanımı gibi hastayı ve aileyi zorlayan durumlar ortaya çıkmaktadır. Kırık meydana geldiğinde kendiliğinden iyileşmesi mümkün olmamaktadır. Özellikle

yürüme çağı öncesinde ortaya çıkan kırıkların prognozu daha kötüdür. Tedavi yönteminden bağımsız olarak uzun dönem sonuçlar hakkında iyimser olmak zor olduğundan, durumun aile ile konuşulması önemlidir. Tibial displazi için sonuç verici tek bir yöntemden bahsetmek mümkün değildir. Tedavi sürecinde birçok metod kombine edilebilir ve ortaya çıkan duruma göre yöntem değiştirilebilir. Temel kavram olarak iki konu önemlidir. Birincisi ekstremitenin diziliminin korunması, diğeri de kullanılan yöntemin bir internal “brace” etkisi yapacak bir intramedüller fiksasyon içermesidir⁵.

Anterolateral bükülmede kırık meydana geldikten sonra tedavi zor ve zaman alıcı olduğu için kırığın önlenmesi önemlidir. Yürüme çağı öncesinde kırıktan korunmak için genellikle aile eğitimi yeterlidir. Ancak çocuk ekstremitte üzerine yük vermeye başladığında tibia cismini saran bir “brace” ile koruma gereklidir. Ortezin tibia cismini sarması ve korunması önemlidir. Koruma, kırık olana veya erişkin yaşa kadar devam etmelidir.



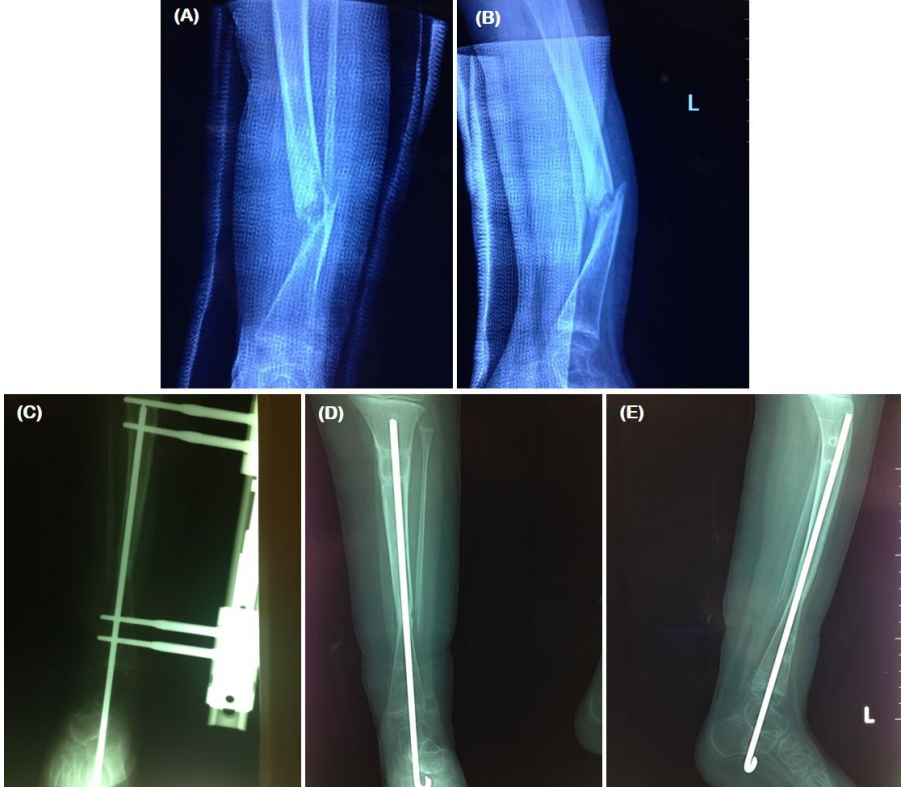
Resim 3. Doğru tanımlanmayan ve basit tibia kırığı olarak tedavi edilmeye çalışılan tibia anteromedial bükülme olgusunda tekrarlayan girişimlere rağmen kaynamanın sağlanamaması ve implant yetmezliğinin ortaya çıkması. A) Anterior görünümü, B) Lateral görünümü (Prof. Dr. M. Cemalettin Aksoy’un arşivi).

Koruma amaçlı olarak greftleme cerrahisi de önerilmiştir. Bu işlem otojen greftlerle veya allogreftlerle yapılabilir. Ancak pratik uygulamada istenilen sonucu vermemektedir. Günümüzde standart koruma ortezler ile yapılmaktadır. Eğer erken kırık olursa (dört yaş öncesi) psödoartroz bölgesinde kaynama olasılığını arttırmak için cerrahi girişim bir süre ötelenebilir ve bu sürede ortotik koruma önerilebilir. Bu konudaki yaklaşımlar hastalığın özelliği nedeni ile klinikler ve ekoller arasında farklılıklar gösterebilir. Kırık meydana geldiğinde şekil bozukluğu ortaya çıkar ve travmatik kırıklardan farklı olarak ağrısızdır.

Tedavinin temel hedefi kırığın önlenmesi veya mümkün olan en geç dönemde meydana gelmesidir. Ancak kırık meydana geldikten sonra tedavi hedefi kaynamanın sağlanması, deformitenin önlenmesi ve ekstremitte eşitsizliğinin ortadan kaldırılmasına yönelirken bu işlemler esnasında da fonksiyon kayıplarının minimumda tutulması olacaktır. Hastalığın doğru tanımlanması ve basit çocuk kemik kırığı olarak değerlendirilmesi tedavide başarısızlıklara yol açar ve daha sonra yapılacak tedaviyi zorlaştırır (Resim 3).

Günümüzde en etkin olarak kabul edilen tedavi yöntemi kombine olarak yapılanlardır. Daha önce tedavi görmemiş hastalarda kırık olduktan sonra kırık bölgesinin adeta bir tümör kitlesi gibi eksize edilmesi, buradaki hamartamatöz dokunun çıkarılması, sonrasında kırık uçlarının intramedüller olarak tespiti ve bu tespitin eksternal fiksator ile desteklenmesi ile yüksek kaynama oranları sağlanmaktadır⁵. Kırık bölgesine iliak kemikten alınan otojen greftlerin yerleştirilmesi ve kırık hattının otojen periost ile sarılması da kaynamayı arttırıcı faktörler olarak kabul edilmektedir. Kemikte kaynama sağlandıktan sonra eksternal fiksator çıkarılmakta, ancak yeniden kırık olmasını önlemek amacı ile intramedüller çivi konulmaktadır. İntramedüller çivi olarak günümüzde genellikle teleskopik özellikli çiviler tercih edilmektedir. Ancak ayak bileğinin immobilizasyonunun gerektiği durumlarda (distal fragmanın çok kısa olması) teleskopik çiviler yerine solid çiviler tercih edilmektedir. Yeterli kortikal kalınlaşmanın olmadığı hastalarda bu intramedüller internal "brace"e ilave olarak koruyucu ortezler de kullanılabilir (Resim 4).

Sirküler eksternal fiksatorler kullanılarak yapılan distraksiyon osteogenezi de tibial displazi tedavisinde halen kullanılan yöntemlerden bir tanesidir. Eş zamanlı uzatma yapmaya olanak vermesi sebebi ile tercih edilebilir bir tedavi aracıdır, ancak kaynama sonrasında internal splint bulunmaması nedeni ile tekrar kırık oluşma riskini de taşımaktadır.



Resim 4. Anterolateral tibial bükülmesi ve kırık olan hastada (A, B) kırık bölgesinde hamartamatöz kitlenin eksizyonu, otojen greftleme, periosteal greft ile kırık bölgesinin sarılması ve intramedüller rod-eksternal fiksator ile tespit yapılması sonucunda kaynama sağlanması (C). Kırık riskini azaltmak ve dizilimi korumak için kaynama sonrasında intramedüller rod çıkarılmadan, internal “brace” olarak kullanımı (D, E) (Prof. Dr. M. Cemalettin Aksoy arşivi).

Tedaviye dirençli veya tekrarlayan kırığı olan hastalarda kurtarma cerrahisi olarak kontralateral vaskülarize fibula flepleri kullanılabilir. Ameliyat süresinin uzun olması, donör saha morbiditesi, yerleştirilen fibulanın hipertrofiye olması için uzun bir sürenin gerekmesi gibi sorunları içermesine rağmen tedaviye dirençli hastalarda etkin bir yöntem olarak kullanılabilir.

Günümüzde oldukça az tercih edilen bir metod olmasına rağmen kaynamaya dirençli ve tekrarlayan cerrahi girişimler sonrasında ileri derecede

sorunlu hale gelmiş ekstremitelerde amputasyon da bir tedavi seçeneği olabilir.

Kaynama sağlanması için elektrik stimülasyonu da yardımcı bir yöntem olarak tavsiye edilmiş, ancak beklenen faydayı sağlamamıştır. Bunun dışında kemik morfojenik proteinleri (BMPs) kaynamayı uyarmak amacı ile kullanılmıştır. Ancak bu yöntem de istenilen oranda başarı sağlamamıştır⁵. Tedavi esnasında tibial valgus, ayak bilek eklem sertlikleri, enfeksiyon gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu durumda bu sorunların da tedavisi gereklidir.

Özetle, anterolateral bükülmeler tedavisi güç sorunlardır. Kaynama elde etmek zordur. Kaynama sağlanan durumlarda tekrar kırıkların oluşmasını önlemek de kolay değildir. Ayrıca bu tedavi sürecine birçok komplikasyon da eşlik eder. Bu nedenle bu sorunun tedavisi NF1 hakkında deneyimli ekipler tarafından, konunun diğer paydaşlarının da yer aldığı kurumlarda yapılmalıdır.

NF1 Hastalarında Kemik Kalitesi

NF1 hastalarında kemik kalitesi ve kemik mineral dansitometri değerleri normal değildir⁷. Bu nedenle bu hastalarda kırık sıklığının artmış olduğundan bahsedilebilir. Ayrıca bu hastalarda serum 25 hidroksi vitamin D3 (25OHD) seviyeleri de beklenin altındadır. Erişkin NF1 hastalarında kemik metabolizması daha iyi çalışmış olmakla birlikte pediatrik hastalarda bu konudaki bilgiler daha kısıtlıdır^{8,9}. Ortopedik pencereden bakıldığında sorunlu hale gelmiş kemiklerde kemik kalitesinin iyi olmaması, hastaların ekstremitelerine yeterli yük vermemesi cerrahi girişimleri ve yeterli tespit sağlamayı güçleştirmektedir. Bu nedenle ortopedik tedavi planı yapılan hastalarda kemik kalitesinin değerlendirilmesi önemlidir.

Sonuç

NF1 ortopedik bağlantıları güçlü bir hastalıktır. Kemik ve yumuşak dokuya yönelik önemli sorunlara yol açar ve ciddi ortopedik cerrahi girişimleri gerekli hale getirir. NF1 hastalarında ortopedik cerrahinin en zor parçalarını ekstremitelerine cerrahi girişimleri ve omurga ameliyatları oluşturur. Hastalığın ortopedik tedavisi yapılırken sorunun diğer yönlerinin takibi de gereklidir. Bu nedenle takım çalışması tedavi etkinliğini artırır.

KAYNAKÇA

1. Crawford AH. Pitfalls of spinal deformities associated with neurofibromatosis in children. *Clin Orthop Relat Res* 1989(245):29-42. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2502347>).
2. Kim HW, Weinstein SL. Spine update. The management of scoliosis in neurofibromatosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997;22(23):2770-6. DOI: 10.1097/00007632-199712010-00014.
3. Bensaid AH, Dietemann JL, Kastler B, Gangi A, Jeung MY, Wackenheim A. Neurofibromatosis with dural ectasia and bilateral symmetrical pedicular clefts: report of two cases. *Neuroradiology* 1992;34(2):107-9. DOI: 10.1007/BF00588153.
4. Crawford AH, Schorry EK. Neurofibromatosis in children: the role of the orthopaedist. *J Am Acad Orthop Surg* 1999;7(4):217-30. DOI: 10.5435/00124635-199907000-00002.
5. Herring JA, Texas Scottish Rite Hospital for C. Tachdjian's pediatric orthopaedics : from the Texas Scottish Rite Hospital for Children. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008.
6. Roach JW, Shindell R, Green NE. Late-onset pseudarthrosis of the dysplastic tibia. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75(11):1593-601. DOI: 10.2106/00004623-199311000-00003.
7. Caffarelli C, Gonnelli S, Tanzilli L, et al. Quantitative ultrasound and dual-energy x-ray absorptiometry in children and adolescents with neurofibromatosis of type 1. *J Clin Densitom* 2010;13(1):77-83. DOI: 10.1016/j.jocd.2009.10.002.
8. Ferrara UP, Tortora C, Rosano C, et al. Bone metabolism in patients with type 1 neurofibromatosis: key role of sun exposure and physical activity. *Sci Rep* 2022;12(1):4368. DOI: 10.1038/s41598-022-07855-4.
9. Bassett CA, Mitchell SN, Schink MM. Treatment of therapeutically resistant non-unions with bone grafts and pulsing electromagnetic fields. *J Bone Joint Surg Am* 1982;64(8):1214-20. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6752151>).

BÖLÜM 7

NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 VE KANSER

Doç. Dr. Hilal SUSAM ŞEN

Prof. Dr. Ali VARAN

Giriş

Nörofibromatozis Tip 1 (NF1), otozomal dominant geçişli, birçok sistemin tutulumuyla karakterize ve en sık görülen nörokütan hastalıklardan biridir. Ayrıca benign ve malign tümörlere yatkınlık oluşturur. NF1'li hastalarda yaşam boyu kanser gelişme oranı %3-15 olarak bildirilmektedir. NF1'li hastaların klinisyenler tarafından tanınması ile aralıklı takip edilmeleri, tümörler başta olmak üzere olası komplikasyonların erken tespit edilmesi açısından önemlidir. Bu bölümde NF1 ile ilişkili kanserlerin tiplerini ve klinik özelliklerini gözden geçirmeyi amaçladık. Ayrıca son yıllarda gündemde olan hedefe yönelik tedavilerin NF1 ile ilişkili tümörlerde kullanımını özetledik.

Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Bunlar NF1'li hastalarda en sık karşılaşılan tümörlerdir. Çocuk ve erişkin hastalarda yerleşim yeri, başvuru yaşı ve klinik davranış açısından farklılık gösterirler¹. Çocuklarda optik yolak gliomu başta olmak üzere düşük dereceli glial tümörler baskınken, erişkinlerde yüksek dereceli glial tümörler daha sık görülür². NF2'li bireylerde vestibüler schwannomlar ve menenjiomlar sık görülür.

- **NF1 ve Optik Yolak Gliomu (OPG)**

Erken çocukluk döneminde en sık görülen beyin tümörüdür³. Semptomatik olanlar az bir kısmını oluşturmaktadır ve erken çocukluk döneminde tanı almaktadır, daha büyük çocuklarda nadirdir. Çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte çocukta görme veya endokrinolojik yakınmalara da yol açabilir³. NF1'li çocukların görmeleri, yaşlarına uygun görme keskinliği ölçümleri kullanılarak yıllık olarak taranmalıdır. Tedavi gerekliliği oluşturan görme bozuklukları görme alanı ve görme keskinliği muayenelerinde saptanabilir⁴. Çocuk hastalarda görme muayenesine uyumun zor oluşu

nedeniyle değerlendirmeye oküler koherens tomografi (OCT) gibi objektif tetkikler de eklenebilir⁵. NF1'li çocuklarda görme yakınması yoksa MRG ile rutin OPG taraması önerilmemektedir.

OPG bulunan NF1 hastalarında tedaviye ancak ilerleyici görme kaybı kanıtı varsa başlanır. İlk tedavi seçeneği karboplatin-vinkristindir⁶. Yanıtsızlık durumunda vinblastin veya irinotekan ve bevacizumab kombinasyonu tercih edilebilir⁶. Son yıllarda tedavi seçeneği olarak MEK ve mTOR inhibitörleri karşımıza çıkmaktadır⁷. Optik atrofi varsa cerrahi rezeksiyon tercih edilebilir⁴. İkincil malin tümör riskini arttırmasından dolayı radyoterapiden kaçınılır⁸.

- **NF1 ve Beyin Sapı Gliomları**

Genellikle düşük dereceli gliomlar olup, NF1'li bireylerin %10'dan azında görülür^{3,9}. Çoğunlukla asemptomatiktir, nadiren akuaduktal stenoz sonucu obstrüktif hidrosefali ve buna bağlı baş ağrısı ve kusma yakınmaları oluşabilir³. İlk tedavi seçeneği konservatif tedavidir; ancak progresyon durumunda kemoterapi ve cerrahi tercih edilir^{2,4}.

- **NF1 ve Diğer Glial Tümörler**

Çoğunlukla asemptomatik ve düşük dereceli tümörlerdir. En sık temporal lob, serebellum, talamus, bazal ganglionlar veya medulla spinalis yerleşimlidirler^{2,10}. Yerleşim yeri ve semptomlara bağlı olarak cerrahi rezeksiyon, kemoterapi ve/veya konservatif yaklaşımlar ile tedavi edilirler².

- **NF1 ve Yüksek Dereceli Glial Tümörler**

Çocuklarda nadirdir, erken erişkinlik döneminde görülürler¹¹. En sık olarak serebral hemisfer yerleşimlidirler. Prognoz kötüdür; tedavide cerrahi rezeksiyon ve radyoterapi ile birlikte çeşitli kemoterapi ajanları kullanılmaktadır¹².

- **NF1 ve Medulloblastom**

NF1 ve medulloblastom arasındaki ilişki net değildir; vaka raporları bildirilmiştir. Olası moleküler mekanizmaları aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır¹³.

- **NF2 ve Vestibuler Schwannom**

NF2'li hastaların %90-95'inde görülür¹⁴. En sık semptomları işitme kaybı, kulak çınlaması ve dengesizliktir. Çoğu hastada semptomların takibi ve düzenli görüntüleme tetkikleriyle yakın izlem yeterlidir¹⁵. Tedavide total cerrahi eksizyon amaçlanır; ancak tümör diğer kraniyal sinirlere veya beyin sapına yakın ise morbiditeye sebep olmamak için subtotal eksizyon yapılır.

Küçük boyutlu tümörlerde ve rezidü tümör varlığında stereotaksik radyocerrahi yapılabilir. Bevacizumab tedavisine de yanıt bildirilmiştir¹⁶.

- **NF2 ve Menenjiom**

NF2'de görülen en sık ikinci tümördür. Çoğunlukla intrakraniyal, %20 oranında da spinal kanal yerleşimlidir¹⁷. Tedavisinde çoğu total olarak çıkarılabilir; subtotal çıkarıldığında rezidü tümöre yönelik stereotaksik radyocerrahi uygulanabilir.

- **NF2 ve Ependimom**

En yaygın tutulum yeri servikomedüller bileşke ve servikal korddur. Çoğunlukla asemptomatiktir, ancak tümör boyutu ve yerleşim yerine göre değişen semptomlar görülebilir. Asemptomatik hastalarda sadece izlem yapılırken semptom varlığında etkin tedavi yöntemi total cerrahi rezeksiyondur. Rezidü tümör varlığında veya nüks durumunda radyoterapi tercih edilir. Tekrarlayan ve çıkarılamayan tümörlerde medikal tedavi seçeneği bevacizumab tedavisidir^{18,19}.

NF1 ve Diğer Tümörler

- **Nörofibrom**

Periferik nörofibromlar çoğunlukla ergenliğe kadar görülmez ve erişkin döneme kadar kozmetik bir kusur oluşturmazlar. Bunun aksine, pleksiform nörofibromların (PNF) doğuştan geldiği düşünülmektedir ve yaşamın ilk birkaç yılında kraniyofasiyal, paraspinal, mediastinal ve retroperitoneal bölgelerde yerleşimli olarak görülebilirler. Sinir trasesi boyunca ilerlerler. PNF benin tümör olmakla birlikte özellikle yerleşim yeri nedeniyle morbiditeye yol açabileceğinden tedavi gerekliliği olabilmektedir²⁰. Ayrıca hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilerler²¹. PNF ile ilişkili morbiditeler öncelikle tümörün çevre yapılara doğrudan basısından kaynaklanır ve hayati organlara bası yaptığında yaşamı tehdit edebilir. Ağrı, nörolojik defisitler, şekil bozukluğu, ortopedik semptomlar ve hava yolu obstrüksiyonu gibi semptomlara yol açabilirler. Ayrıca %8-12'si malin periferik sinir kılıfı tümörüne (MPNST) dönüşür. Tedavi endikasyonuna ve yöntemine multidisipliner, ortak bir kararla yön verilmelidir. Eğer morbiditeye yol açmadan yapılabiliyorsa tedavide ilk tercih total cerrahi eksizyondur; ancak PNF'lerin içinde sinirler de bulunduğundan çoğu vakada cerrahi çıkartım mümkün olamamaktadır. Subtotal eksizyonda ise PNF'ler çoğu hastada progresyon gösterirler²². Medikal tedavi seçeneği olarak MEK

inhibitörlerinden selumetinib PNF'de son yıllarda başarıyla kullanılmaktadır²³.

- **Malin Periferik Sinir Kılıfı Tümörü (MPNST)**

MPNST nadir görülen bir tümördür, MPNST'li hastaların %20-50'sinde NF1 vardır²⁴. Genellikle PNF zemininde gelişir ve hasta önceden bilinen nörofibromunda ağrı ve hızlı büyüme ile başvurur. Çocukluk çağında nadirdir. NF1'li hastada yaşam boyu risk %5-15 kadardır²⁵. MRG'de heterojen tümör yapısı görülür. PET-BT tetkiki MPNST'de glukoz tutulumunun artışı ile benin nörofibrom-MPNST ayırımında faydalı olabilir. Agresif ve mortal seyirli bir hastalıktır, genel sağkalım oranları %20-40 civarındadır²⁴.

Tedavisi, yapılabiliriyorsa total cerrahi eksizyondur. Ekstremitelerde yerleşen tümörlerde bazen amputasyon gerekebilir. Kemoterapiye rezistan bir tümördür, metastatik hastalıkta ifosfamid ve adriamisin içeren kemoterapi protokolleri tercih edilmelidir. MPNST'ler NF1 hastalarında önemli bir mortalite nedeni olup geniş cerrahi sınırlardaki radikal eksizyona ve ardından kemoradyoterapiye rağmen 5 yıllık sağkalım oranları sıklıkla akciğer ve kemik metastazlarının yanı sıra lokal rekürrens nedeniyle düşüktür.

- **Rabdomiyosarkom (RMS)**

NF1 hastalarında genel popülasyona göre RMS görülme sıklığı artmıştır; ayrıca NF1 olmayan sporadik hastalara göre daha erken yaşta ve erkeklerde daha fazla olduğu bildirilmiştir. En sık yerleşim ürogenital sistem ve en sık histolojik bulgu embriyonel tiptedir^{26,27}. Tümörün ürogenital bölge yerleşimi nedeniyle hastalar erken dönemde semptomatik olurlar. Tedavi seçenekleri NF1'i olmayan hastalarda benzerdir, ayrıca iki grubun yaşam oranları açısından fark olmadığı bildirilmiştir²⁸.

- **Lösemi ve Lenfoma**

NF1 ve juvenil myelomonositik lösemi (JMML) arasında tanımlanmış bir ilişki vardır ve JMML'lerin %15'inde NF1 bulunur. NF1'li hastalarda JMML gelişme riski 200 kat, ALL riski ise 5 kat artmıştır^{29,30}. JMML agresif seyirlidir; hastalar hepatomegali, ateş, solukluk, döküntü ve lenfadenopati semptomları ile başvurur³¹. Hastada juvenil ksantogranülomlar da bulunabilir ve bunların varlığı JMML riskini artırır³². NF1'li hastalarda en sık görülen lenfoma T lenfoblastik lenfomadır ve ortalama görülme yaşı 24'tür³³. Yaşam oranları düşüktür. Vaka raporları şeklinde NF1 ve Hodgkin lenfoma birlikteliği bildirilmiştir; ancak ilişkinin rastlantısal olduğu düşünülmektedir¹³.

- **Endokrin Tümörler**

Karsinoid tümör ve feokromositoma NF1'de yaklaşık %1 sıklıkta ve daha çok erişkin yaş grubunda görülür³⁴. Çoğunlukla benindir. Çoğu NF1 ve feokromositomalı hastada hipertansiyon, çarpıntı ve baş ağrısı yakınmaları bulunur. Çoğunlukla soliter ve tek taraflıdır, nadiren adrenal dışı yerleşim görülür.

Gastrik karsinoid tümör ile NF1 arasındaki bağlantı ilk olarak 1970 yılında tanımlanmış ve her iki hastalığın eş zamanlı bulunması nedeni ile her ikisinin de nöral krest hücrelerinden orijin almış olduğu yorumu yapılmaktadır. Prognoz ve tedavi NF1 olmayan hasta grubuyla benzerdir³⁵.

- **Gastrointestinal Stromal Tümör (GİST)**

NF1 hastalarının yaklaşık %2'sinde semptomatik olarak ortaya çıkar, çocukluk çağında nadirdir³⁶. NF1 hastalarındaki GİST'ler çok sayıdadır ve proksimal ince bağırsak yerleşimlidir. NF1 ile ilişkili GİST bulunan hastalarda NF1'in deri bulguları silik, o zamana kadar göze çarpmamış olan lezyonlardır ve hastalar NF1 tanısını GİST tanısı ile birlikte alabilirler³⁷.

NF1'in gastrointestinal sistem tutulum bulguları arasında miyenterik plexus hiperplazisi de bulunur ve GİST ile birlikte de bildirilmiştir³⁷⁻³⁹. İlk tedavi seçeneği total cerrahi rezeksiyon olup bunun yapılamadığı hastalarda medikal tedavi verilebilir. Prognoz NF1 olan ve olmayan hastalarda benzerdir.

- **Meme Kanseri**

Son yıllarda yapılan çalışmalar genel olarak NF1'li kadınlarda meme kanseri riskinin genel popülasyona kıyasla arttığını ve genç kadınlarda daha da yüksek bir riskin olduğunu desteklemiştir⁴⁰. Ayrıca yaşam oranları daha düşüktür⁴¹. NF1'li hastalardaki meme kanserleri sporadik kanserlerden daha agresif görünmektedir; yüksek dereceli tümörlerin sıklığı, hormon reseptör negatifliği ve HER2 overekspresyonu gibi kötü prognostik özellikler taşımaktadır⁴⁰⁻⁴².

- **Malin Melanom**

NF1'li hastalarda malin melanom riskini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Vaka raporları malin melanom ile NF1 arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüştür, ancak daha büyük popülasyona dayalı çalışmalar net kanıt sağlayamamıştır^{41,43,44}.

NF1 ve Hedefe Yönelik Tedaviler

Son on yılda NF ilişkili tümörlerin tedavisi, sinyal disregülasyon inhibisyonuna odaklanmış ve ayrıca semptomların en aza indirilmesine yönelik tedaviler geliştirilmiştir. Tablo 1’de MEK inhibitörleri ve NF1 ile ilişkili tümörlerdeki kullanımları verilmiştir.

Tablo 1. MEK inhibitörleri ve NF1 ile ilişkili tümörlerdeki kullanımları⁴⁵. LGG; düşük dereceli gliom, PNF: pleksiform nörofibrom.

Ajan	NF1 Kullanım
Binimetinib	Pediyatrik Faz 1 (19 hasta,17 LGG)
Cobimetinib	Malin melanomda erişkin çalışmaları (kombinasyon tedavisi)
Mirdametinib	Faz 2 (19 hasta NF1-PNF)
Selumetinib	Faz 1 (38 hasta LGG, 24 hasta NF1-PNF) Faz 2 (50 hasta LGG [25 tanesi NF1] ve 50 hasta NF1-PNF) Devam eden çalışmalar; NF1-LGG ve NF1-PNF
Trametinib	Malin melanomda erişkin çalışmaları (kombinasyon tedavisi) Pediyatrik faz 1 (NF1-PNF)

● Pleksiform Nörofibrom (PNF)

PNF’lerde tümör oluşumunun ana nedeni neoplastik Schwann hücrelerinde *NF1* gen ekspresyonunun kaybı, ardından nörofibromine bağımlı RAS inaktivasyonunun bozulması ve bunun sonucunda ortaya çıkan RAS yolu düzensizliğidir⁴⁶. *NF1* kaybı, RAS aktivitesini artırır ve kanserin temel faktörlerinden biri olan MAPK/ ERK ve MEK/ERK yollarındaki sinyal zincirinin aktivasyonunu destekler. Ayrıca aktive RAS, rapamisinin fosfoinositid 3-kinaz/protein kinaz B/mammalian target of rapamisin (PI3K/Akt/mTOR) yolu aktivitesinde bir artışa yol açar¹. Nörofibromin ayrıca hücre içi siklik adozin monofosfat (cAMP) üretiminin pozitif bir düzenleyicisidir. Nörofibromin sinyal iletimi, ilaç geliştirilmesi için geçerli hedeflerden birini oluşturur. Büyüme faktörlerinin ve büyüme faktörü reseptörlerinin ekspresyonunda artış gibi ek faktörler de tümör oluşumunu ve büyümeyi etkileyebilir. İmatinib, tipifarnib, pifafenidon, sirolimus ve interferon alfa-2b ile yapılan ilk çalışmalar yalnızca sınırlı fayda sağlamıştır⁴⁷⁻⁵¹. 2020 yılında PNF için ilk etkili tıbbi hedefe yönelik tedavi olarak MEK inhibitörü selumetinib’in geliştirilmesi tıbbi devrim niteliğinde olmuştur⁴⁷. O

zamandan beri, RAS sinyalini hedef alan diğer ajanlar ve PNF'lerin patogenezinde yer alan diğer yollar, bu tümörlerin tedavisine katkı sağlamaktadır. MEK inhibitörleri çocuklarda semptomatik ve ameliyat edilemeyen PNF'nin tedavisi için onaylanmıştır; ayrıca asemptomatik olsa da büyümekte olan ve ameliyat edilemeyen PNF'de kullanımları için klinik duruma göre karar verilir⁴⁵. Tablo 2'de NF1 ile ilişkili PNF'li hastalarda yürütülmekte olan çalışmalar verilmiştir⁵².

Tablo 2. NF1 ile ilişkili pleksiform nörofibromlu hastalarda yürüyen çalışmalar⁵². PNF; pleksiform nörofibrom, OPG; optik yolak gliomu, LGG; düşük dereceli gliom.

Çalışma	İlaç	NF1 Hastalarında Kullanım
NCT04590235	Selumetinib	● NF1 + inoperabl PNF (çocuk ve erişkin)
NCT03326388	Selumetinib	● NF1 + PNF /relaps progresif OPG
NCT03259633	Selumetinib	● NF1 + relaps/progresif/inoperabl PNF
NCT04495127	Selumetinib	● NF1'li çocuklar + inoperabl ve semptomatik PNF
NCT02101736	Cabozantinib	● NF1'li çocuklar + progresif ve morbidite oluşturan PNF
NCT03962543	Mirdametininib	● NF1'li çocuk ve erişkin + progresif ve morbidite oluşturan PNF
NCT03363217	Trametininib	● NF1 + progresif/refrakter PNF
NCT03741101	Trametininib	● NF1 + progresif/komplikasyona yol açan PNF
NCT02285439	Binimetininib	● NF1 + LGG dışı tümör

● Malin Periferik Sinir Kılıfı Tümörü (MPNST)

Bu tümörlerde tedavi hedeflerini nörofibromin proteini tarafından düzenlenen sinyal yolları, ve ayrıca bulundurabildikleri diğer mutasyonlardan p53, sikline bağımlı kinaz inhibitörü 2A (CDKN2A) ve polietilen baskılayıcı kompleks 2 (PRC2) bileşenleri oluşturabilir⁵³. Birçok tirozin kinaz reseptörü (TKR), MPNST'lerde aşırı eksprese edilir. Bu nedenle, TKR sinyal inhibisyonu da MPNST tedavisi için geçerli seçenek olabilir⁵⁴.

MPNST tedavisinde selumetinib henüz FDA tarafından onaylanmamıştır, ancak MPNST'nin dahil edildiği birçok çalışma yürütülmektedir (NCT03433183). Tirozin kinaz reseptörlerinin tek başına veya kemoterapiyle kombinasyon halinde hedeflenmesi de MAPK veya mTOR yollarını devre dışı bırakabilir. Doksorubisin+olaratumab'ın (anti-PDGFRa antikor) doksorubisin monoterapisi ile karşılaştırıldığı faz 2 randomize bir çalışma, kombinasyon tedavi kolu için daha iyi bir genel sağkalım ve daha iyi ortalama progresyonsuz sağkalım göstermiştir⁵⁵. mTOR yolunun inhibisyonu çeşitli tümör modellerinde etkili olmuş, ancak 25 erişkin MPNST hastasında yapılan bir çalışmada everolimus ve bevacizumab kombinasyon tedavisi yalnızca üç hastanın stabil kalmasını sağlamıştır⁵⁶. MPNST'de anti-GD2'ye dayanan immünoterapi de faydalı olabilir. Şu ana kadar MPNST veya diğer nöroektodermal tümörlerde (melanom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri) anti-GD2 antikorlarının uygulandığı çalışma yapılmamıştır. Anti CTLA4 ve/veya anti-PD(L)-1 inhibitörlerini kullanan başka bir immünoterapinin çeşitli tümörlerde (melanom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, mezotelyoma) etkinliği kanıtlanmıştır. MPNST'lerde özellikle pembrolizumabın etkisini araştıran bir çalışma şu anda devam etmektedir (NCT02691026). Onkolitik virüslerin etkili olduğu *in vivo* olarak kanıtlanmıştır ve MPNST hastalarında onkolitik kızamık virüsünün etkisi halen araştırılmaktadır (NCT02700230).

● NF1 ile İlişkili Glial Tümörler

Gliomlarda mTOR ve MEK'in aşırı aktivasyonu baskın bir bulgudur. Bu yolların inhibisyonu optik yolak gliomların büyümesini durdurur. Faz 2 klinik çalışmada selumetinib tedavisi, NF1 düşük dereceli gliomların %40'ında kısmi yanıt ve %20'sinde görme keskinliğinde iyileşme sağlamıştır⁵⁷. Selumetinib ile standart tedavi olan karboplatin/vinkristin tedavisinin karşılaştırıldığı faz 3 çalışma devam etmektedir (NCT03871257). Everolimus (mTOR inhibitörü) yakın zamanda NF1'li hastalarda düşük dereceli gliomların tedavisinde bir faz 2 çalışmada denenmiş; ancak bu klinik araştırmanın sonuçları henüz yayımlanmamıştır (NCT01158651). Gliom tedavisinde başka bir hedef anjiyogenezdır. Anti-anjiyogenik bir ilaç olan bevacizumab'ın, OPG'lerde klinik fayda sağladığına yönelik pek çok çalışma bulunmaktadır^{58,59}. Tablo 3'de NF1 ile ilişkili glial tümörlerde kullanılan tedaviler verilmiştir.

Tablo 3. NF1 ile ilişkili glial tümörlerde kullanılan tedavilerle ilgili devam eden çalışmalar⁶⁰. LGG; düşük dereceli gliom, HGG; yüksek dereceli gliom.

Ajan	Hasta Grubu	Etki Mekanizması	Çalışma
Selumetinib	Rekürren refrakter LGG'li çocuklar	MEK inhibisyonu	NCT01089101/ Faz 1-2
Lenalidomid	Rekürren refrakter OPG	Antianjiyogenez, apoptozis, immünomodülasyon	NCT01553149/ Faz 2
Pegylated IFN alfa-2b	Pilositik astrositom, OPG	JAK/STAT yolak aktivasyonu	NCT02343224/ Faz 2
Trametinib	MAPK/ERK yolak aktivasyonu gösteren pediatrik beyin tümörleri	MEK inhibisyonu	NCT03363217/ Faz 1-2
MEK162	RAS/RAF yolak aktivasyonu gösteren tümörü olan çocuklar	Selektif MEK inhibisyonu	NCT02285439/ Faz 1-2
Vinblastin-Bevacizumab	Rezeke edilemeyen/progresif LGG'li çocuklar	Kemoterapi-antianjiyogenez	NCT02840409/ Faz 2
Pomalidomid	Rekürren, progresif, refrakter beyin tümörü olan genç hastalar	Antiproliferatif ve immünomodülatör etki	NCT02415153/ Faz 1
Dabrafenib, Trametinib, hidroksiklorokin	BRAF aberasyonu gösteren rekürren LGG ve HGG	BRAF, MEK ve otofaji inhibisyonu	NCT04201457/ Faz 1-2
Poly-ICLC	NF1 ve LGG	Immünoestimulan, toll like reseptör 3 agonisti	NCT04544007/ Faz 2
Dabrafenib, Trametinib	BRAF V600+ LGG ve relaps/refrakter HGG	BRAF ve MEK inhibisyonu	NCT02684058

• Juvenil Miyelomonositik Lösemi (JMML)

Tüm JMML hastalarında RAS yolu mutasyonları başlangıçta yüksek alelik frekansta bulunur ve kalıcı olarak devam eder; ayrıca yaklaşık %10'unda tanı sırasında ve relapslarda RAS yolunda sekonder mutasyonlar bulunur⁶¹. Aktive olmuş RAS sinyaline olan bu bağımlılık, MEK inhibitörlerinin potansiyel bir tedavi olarak kullanımına yönelik çalışmalara sebep olmuştur. Preklinik

çalışmalar sonrasında elde edilen veriler, relaps/refrakter JMML hastalarında trametinib'in insanda ilk kez denenmesine yol açmıştır (NCT03190915). Bu çalışmanın sonuçları henüz yayınlanmamıştır.

- **Vestibuler Schwannoma**

Progresif ve semptomatik vestibüler schwannomlu hastalar için bugüne kadarki en başarılı hedefe yönelik tedavi bevacizumabdır. Önceki çalışmalar, NF2 ile ilişkili vestibüler schwannomlarda vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunun arttığını ve bevacizumab kullanılan ilk çalışmalar da hem tümör hacminde azalma, hem de işitmede iyileşme olduğunu göstermiştir^{62,63}. Fokal adezyon kinaz 1 (FAK1) ve EphA2 gibi NF2 ile ilişkili diğer sinyal zinciri moleküllerini hedefleyen tedaviler de vardır: FDA onaylı ALK inhibitörleri crizotinib ve brigatinib kullanılarak inhibisyonunun etkisini değerlendiren iki çalışma şu anda devam etmektedir. Ayrıca progresif NF2 ile ilişkili tümörler için MEK inhibitörü selumetinibin faz 2 çalışması devam etmektedir (NCT03095248). Tablo 4'te vestibüler schwannomda kullanılan hedefe yönelik tedaviler özetlenmiştir⁴⁶.

Tablo 4. Vestibüler schwannomda kullanılan hedefe yönelik tedaviler⁴⁶.

İlaç Adı	Hedef
Erlotinib	Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR)
Everolimus	mTOR
Lapatinib	EGFR ve Erb2
Bevacizumab	Vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü (VEGFR)
Crizotinib/Brigatinib	Fokal adezyon kinaz (FAK1)

KAYNAKÇA

1. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nature Reviews Disease Primers* 2017;3(1):1-17.
2. Guillamo JS, Creange A, Kalifa C, et al. Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1) A retrospective study of 104 patients. *Brain* 2002;126(1):152-160.
3. Glombova M, Petrak B, Lisy J, Zamecnik J, Sumerauer D, Liby P. Brain gliomas, hydrocephalus and idiopathic aqueduct stenosis in children with neurofibromatosis type 1. *Brain and Development* 2019;41(8):678-690.
4. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 2007;61(3):189-198.
5. Banc A, Stan C, Florian IS. Optical coherence tomography as a marker of vision in children with optic pathway gliomas. *Child's Nervous System* 2018;34:51-60.
6. Fisher MJ, Loguidice M, Gutmann DH, et al. Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis. *Neuro-oncology* 2012;14(6):790-797.
7. Bouffet E, Hansford JR, Garrè ML, et al. Dabrafenib plus trametinib in pediatric glioma with BRAF V600 mutations. *New England Journal of Medicine* 2023;389(12):1108-1120.
8. Sharif S, Upadhyaya M, Ferner R, et al. A molecular analysis of individuals with neurofibromatosis type 1 (NF1) and optic pathway gliomas (OPGs), and an assessment of genotype-phenotype correlations. *Journal of medical genetics* 2011;48(4):256-260.
9. Mahdi J, Shah AC, Sato A, et al. A multi-institutional study of brainstem gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2017;88(16):1584-1589.
10. Byrne S, Connor S, Lascelles K, Siddiqui A, Hargrave D, Ferner RE. Clinical presentation and prognostic indicators in 100 adults and children with neurofibromatosis 1 associated non-optic pathway brain gliomas. *Journal of Neuro-oncology* 2017;133:609-614.
11. D'Angelo F, Ceccarelli M, Tala, et al. The molecular landscape of glioma in patients with Neurofibromatosis 1. *Nature medicine* 2019;25(1):176-187.
12. Rosenfeld A, Listernick R, Charrow J, Goldman S. Neurofibromatosis type 1 and high-grade tumors of the central nervous system. *Child's Nervous System* 2010;26:663-667.
13. Varan A, Şen H, Aydın B, Yalçın B, Kutluk T, Akyüz C. Neurofibromatosis type 1 and malignancy in childhood. *Clinical Genetics* 2016;89(3):341-345.

14. Ruggieri M, Iannetti P, Polizzi A, et al. Earliest clinical manifestations and natural history of neurofibromatosis type 2 (NF2) in childhood: a study of 24 patients. *Neuropediatrics* 2005;36(01):21-34.
15. Slattery III WH, Fisher LM, Iqbal Z, Oppenheimer M. Vestibular schwannoma growth rates in neurofibromatosis type 2 natural history consortium subjects. *Otology & Neurotology* 2004;25(5):811-817.
16. Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker FG, et al. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *New England Journal of Medicine* 2009;361(4):358-367.
17. Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI, Bouzas EA, Pikus A, Patronas N. Neurofibromatosis 2 (NF2): clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. *American journal of medical genetics* 1994;52(4):450-461.
18. Farschtschi S, Merker V, Wolf D, et al. Bevacizumab treatment for symptomatic spinal ependymomas in neurofibromatosis type 2. *Acta Neurologica Scandinavica* 2016;133(6):475-480.
19. Plotkin SR, O'Donnell CC, Curry WT, Bove CM, MacCollin M, Nunes FP. Spinal ependymomas in neurofibromatosis type 2: a retrospective analysis of 55 patients. *Journal of Neurosurgery: Spine* 2011;14(4):543-547.
20. Fisher MJ, Blakeley JO, Weiss BD, et al. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro-oncology* 2022;24(11):1827-1844.
21. Ferner RE, Thomas M, Mercer G, et al. Evaluation of quality of life in adults with neurofibromatosis 1 (NF1) using the Impact of NF1 on Quality Of Life (INF1-QOL) questionnaire. *Health and quality of life outcomes* 2017;15:1-6.
22. Needle MN, Cnaan A, Dattilo J, et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994. *The Journal of pediatrics* 1997;131(5):678-682.
23. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *New England Journal of Medicine* 2020;382(15):1430-1442.
24. Evans DGR, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *Journal of medical genetics* 2002;39(5):311-314.
25. Ferner R, Lucas J, O'Doherty M, et al. Evaluation of 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG PET) in the detection of malignant peripheral nerve sheath tumours arising from within plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2000;68(3):353-357.
26. Crucis A, Richer W, Brugières L, et al. Rhabdomyosarcomas in children with neurofibromatosis type I: a national historical cohort. *Pediatric blood & cancer* 2015;62(10):1733-1738.
27. Patil S, Chamberlain RS. Neoplasms associated with germline and somatic NF1 gene mutations. *The oncologist* 2012;17(1):101-116.

28. Sung L, Anderson JR, Arndt C, Raney RB, Meyer WH, Pappo AS. Neurofibromatosis in children with Rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma study IV. *The Journal of pediatrics* 2004;144(5):666-668.
29. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *The Lancet Neurology* 2007;6(4):340-351.
30. Anderson J, Pritchard-Jones K. The molecular basis of children's cancer. *Paediatric Oncology* London: Arnold Publishers 2004:25-51.
31. Aricò M, Biondi A, Pui C-H. Juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 1997;90(2):479-488.
32. Paulus S, Koronowska S, Fölster-Holst R. Association between juvenile myelomonocytic leukemia, juvenile xanthogranulomas and neurofibromatosis type 1: case report and review of the literature. *Pediatric dermatology* 2017;34(2):114-118.
33. Bergqvist C, Hemery F, Jannic A, Ferkal S, Wolkenstein P. Lymphoproliferative malignancies in patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet journal of rare diseases* 2021;16(1):230.
34. Lodish MB, Stratakis CA. Endocrine tumours in neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis and related syndromes. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 2010;24(3):439-449.
35. Kalkan E, Waguespack SG. Endocrine tumors associated with neurofibromatosis type 1, Peutz-Jeghers syndrome and other familial neoplasia syndromes. *Endocrine Tumor Syndromes and Their Genetics* 2013;41:166-181.
36. Takazawa Y, Sakurai S, Sakuma Y, et al. Gastrointestinal stromal tumors of neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease). *The American journal of surgical pathology* 2005;29(6):755-763.
37. Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *The American journal of surgical pathology* 2006;30(1):90-96.
38. Walsh N, Bodurtha A. Auerbach's myenteric plexus. A possible site of origin for gastrointestinal stromal tumors in von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Archives of pathology & laboratory medicine* 1990;114(5):522-525.
39. Kalender ME, Sevinc A, Tutar E, Sirikci A, Camci C. Effect of sunitinib on metastatic gastrointestinal stromal tumor in patients with neurofibromatosis type 1: a case report. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2007;13(18):2629.
40. Seminog O, Goldacre M. Age-specific risk of breast cancer in women with neurofibromatosis type 1. *British journal of cancer* 2015;112(9):1546-1548.
41. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, et al. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34(17):1978-1986.

42. Yap Y-S, Munusamy P, Lim C, et al. Breast cancer in women with neurofibromatosis type 1 (NF1): a comprehensive case series with molecular insights into its aggressive phenotype. *Breast Cancer Research and Treatment* 2018;171:719-735.
43. Guillot B, Dalac S, Delaunay M, et al. Cutaneous malignant melanoma and neurofibromatosis type 1. *Melanoma Research* 2004;14(2):159-163.
44. Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *British journal of cancer* 2013;108(1):193-198.
45. De Blank PM, Gross AM, Akshintala S, et al. MEK inhibitors for neurofibromatosis type 1 manifestations: Clinical evidence and consensus. *Neuro-oncology* 2022;24(11):1845-1856.
46. Sanchez LD, Bui A, Klesse LJ. Targeted therapies for the neurofibromatoses. *Cancers* 2021;13(23):6032.
47. Gross AM, Dombi E, Widemann BC. Current status of MEK inhibitors in the treatment of plexiform neurofibromas. *Child's Nervous System* 2020;36:2443-2452.
48. Weiss B, Widemann BC, Wolters P, et al. Sirolimus for non-progressive NF1-associated plexiform neurofibromas: an NF clinical trials consortium phase II study. *Pediatric blood & cancer* 2014;61(6):982-986.
49. Widemann BC, Babovic-Vuksanovic D, Dombi E, et al. Phase II trial of pirfenidone in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas. *Pediatric blood & cancer* 2014;61(9):1598-1602.
50. Widemann BC, Dombi E, Gillespie A, et al. Phase 2 randomized, flexible crossover, double-blinded, placebo-controlled trial of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas. *Neuro-oncology* 2014;16(5):707-718.
51. Robertson KA, Nalepa G, Yang F-C, et al. Imatinib mesylate for plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1: a phase 2 trial. *The lancet oncology* 2012;13(12):1218-1224.
52. Solares I, Viñal D, Morales-Conejo M, Rodriguez-Salas N, Feliu J. Novel molecular targeted therapies for patients with neurofibromatosis type 1 with inoperable plexiform neurofibromas: a comprehensive review. *ESMO open* 2021;6(4):100223.
53. Brohl AS, Kahen E, Yoder SJ, Teer JK, Reed DR. The genomic landscape of malignant peripheral nerve sheath tumors: diverse drivers of Ras pathway activation. *Scientific reports* 2017;7(1):1-5.
54. Torres KE, Liu J, Young E, et al. Expression of drugable tyrosine kinase receptors in malignant peripheral nerve sheath tumour: potential molecular therapeutic targets for a chemoresistant cancer. *Histopathology* 2011(1):156-159.
55. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *The Lancet* 2016;388(10043):488-497.

56. Widemann BC, Meyer CF, Cote GM, et al. SARC016: Phase II study of everolimus in combination with bevacizumab in sporadic and neurofibromatosis type 1 (NF1) related refractory malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST). American Society of Clinical Oncology; 2016.
57. Fangusaro J, Onar-Thomas A, Poussaint TY, et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial. The lancet oncology 2019;20(7):1011-1022.
58. Avery RA, Hwang EI, Jakacki RI, Packer RJ. Marked recovery of vision in children with optic pathway gliomas treated with bevacizumab. JAMA ophthalmology 2014;132(1):111-114.
59. Zhukova N, Rajagopal R, Lam A, et al. Use of bevacizumab as a single agent or in adjunct with traditional chemotherapy regimens in children with unresectable or progressive low-grade glioma. Cancer medicine 2019;8(1):40-50.
60. Rabab'h O, Gharaibeh A, Al-Ramadan A, Ismail M, Shah J. Pharmacological approaches in neurofibromatosis type 1-associated nervous system tumors. Cancers 2021;13(15):3880.
61. Stieglitz E, Taylor-Weiner AN, Chang TY, et al. The genomic landscape of juvenile myelomonocytic leukemia. Nature genetics 2015;47(11):1326-1333.
62. Plotkin SR, Merker VL, Halpin C, et al. Bevacizumab for progressive vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2: a retrospective review of 31 patients. Otology & Neurotology 2012;33(6):1046-1052.
63. Plotkin SR, Duda DG, Muzikansky A, et al. Multicenter, prospective, phase II and biomarker study of high-dose bevacizumab as induction therapy in patients with neurofibromatosis type 2 and progressive vestibular schwannoma. Journal of Clinical Oncology 2019;37(35):3446.

BÖLÜM 8

NÖROFİBROMATOZİS TIP 1 GENETİĞİ VE MOLEKÜLER PATOGENEZİ

Dr. Öğretim Üyesi Parisa SHARAFI
Prof. Dr. Şükriye AYTER

NF1 Geni

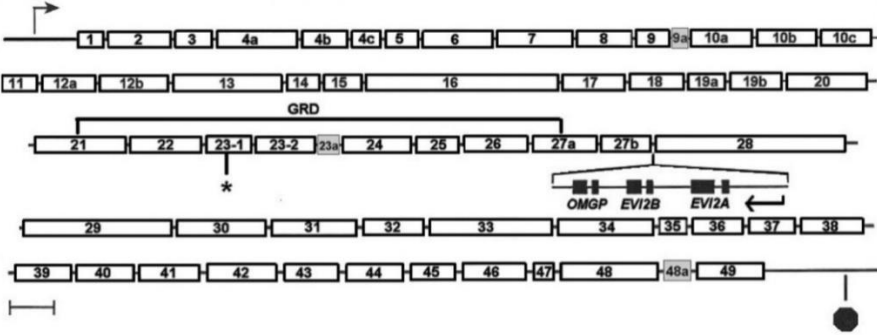
Nörofibromatozis Tip 1 (NF1), 3.000'de 1 görülme sıklığı ile en yaygın genetik hastalıklardan biridir. Kromozom 17q11.2 de yerleşik olan *NF1* genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar¹. *NF1* geni, tümör baskılayıcı olarak görev yapan ve hücre büyümesi, bölünmesinin düzenlenmesinde çok önemli rol oynayan nörofibromin adlı bir proteini kodlar². *NF1* genindeki mutasyonlar, NF1'e özgü diğer çeşitli klinik belirtilerle birlikte nörofibrom olarak bilinen iyi huylu tümörlerin gelişmesine yol açar.

NF1 geni alışılmışın dışında kompleks bir gen olup, 60 ekzonlu geniş bir genomik bölgeye yayılır ve 2818 amino asitlik bir protein kodlar³. Nörofibrominin birincil işlevi, GTP'nin GDP'ye hidrolizini hızlandırarak Ras proteinlerinin aktivitesini düzenlemek ve böylece Ras aracılı sinyal zincirini kapatmaktır⁴. Ras proteinleri hücre çoğalması, hayatta kalması ve farklılaşmasının önemli düzenleyicileridir. Sonuç olarak, *NF1* genindeki mutasyonlar nedeniyle nörofibromin işlevinin kaybı, Ras sinyalinin düzensizleşmesine yol açarak kontrolsüz hücre büyümesi ve tümör oluşumuyla sonuçlanır.

NF1 geninde intron 27b'de yer alan ve ters yönde okunan üç gen: *OMG*, *EVI2A* ve *EVI2B* mevcuttur^{5,6}. Bu genlerin evrimsel olarak çok eski oluşları, patogenezi açısından da önemli olduklarını düşündürmektedir (Şekil 1).

OMGP geni santral sinir sistemi miyelinasyonu sırasında ifade olan 440 amino asitlik bir hücre yüzey proteinini kodlar. Evrimsel olarak *OMGP*'nin kökeni miyelinli aksonların ortaya çıkışıyla başlar. İnsan *EVI2A* geni *NF1* gen çalışmaları sırasında tanımlanmış olup 236 amino asitten oluşan bir transmembran proteini kodlar. Evrimsel çalışmalar, bu genin kökeninin de karasal omurgalılara kadar gittiğini göstermektedir. *EVI2B* geni ise ilk olarak

1991'de tanımlanmıştır. Bu gen de 448 amino asitlik bir transmembran proteini kodlar. Bu üç gen: *OMG*, *EVI2A* ve *EVI2B*, evrimsel olarak ortaya çıkışlarından kısa bir süre sonra *NFI* intronuna yerleşmişlerdir. Bu bölgede *NFI* geninin geri kalan kısmına göre daha fazla genetik varyasyon gözlenmektedir^{5,6}. Bir genin evrimsel olarak korunmuş olması, fonksiyonel olarak çok önemli olduğunun bir göstergesidir.

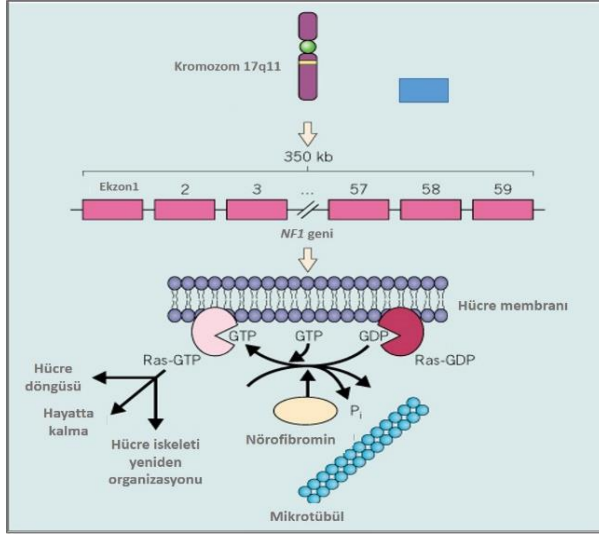


Şekil 1. *NFI* gen yapısı ve gen içindeki genler.

***NFI* Gen Ürünü Nörofibromin Proteini: Yapı ve Fonksiyonel Bölgeler**

Nörofibromin, tümör baskılayıcı olarak görev yapar; hücre çoğalması, farklılaşması ve hayatta kalması ile ilgili hücrel sinyal yollarının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar.

Nörofibromin, 2818 amino asitten oluşan ve moleküler ağırlığı yaklaşık 281 kDa olan büyük bir proteindir. Çeşitli hücrel işlevlere aracılık eden birkaç önemli bölge içerir⁷. Nörofibrominin en iyi karakterize edilmiş bölgelerinden biri Ras-GAP (GTPase-activating protein) bölgesidir ve Ras proteinlerine bağlı GTP'nin hidrolizini katalize etmekten, böylece aktif Ras-GTP'yi inaktif Ras-GDP'ye dönüştürmekten ve Ras sinyalini negatif yönden düzenlemekten sorumludur⁸. Ras-GAP bölgesine ek olarak nörofibromin, sistein-serinden zengin (CSRD) bölgeler, Sec14 benzeri alan, “pleckstrin“ homoloji (PH) ve tubulin bağlayıcı bölge dahil olmak üzere birçok başka işlevsel motif içerir. Bu özgül alanlar nörofibrominin hücre iskeleti organizasyonu, membran trafiği ve hücre içi sinyal düzenlemesi gibi çeşitli hücrel işlevlere katkıda bulunur (Şekil 2).



Şekil 2. Nörofibromin ve Ras yolu ilişki.

NF1 patogenezinin merkezinde *NF1* genindeki mutasyonlar nedeniyle nörofibrominin işlev bozukluğu yer alır. Nörofibrominin Ras-GAP aktivitesinin kaybı, Ras sinyal yollarının hiperaktivasyonuna, anormal hücre proliferasyonu ve tümör oluşumuna yol açar. Nörofibrominin çeşitli işlevsel bölgeleri, tümör baskılayıcı aktivitesine ve NF1 hastalık belirtilerinde yer alan hücresel süreçlerin düzenlenmesinde önemlidir (Şekil 3).

NF1 Proteininin İşlevsel Bölgelerine Örnekler

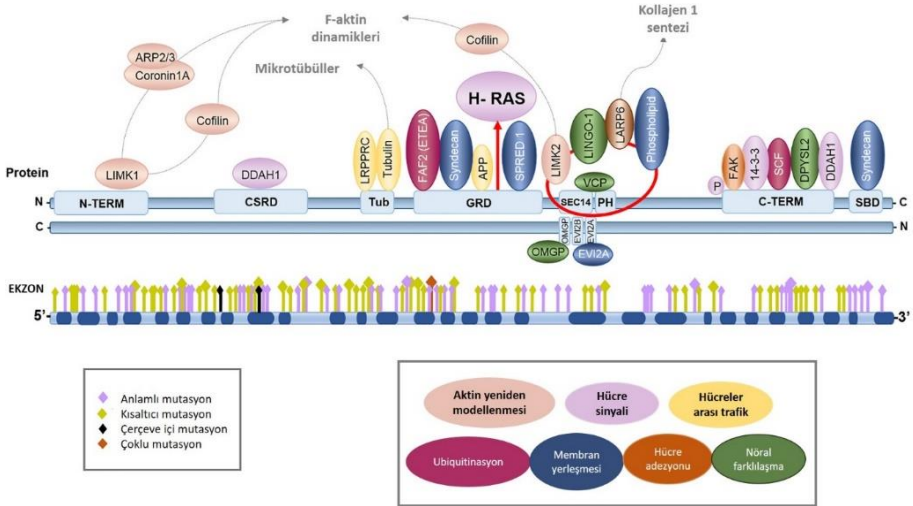
Ras-GAP (GTPaz-Aktive Edici Protein) Bölgesi: Ras-GAP bölgesi, nörofibrominin en iyi karakterize edilen temel fonksiyonel alanlardan biridir ve tümör baskılayıcı aktivitesi için gereklidir. Ras-GAP bölgesi, Ras proteinlerine bağlı GTP'nin hidrolizini hızlandırıp onu GDP'ye dönüştürerek, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolu da dahil olmak üzere Ras aracılı sinyal yollarını kontrol eder. Nörofibromin Ras proteinlerine bağlı GTP'nin katalitik aktivitesinden sorumludur⁹. Bu aktivite, Ras aracılı sinyal yollarının düzenlenmesinde kritik bir adım olan Ras'ın inaktivasyonuna yol açar. Nörofibrominin Ras GAP aktivitesi, Ras sinyalizasyonunun baskılanmasında ve hücresel homeostazın korunmasında merkezi bir rol oynar.

Sistein-Serin'den Zengin Bölgeler (CSRD): CSRD'ler nörofibromin içinde bulunan sistein ve serin bakımından zengin bölgelerdir. Bu alanların protein-protein etkileşimlerinde rol oynadığı ve sinyal komplekslerinde nörofibrominin aracılık işlevine katkıda bulunduğu bilinmektedir¹⁰.

Sec14 Benzeri Bölge: Nörofibrominin Sec14 benzeri bölgesi, lipid bağlama, membran geçirgenliği ve lipid metabolizması ile ilişkilidir. Bu bölge, hücre içi vezikül taşınması ve membran dinamiklerinin düzenlenmesinde rol oynar.

Pleckstrin Homoloji (PH) Bölge: Nörofibrominin PH bölgesi protein-lipid etkileşimlerinde rol oynar. Nörofibrominin membranda lokalizasyonuna aracılık ettiği, hücre içine doğru yerleşimine, membranla ilişkili fonksiyonlarına ve Ras sinyalini etkin bir şekilde düzenleme yeteneğine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür¹¹.

Tübülün Bağlayıcı Bölge: Nörofibrominin bu bölgesi, mikrotübüller, hücre bölünmesi, hücre içi taşıma ve hücrenin morfolojisinde görevli hücre iskeleti bileşenleri ile etkileşimine aracılık eder¹².



Şekil 3. Nörofibromin proteinin işlevsel bölgeleri ve ilişki kurduğu hücresel proteinler⁴¹.

NF1'de hedefe yönelik tedavi stratejileri geliştirmek için nörofibrominin yapı-fonksiyon ilişkilerini ve hücre içi sinyal yollarındaki rolünü anlamak gereklidir. Nörofibromin işlevini geri kazanmayı veya sinyal zincirini etkilemeyi amaçlayan tedavi yaklaşımları, NF1'li bireyler için klinik sonuçları ve yaşam kalitesini iyileştirme konusunda umut vaat etmektedir¹³.

NF1 Genindeki Mutasyonlar

NF1 genindeki mutasyonlar, fonksiyonel nörofibromin proteininin üretimini azalmasına veya hiç üretilmemesine yol açar. Nörofibromin işlevi kaybedildiğinde Ras sinyal yolları aşırı aktive olur, kontrolsüz hücre çoğalması, hücre yaşam süresinde uzama ve tümör oluşumu gibi sonuçlar doğurur. Mutasyonlarının nörofibromin işlevi üzerindeki spesifik etkileri, NF1 geni içindeki mutasyonun türüne ve konumuna bağlı olarak değişebilir¹⁴.

NF1 genindeki mutasyonlar iki farklı şekilde ortaya çıkabilir; bir bireyin tüm hücrelerinde bulunan ve ebeveynden gelen germ hattı mutasyonları, ve embriyonik gelişim sırasında ortaya çıkan somatik mutasyonlar. NF1, genellikle germ hattı mutasyonlarından kaynaklanır (ailesel vakalar); ancak bazı durumlarda hastalık, ailede bulunmayan, bu bireyde ortaya çıkmış yeni mutasyonlar sonucu (sporadik vaka) meydana gelir. Sporadik ve ailesel NF1 arasındaki temel fark, hastalığın genetik geçiş modelidir. Ailesel vakalarında, hastalık bir ebeveynden çocuğa geçerken, sporadik NF1 vakalarında hastalıklı bir aile öyküsü bulunmaz.

• Germ Hattı Mutasyonları

NF1 genindeki germ hattı mutasyonları, ebeveynlerin üreme hücrelerinde (sperm veya yumurta) veya embriyonik gelişimin erken aşamalarında (postzigotik) meydana gelir. Bu mutasyonlar otozomal dominant bir şekilde kalıtlı ve etkilenmiş bir bireyin mutasyona uğramış NF1 genini yavrularının her birine geçirme olasılığı %50'dir.

• Somatik Mutasyonlar

Bu mutasyonlar, bir bireyin sadece belirli hücrelerinde meydana gelir, embriyogenez sırasında veya doğum sonrasında belirli hücrelerde sporadik olarak ortaya çıkar. Germ hattında bulunmadığında genellikle kişinin bir sonraki kuşağına geçmez. Bununla birlikte, embriyoda mutasyonun olduğu aşamaya bağlı olarak somatik mutasyonlar da NF1'in klinik belirtilerine neden olabilir ve hastalığın semptomlarını etkileyebilir¹⁵.

Somatik mutasyonlarda, sadece bir hücre kümesinde mutasyon bulunan, segmental veya mozaik NF1 gibi lokalize belirtiler ortaya çıkar. Segmental NF1 tipik olarak vücudun tek bir dermatom veya sinirin dağılımını takip eden, belirli bir bölgesiyle sınırlı nörofibromlarla karakterizedir. Dokuların tutulumu sınırlı ve tümör yükü azdır. Bunu yansıtabilecek şekilde, klinik belirtileri genellikle germ hattı NF1 mutasyonları olan bireylerde gözlenenlerden daha hafiftir. Bununla birlikte, segmental NF1 vakaları yine de şekil bozukluğu, fonksiyonel bozukluk ve psikolojik sorunlar dahil olmak üzere önemli morbidite yaşayabilirler. Ayrıca, mozaik NF1'li bireyler, germ hattı mutasyonları olanlara kıyasla daha düşük bir sıklıkta da olsa, optik yolak gliomları (OPG) veya MPNST'ler gibi NF1 ile ilişkili komplikasyonlar geliştirme riski de taşırlar. Germ hattı mutasyonlarında ise NF1'in sistemik belirtilerine ve tümör gelişimine kalıtsal yatkınlık vardır.

Germ hattı veya somatik mutasyonları olan NF1 hastalarına doğru tanı ve yaklaşım için kapsamlı klinik değerlendirme, genetik testler ve uzun süreli izlem gereklidir¹⁶.

***NF1* Genindeki Mutasyonların Tipleri**

NF1 genindeki mutasyon spektrumu oldukça geniş ve heterojendir. Nokta mutasyonları, küçük insersiyon ve delesyonlar, büyük delesyonlar veya duplikasyonlar, karmaşık yeniden düzenlemeler ve “splicing” mutasyonları gibi çeşitli mutasyon türleri görülebilir. Bu farklı mutasyonlar, NF1 hastalarında gözlenen klinik çeşitliliğin oluşumuna katkıda bulunur.

Nokta Mutasyonları: *NF1* geni içindeki tek nükleotid değişiklikleridir ve nörofibromin proteininde amino asitlerin değişmesine yol açar. Nokta mutasyonları, protein işlevinin değişmesine veya işlev kaybına neden olabilir. Bu tür mutasyonlar *NF1* geni boyunca tüm ekzonlarda görülebilir¹⁷.

Küçük İnsersiyon ve Delesyonlar: Bu mutasyonlar, *NF1* geni içinde az sayıda nükleotidin eklenmesi veya silinmesidir. NF1 geninin kodlanan (ekzonları) veya kodlanmayan (intron) bölgelerinde meydana gelebilirler. Genin okunma çerçevesini bozarak erken bir “dur” kodonu oluşmasına, böylece hatalı, normalden daha kısa bir nörofibromin proteini oluşumuna yol açabilirler¹⁸.

Büyük Delesyonlar veya Duplikasyonlar: Bu mutasyonlar, *NF1* geninin birden fazla ekzonunu kapsayan daha büyük genomik bölgelerin delesyonu veya duplikasyonudur. Nörofibromin proteini içindeki kritik işlevsel alanlarda olduklarında nörofibromin fonksiyonunun tamamen kaybına veya yapısal

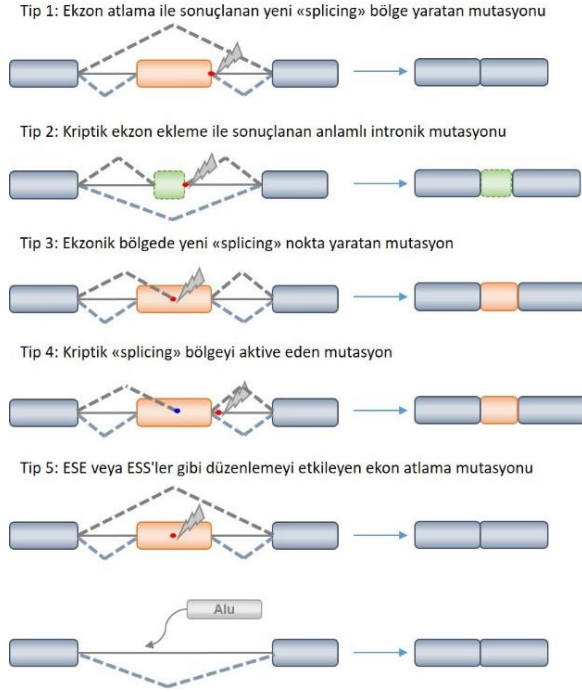
bütünlüğünün bozulması nedeniyle fonksiyonunun değişmesine neden olabilirler¹⁸.

Karmaşık Yeniden Düzenlemeler: NF1'li bazı bireylerde, *NF1* gen lokusu içinde delesyon, duplikasyon, inversiyon veya translokasyon kombinasyonlarını içeren karmaşık yeniden düzenlemeler bulunabilir. Bu yeniden düzenlemelerin nörofibromin işlevi üzerindeki etkileri değişkendir ve standart genetik test yöntemleri kullanılarak tespit edilmeleri zor olabilir¹⁸.

mRNA İşlenmesi “Splicing” Mutasyonları: *NF1* genindeki “splicing” mutasyonları, mRNA'nın normal işlenmesini etkileyerek fonksiyonel bir nörofibromin proteini üretimini bozabilecek genetik değişiklikleri ifade eder. “Splicing” mutasyonları, intronik bölgelerde, ekzonik bölgelerde veya arttırıcı/susturucu dizilerde meydana gelebilir ve pre-mRNA işlenmesi sırasında spliceosomal komplekslerin bağlanmasını etkileyebilir¹⁹ (Şekil 4):

- **İntronik İnsersiyon Mutasyonları:** NF1 geninin kodlamayan bölgeleri içinde meydana gelen bu mutasyonlar donör veya alıcı bölgeleri bozabilir veya kriptik ekleme bölgeleri oluşturarak mRNA işlenmesinde anormalliklere, bunun sonucu olarak intronik dizilerin kodlamaya dahil edilmesine veya ekzonların atlanmasına neden olabilir.

- **Ekzonik İnsersiyon Mutasyonları:** *NF1* geninin ekzonik dizilerinde ekzonik insersiyon arttırıcılar (ESE'ler) veya susturucular (ESS'ler) gibi düzenlemeyi etkileyen bölgelerde değişiklikleri içerir. Bu mutasyonlar, insersiyon bölgelerinin özel faktörler tarafından tanınmasını bozarak ekzon atlanmasına, psödoekzonların dahil edilmesine veya işlenmiş mRNA'da intronun dahil edilmesine yol açabilir.



Şekil 4. Farklı “splicing” mutasyon tipleri.

NF1'li bireyler, ebeveynlerinin birinden genin mutant kopyasını miras alırlar ve mutasyonu çocuklarının her birine geçirme olasılıkları %50'dir. *NF1* genindeki mutasyonlarının türü ve yeri, klinik semptomların şiddetini ve spektrumunu etkileyebilir. Nörofibromin fonksiyonunun tamamen kaybına yol açan büyük delesyonlar veya anlamsız mutasyonlar, erken başlangıçlı nörofibromlar ve artmış malin transformasyon riski dahil olmak üzere daha şiddetli bir fenotiple ilişkilidir. Bunun aksine, nörofibromin işlevinde kısmi bir kayba yol açan yanlış anlamlı mutasyonlar veya çerçeve içi delesyonlarda ekspresyon ve penetrans değişken olup NF1'in belirtileri daha hafif veya atipik olabilir. NF1'in klinik belirtilerinin etkilenen bireyler arasında, hatta aynı aile içinde bile büyük farklılıklar gösterebilmesinde ayrıca genetik geçmiş, değiştirici genler ve çevresel etkiler gibi faktörler de etkilidir. *NF1* genindeki mutasyonların moleküler temelini anlamak, doğru tanı, genetik danışmanlık ve NF1'den etkilenen bireyler için hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde önemlidir¹⁵.

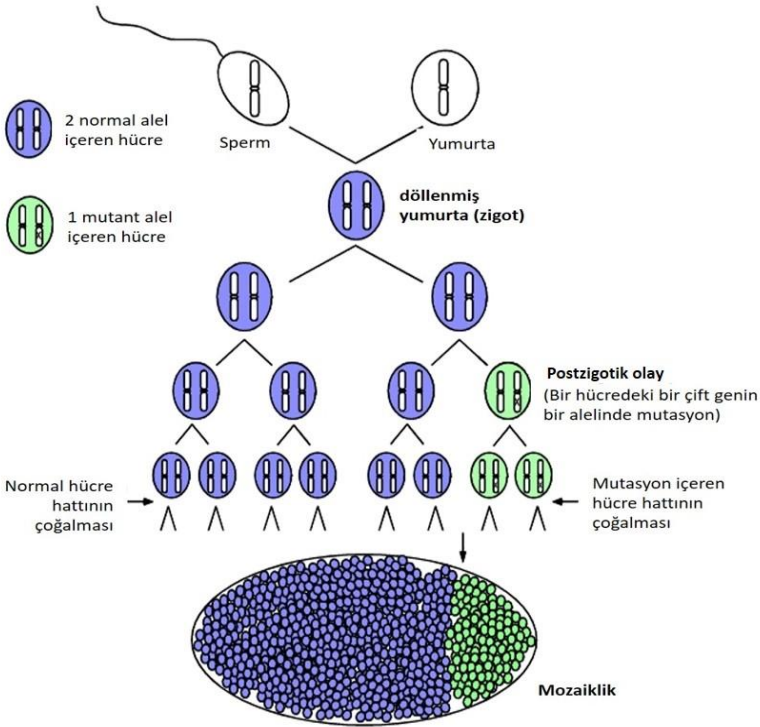
Yeni Mutasyonların Ebeveyn Kökeni

Klinik veriler, hastalığın anneden veya babadan aktarılmasına bağlı olarak fenotipik farklılıklar olabileceğini göstermektedir. Bu verilerin çoğu kadın ve erkekte mutasyon mekanizmasındaki farklılıklara bağlı olarak mayoz sırasında farklı, yeni *NF1* mutasyonlarının ortaya çıkabileceğine işaret etmektedir^{20,21}. *NF1*'de yeni mutasyon görülme sıklığı, kalıtsal hastalıklar için bilinen en yüksek oranlardan biridir^{22,23}. İlk çalışmalar, sporadik *NF1* gen mutasyonlarının ~%90'ının babadan gelen kromozomlardan kaynaklanma olasılığını ortaya koymuşsa da bu çalışmalarda *NF1* gen mutasyonları doğrudan değil, indirekt bağlantı analizi ile saptanmıştır. Yine benzer indirekt yöntemlerin kullanıldığı bazı çalışmalarda *NF1* genindeki büyük delesyonların anneden gelen kromozomlardan kaynaklanabileceği de ortaya çıkmıştır^{20,24,25}. Bu nedenle, *NF1* gen mutasyonunun nereden geldiği mutasyon tipine bağlı olarak değişebilir; büyük delesyonlar oogenez sırasında, tek baz çifti değişimleri de dahil olmak üzere mikro mutasyonlar spermatogenez sırasında meydana gelme eğilimindedir.

NF1'de Mozaiklik

Genetikte "mozaiklik" terimi, aynı döllenmiş yumurtadan gelen, genetik olarak farklı iki veya daha fazla hücre popülasyonunun aynı bireyde bir arada var olduğu durumu tanımlar (Şekil 4). NF1 gibi görünür cilt bulguları olan bir genetik bozuklukta mozaiklik, iç organları etkileyen bozukluklara göre daha kolay tanınabilmektedir. Burada sözünü ettiğimiz NF1 ile ilgili olan mozaiklik, bir hastanın vücut hücrelerinin, sadece bir alt popülasyonunun "ilk vuruş" *NF1* mutasyonunu taşıdığını ifade eder. Farklı mozaiklik türleri ile karşılaşılabilir. Gonadal mozaiklik; germ hücrelerinin (sperm veya ovum) bir kısmının mutasyon taşıdığına ortaya çıkması durumudur ki bu klinik olarak normal ebeveynlerin birden fazla çocuğunun NF1 olarak etkilenmesine yol açabilir. Gonadal mozaiklik NF1'de son derece nadir görülür, bugüne kadar sadece iki aile bildirilmiştir^{20,26}. Embriyonik gelişimin erken döneminde, gastrulasyondan ve primordiyal germ hücrelerinin oluşumu ve ayrılmasından önce meydana gelen mutasyonlar, somatik hücrelerin yanı sıra germ hücrelerinin de mozaik olabildiği gonozomal mozaikliğe yol açabilir. Eğer mutasyonlar germ hücreleri oluşup ayrıldıktan sonra ortaya çıkarsa, hastalar yalnızca somatik mozaiklik gösterirler, bu da onların hastalığı bir sonraki kuşağa aktarma riski altında olmayacakları anlamına gelir (Şekil 5). Bu duruma açıklık getirmek üzere, Ruggieri ve Huson, mutasyon oluşunun zamanlamasını yansıtan genel ve lokalize NF1 (veya segmental NF1)

mozaiklik terimlerini önermişlerdir²⁷. Genel mozaiklik gösteren NF1 hastalarında, pigment değişiklikleri ve nörofibromlar gibi tipik NF1 bulguları vücudun belli segmentiyle sınırlı değildir. Sporadik bir hasta karşısında yapısal NF1 (yani tüm vücut hücrelerinde bir *NF1* mutasyonu taşıyan) mi, genel mozaik NF1 mi olduğunu, gonadların da etkilenip etkilenmediğini, ailenin daha sonraki çocuklarının NF1 hastası olup olmayacağını yalnızca klinik gözleme dayanarak tahmin etmek riskli olabilir. Segmental NF1'li hastalarda semptomlar sınırlı bir vücut alanında ortaya çıkar. Etkilenen bölgede yalnızca pigment değişiklikleri, yalnızca nörofibromlar veya hem pigment değişiklikleri, hem de nörofibromlar bir arada bulunabilir. Segmental NF1'de mutasyonun gelişimde daha geç evrede meydana geldiği, bu hastaların germ hücrelerinin ilk *NF1* mutasyonunu taşımadığı varsayılır. Genel mozaik NF1 hastalarını segmental NF1'den ayıran çizgi her zaman net olmamakla birlikte, bulguları net olarak segmental olan NF1 hastalarında kanda mutasyon saptanmaz.



Şekil 5. Postzigotik dönemde normal ve mutasyon taşıyan hücrelerin oluşturduğu mozaiklik.



Şekil 6. Segmental NF1 örnekleri.

Mozaikliğin paternal germ hattından kaynaklandığı durumlarda, spermilerin %10-17'sinin patolojik *NF1* gen mutasyonu barındırdığı tahmin edilmektedir^{20,26}. Consoli ve arkadaşları segmental NF1'de sık olmasa da derideki mozaikliğe gonadal mozaikliğin de eşlik edebileceğini göstermişlerdir. Çalışmalarında etkilenen çocuğun lenfosit DNA'sında *NF1* geni ekzon 31'de (R1947X) anlamsız bir mutasyon tespit edilmiş, ancak annenin periferik lenfositlerinde veya etkilenmemiş deri örneklerinden üretilen keratinosit ve fibroblastlarında DNA dizi analizi yapıldığında bu mutasyon tanımlanamamıştır²⁸ (Şekil 6).

Segmental NF1 nadir görülür, sıklığının NF1'den yaklaşık 15 kat daha az olduğu tahmin edilmektedir. Segmental NF1'in gerçekten de postzigotik NF1 mutasyonlarından kaynaklandığını destekleyen ilk kanıt, vücudunun sol üst bölgesine yayılmış pigment lezyonları olan 18 yaşındaki bir erkeğin sütlü kahve lekelerinden üretilen fibroblast kültürlerinde ~%15-24 oranında *NF1* mikrolelesyonu tanımlanmasıyla sağlanmıştır. Etkilenmeyen fibroblastlarda ise *NF1* mikrolelesyonu bulunmamıştır²⁹. Klinik literatürde yine segmental NF1'li çocukları olan çok sayıda segmental NF1 hastası sunulmaktadır^{27,30} ; bu durumda dikey aktarımın ebeveyn ve çocuk arasında mutasyon paylaşımına bağlı mozaiklik ile açıklanması çok zordur. Tüm bu bulgular,

SNF1'de genetik danışmanlığın zorluğunu ve önemli sorunlar doğurabileceğini göstermektedir.

NF1'de Genotip-Fenotip İlişkisi

NF1 hastalarında saptanan 2500'den fazla farklı germ hattı *NF1* mutasyonu bilinmektedir. Bu mutasyonlar tüm genin delesyonu, ekzon delesyon ve insersiyonları, çerçeve kayması, anlamsız (nonsense) mutasyonlar, “splicing”, yanlış anlamlı (missense) ve diğer bilinmeyen varyasyonlar olarak gruplanabilir. Delesyonlar büyüklüklerine ve etkilerine göre aşağıdaki gibi gruplanır (Tablo 1). Mutasyonların %90'dan fazlası nörofibrominin inaktivasyonu veya yetersizliğine yol açmaktadır, ancak bu mutasyonlar ile hastalığın fenotipi arasında net bir ilişki mevcut değildir; literatürdeki örnekler de çok kısıtlıdır. Genotip-fenotip ilişkisi netleşmiş olan en büyük grup büyük gen delesyonlarıdır. Bunlar NF1'li hastaların ~%5'inde gözlenen, *NF1* genini iki uçtan çevreleyen ve tamamını kapsayan büyük delesyonlar olup NF1'de en sık tekrarlayan mutasyonlardır ve *NF1* mikrodelsiyonları olarak da adlandırılır³¹. Tüm genin kaybına neden olduğundan en ağır vakalardır.

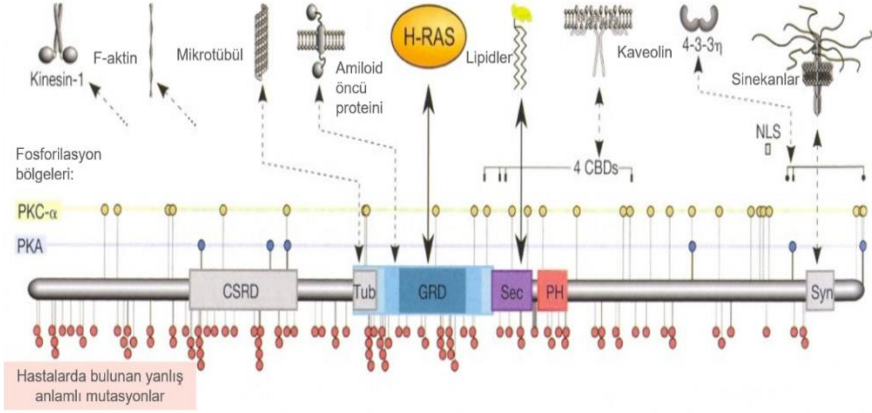
Tablo 1. Total mutasyonların %5'ini oluşturan büyük gen delesyonlarının kendi içlerinde gruplanması.

Tip 1	Tip 2	Tip 3	Atipik
1.4Mb	1.2Mb	1Mb	
79%	11%	2%	8%

Tablo 2. Genotip-fenotip ilişkisi örnekleri. OPG: optik yolak gliomu, KNF: kütanöz nörofibrom, NF: nörofibromatozis, PNF: pleksiform nörofibrom.

17q11.2 mikrodél	Ağır vakalar	<ul style="list-style-type: none"> • 1000'den fazla KNF/PNF • MPNST • Bilişsel sorunlar
P992 del	Hafif	<ul style="list-style-type: none"> • OPG • KNF yok • Zihinsel yetersizlik
Arg1809	Hafif	<ul style="list-style-type: none"> • NF-Noonan sendromu benzeri • KNF yok • OPG yok • Lisch nodülü yok • Öğrenme güçlüğü var
Met 1149	Hafif	<ul style="list-style-type: none"> • PNF yok • OPG yok
844-848 arasındaki yanlış anlamlı mutasyonlar	Ciddi vakalar	

Yanlış anlamlı mutasyonların ~%18 kadarı her zaman problemlidir: “VUCS” (Variants of Unknown Clinical Significance) olarak adlandırılır ve etkilerini fonksiyonel çalışma yapılmadan net olarak yorumlamak mümkün değildir. Çünkü nörofibromin proteini çok büyüktür ve farklı bölgeleri farklı proteinlerle ilişki kurabilir veya mutant olduğu için ilişki kuramaz (Şekil 7).



Şekil 7. Yanlış anlamlı mutasyonların gen üzerindeki dağılımı ve ilişki kurdukları/kuramadıkları diğer proteinler.

Bu nedenle hastalığın kliniği de çok değişkenlik gösterir. Hatta aynı aile içinde aynı mutasyonu taşıyan bireylerin bile farklı klinik tablo gösterebildikleri bilinir. Terzi ve arkadaşlarının çalışma grubundaki bir bireyin, iki farklı patolojik mutasyon taşımasına rağmen hafif fenotip gösterdiği görülmüştür³². Bu klinik değişkenliğin ortaya çıkmasında gen içinde mevcut olan genlerin de modifiye edici gen gibi etkili davrandığı da düşünülmektedir³³. Örneğin öğrenme güçlüğü gösteren hastaların bir grubunda *OMGP* geninin modifiye edici etkisi araştırılmıştır³⁴. Benzer şekilde *NF1* geni içinde yer alan *EVI2A* ve *EVI2B* genlerinin de lösemiler ve diğer tümörlerle ilişkili olabileceği hayvan çalışmalarında incelenmiştir³⁵. İnsanlarda da aynı durumun geçerli olabileceğinden değişik kaynaklarda söz edilmekte, ancak literatürde bu konuda yapılmış çok az çalışma bulunmaktadır. *EVI2A* ve *EVI2B* genleri *NF1* geninin ters yönünde (DNA'nın diğer zincirinden) ifade olan bir transmembran protein kodlar. Bu proteinin de onkogen gibi davranabileceği düşünülmektedir³³. *EVI2A* ve *EVI2B* genleri intron 27b'de yer alır ve retroviruslar için entegrasyon bölgesi olarak tanımlanırlar. Bu diziler intronik bölgede oldukları halde, eğer bunlara virüs entegre olursa *NF1* gen bölgesi ve özellikle RNA "splicing" işlemi de etkilenecektir. Bu düşünce ile NF1+lösemi hastalarında *EVI2B* gen varyasyonları çalışılarak, NF1 zemininde gelişen lösemilerde ve diğer tümörlerde ekzonun 3' ucuna yakın 455 bazlık bir entegrasyonun varlığı ilk kez ülkemizde gösterilmiştir³⁶. Bu entegre diziyi retroviral genom veri tabanında karşılaştırarak (Blasting) karşılaştırdığımızda bir retrovirus olan HIV

virüsü “envelope” (*env*) genine %87 eşleşme göstermiştir. Bu durum bir tümör süpresör genin virüs entegrasyonu ile inaktive olduğunu düşündüren bir bulgudur. Ancak genotip-fenotip ilişkisi açısından değerlendirildiğinde hasta grubunun sadece bir kısmı için geçerlidir.

Tekrarlayan mutasyonlar ve fenotip arasındaki ilişkileri ele alan bir diğer çalışma da Upadhyaya ve arkadaşları tarafından yapılmış, p.990delM (c.2970-2972 delAAT) mutasyonu taşıyan hastaların KNF’leri bulunmayan hafif vakalar olduğu saptanmış; ancak başka bir popülasyonda yine hafif klinik tablo gösteren bir NF1 hasta grubunda bu bulgu doğrulanmamıştır³⁷.

Genotip-fenotip ilişkilendirilmesine örnek olacak bir diğer bulgu da OPG’li hasta grubunda elde edilmiştir. NF1 ve OPG’li bireylerde saptanan mutasyonlar çoğunlukla *NF1* geninin 5’ başlangıç ucuna yakın ilk üçte birinde yer almaktadır³⁸. Genotip-fenotip ilişkilerini konu alan çalışmalar Peduto ve grubu tarafından 2023’de kapsamlı bir literatür taramasıyla derlenmiştir³⁹.

NF1 hastalarının tanı ve takibinde en önemli sorun NF1 bulgularının bireyler arasında farklılık göstermesidir. Bu nedenle NF1’li bir ebeveynde mutasyon çalışması yapılarak, çocuğunda hangi NF1 bulgularının ortaya çıkacağı ve hastalık şiddeti tahmin edilemez. Bu durum doğum öncesi tanı ve genetik danışma vermeyi güçleştirir. NF1 bulgularının ortaya çıkışı hem yaşa bağlı, hem de çok değişkendir; ayrıca Noonan ve Legius Sendromu gibi diğer Rasopatiler (Ras yolağı hastalıkları) ile örtüşen bulgular da söz konusudur. Tanının net olmadığı, yaşın çok küçük olduğu durumlarda genetik danışma verilmesi sırasında önem kazanmaktadır. Doğum öncesi tanı gerektiren durumlarda genetik danışma verilirken sağlam embriyoların ayrıştırılmasına dayanan PGT (Preimplantasyon Genetik Tanı) yöntemleri tavsiye edilmektedir.

Diğer Genetik Hastalıklarla Birlikte Görülmesi

NF1’in görülme sıklığı diğer nadir hastalıklara göre daha yüksek olduğundan, NF1 yanında farklı genetik hastalıklarla birlikte de görülebilir ve bu durum hastaların fenotipini daha da karmaşık hale getirebilir. NF1’in Noonan sendromu (NFNS), Huntington hastalığı (HTT), konjenital miyopati (RYR1), kalıtsal meme kanseri (BRCA1) ve Down sendromu ile birlikte görülmesi bu duruma örnek verilebilir^{15,73-75}.

NF1 Patogenezinde Modifiye Edici Genlerin Etkisi

Yukarıda genotip-fenotip ilişkileri konusu altında sıkça sözü edilmiş olan modifiye edici genleri/faktörleri biraz daha ayrıntılı açıklamak yerinde olacaktır. Moleküler genetik bilgilerimiz arttıkça tek gen hastalıkları ile multigenik/multifaktoriyel hastalıklar arasındaki sınırlar daha az belirgin hale gelmektedir. Diğer bir deyişle, basit Mendelian genetik gösteren hastalıklarla kompleks genetik hastalıklar arasında net bir ayırım yapmak zor olabilmektedir⁴⁰. NF1 gibi klinik değişkenlik gösteren bir tek gen hastalığının karmaşıklığını anlamaya çalıştığımızda bu değişimlerin tamamını allelik heterojenite ile açıklamak mümkün değildir. *NF1* geninden bağımsız olarak kalıtılan ve fenotipi etkileyen bir veya daha fazla modifiye edici gen bulunmaktadır. NF1 hastalarındaki mutasyonlar -birkaç istisna dışında- net genotip-fenotip korelasyonu göstermezler. Klinik belirtilerin değişkenliği ve fenotipik çeşitliliği ile epigenetik ve diğer kalıtsal faktörler dikkate alındığında NF1 multifaktoriyel hastalıklara benzer. Aynı mutasyonu taşıyan NF1 hastaları çok farklı klinik tablo gösterebilir. Ağır olarak bilinen bir mutasyonu, ya da iki patolojik mutasyonu birden taşıyan bazı hastalarda fenotip hafif olabilir³². “Modifiye edici gen” terimi hastalığın fenotipini değiştiren herhangi bir geni tanımlamak için kullanılmakta, ama sadece protein kodlayan diziler değil, mikroRNA (miRNA), uzun kodlamayan RNA’lar (Long noncoding RNA) için de kullanılmaktadır. miRNA’lar *NF1* gen ekspresyonu ve patogenezinin düzenlenmesinde de kritik rol oynarlar. miRNA ekspresyonundaki değişiklikler, RAS-MAPK sinyal yolağını bozarak tümör büyümesini ve ilerlemesini destekler. NF1’in miRNA aracılı regülasyonunun altında yatan moleküler mekanizmaların anlaşılması, hastalık mekanizmaları hakkında bilgi sağlayabilir ve NF1 tedavisi için potansiyel terapötik hedefler sunabilir.

Modifiye edici genlerin araştırılması için dikkate alınması gereken en önemli konu spesifik bir fenotip ve buna uygun bir çalışma popülasyonu seçmektir. Bunun dışında numunelerin toplanması, biyobankacılık esaslarına uygun şartlarda korunması teknikleri büyük önem taşır: bu şartlarda herhangi bir değişiklik olması tüm sonuçları değiştirebilir ve literatürdeki çalışmalarda karşılaşılan çelişkili sonuçların nedenlerinden birini oluşturur.

NF1’de gözlenen çeşitli fenotiplere katkıda bulunan çevresel faktörler de mevcuttur. Doğal modifiye edici genlerin etkilerinin çalışılması yeni terapötik ilaçların geliştirilmesine yardımcı olabilir. Şimdiye kadar sözünü ettiğimiz modifiye edici genleri konu alan çalışmaların çoğu tür, büyüklük, konum ve gelişme yaşı açısından alt fenotipik varyasyonlar gösteren tümörler üzerinde yoğunlaşmıştır. Klinik değişkenliğin moleküler temeli hakkında derin bilgiler

edinmek, NF1 ile ilişkili birçok komplikasyonun önlenmesi, hastalık ciddiyetinin önceden tahmin edilebilmesi ve tedavi geliştirilmesi konularında ilerleme sağlayabilir. Bu yeni bulgular ışığında daha doğru genetik danışma vermek de mümkün olacaktır.

NF1'de Modifiye Edici Bazı Faktörler⁴¹

Cinsiyet: Bazı spesifik gen mutasyonları ve semptomları kız çocuk ve kadınlarda daha yaygındır. Örneğin, optik yolak gliomu bulunan NF1 hastalarından kız olanlar arasında tedavi gerektirenler daha fazladır⁴².

Yaş: Doğumda görülmeyen bir kısım belirtiler daha ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Hormonal ortam da belirtileri etkiler. Kütanöz nörofibromlar ergenlik döneminde artar, benzer şekilde nörofibromların sayısı ve boyutu hamilelik sırasında da artış gösterir⁴³.

NF1 Geni İçindeki Genler: *EVI2A*, *EVI2B* ve *OMGP* intron 27b içine gömülü genlerdir ve bu genlerin transkripsiyonundaki düzenlenmeler NF1 klinik tablosunda önemli rol oynayabilir⁴⁴.

DNA Tamir Sistemi: DNA onarım mekanizmaları, hücre DNA'larının çevresel faktörler nedeniyle zarar görmesini engeller ve oluşan hasarları tamir eder. Bu mekanizmalardan biri de DNA yanlış eşleşme onarımıdır (DNA mismatch repair: MMR), bu sayede genomun stabilitesi sağlanır, mutasyonlardan korunulur⁴⁵. Bu mekanizmalardaki herhangi bir işlevsel bozukluk, replikasyon hataları ve ilave mutasyonlarla sonuçlanabilir ve fenotip değişebilir.

Mitokondriyal DNA (mtDNA): mtDNA'da onu koruyan histon molekülleri yoktur ve onarım kapasitesi sınırlıdır. Bu nedenle özellikle reaktif oksijen türleri (ROS) ve mutasyonların birikmesi gibi hasarlara karşı hassastır⁴⁶. Son çalışmalar, bu somatik mtDNA mutasyonlarının birikmesinin çeşitli tümörlerin gelişiminde önemli bir rolü olduğunu göstermiştir. Dolayısı ile mtDNA varyasyonlarının klinik tabloyu modifiye edici etkisi söz konusudur.

Vitamin D ve Kemik Kütlesi: D vitamini yağda çözünen bir sekosteroiddir ve işlevi bağırsaktan kalsiyum, demir, magnezyum, fosfat ve çinko gibi elementlerin emilimini artırmaktır. NF1'li hastaların %60'ından fazlasında D vitamini seviyesi ciddi derecede düşüktür (20 ng/ml)⁴⁷. Nakayama ve grubu, D vitamini tedavisinden sonra kemik anomalilerinde ve sütlü kahve lekelerinin pigmentasyonlarında azalma saptamışlardır. Bu nedenle, NF1 hastalarında fenotipi etkileyen bir başka faktör de D vitamini olabilir⁴⁷.

MikroRNA'lar (miRNA'lar): miRNA'lar yaklaşık son 20 yıl içinde genomun yeni düzenleyici faktörleri olarak tanımlanmışlardır. Bu mekanizmanın çözülmesi birçok kanserin moleküler patogenezinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamıştır. miRNA'lar RNA'yı susturmada işlev görür ve gen ifadesini transkripsiyon sonrasında baskılar ya da durdurur⁴⁸. miRNA'ların hücre farklılaşmasındaki rolleri göz önüne alındığında kanser gelişiminde, gelişimsel kontrol, nöral gelişim, hücre proliferasyon ve apoptoziste kritik rol oynadıkları bilinmektedir.

Tümörlerde Görülen İlave Mutasyonlar: Özellikle NF1 ile ilişkili MPNST'lerde malin transformasyon oluşması için NF1 mutasyonlarının yanı sıra, P53 ve INK4A/ARF dahil olmak üzere çeşitli genlerde ek mutasyonların olması gereklidir. NF1 ve p53 mutasyonlarına sahip fareler üretilerek geliştirilen bir fare modeli MPNST çalışmalarına katkı sağlamaktadır⁴⁹. P53 proteini DNA'da hasar oluşması halinde hücre döngüsünü durdurmak ve hasarlı hücreleri apoptoza yönlendirmekten sorumludur. MPNST dokularında NF1 genine ilave olarak saptanan diğer tümör süpresör gen mutasyonları arasında vakaların %75'inde p16 delesyonu, %26'sında EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) amplifikasyonu gösterilmiştir⁵⁰.

Epigenetik Faktörler: Gen aktivitesini etkileyen metilasyon paternleri, özellikle promotör bölgede meydana gelebilecek ve gen ifadesini değiştirecek hipermetilasyon bu faktörlerin başında sayılabilir.

NF1'de Moleküler Tanı

NF1'li bireylerin ve ailelerinin, özellikle de “splicing” mutasyonlarına sahip olanların doğru teşhisi ve danışmanlığı için moleküler genetik testler gereklidir. İnsersiyon mutasyonu olan NF1 hastalarının yönetiminde kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımı yararlıdır ve kapsamında multisistemik klinik değerlendirme, potansiyel komplikasyonlar açısından izlem ve bireysel ihtiyaçlara ve risk faktörlerine dayalı öneriler bulunur. NF1 hastalarının ilk tanısı genellikle bu hastalık konusunda uzmanlaşmış bir hekim tarafından klinik olarak konur. Hastadaki *NF1* mutasyonunun tanımlanması, *NF1* gen fonksiyonu üzerindeki etkisinin anlaşılması da hastanın genel klinik değerlendirmesine yön verebilir.

NF1'in moleküler tanısı, genin büyüklüğü, çok sayıda homolog psödogenin varlığı, mutasyonların belirli bölgelerde (hotspot) yoğunlaşmaması ve intronlarda yerleşik mutasyonlarının varlığı nedeniyle kolay değildir⁵¹.

NF1 genindeki “splicing” mutasyonlarını saptamada RNA dizilimi ve mRNA “splicing” modellerini değerlendiren fonksiyonel testler gibi moleküler genetik teknikler kullanılır. Klinik fenotipi etkileyebileceğinden, NF1’li bireylerin doğru teşhisinde, genetik danışmanlığın doğru verilmesinde ve kişiselleştirilmiş tedavilerin planlanmasında “splicing” mutasyonlarının karakterizasyonu da esastır. *NF1* genindeki “splicing” mutasyonlarının işlevsel sonuçlarının anlaşılması, NF1 patogenezinin altında yatan moleküler mekanizmaların aydınlatılması ve normal “splicing” modellerinin ve nörofibromin işlevinin geri kazanılmasını amaçlayan hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi için çok önemlidir⁵².

RNA bazlı yöntemleri de içeren çok aşamalı bir yaklaşım moleküler tanıda yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlar⁵³⁻⁵⁵. Bu yaklaşım ile sütlü kahve lekeleri, çillenme ve nörofibromlar gibi klasik NF1 belirtileriyle başvuran hastaların %95’inde NF1 mutasyonu tanımlanabilmektedir⁵⁶. Mutasyon analizinin klinik önemi, bazı belirgin genotip-fenotip korelasyonlarının ortaya çıkması, örneğin büyük delesyonların daha şiddetli bir klinik tabloya neden olduğu⁵⁷⁻⁵⁹ ve ekzon 17’de 3 bazlık bir delesyonun, kutanöz veya pleksiform nörofibromların olmadığı daha hafif bir fenotiple ilişkili olduğunun anlaşılması ile birlikte artmıştır⁶⁰. Ayrıca *SPRED1* genindeki mutasyonların neden olduğu Legius sendromunun yeni bir hastalık olarak tanımlanmasıyla birlikte genetik heterojenite de gündeme gelmiştir⁶¹. Legius sendromlu hastalarda sütlü kahve lekeleri vardır, ancak NF1 ile ilişkili tipik tümörler gelişmez⁶¹. Hastalarda yalnızca sütlü kahve lekeleri bulunması durumunda klasik NF1, mozaik NF1 (sporadik hastalar için) ve Legius sendromu arasında sadece klinik bulgularla ayırım yapılamaz. Sütlü kahve lekeleri, çillenme ve nörofibromlarla başvuran sporadik hastalarda periferik kandan izole edilen lenfositlerde mutasyon saptanmayabilir: bunun nedeni de muhtemelen bazılarının mozaik olgu olmaları ve *NF1* mutasyonunun kanda bulunmamasıdır.

NF1’de doğum öncesi tanıya olan talep sınırlıdır. Bunun nedeni, hastalığa yol açan NF1 mutasyonunun tanımlanmasının, ileride hastalığın ciddiyetini veya ilerleyişini tahmin etmede çok az yardımcı olmasıdır. NF1 için daha hızlı, doğru ve düşük maliyetli, DNA bazlı testlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Çünkü NF1 hastalığının belirtileri ile benzerlik gösteren çok sayıda hastalık (Rasopatiler) mevcuttur. *NF1* gen analizi pahalı bir testtir ve mevcut moleküler tanı testi ortalama 3-4 hafta sürmektedir çünkü genomik DNA’da en az 57 ekzonun taranması gerekir. Örneğin, çok daha küçük olan *SPRED1* genini test etmek yalnızca 2-3 gün sürer ve ortalama büyüklükteki genlerin çoğu için moleküler test sonuçları bir hafta içinde verilebilmektedir⁵⁶. Bu

testler tamamen otomatik hale getirildiğinde duyarlılığın ve özgüllüğün artması, maliyetin de düşmesi beklenmektedir. Otomatize test yöntemlerinin kullanılması sonuçların raporlanma süresini de önemli ölçüde kısaltacaktır. DNA temelli testler yanında RNA temelli testlerin devreye girmesi de test maliyetini düşüren bir etken olacaktır. NF1’de doğum öncesi tanı uygun görülmemekle birlikte NF1 için uygun olan sağlam embriyoların ayıklanarak kullanıldığı bir preimplantasyon genetik tanı (PGD) protokolü de geliştirilmiştir⁶². PGD, hamileliği sonlandırma işlemi gerektirmeyen, doğum öncesi tanıya alternatif bir yöntemdir. Tanı, 3 günlük embriyolardan elde edilen tek hücreler üzerinde gerçekleştirilir ve hastalığı taşımayan embriyolar anneye implante edilir⁶³.

Şimdiye kadar söylediklerimizi özetleyecek olursak, NF1’de gözlenen yeni mutasyon oranı, herhangi bir kalıtsal hastalık için bilinen en yüksek oranlardan biridir ve bu yüksek mutasyon hızını açıklamak üzere değişik fikirler ileri sürülmektedir. Bir genin farklı özellikleri dikkate alındığında, örneğin kromozomal yerleşimi, kodlama dizisinin uzunluğu, intronların sayısı ve uzunluğu, nükleotid kompozisyonu ve genin içinde ve yakınında bulunan dizi tekrarlarının bu mutasyon sıklığını etkileyeceği ilk akla gelen özelliklerdir. NF1 mutasyon spektrumu henüz tamamlanmaktan çok uzaktır; *NF1* gen mutasyonlarına yönelik taramalarda hasta örneklerinde mevcut olduğu varsayılan patolojik mutasyonların yaklaşık %80-95 kadarı rutin olarak tanımlanmaktadır^{64,65}. Bunun sebebi henüz tam açık değildir, eksik olan mutasyonların büyük bir kısmının genin yukarı veya aşağı yöndeki düzenleyici dizilerde veya alternatif olarak intronların içinde olmasıdır. İtronların içinde yer alanlar prensipte RNA bazlı mutasyon tarama yöntemleri kullanılarak tespit edilebilirken, gen dışı kontrol elementlerindeki mutasyonların saptanması zordur. Bu nedenle NF1’de genotip-fenotip ilişkisinin kurulması kolay değildir⁶⁶.

NF1 İçin Moleküler Temelli Tedaviler

NF1 genindeki mutasyonları düzeltmek ve böylece fonksiyonel nörofibromin proteininin üretimini geri kazandırmak amaçlanmaktadır.

Antisens Oligonükleotidler (ASO'lar): ASO'lar, belirli hedef RNA dizilerine hibridize olacak şekilde tasarlanmış kısa sentetik nükleik asit dizileridir. İnsersiyon bölgelerinin tanınmasını engelleyerek veya artırarak, ekzon atlamayı teşvik ederek veya alternatif insersiyonu modüle ederek gen ifadesini düzelterek fonksiyonel nörofibromin proteininin üretimini teşvik edebilir⁶⁷.

“Splice-switching” Morfolinolar: Belirli RNA dizilerine bağlanabilen ve mRNA işlenmesini değiştirecek şekilde tasarlanmış sentetik moleküllerdir. Duchenne kas hastalığı ve spinal kas atrofisi gibi çeşitli genetik bozukluklar için potansiyel terapötik ajanlar olarak denmektedir⁶⁸.

İnseriyon Faktörlerini Hedefleyen Küçük Moleküller: Bu küçük moleküller, spesifik faktörlerin aktivitesini artırarak veya inhibe ederek NF1 mutasyonlarını düzeltebilir.

Gen Düzenleme Teknolojileri: CRISPR-Cas9 gibi gen düzenleme teknolojileri, mutasyonları doğrudan DNA düzeyinde düzeltme potansiyeline sahiptir. Böylece normal geni geri yükleyebilir ve fonksiyonel nörofibromin proteininin üretimini sağlayabilir⁶⁹.

Ekzon Atlama Tedavileri: Bu tedaviler, belirli ekzonların çıkarılmasını hedefler ve kısa, ancak işlevsel proteinlerin üretimine izin verir. NF1'deki moleküler kusurları ele almak için umut vaat etse de, daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır⁷⁰.

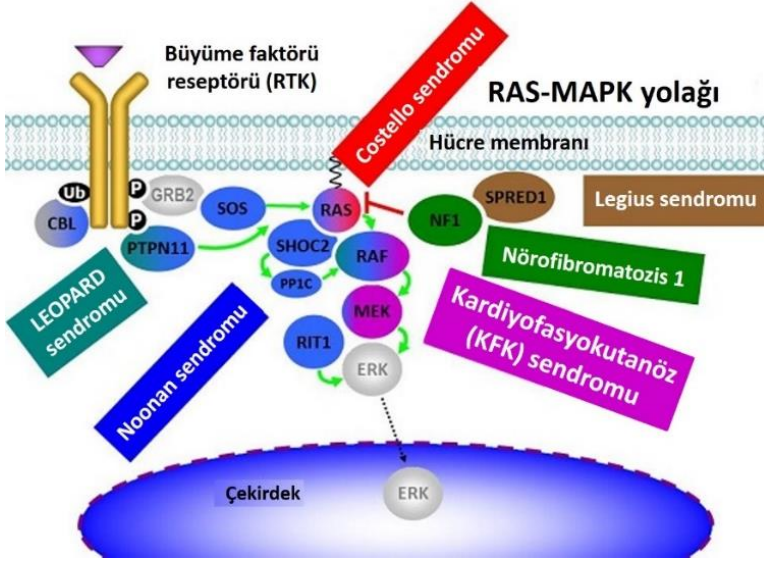
“Dur” Kodonu Düzeltmesi: Son yıllarda sadece hastalığı değil, hastalığa neden olan mutasyonu hedefleyen tedaviler gündeme gelmektedir. Bunlardan biri de aminoglikozid grubu antibiyotiklerin kullanımınıdır. Bunlar, mRNA'nın okunması sırasında yanlış amino asit girişine sebep olur ve protein sentezini bozar. Ancak bu antibiyotiklerin varlığında “dur” kodonu da amino asit gibi okunabilir ve böylece kısa ve işlevsiz bir protein yerine içinde hatalı amino asit taşıyan, ancak yine de fonksiyonel olabilen bir protein sentezlenir. NF1 mutasyonları içinde dur kodonları da önemli (%20'den fazla) yer tuttuğundan aminoglikozidik antibiyotikler bir tedavi aracı olarak yer almaktadır⁷¹.

Hem sporadik, hem de ailesel NF1 vakalarına yaklaşımda multidisipliner bakış gerekir. Bu, dermatologlar, nörologlar, onkologlar ve genetik uzmanları gibi çeşitli dalların bir araya gelerek hem semptomlarını, psikososyal etkilerini ele almak, hem de hastalıkla yaşamak konusunda hasta ve ailesine destek sağlamak gibi önemli yönleri kapsar⁷².

Rasopatiler

Ras/MAPK yolu genlerindeki mutasyonların neden olduğu bir genetik hastalık grubudur. Bu hastalıklar ortak fenotipleri nedeniyle yakın zamanda bir arada sınıflandırılmış ve “Rasopatiler” olarak tanımlanmıştır. Ras genleri HRAS, NRAS ve KRAS'ı içeren çoklu bir gen ailesidir. Ras/MAPK yolu hücre dışından gelen büyüme faktörleri tarafından aktive olur. Ras/MAPK

yolu, hücre döngüsünün düzenlemesi, hücre farklılaşması, normal memeli gelişimi, büyüme ve hücre yaşlanması için çok önemli olan ve üzerinde en fazla çalışılmış sinyal iletim yollarından biridir (Şekil 8).



Şekil 8. Rasopatilerin görüldüğü Ras yolağı elemanları ve yolakla ilgili hastalıklar.

Bu nedenle, bu yolaktaki düzensizliğin gelişimle ilgili olumsuz sonuçlar doğurması şaşırtıcı değildir. Rasopatiler etkilenen gene bağlı olarak farklı fenotipler sergilerler: Ras yolağının ortak mekanizmaları nedeniyle kraniofasial problemler başta olmak üzere dismorfoloji, kardiyak malformasyonlar, deri, kas-iskelet sistemi, göz anormallikleri, bilişsel bozukluk, hipotoni ve kanser riskinde artış gibi birçok örtüşen özellik gösterirler. Yaklaşık her 1000 kişiden birini etkiler ve bilinen en büyük malformasyon gruplarından birini oluştururlar. Bunlar arasında NF1 ilk tanımlanan sendromdur^{5,9}.

Bir hastanın Rasopati tanısı alması fenotipik özelliklerinin klinik olarak benzemesi ile başlar. Klinik tanımı genetik testlerle de doğrulanması gerekir. Klinik ve moleküler tanı arasında ilişki kurulabilmesinde kullanılan klinik tanı kriterleri önem taşır. Ayrıca bu sendromlarla ilişkili genlerin tümünün tanımlanmamış olması önemli bir sorundur. Genotip-fenotip ilişkisi konusundaki bilgilerin sürekli olarak değişmesi ve artması ile hem klinik hem de genetik tanıda çalışanlar arasında yakın işbirliği gereklidir.

KAYNAKÇA

1. Nix JS, Blakeley J, Rodriguez FJ. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol* 2020;139(4):625-641. DOI: 10.1007/s00401-019-02002-2.
2. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17004. DOI: 10.1038/nrdp.2017.4.
3. Mautner VF, Kluwe L, Friedrich RE, et al. Clinical characterisation of 29 neurofibromatosis type-1 patients with molecularly ascertained 1.4 Mb type-1 NF1 deletions. *J Med Genet* 2010;47(9):623-30. DOI: 10.1136/jmg.2009.075937.
4. Anastasaki C, Gutmann DH. Neuronal NF1/RAS regulation of cyclic AMP requires atypical PKC activation. *Hum Mol Genet* 2014;23(25):6712-21. DOI: 10.1093/hmg/ddu389.
5. Viskochil D, Cawthon R, O'Connell P, et al. The gene encoding the oligodendrocyte-myelin glycoprotein is embedded within the neurofibromatosis type 1 gene. *Mol Cell Biol* 1991;11(2):906-12. DOI: 10.1128/mcb.11.2.906-912.1991.
6. Cawthon RM, Andersen LB, Buchberg AM, et al. cDNA sequence and genomic structure of EV12B, a gene lying within an intron of the neurofibromatosis type 1 gene. *Genomics* 1991;9(3):446-60. DOI: 10.1016/0888-7543(91)90410-g.
7. Gutmann DH, Boguski M, Marchuk D, Wigler M, Collins FS, Ballester R. Analysis of the neurofibromatosis type 1 (NF1) GAP-related domain by site-directed mutagenesis. *Oncogene* 1993;8(3):761-9. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8437860>).
8. Rauen KA. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2013;14:355-69. DOI: 10.1146/annurev-genom-091212-153523.
9. Martin GA, Viskochil D, Bollag G, et al. The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. *Cell* 1990;63(4):843-9. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90150-d.
10. Johnson MR, DeClue JE, Felzmann S, et al. Neurofibromin can inhibit Ras-dependent growth by a mechanism independent of its GTPase-accelerating function. *Mol Cell Biol* 1994;14(1):641-5. DOI: 10.1128/mcb.14.1.641-645.1994.
11. Rizza F, Vertemara J, Tisi R. Molecular Dynamics Simulations Reveal Structural Interconnections within Sec14-PH Bipartite Domain from Human Neurofibromin. *Int J Mol Sci* 2022;23(10). DOI: 10.3390/ijms23105707.
12. Rodriguez FJ. N for nucleus in neurofibromin: new role for an old tumor suppressor? *J Neurochem* 2016;136(1):11-2. DOI: 10.1111/jnc.13435.
13. Cui XW, Ren JY, Gu YH, Li QF, Wang ZC. NF1, Neurofibromin and gene therapy: prospects of next-generation therapy. *Curr Gene Ther* 2020;20(2):100-108. DOI: 10.2174/1566523220666200806111451.

14. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007;44(2):81-8. DOI: 10.1136/jmg.2006.045906.
15. Koczkowska M, Callens T, Chen Y, et al. Clinical spectrum of individuals with pathogenic NF1 missense variants affecting p.Met1149, p.Arg1276, and p.Lys1423: genotype-phenotype study in neurofibromatosis type 1. *Hum Mutat* 2020;41(1):299-315. DOI: 10.1002/humu.23929.
16. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(1):1-14; quiz 15-6. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.12.051.
17. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews*(R). Seattle (WA)1993.
18. Upadhyaya M, Spurlock G, Kluwe L, et al. The spectrum of somatic and germline NF1 mutations in NF1 patients with spinal neurofibromas. *Neurogenetics* 2009;10(3):251-63. DOI: 10.1007/s10048-009-0178-0.
19. Kehrer-Sawatzki H, Cooper DN. Mosaicism in sporadic neurofibromatosis type 1: variations on a theme common to other hereditary cancer syndromes? *J Med Genet* 2008;45(10):622-31. DOI: 10.1136/jmg.2008.059329.
20. Lazaro C, Gaona A, Ainsworth P, et al. Sex differences in mutational rate and mutational mechanism in the NF1 gene in neurofibromatosis type 1 patients. *Hum Genet* 1996;98(6):696-9. DOI: 10.1007/s004390050287.
21. Steinmann K, Cooper DN, Kluwe L, et al. Type 2 NF1 deletions are highly unusual by virtue of the absence of nonallelic homologous recombination hotspots and an apparent preference for female mitotic recombination. *Am J Hum Genet* 2007;81(6):1201-20. DOI: 10.1086/522089.
22. Huson SM, Compston DA, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II. Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet* 1989;26(11):712-21. DOI: 10.1136/jmg.26.11.712.
23. Takano T, Kawashima T, Yamanouchi Y, et al. Genetics of neurofibromatosis 1 in Japan: mutation rate and paternal age effect. *Hum Genet* 1992;89(3):281-6. DOI: 10.1007/BF00220540.
24. Jadayel D, Fain P, Upadhyaya M, et al. Paternal origin of new mutations in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Nature* 1990;343(6258):558-9. DOI: 10.1038/343558a0.
25. Stephens K, Kayes L, Riccardi VM, Rising M, Sybert VP, Pagon RA. Preferential mutation of the neurofibromatosis type 1 gene in paternally derived chromosomes. *Hum Genet* 1992;88(3):279-82. DOI: 10.1007/BF00197259.
26. Bottillo I, Torrente I, Lanari V, et al. Germline mosaicism in neurofibromatosis type 1 due to a paternally derived multi-exon deletion. *Am J Med Genet A* 2010;152A(6):1467-73. DOI: 10.1002/ajmg.a.33386.
27. Ruggieri M, Huson SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology* 2001;56(11):1433-43. DOI: 10.1212/wnl.56.11.1433.

28. Consoli C, Moss C, Green S, Balderson D, Cooper DN, Upadhyaya M. Gonosomal mosaicism for a nonsense mutation (R1947X) in the NF1 gene in segmental neurofibromatosis type 1. *J Invest Dermatol* 2005;125(3):463-6. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23834.x.
29. Tinschert S, Naumann I, Stegmann E, et al. Segmental neurofibromatosis is caused by somatic mutation of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. *Eur J Hum Genet* 2000;8(6):455-9. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200493.
30. Oguzkan S, Cinbis M, Ayter S, Anlar B, Aysun S. Familial segmental neurofibromatosis. *J Child Neurol* 2004;19(5):392-4. DOI: 10.1177/088307380401900515.
31. Kluwe L, Siebert R, Gesk S, et al. Screening 500 unselected neurofibromatosis 1 patients for deletions of the NF1 gene. *Hum Mutat* 2004;23(2):111-116. DOI: 10.1002/humu.10299.
32. Terzi YK, Sirin B, Hosgor G, et al. Two pathogenic NF1 gene mutations identified in DNA from a child with mild phenotype. *Childs Nerv Syst* 2012;28(6):943-6. DOI: 10.1007/s00381-011-1648-x.
33. Kaufmann D, Gruener S, Braun F, et al. EVI2B, a gene lying in an intron of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene, is as the NF1 gene involved in differentiation of melanocytes and keratinocytes and is overexpressed in cells derived from NF1 neurofibromas. *DNA Cell Biol* 1999;18(5):345-56. DOI: 10.1089/104454999315240.
34. Oguzkan S, Terzi YK, Cinbis M, Anlar B, Aysun S, Ayter S. Molecular genetic analyses in neurofibromatosis type 1 patients with tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 2006;165(2):167-71. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2005.08.029.
35. Trovo-Marqui AB, Tajara EH. Neurofibromin: a general outlook. *Clin Genet* 2006;70(1):1-13. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2006.00639.x.
36. Saharafi P, Akar I, Ersoy-Evans S, et al. Assessment of ecotropic viral integration site 2b (evi2b) gene in juvenile myelomonocytic leukemia and neurofibromatosis type 1 NF1 tumors. *Biochem Genet* 2023. DOI: 10.1007/s10528-023-10480-z.
37. Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, et al. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 2007;80(1):140-51. DOI: 10.1086/510781.
38. Sharafi P, Varan A, Ersoy-Evans S, Ayter S. Clinical signs and genetic evaluation of patients with neurofibromatosis type 1 with and without optic pathway gliomas in a center in Turkey. *Childs Nerv Syst* 2024;40(2):511-515. DOI: 10.1007/s00381-023-06061-5.
39. Peduto C, Zanolio M, Nigro V, Perrotta S, Piluso G, Santoro C. Neurofibromatosis Type 1: Pediatric Aspects and Review of Genotype-Phenotype Correlations. *Cancers (Basel)* 2023;15(4). DOI: 10.3390/cancers15041217.
40. Dipple KM, McCabe ER. Phenotypes of patients with "simple" Mendelian disorders are complex traits: thresholds, modifiers, and systems dynamics. *Am J Hum Genet* 2000;66(6):1729-35. DOI: 10.1086/302938.

41. Sharafi P, Ayter S. Possible modifier genes in the variation of neurofibromatosis type 1 clinical phenotypes. *J Neurogenet* 2018;32(2):65-77. DOI: 10.1080/01677063.2018.1456538.
42. Diggs-Andrews KA, Brown JA, Gianino SM, Rubin JB, Wozniak DF, Gutmann DH. Sex is a major determinant of neuronal dysfunction in neurofibromatosis type 1. *Ann Neurol* 2014;75(2):309-16. DOI: 10.1002/ana.24093.
43. Riccardi VM, Lupski JR. Duplications, deletions, and single-nucleotide variations: the complexity of genetic arithmetic. *Genet Med* 2013;15(3):172-3. DOI: 10.1038/gim.2012.124.
44. Viskochil D. Genetics of neurofibromatosis 1 and the NF1 gene. *J Child Neurol* 2002;17(8):562-70; discussion 571-2, 646-51. DOI: 10.1177/088307380201700804.
45. Jiricny J. The multifaceted mismatch-repair system. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7(5):335-46. DOI: 10.1038/nrm1907.
46. Penta JS, Johnson FM, Wachsman JT, Copeland WC. Mitochondrial DNA in human malignancy. *Mutat Res* 2001;488(2):119-33. DOI: 10.1016/s1383-5742(01)00053-9.
47. Yoshida Y, Sato N, Furumura M, Nakayama J. Treatment of pigmented lesions of neurofibromatosis 1 with intense pulsed-radio frequency in combination with topical application of vitamin D3 ointment. *J Dermatol* 2007;34(4):227-30. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2007.00258.x.
48. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004;116(2):281-97. DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5.
49. Cichowski K, Shih TS, Schmitt E, et al. Mouse models of tumor development in neurofibromatosis type 1. *Science* 1999;286(5447):2172-6. DOI: 10.1126/science.286.5447.2172.
50. Wu J, Liu W, Williams JP, Ratner N. EGFR-Stat3 signalling in nerve glial cells modifies neurofibroma initiation. *Oncogene* 2017;36(12):1669-1677. DOI: 10.1038/onc.2016.386.
51. Etzler J, Peyrl A, Zatkova A, et al. RNA-based mutation analysis identifies an unusual MSH6 splicing defect and circumvents PMS2 pseudogene interference. *Hum Mutat* 2008;29(2):299-305. DOI: 10.1002/humu.20657.
52. Alkindy A, Chuzhanova N, Kini U, Cooper DN, Upadhyaya M. Genotype-phenotype associations in neurofibromatosis type 1 (NF1): an increased risk of tumor complications in patients with NF1 splice-site mutations? *Hum Genomics* 2012;6(1):12. DOI: 10.1186/1479-7364-6-12.
53. Koczkowska M, Chen Y, Xie J, et al. Analysis of 200 unrelated individuals with a constitutional NF1 deep intronic pathogenic variant reveals that variants flanking the alternatively spliced NF1 exon 31 [23a] cause a classical neurofibromatosis type 1 phenotype while altering predominantly NF1 isoform type II. *Hum Genet* 2023;142(7):849-861. DOI: 10.1007/s00439-023-02555-z.
54. Wimmer K, Yao S, Claes K, et al. Spectrum of single- and multiexon NF1 copy number changes in a cohort of 1,100 unselected NF1 patients. *Genes Chromosomes Cancer* 2006;45(3):265-76. DOI: 10.1002/gcc.20289.

55. Valero MC, Martin Y, Hernandez-Imaz E, et al. A highly sensitive genetic protocol to detect NF1 mutations. *J Mol Diagn* 2011;13(2):113-22. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2010.09.002.
56. Messiaen L, Yao S, Brems H, et al. Clinical and mutational spectrum of neurofibromatosis type 1-like syndrome. *JAMA* 2009;302(19):2111-8. DOI: 10.1001/jama.2009.1663.
57. Upadhyaya M, Ruggieri M, Maynard J, et al. Gross deletions of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene are predominantly of maternal origin and commonly associated with a learning disability, dysmorphic features and developmental delay. *Hum Genet* 1998;102(5):591-7. DOI: 10.1007/s004390050746.
58. Riva M, Martorana D, Uliana V, et al. Recurrent NF1 gene variants and their genotype/phenotype correlations in patients with Neurofibromatosis type I. *Genes Chromosomes Cancer* 2022;61(1):10-21. DOI: 10.1002/gcc.22997.
59. Roehl AC, Cooper DN, Kluwe L, et al. Extended runs of homozygosity at 17q11.2: an association with type-2 NF1 deletions? *Hum Mutat* 2010;31(3):325-34. DOI: 10.1002/humu.21191.
60. Griffiths S, Thompson P, Frayling I, Upadhyaya M. Molecular diagnosis of neurofibromatosis type 1: 2 years experience. *Fam Cancer* 2007;6(1):21-34. DOI: 10.1007/s10689-006-9001-3.
61. Brems H, Legius E. Legius syndrome, an Update. Molecular pathology of mutations in SPRED1. *Keio J Med* 2013;62(4):107-12. DOI: 10.2302/kjm.2013-0002-re.
62. Spits C, De Rycke M, Van Ranst N, et al. Preimplantation genetic diagnosis for neurofibromatosis type 1. *Mol Hum Reprod* 2005;11(5):381-7. DOI: 10.1093/molehr/gah170.
63. Philpott C, Tovell H, Frayling IM, Cooper DN, Upadhyaya M. The NF1 somatic mutational landscape in sporadic human cancers. *Hum Genomics* 2017;11(1):13. DOI: 10.1186/s40246-017-0109-3.
64. Fahsold R, Hoffmeyer S, Mischung C, et al. Minor lesion mutational spectrum of the entire NF1 gene does not explain its high mutability but points to a functional domain upstream of the GAP-related domain. *Am J Hum Genet* 2000;66(3):790-818. DOI: 10.1086/302809.
65. De Luca A, Bottillo I, Dasdia MC, et al. Deletions of NF1 gene and exons detected by multiplex ligation-dependent probe amplification. *J Med Genet* 2007;44(12):800-8. DOI: 10.1136/jmg.2007.053785.
66. Peng C, Ma S, Tang X, Yang J. [Analysis of NF1 gene mutations among eleven sporadic patients with neurofibromatosis type 1]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2018;35(4):480-483. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.04.004.
67. Venkataramany AS, Schieffer KM, Lee K, et al. Alternative RNA splicing defects in pediatric cancers: new insights in tumorigenesis and potential therapeutic vulnerabilities. *Ann Oncol* 2022;33(6):578-592. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.03.011.

68. Jarver P, Zaghoul EM, Arzumanov AA, et al. Peptide nanoparticle delivery of charge-neutral splice-switching morpholino oligonucleotides. *Nucleic Acid Ther* 2015;25(2):65-77. DOI: 10.1089/nat.2014.0511.
69. Awad EK, Moore M, Liu H, et al. Restoration of normal NF1 function with antisense morpholino treatment of recurrent pathogenic patient-specific variant c.1466A>G; p.Y489C. *J Pers Med* 2021;11(12). DOI: 10.3390/jpm11121320.
70. Leier A, Moore M, Liu H, et al. Targeted exon skipping of NF1 exon 17 as a therapeutic for neurofibromatosis type I. *Mol Ther Nucleic Acids* 2022;28:261-278. DOI: 10.1016/j.omtn.2022.03.011.
71. Osum SH, Oribamise EI, Corbiere S, et al. Combining nonsense mutation suppression therapy with nonsense-mediated decay inhibition in neurofibromatosis type 1. *Mol Ther Nucleic Acids* 2023;33:227-239. DOI: 10.1016/j.omtn.2023.06.018.
72. Biotteau M, Dejean S, Lelong S, et al. Sporadic and familial variants in NF1: an explanation of the wide variability in neurocognitive phenotype? *Front Neurol* 2020;11:368. DOI: 10.3389/fneur.2020.00368.
73. Kawakami I, Katsuse O, Aoki N, Togo T, Suzuki K, Isojima D, Kondo D, Iseki E, Kosaka K, Akiyama H, Hirayasu Y. Autopsy case of concurrent Huntington's disease and neurofibromatosis type 1. *Psychogeriatrics*. 2014 Mar;14(1):81-6. doi: 10.1111/psyg.12040.
74. Schaffer R, Goss L, Romer MM, Kalamchi S. Down syndrome and neurofibromatosis: a case report. *Spec Care Dentist*. 2014 Nov-Dec;34(6):313-8. doi: 10.1111/scd.12062.
75. Pacot L, Masliah-Planchon J, Petcu A, Terris B, Gauthier Villars M, Lespinasse J, Wolkenstein P, Vincent-Salomon A, Vidaud D, Pasmant E. Breast cancer risk in NF1-deleted patients. *J Med Genet*. 2024 Apr 19;61(5):428-429. doi: 10.1136/jmg-2023-109682.

BÖLÜM 9

SAĞLIK EKİBİ İÇİN HASTA PSİKOLOJİSİ VE HASTALIĞI KABULLENMEDEKİ EVRELER

Psikolog Dr. Serap DUYGULU

Hepimiz zaman zaman hastalanırız. Hastalıklar hafif ya da çok ciddi olabilir. Yine bu hastalıklarımızla ve hasta yakınlarımızla ilgili olarak hastaneye yatmak durumunda da kalabiliriz.

Hastalığın boyutundan çok hasta olmak düşüncesi bile çok ürkütücü olabilir. Ancak ilk başta hastanın hastalığına yaklaşma biçimi ve yaşadığı duygu durumu genellikle çok önemsenmez. Oysa hastalık ne olursa olsun, o hastalıkla başa çıkması gereken kişi hastanın kendisidir ve hastalığına karşı olan yaklaşımı o hastalığın gidişatını ve iyileşme sürecini doğrudan etkiler.

Genellikle adını anmaktan korktuğumuz bazı hastalıklarla karşılaşıldığında hastaların belirgin bazı tepkiler verdiği görülmektedir.

Öncelikle hastalığı reddetme, kabul etmeme, inanmama durumuyla karşılaşıyoruz. Bunu hastaların ilk tepkilerinde gözlemlemek mümkün.

Ardından kabullenme, hastalığa yönelik kaygılanma ve depresyon durumu ortaya çıkıyor. ‘Şimdi ne olacak, başıma neler gelecek, yakınlarım, eşim dostum duyarsa ne olur, hastalığım ilerlerse bana nasıl davranırlar, yalnız kalır mıyım?’ gibi pek çok soru ortaya çıkıyor ve bu soruların yanıtları da genellikle olumsuz oluyor.

Ailelerin hastalığı öğrendikten sonraki yaklaşımı da hastanın kendi durumunu değerlendirmesinde ve kabullenmesinde önemli etkilere sahip. Bazı durumlarda hastanın hastalığını kabul etmesinin önündeki engel doğrudan aile bireyleri bile olabiliyor. Hem hastayı suçlayan, dışlayan bir tutum sergileyebiliyorlar, hem de hastalığın kendilerine ve hastaya bir ceza olarak verildiğini düşünebiliyorlar. Bütün bu tutumlarda aslında en belirleyici olan özellikler, bireyin ve ailenin içinde yaşadığı, etkilendiği sosyal ve kültürel çevrenin değer yargıları ve tutumlarıdır. Dini inançları ağır basan bir çevrede yetişen birey hastalıkları ya Allah’tan gelen bir ceza olarak

görebiliyor ya da bu hastalıkla sınındığına inanıyor. Her iki halde de ailenin hastalığa ve hasta bireye bakışı açısından etkili olan faktör çevre oluyor. Birçok kişi hala birçok hastalığın bulaşıcı olduğunu düşünüyor.

Nörolojik ya da onkolojik hastalarla çalışırken ailenin ve yakın çevresindeki bireylerin de hasta kadar bilgilendirilmesi ve kaygılarının giderilmesi bu noktada büyük önem taşıyor.

Nadir görülen hastalıklar arasında NF1, diğer pek çok hastalıktan farklı olarak aynı anda birçok disiplinin alanına giren genetik bir hastalıktır. Takip ve tedavisinde genetik, nöroloji, dermatoloji, göz, dahiliye ya da pediatri, onkoloji, ortopedi, plastik cerrahi, endokrinoloji, nefroloji, kulak burun boğaz, psikoloji/psikiyatri uzmanı olarak farklı alanlardan oluşan bir ekip tarafından izlenmelidir. Ancak NF1'le ilgili olarak hastaların takip ve tedavi edilebilecekleri tüm disiplinlerin bir arada bulunduğu bir klinik ya da bu alanda uzman ekiplerin yer aldığı bir merkez yoktur. Bu nedenle de NF1'li hastalar farklı hastanelerde uzmanlara ulaşmaya çalışmakta, bazen NF1 konusunda uzmanlaşmamış hekimlere yönelmekte ya da hastalıklarının farkında olmadıkları için çok ağır sonuçlarla karşılaşmaktadırlar.

NF1 hastalığının tanısında gecikmeler yaşandığı ve uygun genetik danışmanlık alınmadığı için NF1'li bireyler çocuk sahibi olduklarında bu hastalığı çocuklarına da aktarabilmektedirler.

NF1, yarattığı fiziksel sorunların yanında ciddi anlamda psikolojik ve bilişsel sorunlara da yol açabilmektedir. Psikolojik etkiler belirli başlıklar halinde toplanmaktadır:

- Endişe ve Stres: NF1 teşhisi konmuş kişiler genellikle gelecekleri hakkında endişe duyarlar. Tümörlerin büyüme riski, komplikasyonlar ve tedavi süreci gibi faktörler stres ve endişe yaratabilir.
- Özsayı Sorunları: Belirgin tümörler veya diğer fiziksel belirtiler, özellikle ergenlik döneminde, psikolojik zorluklara neden olabilir.
- Depresyon: NF1 hastaları, hastalıkla başa çıkmak, fiziksel rahatsızlıklarla mücadele etmek ve gelecekleri hakkında belirsizlikle başa çıkmak için depresyon yaşayabilirler.
- Sosyal İzolasyon: NF1 hastaları, diğer insanlarla etkileşime girmekten kaçınıbilirler veya fiziksel görünüşleri nedeniyle dışlanma korkusu yaşayabilirler. Bu, sosyal izolasyon ve yalnızlık hissi yaratabilir.
- Aile ve İlişkiler: NF1 hastalığı, aile içi ilişkileri ve yakın ilişkileri etkileyebilir. Aile üyeleri, hastalıkla ilgili endişelerle başa çıkmak için destek arayabilirler. Bu, aile dinamiklerinde ve ilişkilerde gerilime neden olabilir.

- Stigma ve ayrımcılık: Bazı insanlar, toplumda hastalıkla ilgili yanlış anlamalar nedeniyle stigmatize edilebilir veya ayrımcılığa maruz kalabilirler.

NF1 hastalarının ihtiyaçlarını karşılamak için psikolojik destek, destek grupları ve sosyal destek önemlidir. Ayrıca, hastalıkla ilgili doğru bilgiye erişim ve sağlık uzmanlarıyla düzenli iletişim de önemlidir.

Çalışmalarda NF1’li bireylerdeki yaşam kalitesinin, NF1 hastalığı olmayan bireylere göre fiziksel, sosyal, duygusal, psikososyal ve okulla ilgili olmak üzere tüm işlevsel alanlarda daha düşük olduğu görülmüştür¹. Yine hastalığa bağlı belirtilerin fazlalığı, hastanın yaşam kalitesini azaltmaktadır. NF1’li çocukların yaşları ilerledikçe hem hastalığın artan komplikasyonlarına, hem de çocuğun hastalığıyla ilgili farkındalığının artmasına bağlı olarak psikolojik olarak olumsuz etkilendiği görülmektedir. Sıklıkla kaygı, içe kapanıklık, sosyal ortamlardan uzaklaşma, bilişsel ve fiziksel işlevlerde gerilemeler ortaya çıkmaktadır. Çocuklarda bilişsel ve psikolojik sorunların başında ise öğrenme güçlükleri görülmektedir. NF1 olgularında hiperaktivitenin eşlik ettiği ya da etmediği dikkat sorunları, öğrenme ve okuma güçlükleri sıkça bildirilen klinik bulgulardır².

Ancak öğrenme güçlüklerini tamamen NF1 hastalığına bağlamak da doğru değildir; NF1 olmayan pek çok çocukta farklı etkenlere bağlı öğrenme güçlükleri görüldüğü gibi, NF1’li çocuklarda bazen başka alt etkenlerin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ailenin, başka sebeplerden kaynaklanan öğrenme güçlüklerini, var olan NF1 hastalığına bağlamaları, çocuğun yanında bu hastalıkla ilgili olumsuzlukları ve kaygılarını dile getirmeleri, olabilecek başka sebeplere odaklanmalarının ve dolayısıyla sorunu çözmelerinin önüne geçebilmektedir.

Özellikle ergenlik döneminde, çocuklarda ve gençlerdeki görünüşleriyle ilgili kaygıların artması, çocukların arkadaşları tarafından etiketlenmeleri, zaman zaman dışlanmaları, fiziksel bazı işlevlerin kaybı gibi sebeplerle karşılaşabildikleri akran zorbalığı da sık rastlanan çevresel kaynaklı olumsuz tutumlara örnek olarak verilebilir.

Ailesinde NF1 olmamasına rağmen çocukta ortaya çıkması ilerleyen yaşlarda çocuğun kendisini suçlamasına yol açabilirken, ailesinde NF1 olan ve kendilerine genetik aktarımla bu hastalığın geçtiği çocuklar da ailelerini suçlu görebilirler.

NF1’li bireylerin ailelerinin de hastalıkla ilgili baş etme becerilerinin düşük olduğu görülmektedir. İlerleyen yıllarda çocuklarına hastalıkla ilgili

bilgi vermek konusunda ve hastalığın kendisiyle ve ortaya çıkan fiziksel ya da psikolojik sorunlarla mücadele etmekte zorlandıkları bu nedenle ciddi kaygı bozuklukları yaşadıkları bilinmektedir.

NF1'e bağlı yakınmaların sosyal, psikolojik ve biyolojik boyutu genellikle göz ardı edilmektedir. NF1'in genetik çeşitliliği ve hastalığın öngörülemeyen klinik tablosu, hasta ve çevresinde korku ve endişeye neden olmaktadır. NF1 hastalığı hastaların genel sağlığını ve fiziksel görünümünü olumsuz olarak etkilemektedir. Bu durum hastanın yaşam kalitesini ve çevre ile ilişkilerini belirgin olarak bozmaktadır. Psikiyatrik rahatsızlıkların, NF1'e sık eşlik eden durumlardan olduğu gerçeği de göz önünde bulundurularak klinisyenlerin bu konuda dikkatli olması gerekmektedir³.

NF1'li bireylerde özellikle çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkan bazı psikiyatrik sorunları şu şekilde sıralamak mümkündür⁴:

- Çocuklarda davranışsal sorunlar ve öğrenme güçlükleri oldukça sıktır.
- Dikkat eksikliği; %58
- Sözel olmayan öğrenme güçlüğü; %25
- Motor koordinasyon bozukluğu; %25
- İfade edici dil bozukluğu; %20
- Sınır zeka; %8
- Zeka geriliği; %4 oranında;
- Dikkat eksikliğinin eşlik etmesinden bağımsız olarak ince motor becerilerde bozulma sıklıkla görülüyor.
- Arkadaşlık kurma güçlükleri, akran grubundan dışlanma sıktır.
- Eşlik eden dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu (DEHB); sosyal becerilerde bozulma ve olumsuz gidiş için en önemli risk faktörü olarak görülüyor.
- NF1 olguları sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında; WISC-R'in görsel algı ve matematik beceri alt testlerinde daha düşük puan aldığı bildirilmiş.

Özellikle çocuklar ve ergenler söz konusu olduğunda aile bireyleri için belki de en büyük problemlerden birisi çocuklara hastalığın nasıl ve ne zaman söyleneceğidir. Bu konuda kesin bir kural yoktur. Çocuğun yaşı, hastalığının hangi aşamada olduğu, belirtilerin yoğunluğu ve hastalığın gidişatı gibi farklı süreçler göz önünde bulundurulmalıdır. NF1 belirtilerinin çok az olduğu ve çocuğun hayatını olumsuz etkilemediği bir dönemde hastalıkla ilgili konuşmanın bir faydası yoktur. Aksine hastalıkla ilgili olumsuz beklentileri ortaya çıkarabilir. Çocuğun yaşı da önemli bir faktördür. Beş yaş ve altındaki çocuklarda eğer çok belirgin rahatsızlıklar yoksa gerekmedikçe hastalıkla ilgili ayrıntılı bilgi verilmemelidir. Çocuk vücudundaki lekeleri sorduğunda

ise, kısaca bunun doğuştan sahip olduğu bir farklılık olduğu söylenebilir. Hastalıkla ilgili en önemli konu, ayrıntıya girmeden sadece o an yaşanan süreçle ve hastalık belirtisiyle ilgili konuşmak gerektiğidir.

Ancak 6 yaş ve üstündeki çocuklarda eğer hastalıkla ilgili sıkıntılar yaşıyorsa yine ayrıntıya girmeden genel ifadelerle hastalık anlatılabilir. Burada da yine yukarıdaki özellikler göz önüne alınarak, çocuğu takip eden psikolog/psikiyatristin yönlendirmesiyle yaşına uygun bir biçimde anlatılmalıdır. NF1'e bağlı olarak gelecekte ortaya çıkabilecek sorunlarla ilgili bir bilgi vermenin çocuğu korkutacağı unutulmamalıdır. Hastalıkların her insanda farklı düzeyde seyrettiği, aynı hastalığın bile kişiye göre farklı belirtiler gösterdiği göz önüne alınarak, belki de hiçbir zaman ortaya çıkmayacak bazı belirtiler üzerine konuşmanın ve çocuğa bilgi vermenin hiçbir yararı yoktur. Okula başlayan çocukların bir şekilde teknolojiyle tanışacakları ve hastalıklarını öğrenecekleri de düşünüldüğünde, hastalıkla ilgili ilk belirtilerde kısa ve genel ifadelerle çocukları bilgilendirmek yararlı olabilir.

Tüm bunların NF1'li birey ve ailesi için kayda değer oranda psikolojik yük getirdiğini göz önünde bulundurmak gerekir. NF1 gibi insan hayatını birçok yönden ömür boyu etkileyen hastalık elbette ki bireyin hem sosyal, hem de bireysel ilişkilerinde zorluklar yaşamasına da sebep olmaktadır. O nedenle kalıcı etkileri olan ve gelecek kuşaklara aktarılabilen bu tür hastalıklarda bireylerin verebileceği tepkileri ve hastalığı kabule giden evreleri bilmek önemlidir.

NF1 hastalığının psikolojik etkileri ve süreçleri hakkında ne yazık ki ülkemizde yapılmış ayrıntılı çalışmalar mevcut değildir. Hastalığın yaygınlığına rağmen hala tam olarak bilinmemesi nedeniyle hastalıkla ilgili yapılabilecek çalışmalar konusunda sorunlar yaşandığı görülmektedir.

Hastalığı Kabule Giden Yolda Evreler

Hayatı olumsuz etkileyen ve uzun yıllar boyunca sürekli tedavi edilmesi gereken bir hastalıkla karşılaşan bireylerin verdikleri çok net tepkiler vardır. Özellikle uzun süren ya da uzun tedavilere ihtiyaç duyulan hastalıklarla ilgili tedaviyi düzenleyebilmek ve hastanın buna uygun davranabilmesi için motivasyonunun sürekli yüksek olması, sağlık ekibine güven duyması gerekir.

Hastalara uygun yaklaşımda bulunmak ve tedaviyi tam ve sağlıklı olarak düzenlemek için bu evreleri yani 5 aşamayı iyi bilmek gerekir.

1. Şok ve İnkâr Evresi: Hastalığını duyduğunda hem hastalığa ait bilgisizlik, hem de belirsizlik nedeniyle yaşanan şok durumu.

İlk önce şok ve inkar, ardından pazarlık ve suçluluk dönemi ve sonra depresyon ya da kabullenme gelir. Şok döneminde kişi ne olup bittiğini anlayamaz. Geleceği tehdit altındadır ve yaşam krizi içindedir. Söyleneni işitemiyor, gerçeği kavrayamıyor gibidir. Şok dönemi duyguların henüz işin içine girmediği bir dönemdir. Bu dönem kişiye göre birkaç saatten, birkaç gün veya birkaç haftaya kadar uzayabilir. Bu aşamada kişinin en uygun baş etme stili, gerçeğin inkarıdır. Hastalığı kabul etmeme, “yanlış teşhis konmuştur” beklentisinin ortaya çıktığı evre olan inkar, katlanılması zor olan gerçeğin bilinç dışında tutulması çabasıdır. Yani aslında baş etmesi güç olan gerçeğin yarattığı kaygı ve çaresizlik duygularına karşı bir savunmadır. Hasta yapılan tetkiklerin karıştığını ya da yanlış değerlendirildiğini düşünebilir. İnkâr, geçici bir tepkidir ve bunu öfke takip eder.

2. Öfke Evresi: ‘Neden ben, bu hastalık neden beni buldu’ şeklinde sorgulamaların yapıldığı ve başına gelenlere dair öfke duyulduğu dönemdir. Bu dönemde öfke; doktora, hemşireye, aile üyelerine ve hatta kişinin kendisine olabilir. Fiziksel ağrılar, sıkıntılar ya da tıbbi müdahaleler esnasında duyulan öfke artabilir. Öfkenin yanı sıra üzüntü, depresyon, suçluluk duyguları da görülür. Suçluluk duyguları sonucu yaşamı tehdit altında olan hasta bu dönemde hastalığına nedenler bulmaya çalışır. Suçladığı kişi ya da durum üzerinden öfkesini dışa vurur. Yaşadığı zorlukların, beraber olduğu kişilerin kendisini hasta ettiklerini düşündüğü bir savunma geliştirebilir.

3. Pazarlık Evresi: ‘Doktorlara gidip, kontrollerimi yaptırırsam, ilaçlarımı düzenli kullanırsam muhakkak iyileşirim, bir daha hasta olmam. Olmamalıyım. Bu benim başıma geldiyse muhakkak bir kurtuluş yolu vardır’ düşünceleriyle hastalıkla ve çevredekilerle pazarlık yapılan evre. Öfkeyi takip eden pazarlık döneminde hasta hastalığı kabullenmeye başlamıştır, ancak kaybı, olumsuz beklentileri erteleme ve geciktirme çabası içindedir. Bu dönemde hastalarda iyi insan olma çabası görülebilir. O zamana kadar getirdiği alışkanlıklarından vazgeçmeyi seçebilir. “Söz, bundan sonra sigarayı bırakacağım”, ya da “Torunum doğsun sonra ne olacaksa olsun” gibi pazarlıklar aslında kaybı erteleme çabasıdır. Hasta gerçeğin farkına varmıştır, fakat henüz tam kabullenmemiştir.

4. Depresyon-Kaygı Bozuklukları Evresi: ‘Her şey kötüye gidecek, bu hastalıkla nasıl baş edeceğim, çocuklarım var, onlara kim bakacak, bu hastalığa neden çözüm yok, yaptığım kötü şeylerden, işlediğim günahlardan dolayı bu bana Allah’tan gelen bir ceza’ gibi olumsuz duygular ve

çıkarımlardan dolayı geleceğe dönük olumsuz kaygıların ve bunlara bağlı depresyonun ortaya çıktığı dönem. Bazı bireylerde haftalarca, aylarca sürebilir.

5. Kabullenme ve Mücadele Evresi: Hastaların yardıma açık ve bilinçli oldukları dönemdir. Artık hastalıklarını tanımışlardır ve hastalıklarını hayatlarını yaşamalarının önünde bir engel olarak değil, mücadele edilmesi gereken bir sorun olarak kabullenmişlerdir. Tedavilerini yapan doktorların önerilerini dikkatle uygularlar, mücadele ederler, diğer hastalara yardımcı olmaya çalışırlar. Hatta hastalığın getirdiği bazı zorluklara rağmen hayata sıkı tutunur ve elde ettikleri başarıları diğer insanlarla paylaşmaktan büyük mutluluk duyarlar. Kabullenme, hastalığa ilişkin tepkilerin son aşamasıdır ve aslında durumdan mutluluk duymak demek değildir. Hastalığı unutmak ya da önemsememek de değildir. Tam tersine, durumun gerçekliğini kavrayarak, onunla başa çıkmaktır. Hastalığın artık kaçınılmaz olduğu bu aşamada, zamanla hastanın gerçeği kabul edip, enerjisini ve ruhsal gücünü yeni yaşamına yöneltmesiyle uyum süreci başlar. Bu uyumu yakalayamayan hastalarda sıklıkla depresyon görülür.

Hastalığa karşı verilen tepki tamamen kişiseldir. Hiçbir hastalık, bir ceza olarak ya da bir günahın bedeli olarak ortaya çıkmaz. Biyolojik veya psikolojik bağımsızlık sistemiyle ya da genetik faktörlerle ilgilidir ve psikolojik tutumlar hastalığa verilen tepkiyi önemli ölçüde etkiler. Her bireyin bu psikolojik evrelerde geçirdiği süre hastaya özeldir. O nedenle tıp ve psikoloji “hastalık yoktur, hasta vardır” derler.

Hasta bireylere yardımcı olan sağlık personelinin hastanın hangi evrede olduğunu bilmesi çok önemlidir. Örneğin pazarlık evresinde olan bir hastaya tedavinin uzun yıllara yayılan süreçlerinden bahsetmek olumlu etki yaratmaz. Zira hasta, hastalığının kısa sürede iyileşeceğine olan bir inanç geliştirdiği evrededir ve uzun sürelerden bahsetmek moral bozukluğunu artırmaktan başka bir işe yaramaz. Aynı şekilde inkar evresindeki bir hastaya tedavisinde kullanılacak ilaçların olumlu etkilerinden ya da olası yan etkilerinden bahsetmek çok da anlamlı olmaz. Aksine çok ters tepkiler alınabilir ve hasta bütün tedaviyi baştan reddedebilir.

Bütün bu sebepler nedeniyle sağlık ekibinin öncelikle hakim olması gereken konu hastanın iyi gözlemlenerek hangi evrede olduğunun doğru tanımlanması ve o evreye uygun yaklaşımlarda bulunulmasıdır. Yukarıdaki örneklerden gidersek, pazarlık evresinde olan ve bu yönde kaygılar taşıyan bir hastanın duymak istediği şey hastalığın bundan sonraki gidişatı değildir. Böyle bir hastayla iletişim kurulurken uzun vadelerden bahsetmek yerine o

anki durumdan bahsetmek yeterlidir. 'Doktor kontrollerimizi tamamlayalım, doktorumuzun önerilerini uygulayıp ilaçlarımızı kullanmaya başlayalım. Sonraki gelişmeleri birlikte göreceğiz.' gibi cümlelerle kesin hatlar çizilmeden konuşmak hastanın o anki gerginliğini gidermeye yardımcı olacaktır. Sonrasında zaten hasta yavaş yavaş hastalığıyla ilgili yeni bilgiler edindikçe hastalığını tanıyacak ve tepkileri daha sakinleşerek kabullenmeye kadar giden yolculukta bir sonraki evreye geçebilecektir. Her hastanın bu evreleri atlatma ve son evre olan kabullenme ve mücadele evresine ulaşma süreci farklıdır. Bu süreci hızlandırmak ve karşılaşılabilecekleri sorunlarla daha kolay mücadele edebilmek için psikolojik destek çok önemlidir.

Hastalara Yaklaşımında Tutumlar

Hastalıklar, biyolojik ve psikolojik dengeyi bozduğu kadar psikososyal dengeyi de bozar. Bu nedenle fiziksel sağlığı etkileyen her hastalık sadece bir kişiyi değil, o kişinin aile, iş ve arkadaş gibi tüm sosyal çevresini de etkiler. Herhangi bir hastalık durumunda sadece hasta bireyi değil, etkileşim içinde bulunduğu çevresini ve ilişkilerini de olayın içinde bütüncül olarak görmek ve değerlendirmek çok önemlidir. Hastanın tedavisini engelleyen, tedaviye ya da iyileşmeye yönelik tutumunu belirleyen en önemli etken de sosyal ilişki ve iletişimidir.

Hastalarla iletişimde de klasik söylemlerden kaçınılan yaklaşımlar belirlemek gerekir. 'Sosyal etkinliklerde bulun, el işi yap' demek çok kısır bir yönlendirme olur, zira günümüzde herkes, herkese bu önerilerde bulunuyor ve bu öneriler artık çok tepki gösterilen bir yaklaşım haline geldi. Bu tarz bir yönlendirmeyi farklı bir yaklaşımla yapmak gerekir. Hastalık nasıl kişiye özelse, hasta birey de kişiye özel ilgi bekleyebilir. Hastayla iletişimdeyken tamamen onun şahsına yönelik yaklaşımlarda bulunmak gerekir: 'Çok hareketli bir insan olduğumu görüyorum. Bu hastalığın seni durdurmasına, kısıtlamasına izin vermeyeceğimi düşünüyorum. Spor yapsan ne güzel olur' ya da 'ne kadar cıvıl cıvıl, neşeli bir insansın, bir tiyatro ya da bir müzik kursuna devam etsen, diğer insanlara da bu enerjini, neşeni yaysan harika olmaz mı?' şeklinde hastayı motive eden, onun özelliklerini olumlu olarak ön plana çıkaran tutumlar hastanın hem tedaviye olumlu yanıt vermesini sağlayacaktır, hem de hastalığa bağlı depresyon ya da kaygı bozuklukları geliştirmesinin önüne geçecektir.

Belki de hastalarla iletişimde üzerinde durulması gereken en önemli faktör hastalıkların türü ve düzeyi ne olursa olsun, bireylerde travmatik etkiler yaratabileceğidir. Bu da 'Travma Sonrası Stres Bozukluğu'na yol açan önemli

bir basamak olabilir. Ancak hastayla sağlıklı iletişim kurulduğunda, desteklendiğinde, korkutulmadan ve abartılmadan gerçek bilgiler verildiğinde bireylerin ‘Travma Sonrası Değişim ve Gelişim’ olarak bilinen olumlu bir sürece girdiklerini görüyoruz. Hastalığa bağlı gelişen Travma Sonrası Stres Bozukluğunda birey hastalığı aşabileceğinden daha büyük bir sorun olarak görürken, Travma Sonrası Gelişim ve Değişim durumunda birey, kendisini hastalığı aşabilecek kadar güçlü olarak kabul eder. Bu fark, hastaya ulaşmakta ve tedavinin başarısını olumlu yönde artırmakta en önemli kanal olarak düşünülmeli ve bu yönde hastanın mücadele gücüne katkıda bulunacak yaklaşımlar benimsenmelidir.

Özellikle NF1 gibi birçok farklı disiplinin alanına giren genetik geçişli hastalıklarda bireye yaklaşımın diğer birçok hastalıktan daha karmaşık olduğunu ve sağlık ekibinin psikolojik alt yapısının da güçlü olması gerektiğini unutmamak gerekir.

KAYNAKÇA

1. Saltık S, Başgöl ŞS. Nörofibromatozis tip 1 tanılı çocuklarda annelerin değerlendirmesine göre yaşam kalitesi. Türk Psikiyatri Dergisi 2013;24(1):25-34.
2. Yanık ME, Eryılmaz M, Koçer A, Aliğaoğlu C, Koçer E. Nörofibromatozis ve dikkat eksikliği. Duzce Medical Journal 2010;12(1):94-97.
3. Güven Kiliçoğlu A, Seferoğlu M, Hakyemez B, Akkaya CA. Neurofibromatosis type 1 case associated with generalised anxiety disorder. Yaygın anksiyete bozukluğu ile ilişkili bir nörofibromatozis tip 1 olgusu. Anatolian Journal of Clinical Investigation 2010;4(1): 61-63.
4. Tahiroğlu AY. Nörofibromatözis & psikiyatrik sorunlar.

TERİMLER SÖZLÜĞÜ

A

Akson	Bölüm 3	Sinir hücresinin (nöron) elektrik uyarıyı hedef hücreye (diğer bir nöron, salgı bezi, kas hücresine) taşıyan uzantıları
Allel	Bölüm 8	Bir lokusda mevcut olan genin alternatif formları
Allojenik	Bölüm 3	Bir vericiden veya donörden alınmış hücre
Anevrizma	Bölüm 3	Arterlerde genellikle damar duvar yapısındaki bozulmalara bağlı olarak bölgesel genişleme
Anizomeli	Bölüm 6	Ekstremitelerin sağ ve sol taraf arasında uzunluk farkı göstermesi
Antiagregan	Bölüm 3	Trombositlerin birbirlerine yapışmalarını ve trombus oluşturmalarını önleyen, trombosit işlevlerini bozan, kan pıhtılaşmasını azaltan madde ya da etkenler
Apikal vertebra	Bölüm 6	(Skolyozda) Eğrilikte orta hattın en çok uzaklaşan, rotasyonu en fazla olan vertebra

B

Bevacizumab	Bölüm 7	Damarlarının yüzeyinde bulunan insan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) isimli proteine bağlanan bir ilaç
Blaşko (Blaschko) çizgileri	Bölüm 2	Embriyogenez sırasında epidermal progenitör hücrelerin göç yollarını gösterdiği düşünülen ve belirli bir biçimi olan çizgiler
Brace	Bölüm 6	Destekleyici yardımcı cihaz

C

cAMP (siklik AMP)	Bölüm 3	Hücre metabolizması, DNA işlenmesi, protein ve nörotransmitter sentezi gibi birçok biyolojik olayda görev alan bir mesajcı molekül. Hücre yüzeyinde reseptörleri bulunan hormon ya da ilaç gibi moleküllerin adenil siklaz enzimini aktive etmeleri sonucunda hücre içinde sentezlenir
Cerrahi rezeksiyon	Bölüm 5	Anormal veya sağlıksız dokunun cerrahi yöntem ile çıkarılması
Cobb açısı	Bölüm 6	Skolyoz derecesini ölçen açı

D

Dendrit	Bölüm 3	Sinir hücresi (nöron) membranından bir başka sinir hücresinin gövdesine ulaşan, hücre sitoplazma ve organellerini içeren ve sinyal ileten uzantılar
Dikkat eksikliği	Bölüm 1, 2, 3, 9	Konuya ya da etkinliğe dikkatini (yaş için beklendiği kadar) verememe, unutkanlık gibi özellikleri bulunduran, ancak tanısı belirli kriterlere dayanan bir bozukluk. Hiperaktivite ile birlikte olabilir
Displazi	Bölüm 1, 2, 3, 4, 5, 6	Bir dokuda ya da organda, oraya göre farklı karakter gösteren hücre tipi bulunması
Dizileme	Bölüm 8	Nükleotid dizisi saptama
DNA Yanlış eşleşme onarımı	Bölüm 8	DNA tamir mekanizmalarından birisidir. baz-baz yanlış eşleşmeleri ile DNA replikasyonu ve rekombinasyonu esnasında ortaya çıkan insersiyon-delesyon loollarının uzaklaştırılmasıdır
Dopamin	Bölüm 3	Katekolamin yapısında bir nörotransmitter

E

Egzenterasyon	Bölüm 5	Bir vücut boşluğu ya da kavitesinde bulunan tüm dokuların çıkarılması
Ekzon	Bölüm 8	Kodlama bilgisine sahip gen bölgesi
Elefantiyazis nöromatoza	Bölüm 5	Nörofibrom kitlesine bağlı olarak ileri derecede bölgesel hacim artışı
Enoftalmus	Bölüm 5	Göz küresinin orbitada derinde yerleşimi
Ependimom	Bölüm 5	Ependim hücrelerinden köken alan tümör
Epifora	Bölüm 5	Gözyaşı üretiminin artması veya gözyaşı drenajının tıkanmasından kaynaklanan göz sulanması durumu
Epigenetik	Bölüm 8	Nükleotid dizisinde değişiklik olmadığı halde gen ifadesinde oluşan ve kalıtılabilen değişiklik
Epilepsi	Bölüm 1, 3, 5	Tekrarlayan nöbetlerle giden hastalık. Nöbet, beynin elektrik etkinliklerindeki ani bir bozulmayla oluşan geçici bilinç, hareket ya da duyu belirtileridir. Epilepsi, bu elektriksel düzensizliğin tekrarlayıcı olması nedeniyle birden fazla nöbetle kendini gösteren kronik bir durumdur.

F

Fakomatoz	Bölüm 5	Deri, sinir sistemi ve gözü birlikte tutan sendromlar
Fenotip	Bölüm 8	Bir bireyin dışarıdan gözlenebilen özelliklerinin tümü
Feokromasitoma	Bölüm 7	Adrenal bezlerde (çoğunlukla) ya da diğer yerleşimlerde bulunan kromaffin hücrelerinden köken alan, katekolamin salgılayan bir tümör.
Fibromüsküler hiperplazi	Bölüm 3	Genellikle orta ve geniş çaplı arter duvarlarında kalınlaşmaya yol açan, çoğunlukla arterin media tabakasındaki yapısal bozukluklardan kaynaklanan durum.

G

GABA (Gama-aminobütirik asit)	Bölüm 3	Santral sinir sisteminde genellikle inhibitör etkiye sahip bir nörotransmitter molekül.
Gastrointestinal stromal tümör	Bölüm 7	Mide-barsakta genellikle epitel altındaki kas tabakasından köken alan mezenkimal tümör
Gen	Bölüm 8	Kalıtımın temel birimi
Gen ifadesi	Bölüm 8	Genlerde saklı genetik bilginin ürüne çevrilmesi
Genotip	Bölüm 8	Bir bireyin genetik kompozisyonu
Germ hattı	Bölüm 2, 8	Genetik özelliklerin eşey hücreleri tarafından aktarılması
Gigantik	Bölüm 6	Dev boyutlarda
Glial tümör	Bölüm 7	Beynin glial hücrelerinden köken alan bir beyin tümörü

H

Hidrosefali	Bölüm 5, 7	Beyin ventriküllerinde beyin-omurilik sıvısı hacminin çeşitli nedenlerle artışı.
Hiperaktivite	Bölüm 2, 3, 9	Yaş için beklenenden fazla, aşırı motor etkinlik. Tanısı belirli kriterlere dayanır. Dikkat eksikliği ile birlikte olabilir.
Hirschprung hastalığı	Bölüm 3	Kalın barsağın genellikle distal bölümlerinde nöronal hücre eksikliğine bağlı konjenital anomali ve işlev bozukluğu.

İ

İnsersiyon mutasyonları	Bölüm 8	DNA nükleotid dizisine farklı sayıda nükleotid katılması
İntima	Bölüm 3	Arter duvarının lümenine en yakın iç tabakası.
İntron	Bölüm 8	Kodlama dizisine sahip olmayan gen bölgesi
İskemi	Bölüm 3	Bir dokuda ya da organda kan akımının bozulması. Sonucunda oksijen ve substrat eksiklikleri oluşabilir, doku metabolizmasında bozulma ve değişen derecelerde zedelenme gelişebilir.

J

K

Karsinoid tümör	Bölüm 7	Genellikle yavaş seyirli olan bir nöroendokrin tümör
Kemoterapi	Bölüm 4, 5, 7	Malin hastalıklarda onkolojik ilaç kullanılarak yapılan tedavi yöntemi
Kollateral	Bölüm 3	Küçük damar (arteriol, post-kapiller venül ve kapiller) dolaşımında birbirine yakın arterlerin uç dalları aralarında oluşan ve dokunun sulanmasına katkı sağlayan bağlantı damarları

L

Lenfoma	Bölüm 7	Lenf dokusunun malin neoplazmı
Lokus	Bölüm 8	Bir genin DNA'da veya kromozomdaki yerleşimi
Lösemi	Bölüm 7, 8	Kemik iliğinden kaynaklanan, kan hücrelerinin malin neoplazmı

M

Makrosefali	Bölüm 2, 3, 5, 8	Baş çevresinin yaş için belirlenmiş ortalamayı 2 standart sapma ya da daha fazla aşması
Malin periferik sinir kılıfı tümörü (MPNST)	Bölüm 1, 7	Periferik sinir kılıfı hücrelerinden, çoğunlukla Schwann hücrelerinden köken alan bir yumuşak doku sarkomu.
Malin melanom	Bölüm 7	Pigment yapan hücrelerin (melanosit) neoplazmı

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)	Bölüm 1, 7	Organları radyo dalgaları ve güçlü bir manyetik alan kullanarak görüntüleyen yöntem
Medulloblastom	Bölüm 7	Posterior fossa yerleşimli embriyonal tümör
Meme kanseri	Bölüm 7, 8	Meme dokusunda yer alan hücre ve hücre gruplarının kontrolsüz biçimde çoğalması
Menenjiom	Bölüm 5, 7	Beyin ve omuriliği saran zarlardan ve meninks adı verilen zarlardan kaynaklanan yavaş büyüyen ve büyük çoğunluğu iyi huylu kabul edilen tümör.
Merlin	Bölüm 1	<i>NF2</i> gen ürünü protein
Mesh	Bölüm 5	(Cerrahi anlamı) Onarımlarda zayıf dokuları sağlamlaştırmak için kullanılan çeşitli materyallerden yapılan tabakalar
Mikrotübül	Bölüm 3, 8	Hücre iskeletine katkıda bulunan ve hücrenin şeklini, hareketini, organellerin hücre içinde taşınmalarını ve mitoz sırasında kromozomların ayrılmalarını sağlayan yapılar
miRNA	Bölüm 8	MikroRNA yaklaşık 21-23 nükleotit uzunluğunda tek iplikli RNA molekülü türüdür, gen ifadesinin düzenlenmesinde rol oynar.
Miyelin	Bölüm 3, 8	Aksonu spiral şeklinde sararak akson çevresinde lameller oluşturan plazma membranı; periferik sinir sisteminde Schwann ve sinir sisteminde oligodendroglia hücreleri tarafından yapılır
Modifiy edici gen	Bölüm 8	Başka genlerin ifadesini, fenotipi değiştiren gen
Mozaik NF1	Bölüm 1, 2, 8	Bir bireyin farklı hücrelerinde iki veya daha fazla NF1 genotip bulunması durumu
N		
NGS	Bölüm 8	Yeni nesil dizileme
Nöroblastom	Bölüm 3, 5	Çocukluk çağında rastlanan, embriyonal bir nöroendokrin tümör
Nörofibrom	Bölüm 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	Periferik sinir kılıfından köken alan, yavaş büyüyen benin bir tümör.

Nörofibromin	Bölüm 1, 2, 3, 5, 7, 8	<i>NF1</i> gen ürünü protein
Nörostimulasyon	Bölüm 5	Elektrotlar aracılığı ile elektriksel uyarım yapılarak belirli sinir sisteminde belirli bölgelerde aktivasyon ya da inhibisyon oluşturmak: ağrı ve bazı nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılır
Nörostimulatör	Bölüm 5	Elektrik uyarısı ile bir yapıyı aktive veya inhibe etmeyi sağlayan elektrotlardan oluşan cihaz
Nörotransmitter	Bölüm 3	Sinir hücrelerince yapılarak diğer sinir hücreleriyle ya da kas hücreleriyle iletişimi sağlayan moleküller. Eksitator (hedef nöronu aktifleştiren) ya da inhibitör (sinyalin iletimini durduran) tipte olabilirler

O

Oküler adneksa	Bölüm 4	Göz ve optik sinir dışında kalan tüm orbita yapıları
Orbital distopi	Bölüm 5	Her iki göz küresinin horizontal plana göre farklı yerde konumlanması
Ortez	Bölüm 6	Yardımcı cihaz

Ö

Öğrenme güçlüğü	Bölüm 1, 2, 3, 8, 9	Okuma, okuduğunu anlama, yazma, hesap, akıl yürütmeye güçlük. Uluslararası uzman kuruluşlarınca belirlenen tanı kriterlerine uymalı ve santral sinir sisteminden kaynaklanıyor olmalıdır
-----------------	---------------------	--

P

PGT	Bölüm 8	Preimplantasyon Genetik Tanı
Polimorfizm	Bölüm 8	Toplumda %1 den fazla görülen genetik varyant
Post zigotik	Bölüm 8	Zigot oluşumu sonrası
Promotor bölge	Bölüm 8	DNA üzerinde transkripsiyonun, mRNA sentezinin, başlayacağı bölgeyi belirleyen nükleotid dizisi
Protozis	Bölüm 5	Bir organın normal anatomik bölgesinden dışarıya, ileriye doğru çıkması. Genellikle göz için kullanılır
Psödogen	Bölüm 8	Normal genden türemiş ancak işlevsel gen ürünü vermeyen gen kopyası

Q

R

Rabdomiyosarkom	Bölüm 7	Çizgili kas hücrelerinden oluşan malin tümör
Radyoterapi	Bölüm 4, 5, 7	Yüksek dozdaki radyasyon enerjisinin malin hastalıkların tedavi amacı ile kullanılması
Rasopatiler	Bölüm 8	Ras yolağı hastalıkları
Rezidü	Bölüm 7	Tedavi sonrasında kalıntı patolojik doku
RNA splicing	Bölüm 8	Genetikte transkripsiyon sonrasında RNA'daki kodlamayan kısımların kesilip kodlayan kısımların birleştirilmesi.

S

Schwann hücresi	Bölüm 1, 3, 4, 5, 6, 7	Miyelin sentezleyen bir glial hücre tipi. Periferik sinirlerde akson etrafına sarılarak miyelin kılıfını yapar
Schwannom	Bölüm 1, 5, 7	Schwann hücrelerinin çoğalmasının neden olduğu periferik sinir tümörü
Schwannomatozis	Bölüm 1, 5	Çoklu periferik sinir kılıfı tümörü (Schwannom) tutulumu ile giden nörofibromatozis tipi
Segmental NF	Bölüm 1, 2, 8	NF1 bulgularının vücudun belli bir bölgesi ile sınırlı kalması durumu
Sekosteroid	Bölüm 8	"Kırık" bir halkaya sahip bir steroid türüdür.
Sendrom	Bölüm 1, 2, 3, 4, 5, 8	Birlikte görülen ve belirli bir durumu tanımlayan bulgular bütünü
Sinaps	Bölüm 3	Nöron-nöron ya da nöron-kas hücresi bağlantı bölgesinde, hücre membranları arasındaki aralık. Presinaptik hücreden uyarın geldiğinde salınan nörotransmitter moleküller sinaptik aralıktan geçerek postsinaptik hücrede yanıt oluşturur
Sineşi	Bölüm 4	Yapışıklık
Sinyal sistemleri (hücre içi)	Bölüm 3	Hücre dışından uyarın gelmesiyle hücre içinde metabolik, genetik olayları başlatan, birbirlerini etkileyerek (aktive ya da inhibe ederek), hücre çoğalması, farklılaşması, ölümü gibi fizyolojik ve patolojik işlevleri gerçekleştiren moleküller zinciri

Somatik	Bölüm 1, 2, 8	Vücutun eşey hücreleri dışında kalan tüm hücreleri
Splice site	Bölüm 8	RNA işlenmesi sırasında, doğru işlenme için çok önemli olan RNA'nın kesileceği spesifik intron-ekzon dizileri/bölgeleri
Splint	Bölüm 6	Genellikle belirli bir pozisyonu korumak için uygulanan yardımcı cihaz
Stereotaksik radyocerrahi	Bölüm 7	Görüntüleme yöntemleri eşliğinde küçük bir alana radyasyon vererek yapılan, tümörlere, damar malformasyonlarına uygulanan bir tedavi yöntemi

T

V

W

X

Y

Z

Zihinsel yetersizlik	Bölüm 3	Öğrenme, sorun çözme gibi zihinsel işlevlerin, günlük yaşam becerileri, sosyal davranışlar gibi uyumsal işlevlerin yaş için beklenenden geri olması ve bunun 22 yaşından önce başlaması
----------------------	---------	---