

# BÖLÜM 62

## NÖROKÜTAN HASTALIKLARIN HEMATOLOJİK- ONKOLOJİK BULGULARI VE YÖNETİMİ

Veysel GÖK<sup>1</sup>  
Ekrem ÜNAL<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Fakomatozis olarak da adlandırılan nörokütanöz genetik bozukluklar, çeşitli nörolojik ve kütanöz bulgularla ortaya çıkabilir. Örneğin, en sık görülen nörofibromatozis ve tüberoskleroz hastalıklarını içerir. Nörokütanöz sendromların bazıları tümör gelişimine yatkınlık oluşturmasıyla onkologların da dikkatini çekmektedir. Bu bölümde bazı nörokütan hastalıklar ve yatkın oldukları tümör tiplerinden bahsedilecektir.

### NÖROFİBROMATOZİS TİP 1

Von Recklinghausen hastalığı olarak da bilinen Nörofibromatozis tip 1 (NF1), sinir sistemi, iskelet ve dermatolojik belirtileri olan otozomal dominant bir nörokütanöz hastalıktır. Hastalık nörofibromin proteinini kodlayan NF1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Yaklaşık insidansı 1:3000 birey ile vakaların yarısı aileseldir.<sup>1</sup>

NF1, kromozom 17q11.2'de yer alan NF1 genindeki patojenik varyantlardan kaynaklanır. Patojenik varyantlar, üretim kaybı veya protein fonksiyonunda azalma ile sonuçlanarak, NF1 ile ilişkili tümörler dahil olmak üzere geniş bir klinik bulgu yelpazesine neden olur.

### Tanı Kriterleri

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) Konsensüs Konferansı tarafından 1987'de geliştirilen ve 1997'de güncellenen tanı kriterleri, NF1'in spesifik klinik özelliklerine dayanmaktadır (**Tablo 1**). Bu kriterlere göre, NF1 tanısını koymak için aşağıdaki klinik özelliklerden en az ikisinin mevcut olması gerekir:

**Tablo 1: Nörofibromatoz tip 1 için NIH tanı kriterleri<sup>2</sup>**

<b>Aşağıdaki klinik özelliklerden iki veya daha fazlası mevcut olmalıdır:</b>
Prepubertal bireylerde en büyük çapı 5 mm'den ve postpubertal bireylerde en büyük çapı 15 mm'den fazla olan altı veya daha fazla café-au-lait lekesi
Herhangi bir tipte iki veya daha fazla nörofibrom veya bir pleksiform nörofibrom
Aksiller veya kasık bölgelerinde çillenme
Optik gliom
İki veya daha fazla iris hamartomu (Lisch nodülleri)
Sfenoid displazi veya psödoartrozlu veya psödoartrozsuz uzun kemik korteksinde medüller daralma ve kortikal kalınlaşma gibi belirgin kemik lezyonu
Yukarıdaki kriterlere göre NF1'li birinci derece akraba (ebeveyn, kardeş veya çocuk)
NIH: National Institutes of Health (ulusal sağlık enstitüleri)

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD. dr.veysel@hotmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji BD. ekremunal@erciyes.edu.tr

evrelerde tespit etmektir. Bu hastaların mevcut sürveyans araçlarıyla üçüncü basamak bir merkezde takip edilmesi önerilir.

**Tablo 8: CMMRD tanılı hastalarda önerilen tarama programı<sup>20</sup>**

Pediatric	Erişkin
6 ayda bir hemogram	Yıllık üst GIS endoskopi ve kolonoskopi
6 ayda bir gaitada gizli kan	Yıllık meme MRG/mamografi/ultrason
Yıllık üst GIS endoskopi ve kolonoskopi	Yıllık karın ultrasonu
Yıllık karın ultrasonu	6 ayda bir beyin MR ya da BT
6 ayda bir beyin MR ya da BT	Şüpheli halde tüm vücut MR

GIS, gastrointestinal sistem; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; BT, bilgisayarlı tomografi

## KAYNAKLAR

- Evans DG, Howard E, Giblin C, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A*. 2010 Feb;152A(2):327-332.
- Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA*. 1997 Jul 2;278(1):51-7.
- DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics*. 2000 Mar;105:608-14.
- Sellmer L, Farschtschi S, Marangoni M, et al. Serial MRIs provide novel insight into natural history of optic pathway gliomas in patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Apr 23;13(1):62.
- Alhashem F, Yilmaz E, Ozdemir MA, et al. Biliary Rhabdomyosarcoma in an Infant Male With Neurofibromatosis Type 1. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019 Jan;41(1):e24-e26.
- Bachir S, Shah S, Shapiro S, et al. Neurofibromatosis Type 2 (NF2) and the Implications for Vestibular Schwannoma and Meningioma Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 12;22(2):690.
- Evans DG. Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Jun 19;4:16.
- Smith MJ, Bowers NL, Bulman M, et al. Revisiting neurofibromatosis type 2 diagnostic criteria to exc-

- lude LZTR1-related schwannomatosis. *Neurology*. 2017 Jan 3;88(1):87-92.
- Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008 Aug 23;372(9639):657-668.
- Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013 Oct;49(4):255-265.
- Canpolat M, Per H, Gumus H, et al. Rapamycin has a beneficial effect on controlling epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: results of 7 children from a cohort of 86. *Childs Nerv Syst*. 2014 Feb;30(2):227-240.
- Evans DG, Birch JM, Ramsden RT, Sharif S, Baser ME. Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumour prone syndromes. *J Med Genet*. 2006 Apr;43(4):289-294.
- Ambrose M, Gatti RA. Pathogenesis of ataxia-telangiectasia: the next generation of ATM functions. *Blood*. 2013 May 16;121(20):4036-4045.
- Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003 Jun 14;361(9374):2059-2067.
- Jonasch E, McCutcheon IE, Waguespack SG, et al. Pilot trial of sunitinib therapy in patients with von Hippel-Lindau disease. *Ann Oncol*. 2011 Dec;22(12):2661-2666.
- The VHL Alliance. Available at: <http://www.vhl.org/> (Accessed on September 09, 2022)
- Durno C, Boland CR, Cohen S, et al. Recommendations on Surveillance and Management of Biallelic Mismatch Repair Deficiency (BMMRD) Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2017 May;152(6):1605-1614.
- Wimmer K, Kratz CP, Vasen HF, et al. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium 'care for CMMRD' (C4CMMRD). *J Med Genet*. 2014 Jun;51(6):355-365.
- Lavoine N, Colas C, Muleris M, et al. Constitutional mismatch repair deficiency syndrome: clinical description in a French cohort. *J Med Genet*. 2015 Nov;52(11):770-778.
- Aydın F, Altay D, Görükmez O, et al. Glioblastoma and Colorectal Adenocarcinoma in an Adolescent Girl with Constitutional Mismatch Repair Deficiency Syndrome Mimicking Neurofibromatosis Type-I. *J Pediatr Acad* 2020; 1(1): 34-38.
- Tabori U, Hansford JR, Achatz MI, et al. Clinical Management and Tumor Surveillance Recommendations of Inherited Mismatch Repair Deficiency in Childhood. *Clin Cancer Res*. 2017 Jun 1;23(11):e32-e37.
- Kebudi R, Amayiri N, Abedalthagafi M, et al. Position paper: Challenges and specific strategies for constitutional mismatch repair deficiency syndrome in low-resource settings. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Aug;67(8):e28309.