

BÖLÜM 63

NÖROKÜTAN HASTALIKLARIN ENDOKRİN BULGULARI VE YÖNETİMİ

Atilla ÇAYIR¹
Ömer UYSAL²

GİRİŞ

Nörokütan hastalıklar başlıca cilt ve sinir sisteminin etkilendiği multisistemik bir hastalık grubudur. Çoğunlukla cilt bulguları doğumda mevcut olup tanı açısından klinisyene yol gösterir. Cilt bulguları dışında tüm germ hücre tabakaları etkilebileceğinden öğrenme güçlükleri, konvulziyonlar, mental retardasyon gibi nörolojik sistem patolojileri, göz, kalp, renal ve endokrin sistem sorunları gelişebilir.

Endokrin sistem patolojileri çoğunlukla tanı kriterleri arasında olmayıp tanıya yardımcıdır.

Başlıca görülen endokrin sistem sorunları; boy kısalığı, büyüme hormon eksikliği, erken ya da gecikmiş ergenlik, iskelet ve kemik problemleri, santral ya da periferik hipotiroidi, guatr gibi tiroid patolojileri, nöroendokrin tümörler şeklinde sıralanabilir.

Bu bölümde nörokütan hastalıklarda görülen endokrin sorunlar, hastalık başlıkları altında ele alınacaktır.

NÖROFİBROMATOZİS

Nörofibromatozlar (NF), cilt ve sinir sistemi bulguları başta olmak üzere birçok sistemin

etkilenebildiği, tümöral oluşumlarla seyreden, ilerleyici seyir gösterebilen bir hastalık grubunu tanımlamaktadır. Başlıca Nörofibromatozis Tip 1 (NF1) ve Nörofibromatozis Tip 2 şeklinde incelenmektedir. Eşlik eden endokrin patolojiler sıklıkla NF1'de görülmektedir.¹

Nörofibromatozis Tip 1

Nörofibromatozis tip 1, otozomal dominant geçişli nörokütanöz bir hastalıktır. Vakaların %50'de ise yeni mutasyon görülebilmektedir. Tüm nörofibromatoz olgularının büyük bir bölümünü NF1 oluşturur. Sıklığı 1: 2000 ile 1:4000 arasında olup etnisite ve cinsiyet açısından farklılık yoktur. NF1 geni tümör supresör gen olarak fonksiyon gösterir. Nörofibromatozis NF1 gen mutasyonu sonucu santral sinir sistemi, cilt, göz, iskelet ve endokrin sistemin sıklıkla etkilendiği klinik bulgularla karakterizedir. Klinik tablo hastadan hastaya farklılık gösterebilmektedir.^{2,3}

NF1'de endokrin patolojiler olguların %1-3'de görülmektedir. Endokrin patolojiler başlıca boy kısalığı ve erken ergenlik daha nadiren de gecikmiş ergenlik, hipo/hipertroidili olgular şeklindedir.²

¹ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü dratillacayir@gmail.com

² Asist.Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., druysalomer@gmail.com

ninde germline mutasyon saptanmıştır. Cowden sendromu genellikle herhangi bir organı tutabilen ve malign transformasyon potansiyeline sahip hamartomlarla karakterizedir.^{43,44}

Cowden sendromunda guatr, Hashimoto tiroiditi, tiroglossal kanal kistleri ve adenom gibi tiroid anormallikleri de yaygındır. Tiroid kanseri riski %30-35 olarak saptanmıştır. Hastalığın değerlendirilmesinde tiroid fonksiyon testleri bakılmalıdır. Hastalık major ve minor kriterlerin birlikteliğine göre konur. Folliküller tiroid kanseri major bulgu iken guatr ve diğer tiroid anomalileri minor bulguları oluşturur.^{45,46}

PHACE Sendromu

PHACE sendromu, posterior fossa anomalileri, servikofasiyal infantil hemanjiyomlar, arter anomalileri, kardiyak defektler, göz anomalileri ve orta hat veya ventral defektlerin birlikteliği ile karakterizedir. Hastalığın insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte literatürde yaklaşık 300 PHACE sendromu vakası rapor edilmiştir. Kadın-erkek oranı 4.2-9:1'dir. Cilt, beyinin yapısal ve vasküler bölgeleri, orta hat anomalileri, kalp, göz, dental anomaliler, işitme ve konuşma gecikmesi disfaji ve beslenme bozuklukları ve endokrin sistem patolojileri hastalıkta görülebilmektedir.^{47,48}

PHACE sendromunda endokrin sistemi ilgilendiren anormallikler; hipopitüitarizm, büyüme hormon eksikliği (GHD), hipogonadotropik hipogonadizm, santral adrenal yetmezlik, santral hipotiroidizm, tiroid disgenезisi ve diyabetes insipidus olup vaka raporları ve küçük vaka serileri şeklinde tanımlanmıştır.⁴⁹

PHACE sendromundaki GHD hipofiz disfonksiyonuna, hipofiz disfonksiyonu ise serebral orta hat malformasyondan kaynaklanmaktadır.⁵⁰ Ayrıca intrakranial patolojisi olmayan PHACE sendromlu 2 yaşındaki bir kız çocuğunda da izole GHD bildirilmiştir. Rekombinant büyüme hormon tedavisinin lineer büyüme oranını önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir.⁵¹

PHACE sendromlu hipofiz disfonksiyonu olan 11 hastasının ikisinde (%18) santral hipogonadizm, altısında (%54,5) santral hipotiroidi, beş vakada çoklu hipofizer hormon eksikliği saptanmıştır.⁵²

PHACE sendromunun tiroid disgenезisi ile ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır. 10 olguda tiroid anatomisinde anormallikler bildirilmiştir. Bu anormalliklerin, PHACE sendromunun serebral anomalileriyle mi yoksa tiroid bezinin translasyon bozukluğu ile mi ilişkili olduğu bilinmemektedir. Ayrıca, büyük hemanjiyomlar, aktif tiroid hormonundan inaktif tiroid hormonuna dönüşümü artıran tip 3 iyodotironin deiyodinaz üretimi nedeniyle edinsel hipotiroidizme neden olabilir.⁵³⁻⁵⁵

Orta hat serebral anomalileri olan tüm PHACE sendromlu olgularda hipofiz fonksiyonları değerlendirilmelidir. Ayrıca, PHACE sendromlu tüm hastalarda düzenli olarak büyüme izlemi ve tiroid fonksiyon testlerinin aralıklı olarak kontrol edilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Yarar C. Nörofibromatozlar. Çarman KB, editör. Nörokütanöz Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.101-13.
2. Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. Med Clin North Am. 2019;103(6):1035-54.
3. Giugliano T, Santoro C, Torella A, et al. Clinical and Genetic Findings in Children with Neurofibromatosis Type 1, Legius Syndrome, and Other Related Neurocutaneous Disorders. Genes (Basel). 2019;10(8):580.
4. Carmi D, Shohat M, Metzker A, Dickerman Z. Growth, puberty, and endocrine functions in patients with sporadic or familial neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. Pediatrics. 1999;103(6 Pt 1):1257-62.
5. Josefson J, Listernick R, Fangusaro JR, Charrow J, Habiby R. Growth hormone excess in children with neurofibromatosis type 1-associated and sporadic optic pathway tumors. J Pediatr. 2011;158(3):433-6.
6. Blackburn J, Didi M, Avula S, Senniappan S. Isolated premature menarche in two siblings with Neurofibromatosis type 1. J Pediatr Endocrinol Metab. 2020;33(6):813-16.

7. Virdis R, Street ME, Bandello MA, et al. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16 Suppl 2:289-92.
8. Yao Z, Guo D, Li H et al. Surgical Treatment of Dystrophic Scoliosis in Neurofibromatosis Type 1: Outcomes and Complications. *Clin Spine Surg.* 2019;32(1):E50-E55.
9. Heervä E, Leinonen P, Kuorilehto T, et.al. Neurofibromatosis 1-related osteopenia often progresses to osteoporosis in 12 years. *Calcif Tissue Int.* 2013;92(1):23-7.
10. Öztürk S, Samur MB, Canpolat M. Tüberöz skleroz kompleksi. Çarman KB, editör. *Nörokütanöz Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.114-31.*
11. Randle SC. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *Pediatr Ann.* 2017;46(4):e166-e171.
12. Lodish MB, Stratakis CA. Endocrine tumours in neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis and related syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(3):439-49.
13. Auladell M, Boronat S, Barber I, Thiele EA. Thyroid nodules on chest CT of patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(12):2992-7.
14. Mehta S, Rusyn L, Ginsburg H, Hajdu C, Kohn B. Pancreatic Neuroendocrine Tumor in a Young Child With Tuberous Sclerosis Complex 1. *J Endocr Soc.* 2019;3(6):1201-06.
15. Güler S. Sturge-Weber sendromu. Çarman KB, editör. *Nörokütanöz Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.132-8.*
16. Sudarsanam A, Ardern-Holmes SL. Sturge-Weber syndrome: from the past to the present. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18(3):257-66.
17. Miller RS, Ball KL, Comi AM, Germain-Lee EL. Growth hormone deficiency in SturgeWeber syndrome. *Arch Dis Child* 2006;91:340e1.
18. Comi AM, Bellamkonda S, Ferenc LM, Cohen BA, Germain-Lee EL. Central hypothyroidism and SturgeWeber syndrome. *Pediatr Neurol* 2008;39:58e62.
19. Saroj G, Gangwar A, Dhillon JK. Hypothyroidism and Sturge-Weber Syndrome associated with Bilateral Port-wine Nevus. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2016;9(1):82-5.
20. Gençpınar P, Olgaç Dünder N. Hipomelanozis İto. Çarman KB, editör. *Nörokütanöz Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.154-8.*
21. Ream M. Hypomelanososis of Ito. *Handb Clin Neurol.* 2015;132:281-9.
22. Ruggieri M, Pavone L. Hypomelanososis of Ito: clinical syndrome or just phenotype? *J Child Neurol.* 2000;15(10):635-44.
23. Gazeteci Tekin H. Sjögren-larsson Sendromu. Çarman KB, editör. *Nörokütanöz Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.159-63.*
24. Bindu PS. Sjogren-Larsson Syndrome: Mechanisms and Management. *Appl Clin Genet.* 2020;13:13-24.
25. Staps P, van Gaalen J, van Domburg P, et al. Sjogren-Larsson syndrome: The mild end of the phenotypic spectrum. *JIMD Rep.* 2020;53(1):61-70.
26. İnce H. Von Hippel-Lindau hastalığı. Çarman KB, editör. *Nörokütanöz Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.199-206.*
27. Aronow ME, Wiley HE, Gaudric A ,et.al. Von Hippel-Landau Disease:Update on Pathogenesis and Systemic Aspects. *Retina.* 2019;39(12):2243-53.
28. Pradhan R, George N, Mandal K, Agarwal A, Gupta SK. Endocrine Manifestations of Von Hippel-Landau Disease. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23(1):159-64.
29. Cassol C, Mete O. Endocrine manifestations of von Hippel-Lindau disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(2):263-8.
30. Gönüllü Polat B, Kömür M. Serebrotendinoz ksantomatozis. Çarman KB, editör. *Nörokütanöz Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.193-8.*
31. Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:179.
32. Serin HM, Şimşek E. Ataksi telenjiektazi. Çarman KB, editör. *Nörokütanöz Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.187- 92.*
33. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):159.
34. Nissenkorn A, Levy-Shraga Y, Banet-Levi Y, Lahad A, Sarouk I, Modan-Moses D. Endocrine abnormalities in ataxia telangiectasia: findings from a national cohort. *Pediatr Res.* 2016;79(6):889-94.
35. Voss S, Pietzner J, Hoche F, et. al. Growth retardation and growth hormone deficiency in patients with Ataxia telangiectasia. *Growth Factors.* 2014;32(3-4):123-9
36. Donath H, Hess U, Kieslich M, et. al. Diabetes in Patients With Ataxia Telangiectasia: A National Cohort Study. *Front Pediatr.* 2020 Jul;8:317.
37. Moog U. Encephalocraniocutaneous lipomatosis. *J Med Genet.* 2009;46(11):721-9.
38. Koçak O. Ensefalokraniokütanöz lipomatozis. Çarman KB, editör. *Nörokütanöz Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.183-6.*
39. Bamforth JS, Riccardi VM, Thisen P, et.al. Encephalocraniocutaneous lipomatosis. Report of two cases and a review of the literature. *Neurofibromatosis.* 1989;2(3):166-73.
40. Rocha RCC, Estrella MPS, Amaral DMD, Barbosa AM, Abreu MAMM. Proteus syndrome. *An Bras Dermatol.* 2017;92(5):717-20.
41. Işıkyay S. Proteus sendromu. Çarman KB, editör. *Nörokütanöz Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.164-9.*
42. Frydman M, Kauschansky A, Vrsano I. Ambiguous genitalia in the Proteus syndrome. *Am J Med Genet.* 1990;36(4):511-2.

43. Molière S, Mathelin C. The Cowden Syndrome. *N Engl J Med.* 2020;382(15):e29.
44. Ünver O, Özgen Z. Cowden sendromu. Çarman KB, editör. *Nörokütanöz Hastalıklar.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.177- 82.
45. Hall JE, Abdollahian DJ, Sinard RJ. Thyroid disease associated with Cowden syndrome: A meta-analysis. *Head Neck.* 2013;35(8):1189-94.
46. Szabo Yamashita T, Baky FJ, McKenzie TJ, et.al. Occurrence and Natural History of Thyroid Cancer in Patients with Cowden Syndrome. *Eur Thyroid J.* 2020;9(5):243-46.
47. Ekici A. PHACE sendromu. Çarman KB, editör. *Nörokütanöz Hastalıklar.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.170-6.
48. Winter PR, Itinteang T, Leadbitter P, Tan ST. PHACE syndrome--clinical features, aetiology and management. *Acta Paediatr.* 2016;105(2):145-53.
49. Bongsebandhu-Phubhakdi C, Tempark T, Supornsilchai V. Endocrine manifestations of PHACE syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(8):797-802.
50. Uihlein LC, Garzon MC, Goodwin G, Liang MG. Growth hormone replacement in patients with PHACE association and hypopituitarism. *Pediatr Dermatol* 2014;31:337-40.
51. Altin H, Alp H, Sap F, et al. PHACE syndrome with growth hormone deficiency and absence of bilateral internal carotid arteries: a case report. *Pediatr Dermatol* 2012;29:316-9.
52. Merheb M, Hourani R, Zantout MS, Azar ST. Endocrine dysfunction in a patient with PHACE syndrome, including port-wine stain of the right periorbital area. *Endocr Pract* 2010;16:255-9.
53. Carinci S, Tumini S, Consilvio NP, et al. A case of congenital hypothyroidism in PHACE syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:603-5.
54. Mamlouk MD, Yu JP, Asch S, Mathes EF. PHACE syndrome and congenitally absent thyroid gland at MR imaging. *Clin Imaging* 2016;40:237-40.
55. Huang SA, Tu HM, Harney JW, et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2000;343:185-9.