

# BÖLÜM 68

## NÖROKÜTANÖZ HASTALIKLARDA YENİ VE GÜNCEL TEDAVİLER

Emre KAPLAN<sup>1</sup>  
Kürşat Bora ÇARMAN<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Nörokütan hastalıklar sinir sistemi ve kütanöz semptomların birlikte görüldüğü heterojen bir hastalık grubudur. Bütün germ hücre tabakası etkilenebilse de hastalık çoğunlukla ektoderm (cilt, SSS) ve mezodermi (bağ doku) içerir. Kütanöz bulgular doğumda mevcuttur böylece erken tanıda kolaylık sağlar. Son zamanlarda fakomatoz yerine nörokütan hastalık terimi kullanılmaktadır. Nörokütanöz sendrom terimi belirgin özelliği cilt lezyonları olan ve santal sinir sistemini içeren bozuklukları temsil eder. En sık görülen nörokütanöz bozukluklar Nörofibromatozis tip 1 (NF-1), tuberoskleroz (TS) ve Sturge-Webersendromudur(SWS).<sup>1</sup> Nörokütanöz sendromlar beyni, omuriliği, organları, cildi ve kemikleri etkileyen bozukluklardır.Etkilenen bölgeye bağlı olarak ortaya çıkan klinik semptomların bazıları ilerleyici olabilir ve birçok sendromda artmış malignite riski vardır. İçerdikleri geniş patoloji yelpazesi göz önüne alındığında, tedaviler vaka bazında değişir ve küratif olmaktan çok palyatif olma eğilimindedir. Bununla birlikte, moleküler genetikteki ilerlemeler, gen ürünlerinin biyolojik fonksiyonlarının ve ilişkili fenotipik ifadenin daha iyi anlaşılmasını sağlamakta ve bu bilgi

gelecekteki tedavi gelişmelerine rehberlik etme potansiyeli taşımaktadır.<sup>2</sup>

### NÖROFİBROMATOZİS TIP 1

Nörofibromatozis Tip 1 (NF1) toplumda en sık görülen nörokütan sendrom ve en yaygın görülen tek gen hastalığıdır.<sup>3</sup> Toplumda 1/2500-3000 sıklıkta görülmektedir. Otozomal dominant kalıtım gösterir. Bununla birlikte, vakaların yaklaşık % 50'si hastalığın herhangi bir ailevi geçmişi olmaksızın yeni mutasyonlar (de novo) ile karşımıza çıkmaktadır. NF1, Ras/MAPK yolundaki bir genin mutasyonundan kaynaklandığı tespit edilen ilk sendromdur. Geni 17q11.2' de bulunan büyük bir gen dir ve nörofibromin adlı proteini kodlar. Nörofibromin tümör baskılayıcı olarak fonksiyon görmektedir. Bu protein Gap adlı GTPaz etkinleştirici proteinin homoloğudur ve Ras proteinlerinin işlevlerini engeller. Dolayısıyla, NF1-de tanımlanan gende oluşan mutasyon çeşitli tümöral oluşumların gelişmesine neden olur.<sup>3-4</sup>

Etkilenen bireylerde tipik olarak pigmente lezyonlar (café au lait lekeleri, koltuk altı ve kaxıklarda çillenme, Lisch nodülleri) ve çoklu kütanöz nörofibromlar görülür. Bunların yanında iskelet anormallikleri(tibial displazi, skolyoz),

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., emrekaplan@yahoo.com

<sup>2</sup> Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi BD., kbcarman@gmail.com

rak, epilepsiyi kontrol etmek için karbamazepin, sodyum valproat, fenitoin ve fenobarbital kullanılır. SWS hastalarının %75'i ilk nöbetini 1 yaşından önce geçirir ve standart antiepileptiklere dirençlidir.<sup>57</sup> Hemisferektominin belirli bir etki elde ettiği bildirilmiş olsa da, cerrahinin kendisinin yüksek risk, ciddi travma, yavaş iyileşme, ciddi postoperatif komplikasyonlar ve sekel gibi büyük dezavantajları vardır.<sup>58</sup>

Şimdiye kadar, giderek artan sayıda yazar, mTOR inhibitörü olan sirolimusun çeşitli karmaşık ve dirençli vasküler malformasyonları etkili bir şekilde tedavi edebileceğini belirtti.

SWS'li 6 hastaya sirolimus verilen çalışmada tüm hastaların nöbetlerinin kontrol altına alındığı ve sonrasında nüksetmediği, yüzdeki fasiyal kapiller malformasyonun hafiflediği ve patolojik doku hipertrofinin gerilediği görüldü. Tedavi sırasında ciddi bir yan etki görülmedi.<sup>59</sup>

Bir başka vaka raporunda 11 yaşında SWS'li kız hastaya sirolimus tedavisi verildi. Sekiz aylık takip boyunca, fasiyal kapiller malformasyonda, göz içi basıncında ve nörobilişsel gelişimde iyileşme kaydedildi.<sup>60</sup>

Sonuç olarak, SWS'li hastaları sirolimus ile tedavi etme deneyimi sınırlı olmasına rağmen, dirençli nöbetlerin, yüksek göz içi basıncının ve yumuşak doku aşırı büyümesinin tedavisinde ve nörogelişimsel sonuçların iyileştirilmesinde faydalı olabilir. Ek olarak, yüksek riskli hastalarda nöbetleri önlemek için profilaktik bir tedavi olarak kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

- Little H, Kamat D, Sivaswamy L. Common Neurocutaneous Syndromes. *Pediatr Ann.* 2015;44(11):496-504.
- Nitasha Klar, Neurocutaneous Syndromes. *Handb Clin Neurol* 2016;135:565-589
- Plon SE, Malkin D. Childhood Cancer And Heredity. In: Pizzo PA, Poplack DG (Eds). *Principles And Practice Of Pediatric Oncology.* 7th Ed., Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016:22-23. 2.
- 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.
- Friedman JM, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Et Al. Neurofibromatosis. *Genereviews* 1998 Oct 2 [Updated 2019 Jun 6].
- Gutmann DH, Ferner RE, Listerick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis Type 1. *Nat Rev Dis Prime.*2017;3:17004.
- Dombi E, Solomon J, Gillespie AJ, Et Al. NF1 Plexiform Neurofibroma Growth Rate By Volumetric MRI: Relationship To Age And Body Weight. *Neurology.* 2007;68:643-7.
- Nguyen R, Dombi E, Widemann BC, Et Al. Growth Dynamics Of Plexiform Neurofibromas: A Retrospective Cohort Study Of 201 Patients With Neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:75.
- Ehara, Y., Koga, M., Imafuku, S., Yamamoto, O., Yoshida, Y. Distribution Of Diffuse Plexiform Neurofibroma On The Body Surface In Patients With Neurofibromatosis 1. *J Dermatol.* 2019.
- Friedman JM. Epidemiology Of Neurofibromatosis Type 1. *Am J Med Genet.* 1999;89(1):1-6.
- Azizi AA, Slavc I, Theisen BE et al. Monitoring Of Plexiform Neurofibroma In Children And Adolescents With Neurofibromatosis Type 1 By [18 F] FDG-PET Imaging. Is It Of Value In Asymptomatic Patients? *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(1).
- Dunning-Davies BM, Parker APJ. Annual Review Of Children With Neurofibromatosis Type 1. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2016;101(2):102-11
- Kim DH, Murovic JA, Tiel RL, Et Al. A Series Of 397 Peripheral Neural Sheath Tumors: 30-Year Experience At Louisiana State University Health Sciences Center. *J Neurosurg.* 2005;102:256-66.
- Jakacki RI, Dombi E, Steinberg SM, Et Al. Phase II Trial Of Pegylated Interferon Alfa-2b In Young Patients With Neurofibromatosis Type 1 And Unresectable Plexiform Neurofibromas. *Neuro Oncol.* 2017;19(2):289-97.
- Robertson KA, Nalepa G, Yang FC, Et Al. Imatinib Mesylate For Plexiform Neurofibromas In Patients With Neurofibromatosis Type 1: A Phase 2 Trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:1218-24.
- Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Et Al. Activity Of Selumetinib In Neurofibromatosis Type 1 Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2550-60.
- Markham A, Keam Sj. Selumetinib: First Approval. *Drugs.* 2020;80(9):931-7.
- Konuşkan B. Nörofibromatoziste Yeni Tedaviler. Çarman KB, Editör. *Nörokütanöz Hastalıklar.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. P.65-70.
- Mccowage GB, Mueller S, Pratilas Ca, Hargrave DR, Moertel Cl, Whitlock J. Trametinib In Pediatric Patients With Neurofibromatosis Type 1 (NF-1)-Associated Plexiform Neurofibroma: A Phase I/Ia Study. *J Clin Oncol.* 2018;36:10504.

20. Toledano, H., Dotan, G., Friedland, R. Et Al. Trametinib For Orbital Plexiform Neurofibromas In Young Children With Neurofibromatosis Type 1. *Childs Nerv Syst* 37, 1909–1915 (2021).
21. Weiss B, Plotkin S, Widemann B, Et Al. Nf106: Phase 2 Trial Of The Mek İnhibitor PD-0325901 İn Adolescents And Adults With Nf1- Related Plexiform Neurofibromas: An Nf Clinical Trials Consortium Study; Abstracts From The 18th International Symposium On Pediatric Neuro-Oncology (Ispno 2018) June 30-July 3, 2018 Hyatt Regency Hotel Denver, Colorado, Usa. *Neuro-Oncology*. 2018;20:İ27-İ213.
22. Gross AM, Dombi E, Widemann Bc. Current Status Of MEK İnhibitors İn The Treatment Of Plexiform Neurofibromas *Childs Nerv Syst* . 2020 Jun 30. Doi: 10.1007/S00381-020-04731-2. Online Ahead Of Print
23. Weiss B, Widemann Bc, Wolters P et al. Sirolimus For Progressive Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibromas: A Neurofibromatosis Clinical Trials Consortium Phase Iı Study. *Neuro Oncol*. 2015;17(4): 596-603.
24. Marjanska A, Galazka P, Wysocki M, Styczynski J. New Frontiers İn Therapy Of Peripheral Nerve Sheath Tumors İn Patients With Neurofibromatosis Type 1: Latest Evidence And Clinical Implications *Anticancer Res*. 2020;40(4):1817-31.
25. Goutagny S, Raymond E, Farese EM et al. Phase Iı Study Of Mtorc1 İnhibition By Everolimus İn Neurofibromatosis Type 2 Patients With Growing Vestibular Schwannomas. *J Neurooncol*. 2015;122(2):313-20.
26. Packer RJ, Vezina G. New Treatment Modalities İn Nf-Related Neuroglial Tumors. *Childs Nerv Syst* . 2020 Jun 29. Doi: 10.1007/S00381-020-04704-5. Online Ahead Of Print.
27. Fisher, M.J., Shih, CS., Rhodes, S.D. et al. Cabozantinib for neurofibromatosis type 1–related plexiform neurofibromas: a phase 2 trial. *Nat Med* 27, 165–173 (2021).
28. Packer, R.J., Vezina, G. New treatment modalities in NF-related neuroglial tumors. *Childs Nerv Syst* 36, 2377–2384 (2020).
29. Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, et al. Incidence of tuberoussclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Jul 17;13(1):117.
30. Crino PB. Evolving neurobiology of tuberous sclerosis complex. *Acta Neuropathol*. 2013 Mar;125(3):317–332.
31. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008 Aug 23;372(9639):657–668
32. Peron A, Au KS, Northrup H. Genetics, genomics, and genotype-phenotype correlations of TSC: insights for clinical practice. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018 Sep;178(3):281–290.
33. Tee AR, Fingar DC, Manning BD, et al. Tuberous sclerosis complex-1 and –2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Oct 15;99(21):13571–13576.
34. Curatolo P, Maria BL. Tuberous sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:323–331.
35. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol*. 2015 Jul;14(7):733–745.
36. Moavero R, Romagnoli G, Graziola F, Curatolo P (2015) Mammalian target of rapamycin inhibitors and life-threatening conditions in tuberous sclerosis complex. *Semin Pediatr Neurol* 22(4):282–294
37. Roth J, Roach ES, Bartels U et al. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. *Pediatr Neurol* 49(6):439–444
38. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS (1991) Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 66(8): 792–796
39. Frassanito P, Noya C, Tamburrini G. Current trends in the management of subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *Childs Nerv Syst*. 2020 Oct;36(10):2527–2536. doi: 10.1007/s00381-020-04889-9. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32978642.
40. Dracham CB, Shankar A, Madan R (2018) Radiation induced secondary malignancies: a review article. *Radiat Oncol J* 36(2):85–94
41. Ouyang T, Zhang N, Benjamin T, et al. (2016) Retraction note to: Subependymal giant cell astrocytoma: current concepts, management, and future directions. *Childs Nerv Syst* 32(4):761–761
42. Franz DN, Krueger DA. mTOR inhibitor therapy as a disease modifying therapy for tuberous sclerosis complex. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018 Sep;178(3):365–373.
43. Wienecke R, Fackler I, Linsenmaier U, et al. Antitumoral activity of rapamycin in renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex. *Am J Kidney Dis*. 2006 Sep;48(3):e27–9.
44. Franz DN, Leonard J, Tudor C, et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol*. 2006 Mar;59(3):490–498.
45. Krueger DA, Care MM, Holland K, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Nov 4;363(19):1801–1811
46. Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, et al. Everolimus for treatment-refractory seizures in TSC: extension of a randomized controlled trial. *Neurol Clin Pract*. 2018 Oct;8(5):412–420.
47. Saffari A, Brosse I, Wiemer-Kruel A, et al. Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age - a multicenter retrospective study. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 May 3;14(1):96.
48. Kuki I, Kawawaki H, Okazaki S, et al. Efficacy and safety of everolimus in patients younger than 12 months with congenital subependymal giant cell astrocytoma. *Brain Dev*. 2018 May;40(5):415–420.

49. Sugalska M, Tomik A, Józwiak S, Werner B. Treatment of Cardiac Rhabdomyomas with mTOR Inhibitors in Children with Tuberous Sclerosis Complex-A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 May 5;18(9):4907. doi: 10.3390/ijerph18094907. PMID: 34062963; PMCID: PMC8124908.
50. de Ribaupierre S, Dorfmüller G, Bulteau C, FohlenM, Pinard J-M, Chiron C, Delalande O (2007) Subependymal giant-cell astrocytomas in pediatric tuberous sclerosis disease. *Neurosurgery* 60(1):83–90
51. Day AM, McCulloch CE, Hammill AM, et al. Physical and family history variables associated with neurological and cognitive development in Sturge-Weber syndrome. *Pediatr Neurol* 2019;96:30–36
52. Higueros E, Roe E, Granell E, et al. Sturge-Weber syndrome: a review. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108:407–417
53. Chapas AM, Eickhorst K, Geronemus RG. Efficacy of early treatment of facial port wine stains in newborns: a review of 49 cases. *Lasers Surg Med* 2007;39:563–568
54. Wen X, Li Y, Hamblin MR. Photodynamic therapy in dermatology beyond non-melanoma cancer: an update. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2017;19:140–152
55. Javaid U, Ali MH, Jamal S, et al. Pathophysiology, diagnosis, and management of glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome. *Int Ophthalmol* 2018;38:409–416
56. Luat AF, Behen ME, Chugani HT, et al. Cognitive and motor outcomes in children with unilateral Sturge-Weber syndrome: effect of age at seizure onset and side of brain involvement. *Epilepsy Behav* 2018;80:202–207
57. Bosnyak E, Behen ME, Guy WC, et al. Predictors of cognitive functions in children with Sturge-Weber syndrome: a longitudinal study. *Pediatr Neurol* 2016;61:38–45
58. Vargha-Khadem F, Carr LJ, Isaacs E, et al. Onset of speech after left hemispherectomy in a nine-year-old boy. *Brain* 1997;120 (pt 1):159–182
59. Sun B, Han T, Wang Y, Gao Q, Cui J, Shen W. Sirolimus as a Potential Treatment for Sturge-Weber Syndrome. *J Craniofac Surg*. 2021 Jan-Feb 01;32(1):257-260
60. Giacaman A, Salinas Sanz JA, Navarro Noguera S, Lastra Rodríguez J, Montis Palos MC, Martín-Santiago A. Facial hemihypertrophy in a girl with sturge-weber syndrome: Treatment with oral sirolimus. *Pediatr Dermatol*. 2021 Mar;38(2):469-471.