



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÇOCUK ONKOLOJİ BİLİM DALI SUNUMU

Arş. Gör.Dr. AYLIN ŞANLI



11 aylık erkek hasta

- Şikayeti: Sağ gözde şişlik

HİKAYE

- Doğduğundan beri sağ gözünde belli belirsiz şişlik olan hastanın bu şişliği 4,5 aylık olduktan sonra belirgin hale gelmeye başlamış.
- 5 aydır şişlik daha da büyümüş ve gözünü kapatacak hale gelmeye başlamış.
- Eşlik eden kızarıklık, akıntı vb ek şikayeti olmamış.

- Farklı zamanlarda çeşitli hastanelerdeki ayrı 4 göz doktoru tarafından muayene edilen hastaya göz kapağında düşüklük, astigmat, gözde kayma olduğu söylenmiş, takip edilmiş.

ÖZGEÇMİŞ

- PRENATAL: Özellik yok
- NATAL: 40 GH da C/S ile 3650 gr olarak doğmuş.
- POSTNATAL: YDYBÜ yatış öyküsü yok
- Sarılık öyküsü yok
- Bilinen ek hastalık yok, alerji yok

SOYGEÇMİŞ

- Anne:27 yaş, sağ sağlıklı
- Baba:30 yaş, Multipl Skleroz
- Anne baba arasında akrabalık yok.
- 1. çocuk: hastamız

Fizik Muayene

- Genel durumu iyi, aktif hareketli bebek
- Sağ üst göz kapağında yumuşak dokuda şişlik, proptosis, ekzoftalmus

Fizik Muayene

- Genel durumu iyi, aktif hareketli bebek
- Sağ üst göz kapağında yumuşak dokuda şişlik, proptosis, ekzoftalmus
- Solunum sesleri doğal ral ronküs yok, her iki hemitoraks
- solunuma eşit katılıyor,
- Batın rahat, defans-rebound yok, HSM yok,
- S1+, S2+ ek ses yok, üfürüm yok
- Nörolojik gelişimi yaşitları ile uyumlu

Laboratuvar

- WBC:21520/mm³
- NEU:5790/mm³
- LYM:12980/mm³
- HGB:11 g/dL
- MCV:69,3 fL
- PLT:377000 /mm³
- Sedimentasyon:3 mm/st
- Periferik yayma: Ağırlıklı olarak lenfositler izlendi. Normokrom normositer eritrositler mevcut, blast yok.
- AKŞ: 89,7 mg/dL
- KREATİNİN:0,25 mg/dL
- AST: 29,9 IU/L
- ALT: 12,6 IU/L
- LDH: 253 U/L
- Na: 137 mmol/L
- K: 5,03 mmol/L
- Ürik asit:2,6 mg/dL

- Ön tanımlarınız nelerdir?

KLİNİK SEYİR

- Hastanın gittiği göz polikliniğinde istenen orbita MR ön raporunda:
Sağ glob süperiorunda ekstrakonal alanda ve kısmen intrakonal alana doğru da uzandığı düşünülen, temporal kısımdan preseptal alana uzanan net sinir demarkasyonu vermeyen heterojen T2 sinyal artışı ve kontrast tutulumu görülmektedir. **Enfeksiyöz süreçler** öncelikle düşünülmüştür. Ancak hastanın enfeksiyon kliniği yok ise **travmatik süreçler** benzer görünüm oluşturabilir. Travma anamnezi de bulunmuyor ise **orbital psödotümör** ve düşük olasılıkla **lenfoma** ve benzeri lezyonlar ayırıcı tanıda düşünülebilir şeklinde sonuçlandı.

- Yapılan fizik muayenesinde tüm vücutta yaygın hiperpigmente lezyonları olduğu görüldü.
- Nörofibromatozis ön tanısı düşünülen hastanın dedesinde de benzer lekelerin olduğu öğrenildi.
- Radyoloji ile görüşülerek MR görüntülerinin tekrar incelenmesi talep edildi.

- MR- Ek rapor: Hastanın travmasının olmadığı bildirilmiştir. Enfeksiyon klinik ve laboratuvar bulguları yoktur bilgisi iletilmiştir. Ciltte cafe au lait bulguları bildirilmiştir. Bu bulgular ışığında yapılan yeniden değerlendirmede sağ orbita ve preseptal alandaki MR özelliklerinin orbital sinir dalına ait pleksiform nörofibrom olabileceği öncelikli düşünülmüştür. Kontrol inceleme önerilir şeklinde sonuçlandı.

- Hasta Nörofibromatozis ön tanısıyla çocuk nöroloji polikliniğine yönlendirildi. Kontrol MR tetkiki planlandı.
- Genetik polikliniğine yönlendirildi.
- Rutin takip planı yapıldı.

Multidisciplinary Approach to Neurofibromatosis Type 1

Gianluca Tadini
Eric Legius
Hilde Brems
Editors

 Springer

This textbook represents a highly up-to-date resource for clinicians on the clinical aspects of neurofibromatosis type 1 (NF1). Virtually every clinician in any field of practice will at some time in his/her career be faced with the challenge of a patient with NF1. Many in certain specialties such as paediatrics and paediatric oncology will see many often as the first person to diagnose the condition in a given individual. For those for whom diagnosis and recommendations for management is their “bread and butter” such as clinical geneticists, this is a really useful handbook. As one of the more frequent rare disorders with a birth incidence reaching the very top end of the definition of “rare” (1 in 2000), a comprehensive book like this one is a great resource. It is written for clinicians by clinical and laboratory experts and contains an up-to-date review of the new revised diagnostic criteria as well as covering the manifestations across protean organ systems. Chapters range from specific chapters on ocular, bone and cancer manifestations to recommendations for management and surveillance. For those who want to delve further into the molecular mechanism of the disease, there are chapters on molecular diagnostics, the genomics of tumours and involvement of the RAS-MAPK pathway and genotype–phenotype correlations. Importantly, this book contains the rationale and process behind the recent changes to the diagnostic criteria. For a condition that until recently had no effective medical treatments, this book contains important up-to-date information on treatment with MEK inhibitors. An insight into the problems with learning and behaviour including the recently described autistic spectrum disorder within NF1 is well covered. Overall I would strongly recommend this book for those who have even slightly more than a passing acquaintance with NF1.

Manchester, UK

D. Gareth Evans, MD FRCP

Multidisciplinary Approach to Neurofibromatosis Type 1

Gianluca Tadini
Eric Legius
Hilde Brems
Editors

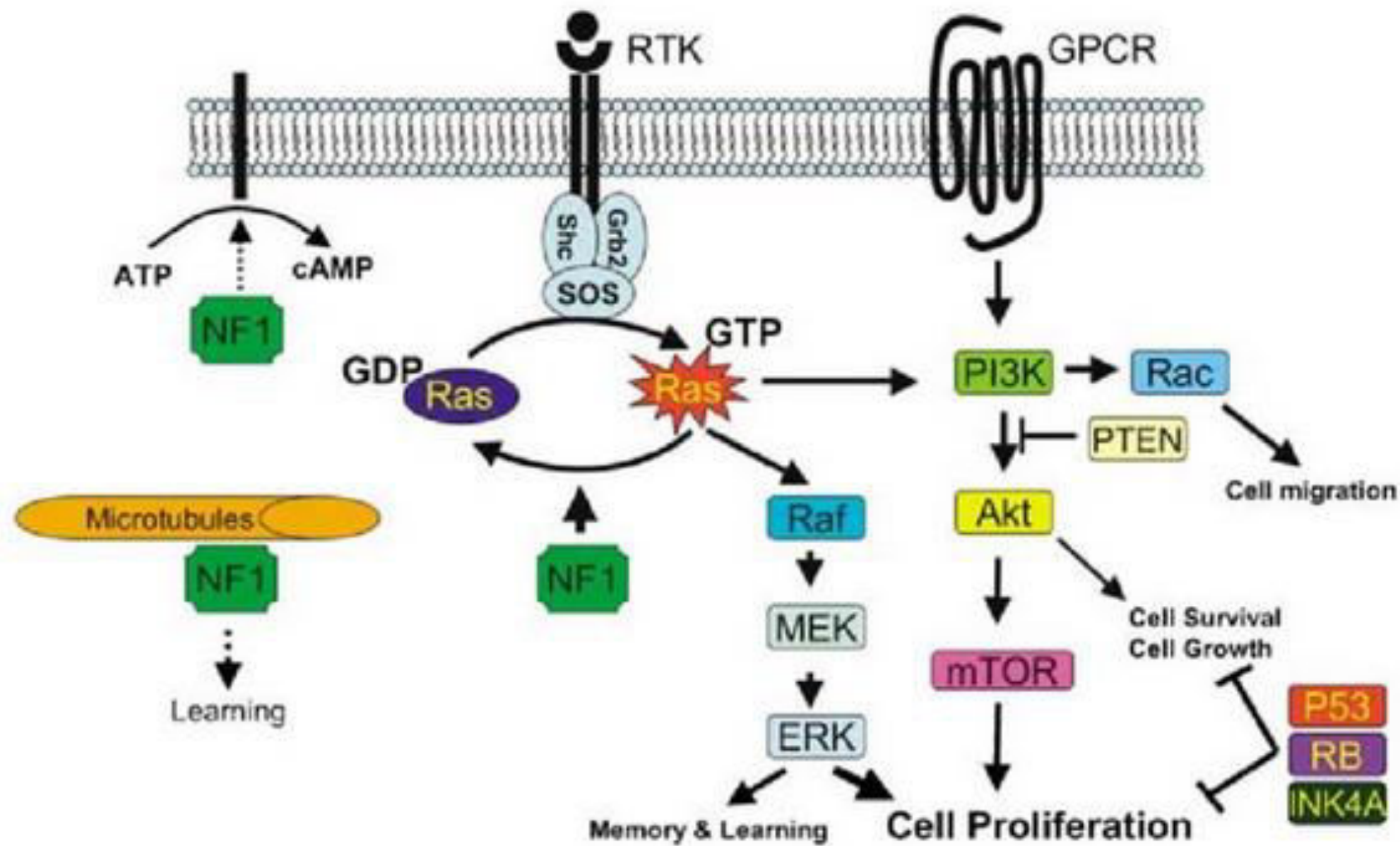
 Springer

Virtually every clinician in any field of practice will at some time in his/her career be faced with the challenge of a patient with NF1.

NÖROFİBROMATOZİS

- Nörofibromatozis yaklaşık 2500-3300 doğumda bir görülen nöral krestten köken alan hücresel komponentlerin oluşturduğu nörokutanöz bir hastalıktır.
- 17q11.2 kromozomundaki NF1 geninde mutasyon sonucu oluşmakta, otozomal dominant geçiş göstermektedir.
- Tam penetrans, değişken ekspresyon
- Otozomal dominant geçiş göstermekle birlikte %50 olguda sporadik mutasyon da bildirilmiştir.

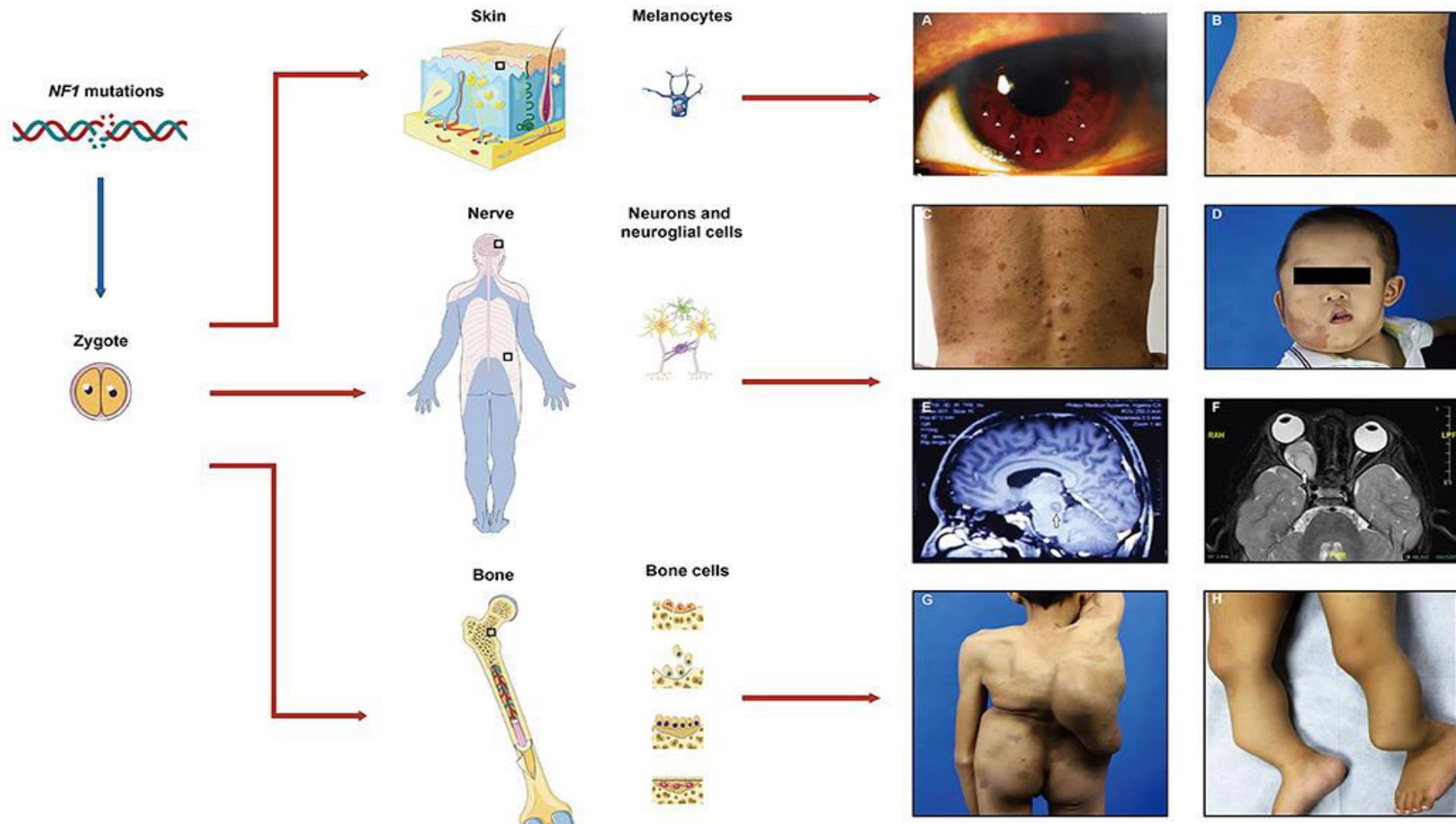
- NF-1 geni tümör süpresör gendir ve bu genin ürünü olan nörofibromin GTPaz activating proteindir.
- NF1 mutasyonunda GTP hidrolizi engellenir, anormal Ras-GTP formları hücre içinde birikir ve kontrolsüz çoğalma gerçekleşir.



Germline mutations

Affected systems

Related phenotypes



REVIEW article

Front. Neurol., 08 September 2021 | <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.704639>



Impacts of NF1 Gene Mutations and Genetic Modifiers in Neurofibromatosis Type 1

Wei Wang[†], Cheng-Jiang Wei[†], Xi-Wei Cui[†], Yue-Hua Li, Yi-Hui Gu, Bin Gu, Qing-Feng Li^{*} and Zhi-Chao Wang^{*}

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China

Neurofibromatosis tip 1

Tanısal kriterler (2 veya 2+)

- 6 veya daha fazla “café-au-lait” lekesi
(pre-pubertal d=5 mm, postpubertal d=15 mm)
- 2 veya daha fazla herhangi bir tip nörofibrom, veya 1 adet pleksiform nörofibrom
- aksiller ve/veya inguinal çillenme
- optik glioma
- 2 veya daha fazla Lisch nodülü
- osseoz lezyon, örn. sfenoid kanat displazisi, uzun kemiklerde kortikal incelme
- NF1 tanısı olan birinci derece akraba



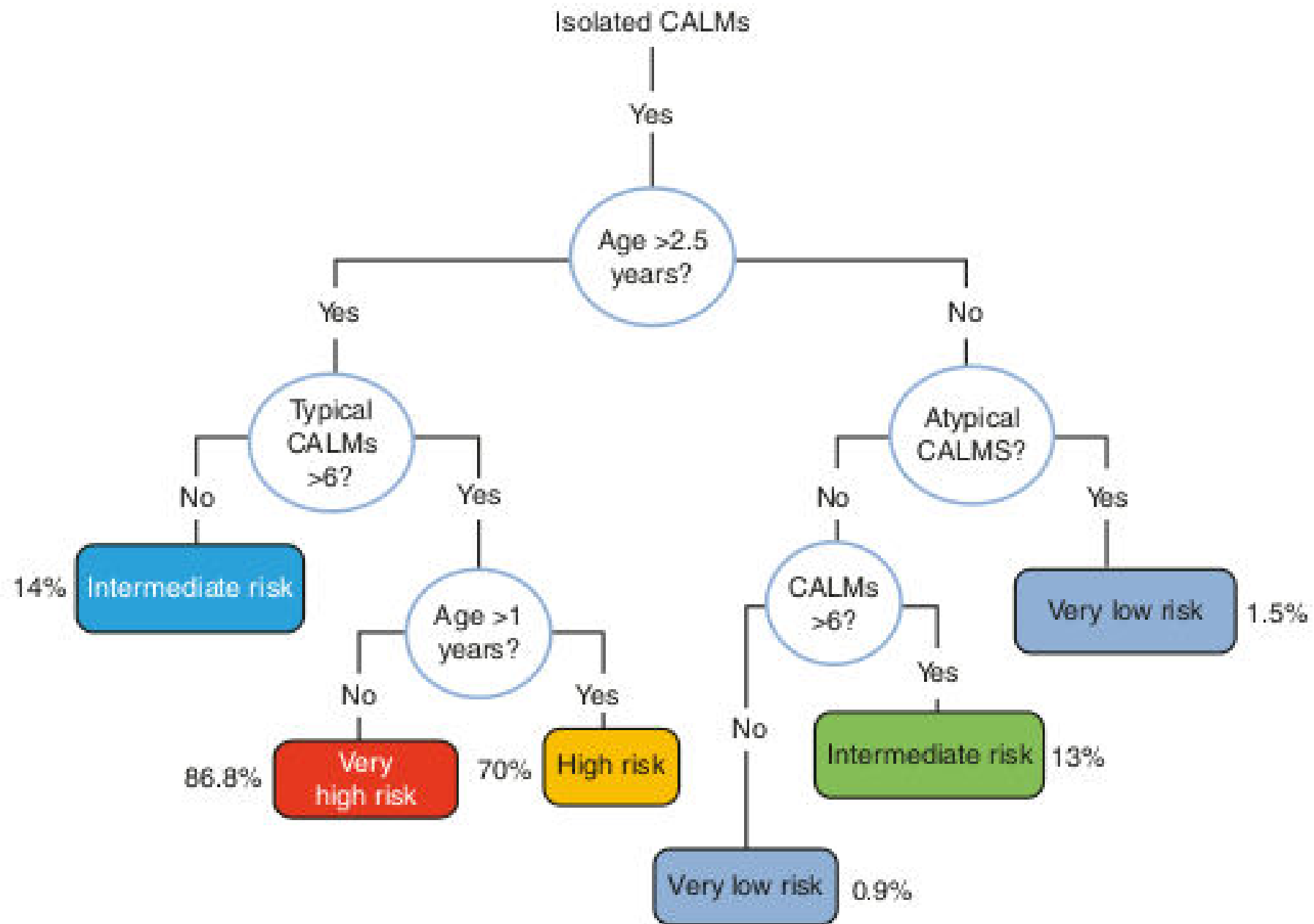


Table 5.1 Major other diseases with café-au-lait macules

Legius syndrome

McCune-Albright syndrome

Noonan-CFC syndrome

LEOPARD syndrome

Neurofibromatosis type 2

Ataxia–telangiectasia

Ringed chromosome disease

Mismatch-repair syndromes

Tuberous sclerosis

Turner syndrome

Gorlin syndrome

Bloom's syndrome



Figure 1a: Patient 1 showing diffuse freckles, sporadic café-au-lait macules and neurofibromas on the back



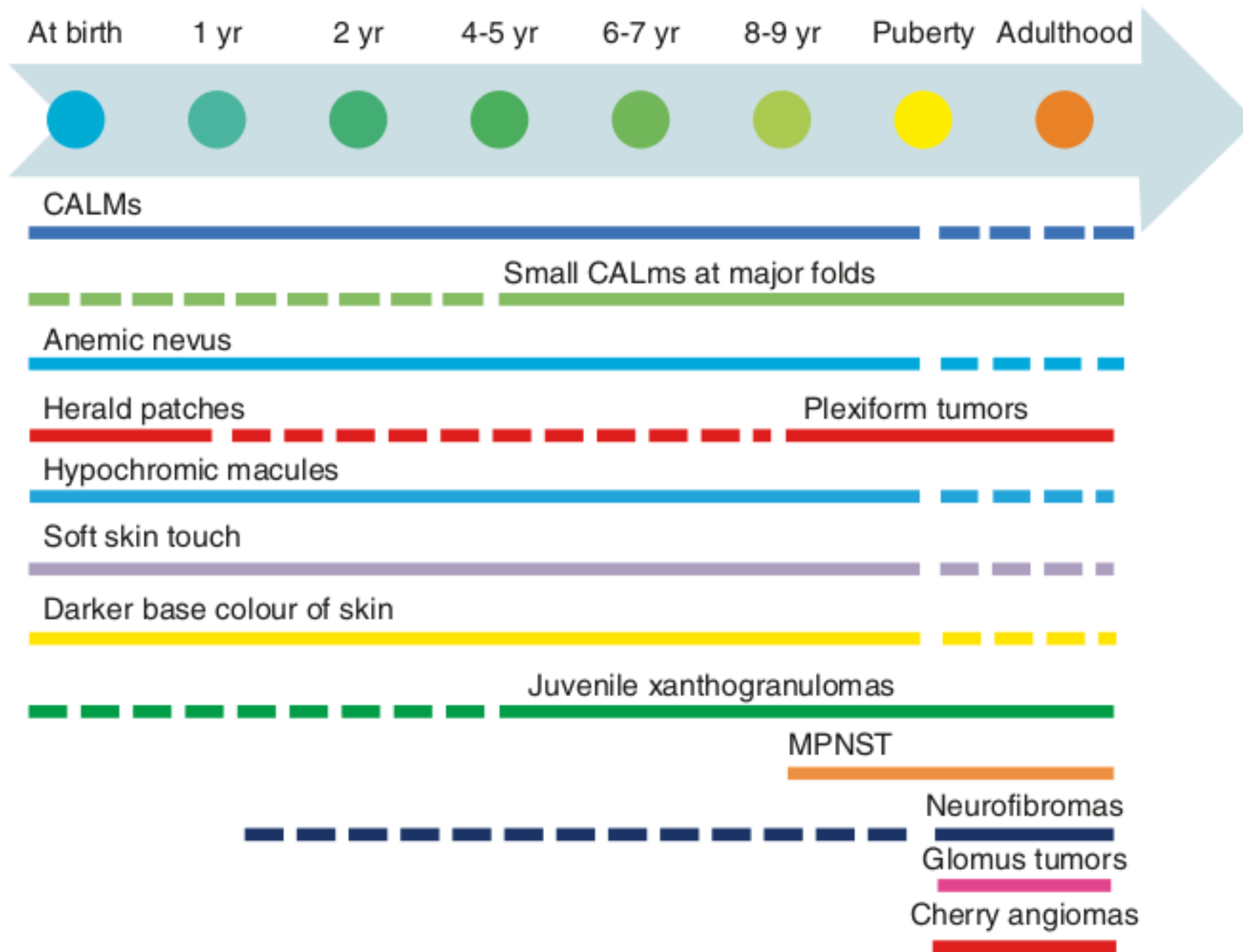
Figure 1b: Patient 2 presenting numerous neurofibromas, single giant neoplasm and a few café-au-lait macules on the back

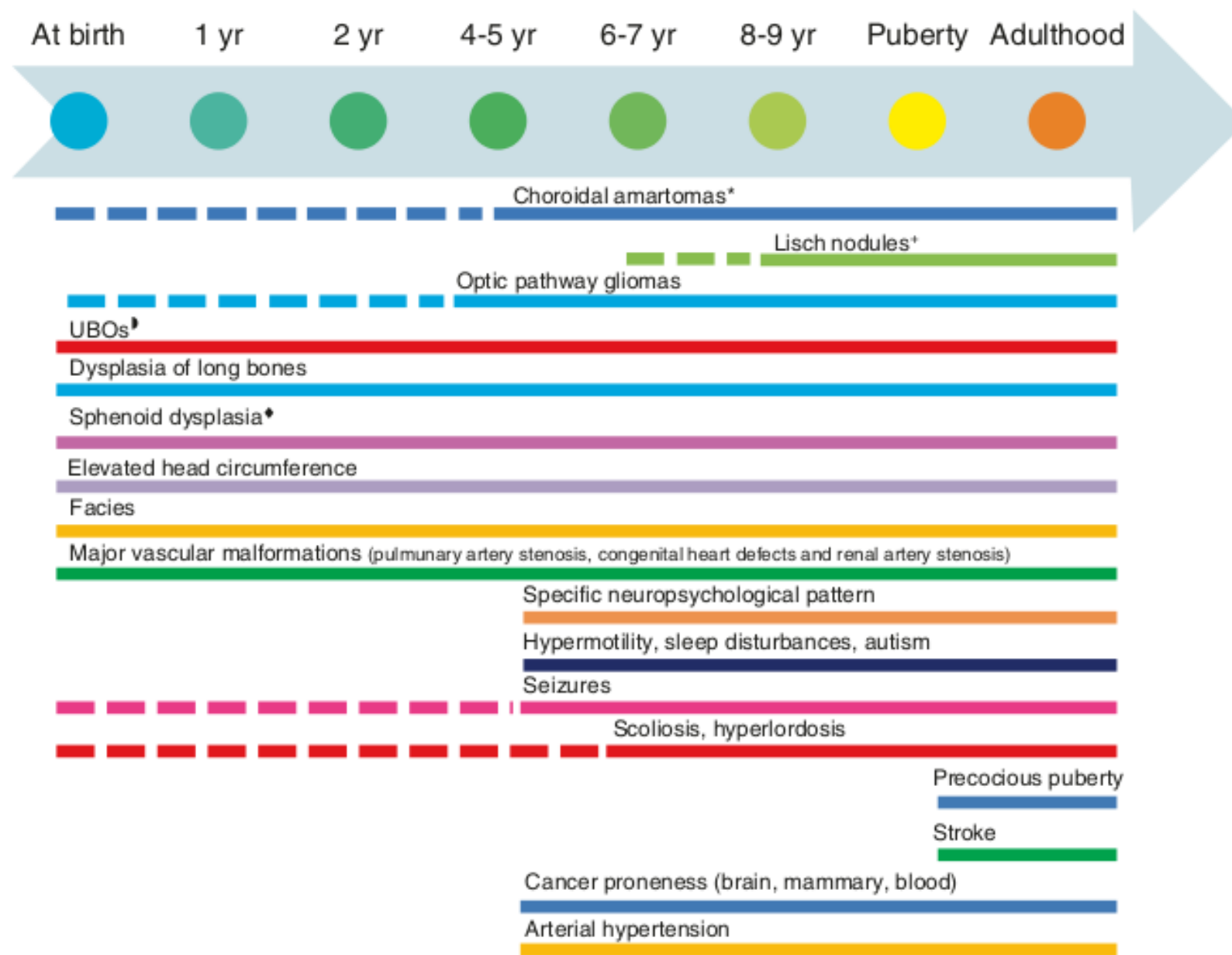


Figure 1c: Patient 3 manifesting a large number of neurofibromas and several café-au-lait macules on the back



Figure 1d: Patient 4 developing numerous neurofibromas, diffuse freckles, and café-au-lait macules on the back





*present at birth but non detectable due to patient's compliance

[‡] detected only with MRI

* visible in late childhood, rarely before

*Detected usually later

Table 4.3 Cutaneous signs (see also Chap. 5)

Pigmentary anomalies	Neurofibromas (80% of patients)	Vascular lesions	Other skin anomalies
– Café au Lait macules (CALMs) (almost in 100% of patients) – “smaller” CALMs at major folds (former “freckling”) (nearly in 90%) – Darker color of the skin compared with healthy family members or normal population (50%) – Hypopigmented ovalar or roundish spots (10–15%) – Soft skin touch (nearly 50% in pediatric age, less common in adulthood) – “Herald Patch” of plexiform neurofibromas (10–20%) – Some cases (about 5%) with a diffuse small lentiginous-like pattern involving the entire skin intermingled with more classical CALMs	– Sessile – Pedunculated “Button-hole” lesions (20%) – Plexiform Neurofibromas (50%) – MPNST	– Nevus anemicus (20–50%) – Blue-red macules (5%) – Precocious or ectopic cherry angiomas (5%) – Glomus tumors (3%)	– Juvenile xanthogranulomas (10–15%) – Itch (30%) – Disorders of cutaneous adnexa (rare, such hypohidrosis and alopecia) – Mucosal lesions (rare, neurofibromas and plexiform neurofibromas)

Table 4.4 Extracutaneous signs

Ocular manifestations	– Lisch Nodules (90% in adulthood but only 50% in late childhood) – Choroidal Hamartomas (>50–70% overall, but visible at 4–5 years of age) – Optic ways gliomas (up to 10%) – Retinal vasoproliferative tumors (hood, Parozzani) (rare) – Neovascular glaucoma (rare) – Scleral CALMs (rare) – Decreased lacrimation (rare)
Neurological manifestations	– Learning disabilities and/or behavioral problems, including social competence (50–80%) (Lehtonen) – Intellectual disability (5–7%) (pride and north) – Autism (up to 30%) – Dyslexia, dyscalculia, other language and memory disorders (20%) – Hypermobility, motor and executive functions, including visual-spatial performances – Sleep disturbances – Polyneuropathy (related to multiple nerve root tumors) and related pain – Risk developing MPNST (5–7%) – Epilepsy (up to 10%) – Headache and migraine (20%) – “Unidentified bright objects” (UBOs) at MRI
Skeletal and structural abnormalities	– Low 25-OH vitamin D levels (up to 40%) – Increased bone resorption – Osteopenia and osteoporosis – Dysplasia of long bones (1–4%) – Sphenoid wing dysplasia (3–7%) – Scoliosis, hyperlordosis (10%) – Elevated head circumference (and related hypertelorism) – Reduced muscle strength
Vascular features	– Arterial hypertension – Malformations, aneurism or stenosis of medium-sized and large arteries (aorta, renal, coronary, cerebral arteries) – Stroke – “Moya-Moya disease”
Cardiologic involvement	– Pulmonary artery stenosis – Other congenital heart defects – Intracardiac neurofibromas (rare)
Cancer-related features	– MPNST (10%) – (Optic pathway gliomas 5–20%) – Brain tumors, benign or malignant – Leukemias, myelodysplasias, lymphomas – Pheochromocytoma – Rhabdomyosarcoma – Cancer proneness (increased risk especially for mammary cancer)
Endocrine pattern	– Precocious puberty (primary or more frequently related to chiasmal tumors) (2–5%) – Vitamin 25-OH deficiency

Fig. 5.13 “Herald patch”
of plexiform neurofibroma



Fig. 5.21 Anemic nevus
at birth



Fig. 5.19 Anemic nevus



Fig. 5.22 Juvenile
xanthogranuloma (JXG)



Fig. 5.24 Hypopigmented spots



Fig. 5.26 Cherry angiomas





Fig. 7.2 Radiographs of tibial dysplasia showing anterolateral bowing with thickened cortex and narrowing of the medullary canal at the apex of the curve (**a**, **b**). Bracing of lower leg is used in an attempt to protect the dysplastic bone from fracture and progression to pseudarthrosis (**c**)

Fig. 7.3 Spine CT demonstrating NF1-related dystrophic scoliosis

