



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Çocuk Servisi
Olgu Sunumu

6 Temmuz 2018 Cuma

Dr. Duygu Aydın





Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi
Olgu Sunumu
06.07.2018
Araş. Gör. Dr. Duygu AYDIN



2 yaş 9 aylık, erkek

- Yakınma: Deride koyu renkli lekeler, kusma

- Doğduğundan beri gövdesinde koyu renkli alanları mevcut olan hastanın bu bölgelerde döküntüsü veya kaşıntısı yokmuş.
- Çocuk hastalıkları hekimine götürülen hasta fışkırır tarzda kusması olması üzerine tarafımıza yönlendirilmiş.
- Bu süreçte baş ağrısı, geç konuşma, konuşma bozukluğu, işitme kaybı öyküsü yok.

özgeçmiş

- Prenatal: özellik yok
- Natal: Miadında NSVY ile 2950 gr olarak doğmuş.
- Postnatal: Doğum sonrası yaşam desteği uygulanmamış, sarılık tedavisi öyküsü yok, yoğun bakım yatışı olmamış
- Alerji öyküsü yok,
- Düzenli kullandığı bir ilaç yok
- Bilinen ek hastalık yok

Soygeçmiş

- Anne : 35 yaş , sağ sağlıklı
- Baba: 38 yaş , vücutta multipl en büyüğü 11 cm uzunluğunda kahverengi leke
- Anne baba arası akrabalık yok
- 1. çocuk: 10 yaş , E, sağ sağlıklı
- 2.çocuk: Hastamız

- Ailede bilinen kronik hastalık yok.

Fizik inceleme

- Ateş: 36,2°C
 - Nabız: 76/dk
 - Solunum sayısı: 16/dk
 - TA: 100/60
-
- Tartı: 12,5 kg (50-75 p)
 - Boy: 96 cm (50-75 p)
 - Baş çevresi: 52 cm (90-97 p)



- Genel durum iyi. Bilinç açık. Koopere oryante. GKS:15
- Sırtta, abdomende ve bacakta çok sayıda en büyüğü 5x3 cm boyutlarında hiperpigmente alan mevcut
- Skuam alanı yok
- Orofareks doğal
- Boyunda ele gelen kitle, lenfadenopati yok.
- Akciğer sesleri doğal. Ral yok ronkus yok.
- Batın rahat. Hepatosplenomegali yok.
- Eklem hareket açıklığı doğal.
- Nörolojik muayenesi doğal.

Ön tanılar ?

- Ek inceleme ?

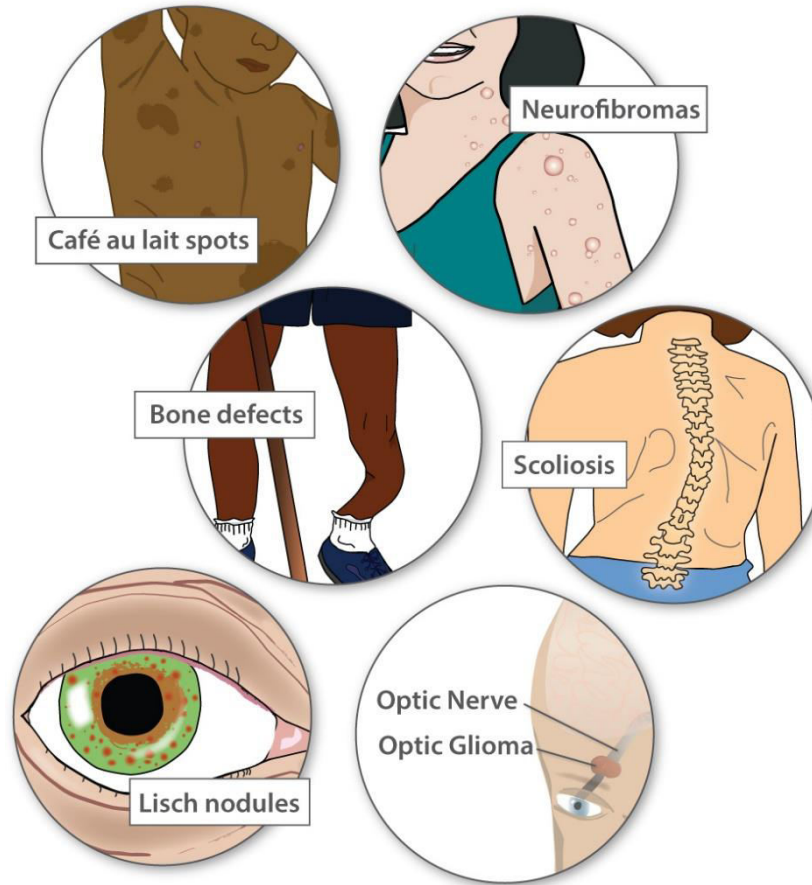
Hemogram				
WBC		8,7	$\times 10^3/\mu\text{L}$	3,6 - 10,2
NEU		2,5	$\times 10^3/\mu\text{L}$	1,7 - 7,6
NEU %	*	28,3	%	43,5 - 73,5
LYM	*	4,6	$\times 10^3/\mu\text{L}$	1 - 3,2
LYM %	*	52,9	%	15,2 - 43,3
MONO		0,7	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0,3 - 1,1
MONO %		8,0	%	5,5 - 13,7
EOS	*	0,9	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0 - 0,5
EOS %	*	10,0	%	0,8 - 8,1
BASO		0,1	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0 - 0,1
BASO %		0,8	%	0,2 - 1,5
NRBC		0,01	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0 - 0,03
NR/W		0,1	/100WBC	0 - 0,6
RBC		4,66	$\times 10^6/\mu\text{L}$	4,06 - 5,63
HGB	*	11,3	g/dL	12,5 - 16,3
HCT	*	32,6	%	36,7 - 47,1
MCV	*	70,0	fL	73 - 96,2
MCH		24,2	pg	23,8 - 33,4
MCHC		34,6	g/dL	32,5 - 36,3
PLT		300	$\times 10^3/\mu\text{L}$	152 - 348
MPV		7,4	fL	7,4 - 11,4
RDW		14,2	%	12,1 - 16,2

Test		Sonuç	Birim	Referans Değerler
MDRD (GFR Hesaplama)		847,89	mL/dk/1.73m ²	
eGFR (CKD-EPI Pediatrik)		251,43	mL/dk/1.73m ²	
Açlık Kan Şekeri (AKŞ)		102,1	mg/dL	74 - 106
Ürea		36,25	mg/dL	17 - 43
BUN		17	mg/dL	7 - 20
Kreatinin	*	0,21	mg/dL	0,67 - 1,17
Bilirubin, Total	*	0,20	mg/dL	0,3 - 1,2
Bilirubin, Direkt		0,01	mg/dL	< 0,2
Bilirubin, İndirekt		0,19	mg/dL	< 0,9
AST (SGOT)		22,6	U/L	< 50
ALT (SGPT)		10,9	U/L	< 50
ALP (Alkalen Fosfataz)	*	188	U/L	30 - 120
Albumin		3,84	g/dL	3,5 - 5,2
Düzeltilmiş Sodyum		137,4		
Sodyum (Na)		137,4	mmol/L	136 - 146
Potasyum (K)		4,41	mmol/L	3,5 - 5,1
Klor (Cl)		103,7	mmol/L	101 - 109
Kalsiyum		9,7	mg/dL	8,8 - 10,6
Düzeltilmiş Kalsiyum		9,83	mg/dL	
Magnezyum (Mg)		2,1	mg/dL	1,8 - 2,6
Fosfor (P)	*	6,20	mg/dL	2,5 - 4,5
Ürik asit	*	2,50	mg/dL	3,5 - 7,2
CRP		0,22	mg/dL	< 0,5

- Hastanın laboratuvar incelemelerinde özellik saptanmadı.
- Kranial incelemesi normal olarak raporlandı.
- Göz dibi muayenesinde papil ödem ya da ek patolojik bulgu izlenmedi.

- İzleminde kusması, nöbeti olmayan hastanın genel durumu iyi olması üzerine nörofibromatosiz tanısıyla poliklinik kontrolüne çağırılarak taburcu edildi.
- Kranial MR tekrarı planlandı.

NÖROFİBROMATOZİS



Nörofibromatozis nörokutanöz bir sendrom olup 3 tipi vardır:

- Nörofibromatozis tip 1 (von recklinghausen hastalığı) – en yaygın tipi
- Nörofibromatozis tip 2
- Schwannomatozis

Eğer hastalık vücudun tek tarafına sınırlı ise segmental nörofibromatozis adını alır.

NÖROFİBROMATOZİS TİP 1

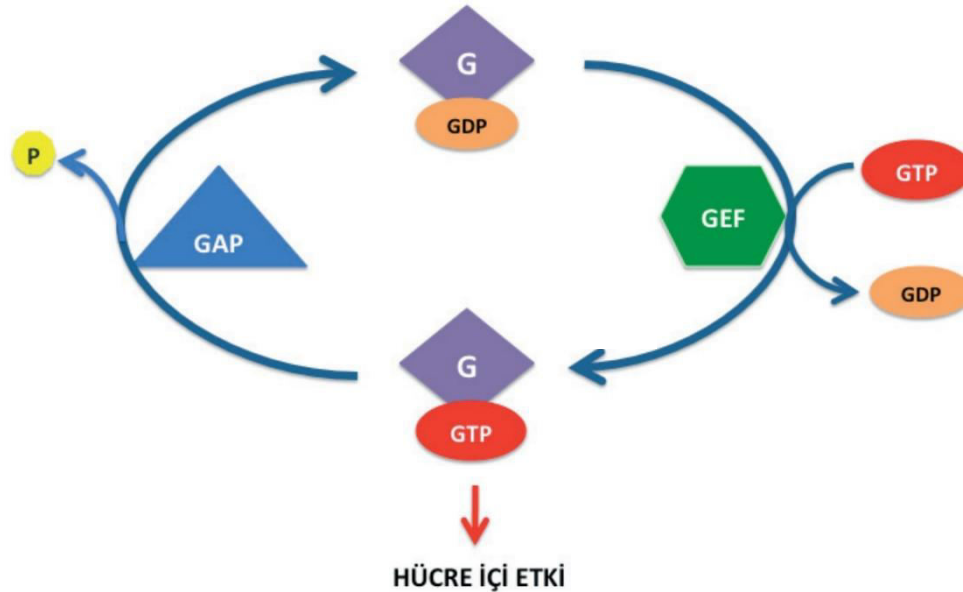
- Otozomal dominant bir hastalıktır.
- İnsidansı: 1/2600-3000
- Segmental nörofibromatozsin insidansı ise 1/36000-40000 dir.
- Olguların yaklaşık yarısı kalıtsal iken diğer yarısı da sporadik mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır.

Nörofibromatoziste nörofibromin genini kodlayan 17. kromozomun q11.2 bölgesinde bulunan NF1 geninde mutasyon bulunur.

Nörofibromin bir GAP dir.

NF1 mutasyonunda GTP hidrolizi engellenir, anormal Ras-GTP formları hücre içinde birikir ve bu da hücrede kontrol dışı çoğalmayı tetikler.

(NF1 aynı zamanda tümör supresor bir gendir.)



- ❖ Hastaların yaklaşık % 1-5 inde NF1 genin tamamını içeren geniş delesyonlar mevcut. Böyle hastalarda;
 - Entelektüel yetersizlik,
 - Gelişim geriliği,
 - Dismorfik yüz görünümü,
 - Erken ortaya çıkan nörofibromlar ve
 - Bağ dokusu anomalileri görülme insidansı daha yüksektir.

Ayrıca MPNST-malignant peripheral nerve sheath tumor- riski artıyor.*(NF1 genine yakın olan SUZ12 genindeki delesyona bağlı olarak)*

- ❖ Segmental nörofibromatoziste postzigotik mutasyon mevcut. Bazı hücreler mutasyonu taşıırken bazıları norma NF1 geni taşıyor.

Klinik tablo;

- Cafe au lait lekeleri
- Çillenme
- Lisch nodülleri
- Nörofibromlar
- Optik yolak gliomları
- Yumuşak doku sarkomları- Malign periferik sinir kılıfı tümörü, rabdomiyosarkom, gastrointestinal stromal tümörler
- Glomus tümörleri
- Diğer santral sinir sistemi tümörleri
- Diğer tümörler
- Kemik displazisi (örneğin ; sfenoid kanat displazisine bağlı fasyal asimetri)

- Boy kısalığı
- Skolyoz
- Osteoporoz
- Kognitif defisitler
- Nöbet
- Makrosefali
- Periferik nöropati
- Hipertansiyon
- Diğer belirtiler; kardiyovasküler sorunlar, hava yolu daralması, pulmoner hipertansiyon, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner emboli, akut miyokard enfarktüsü, arteriyel disseksiyon vs...

Cafe au lait lekeleri –

uniform,hiperpigmente, hayatın ilk bir yılında ortaya çıkan maküllerdir. Sayıları giderek artar ve bir süre sonra sabitlenir. Normal popölasyonun % 5 kadarında 1-3 arası cafe au lait lekesi bulunabilir ancak 6 dan fazla olması nörofibromatozis düşündürmelidir.

Çillenme – genellikle doğum anında bulunmaz ve 3 ile 5 yaş arasında ortaya çıkar.

Özellikle axiller ve inguinal bölgede olmak üzere intertriginöz ve inframamiller bölgelerde de görülebilir.

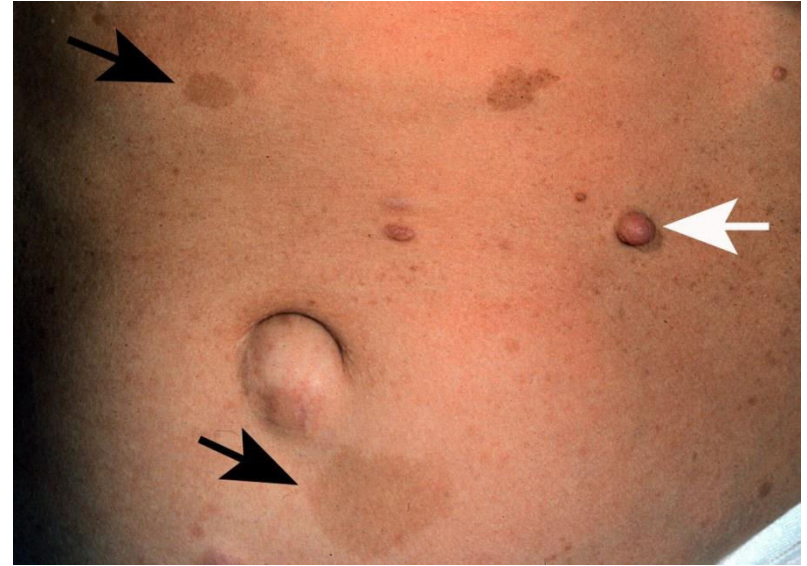




Lisch nodülü – iris hamartomudur ve NF de spesifik bir bulgudur. Görüşü etkilemez. 6 yaştan önce görülme yüzdesi 10 iken adölesan ve erişkin yaşta görülme yüzdesi 90 dır.

Tümör – NF te hem benign hem malign tümörlerin gelişme ihtimali normal popülasyondan daha yüksektir. En sık gelişen benign tümörler nörofibromlar, intrakranial tümörler arasında en baskın olanı optik pathway gliomlarıdır.(Ancak her her türlü santral sinir sistemi veya sss dışı her türlü tümör de geliştirebilirler.) Malign tümör geliştirme riskleri normal popülasyona göre 50 yaş altında 2,5 - 4 kat daha yüksektir.

Nörofibromlar – ciltte, cilt altında veya daha derinde yerleşik olabilirler. Periferik olanlar sinir kılıfından gelişir ve schwannhücre, fibroblast, perinöral hücreler ve mast hücreleri içerir. Kutanöz olanlar yumuşak, etli, saplı veya sapsız olabilir. Sayıları birkaç taneden binlerceye kadar değişkenlik gösterebilir. Gebeliğin nörofibromların şekil ve sayısını etkilemesi hormonlardan etkilendiklerini düşündürmektedir. Kutanöz nörofibromlar benign özelliktedirler ve artmış malign transformasyon riski yoktur. Plexiform nörofibromlar ise olguların yaklaşık %50 sinde görülür, hava yolu ve spinal korda baskı yapabilir ve malign PNST' e dönüşebilirler.



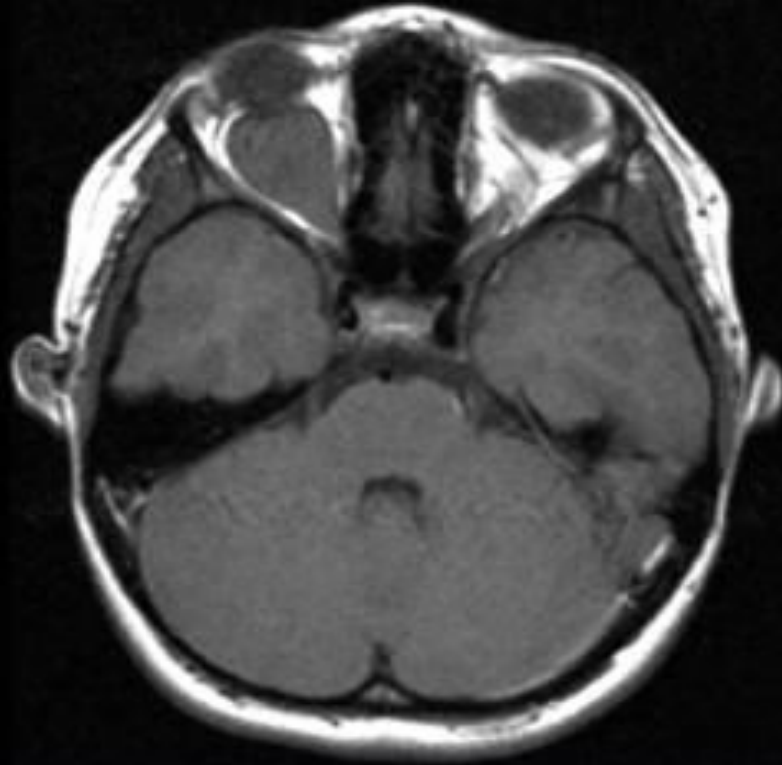


Optik yolak gliomlar – 6 yaş altında görülme sıklığı % 15tir, daha büyük çocuklar ve erişkinlerde görülmesi nadirdir. OPG ler tipik olarak düşük dereceli pilositik astrositomlardır. Görme yolu boyunca herhangi bir yerde gelişebilir. OPG si olan çocukların çok küçük bir kısmı semptomatiktir ve ilerleyici görme kaybı lezyonun genişlemesiyle ilişkilidir. Görme kaybı dışında anormal pupil fonksyonu, proptozis veya optik atrofi yapabilir. Optik kiazmayı tutan geniş tümörlerde hipotalamik tutulum olursa puberte prekoks veya tarda gelişebilir.

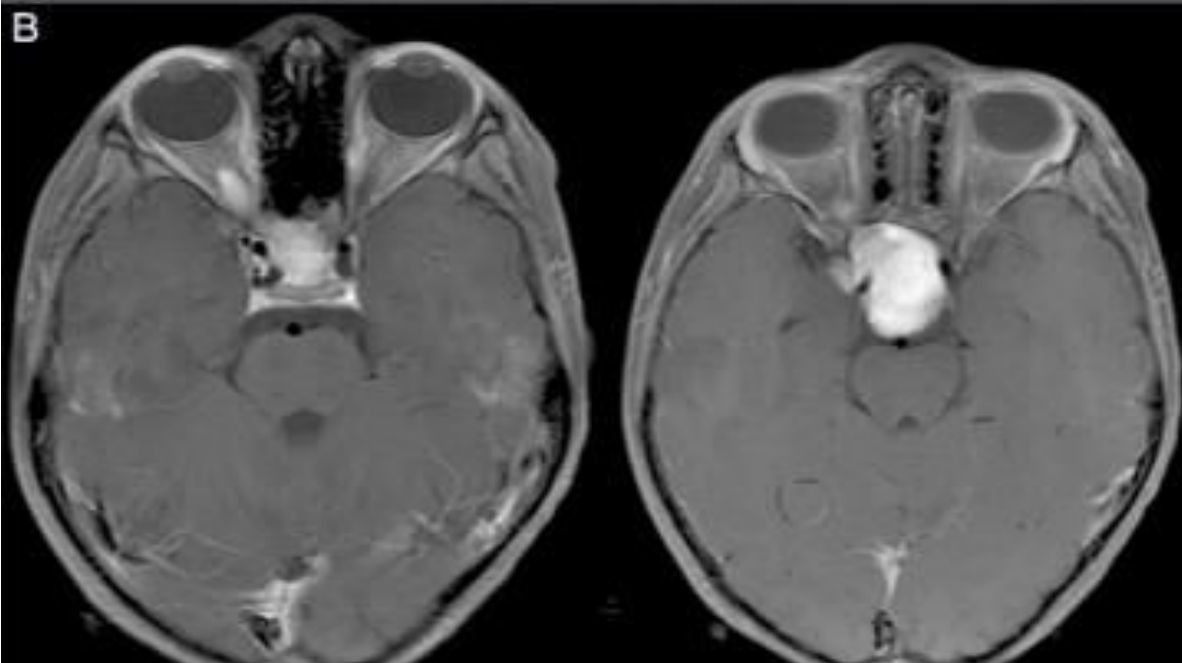
Diğer SSS tümörleri;

Astrositomlar – genellikle erken yaşlarda ortaya çıkar (ortalama 4,5 yaş) fakat erişkin yaşlarda da riski devam eder. En sık belirtisi KİBAS iken belirtisiz olup görüntüleme ile tesadüfen de saptanabilir.

A



B



Malign periferik sinir kılıfı tümörü – malign transformasyonun ilk belirtileri sebat eden ağrı ve hızlı büyüyen nörofibromlardır. NF lu hastaların yaşam boyu MPNST geliştirme ihtimali % 5-13'tür.

Rabdomyosarkom- genellikle erken yaşta görülmekte olup en çok genitoüriner sistemi tutar.

Gastrointestinal stromal tümör – yüzde 70 ten fazlası ince barsaklarda olur ve multipldir

Glomus tümörü – ayak ve el parmak uçlarında tırnak yatağı altında ağrı ve hassasiyetle ortaya çıkar ve soğuğa duyarlıdır.

Kemik displazisi – genellikle infant ve küçük çocuklarda tibiada anterolateral bowing ile ortaya çıkar. Yarisının 2 yaşından önce kırıkları olur ve pseudoartroz gelişebilir.

Boy kısalığı - hastaların çoğu kısa boyludur. 2 SDS ve üzerinde boyu olanlar %13 tür.

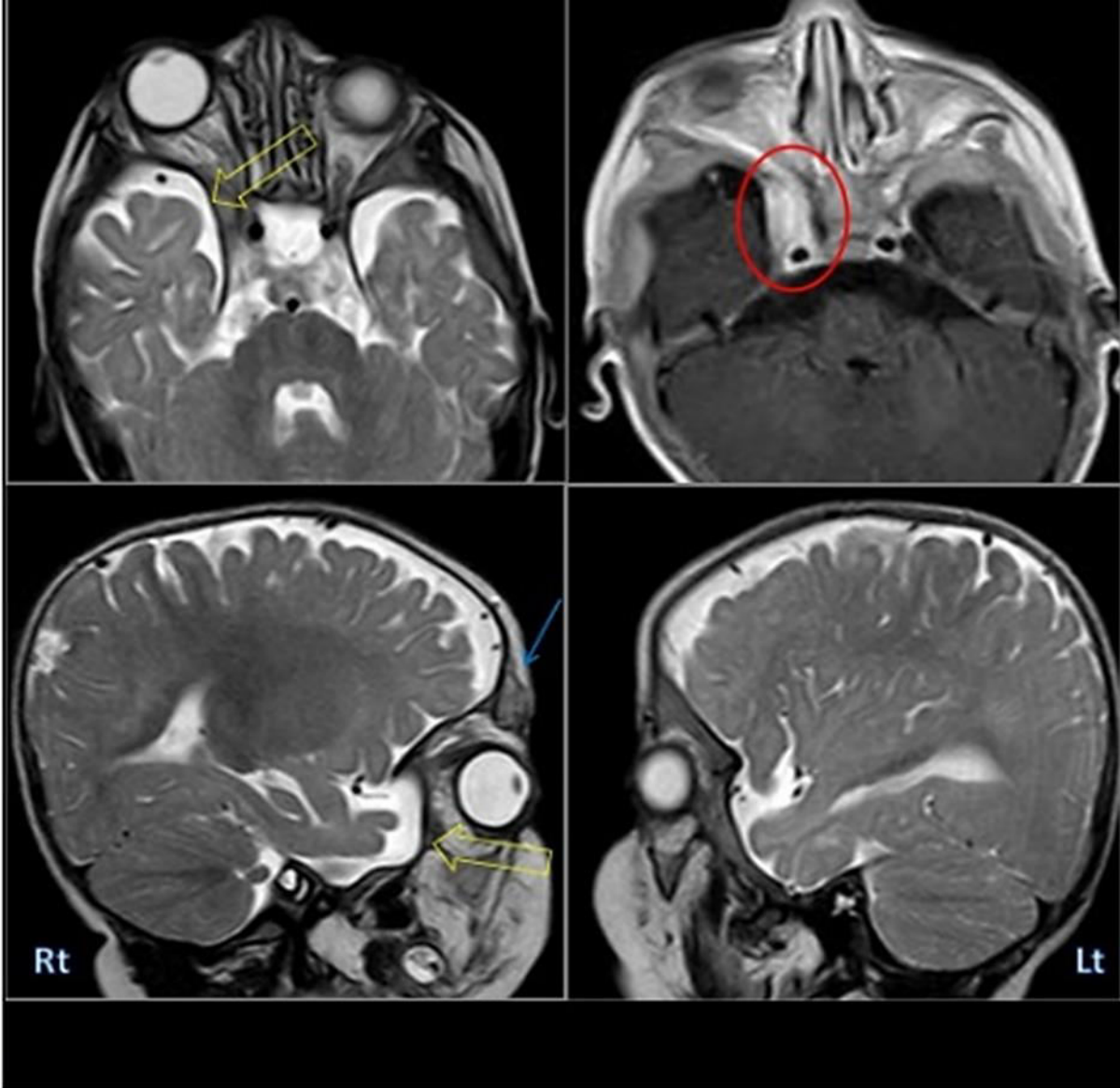
Skolyoz – hastaların % 10-25 inde görülür. En sık 6- 10 yaşında ve torasik bölgede oluşur.

Kognitif defisit, öğrenme güçlüğü - Kognitif defisit, öğrenme güçlüğü ve otizm spektrum bozuklukları gelişme riski normal popülasyondan daha yüksektir. IQ(intelligent quotient) seviyeleri genel popülasyona göre yaklaşık 5-10 puan düşüktür. %4-8 inin IQ su 70 in altında iken sadece %2-3ü genel popülasyondan daha yüksek IQ ya sahiptir. Spesifik öğrenme güçlüğü hastaların %20-65inde bulunur. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ise % 38-39 oranında bulunur.

Nöbetler – hastaların yaklaşık %4-6 sında görülür. Herhangi bir tipte olabilir ve herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir.

Makrosefali – baş çevreleri genellikle büyüktür. Beyin hacminin artmış olması veya nadiren aquaductusun tıkanması nedeniyle olabilir.

Hipertansiyon – sıklıkla erişkinlerde görülmesine rağmen çocukluk çağında da görülebilir. Çoğu olguda esansiyel hipertansiyon düşünülse de vasküler lezyonlara bağlı renovasküler hipertansiyon NF1 li hastalarda daha sıktır. NF tanılı hastalarda vasküler lezyon dışında daha seyrek olarak feokromsitoma da hipertansiyona yol açabilir (%0.1-5.7).



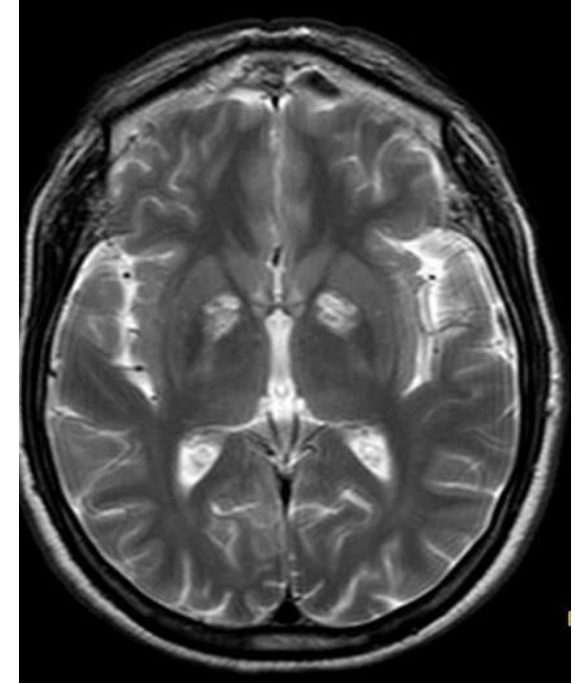
Right sphenoid wing hypoplasia causing deformity of the right orbit which is flattened posteriorly. (yellow arrows)

Right parasellar/cavernous intensely enhancing soft tissue mass lesion, possibly, plexiform neurofibroma/schwannoma. (Red circle)

Right upper eyelid subcutaneous soft tissue lesion, likely plexiform neurofibroma. (Blue arrow)

Görüntüleme;

NF ilişkili parlak alanlar- T2 ağırlıklı MR' da sinyal artışı olan fokal alanlar mevcuttur. Genellikle çocuklukta görülür ama erişkin çağda kaybolabilir. Sıklıkla bazal gangliyon, serebellum, beyin sapı ve subkortikal ak maddede ortaya çıkar ve bunun displastik glial proliferasyon ile ilişkili miyelin içinde artmış sıvıyı temsil ettiği düşünülmektedir. Malign veya premalign özellikte olmayıp ayrıca tanı kriterleri arasında da yer almaz.



Artmış beyin hacmi

Serebrovasküler displazi – hastaların %2-6 sında saptanmış. (asemptomatik)

Tanı kriterleri United States National Institutes of Health (NIH) tarafından 1987 yılında oluşturulmuş ve 1997 de güncellenmiştir.

Tanı için aşağıdaki kriterlerden en az 2sinin olması gerekmektedir:

- 1) 6 veya daha fazla sayıda prepubertal dönemde >5 mm çaplı, postpubertal dönemde >15mm çaplı cafe au lait lekeleri (her bir leyon için en uzun mesafe ölçülür)
- 2) 2 veya daha fazla herhangi bir tip nörofibrom veya bir plexiform nörofibrom
- 3) Axiller veya inguinal çillenme
- 4) Optik glioma
- 5) 2 veya daha fazla Lisch nodülü olması
- 6) Özgü kemik lezyonları (sfenoid lezyonları, uzun kemik korteksinin kalınlaşması ..)
- 7) 1.derece akrabalarda NF1 olması

Genetik testler: tanıyı desteklemek için ve ailede tarama amaçlı kullanılabilir ancak tanı kriterleri arasında yer almaz. Genetik incelemede mutasyon saptanmaması NF i dışlatmaz.

NF1'in ayırıcı tanıları arasında ;

- Legius Sendromu,*
- CMMR-D Sendromu,*
- NF2 ve*
- Noonan Sendromu* yer almaktadır.

Legius Sendromu: otozomal dominanttır. SPRED1 geninde mutasyon mevcuttur. Kliniğinde NF1 gibi cafe au lait lekeleri, axiller ve/veya inguinal çillenme bulunur ancak NF1 den en önemli farkı nörofibrom ve SSS tümörlerinin olmamasıdır. Ayrımı genetik testler ile yapılır.

CMMR-D (constitutional mismatch repair-deficiency) Sendromu – otozomal resesiftir. NF1 ile ortak olarak cafe au lait lekeleri, çillenme ve lisch nodülleri bulunur. En önemli farkları malign tümörlerindedir. CMMR-D’de genellikle erken çocuklukta hematolojik maligniteler, orta yaşlarda beyin tümörleri (özellikle glioblastomlar), adölesan çağda ise kolorektal tümörler ortaya çıkar. Rabdomyosarkom, OPG gibi diğer tümörler çok daha nadir görülür.

NF2 –

- Cafe au lait lekeleri NF2 de az sıklıkta örülür, Lisch nodülleri ise görülmez.
- NF2 ilişkili schwannomatozisin nadiren malign transformasyonu olur.
- NF2 kognitif fonksiyonlar ile ilişkili değildir.
- NF2’de bilateral akustik schwannomların görülme prevalansı çok yüksektir.

Noonan sendromu – boy kısalığı, yele boyun, karakteristik yüz görünümü ve pulmoner stenoz ile karakterizedir. 6’dan fazla 5mm den büyük cafe au lait lekeleri görülebilir. PTPN11 geninde mutasyon vardır.

Nörofibromatozisli hastaların yıllık kontrollerinde :

- Fizik muayene;
 - *Nörofibromların sayısı, boyutları ve yeni oluşan nörofibromlar açısından muayene,*
 - *İskelet değişiklikleri açısından muayenesi,*
 - *Boy,kilo, baş çevresi ölçümleri,*
 - *Kan basıncı ölçümü yapılmalı. (Kan basıncı yüksekliği saptanırsa akla renovasküler tutulum ve feokromasitoma gelmelidir.)*

- Göz hastalıkları hekimi tarafından göz muayenesi yapılmalı.
- Nörolojik gelişimi değerlendirilmeli.
- Okul başarısı sorgulanmalı (kognitif fonksiyonlar açısından)
- Tümör şüphesi olduğunda MR çekilmeli,
- Nörofibrom ve MPNST ayrımı yapılamayan oluşumlar için PET yararlı olur.
- Yeni başlayan nöbet veya baş büyümesinde akut artışı var ise SSS tümörü ve aquadukt tıkanıklığına bağlı hidrosefli açısından MR ile değerlendirmek gerekir.

Amaç ortaya çıkan komplikasyonları erken yakalayıp semptomatik tedavisini yapmaktır.

Spesifik medikal bir tedavisi yoktur. Ancak çalışmalar devam etmektedir.

Nörofibromlar (ağrı, kanama vs yapıyor ise) ve diğer tümörler cerrahi olarak çıkarılabilir.

Nöbetler, periferik nöropatiler gibi diğer nörolojik sorunlar da spesifik tedavi gerektirir.

Kısalan yaşam ömrüne rağmen NF1 in mortalite üzerine etkisi ile ilgili bilgiler sınırlı. Kısalan yaşam ömrü ise malign tümörlere (özellikle MPNST) bağlanıyor.

Gabapentin- antihistaminiklerle giderilemeyen kaşıntıya neden olan nörofibromlarda kullanılabilir.

Tipifarnib (farnesyl transferase inhibitor), ***sirolimus*** (mTOR inhibitor), ***pirfenidone*** (fibroblast inhibitor) – nörofibromların tedavisinde bu ilaçlarının belirgin bir yararı görülmemiş.

Imatinib (***tirozin kinaz inhibitörü***) – hastaların sınırlı bir kısmında plexiform nörofibrom boyutlarında küçülme sağlanmış.

Selumetinib (oral selektif MAPK inhibitörü) – inoperabl plexiform nörofibromu olan 24 hastada yapılan bir çalışmada uzun süreli günde 2 kez 20-30 mg/m² kullanımı ile tüm hastalarda nörofibrom boyutlarında küçülme gözlenmiş (ortalama %31), hiçbir hastada progresyon olmamış. Maximum tolere edilebilen doz 25 mg/m² olmuş .[Toksik etkiler: sellülit,mukozit,ürtiker,akneiform döküntü, CK yüksekliği ve azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.]

hmg coa redüktaz inhibitörleri (-statinler) – kognitif fonksiyonlar açısından çalışılmış ancak yararlı bir etki görülmemiş.

DİNLEDİĞİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER...