

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA NÖROFİBROMATOZİS TİP 1 İLE İLİŞKİLİ OPTİK GLİOM VE YUMUŞAK DOKU SARKOMLARI

Kamer MUTAFOĞLU UYSAL*, Nur OLGUN*, Faik SARIALİOĞLU*, Ayşe ERBAY*, Rıza ÇETİNGÖZ**, Funda ÇORAPÇIOĞLU*, Üzeyir GÖNENÇ***, Arzu KOVANLIKAYA****, Aydanur KARGI*****

Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı*
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı**
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı***
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı****
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı*****

ÖZET

Bu çalışmada, Nörofibromatozis Tip 1 tanısı ile izlenen hastalar değerlendirilmiş ve iki olguda gelişen malign yumuşak doku sarkomu ile altı olguda saptanan optik glioma olguları sunulmuştur. Nörofibromatozis Tip 1 geninin bir tümör süpresör gen olduğu ve bu gendeki mutasyonların malign hastalık gelişimine neden olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu hastalarda çocukluk çağı kanseri gelişme riski % 0.27-1 arasında değişmektedir. Toplam 27 hastanın izlendiği bu seride bir rabdomiyosarkom ve bir fibrosarkom olgusu izlenmiştir. Bu iki olgu, uygulanan multimodal antikanser tedaviye rağmen, sırasıyla izlemlerinin 58 ve 12. aylarında kaybedilmiştir. Altı olguda (%22.2) optik gliom gelişmiş ve semptomatik tek olguda radyoterapi uygulanmış, asemptomatik olan diğer olgular konservatif olarak izlenmiştir. Nörofibromatozis 1'li bireyler, diğer komplikasyonların yanı sıra, malign tümör gelişim riski açısından multidisipliner yaklaşımla izlenmelidir.

Anahtar sözcükler: Nörofibromatozis 1, optik gliom, fibrosarkom, rabdomiyosarkom

SUMMARY

In this study, we evaluated children with neurofibromatosis type 1 and presented two cases who developed malignant soft tissue sarcomas and six patients with optic glioma. Neurofibromatosis-1 gene is a tumor suppressor gene and mutations within this gene may lead to development of malignant tumors. The risk of childhood cancer in young patients with neurofibromatosis 1 is 0.27 to 1%. In this study, a total of 27 children with neurofibromatosis type-1 was evaluated and one patient presented with rhabdomyosarcoma and another one developed fibrosarcoma. These two patients received multimodal anticancer therapy but died with malignant disease at 58th and 12th months of follow-up respectively. Six out of 27 patients (22.2%) had optic glioma. All optic gliomas have been followed up conservatively except for one symptomatic case who received radiotherapy. All patients with neurofibromatosis type-1 should be followed by a multidisciplinary team for the potential complications, especially for the risk of developing malignant tumors.

Key words: Neurofibromatosis 1, optic glioma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma

Nörofibromatozis Tip 1 (NF1) otozomal dominant geçiş gösteren multisistemik bir hastalık olup, etkilenen bireylerde görülebilecek en ciddi komplikasyon, benign ya da malign tümör gelişimidir (1). NF1'li hastalarda gelişen tümörlerin çoğu nöral krest kökenli olsa da, bu hastalarda non-nöral kökenli bazı tümörlerin gelişme riskinin de artmış olduğu bilinmektedir (2-5). Bu çalışmada, kliniğimizde NF1 tanısı ile izlenen ya da tümör tanısı nedeniyle refere edilerek, incelemeler sırasında NF1 tanısı alan hastalarda gelişen tümörlerin tipleri ve klinik seyirlerinin araştırılması planlandı.

OLGULAR

Ocak 1990 – Ocak 2000 tarihlerinde Pediatrik Onkoloji bölümünde NF1 tanısı ile izlenen hastalar değerlendirildi. Yaşları 1– 17 (ortanca 10) yıl arasında değişen, 12 (%44) kız, 15 (%56) erkek, toplam 27 NF 1'li hastanın ikisinde malign yumuşak doku sarkomu (rabdomiyosarkom ve fibrosarkom) ve altı olguda optik glioma geliştiği görüldü.

Tüm olgularda NF 1 tanısı, Tablo I'de belirtilen tanısal kriterlere uygun olarak konuldu.

I. Optik gliom gelişen olgular

NF1'li bu hasta grubunda, altı olguda optik gliom izlendiği belirlendi ve bu hastalara ait bazı özellikler Tablo II'de verildi.

Tablo I. Nörofibromatozis Tip 1 için tanısal kriteriler*

Tanı için aşağıdaki kriterlerden iki veya fazlası sağlanmalıdır.	
1.	Prepubertal çocukta 5 mm'den, postpubertal çocukta 15 mm'den büyük çapta 6 veya daha fazla café-au-lait lekesi
2.	Hernangi bir tipte 2 veya daha fazla nörofibrom ya da bir pleksiform nörofibrom
3.	Aksiller veya inguinal çillenme
4.	Optik glioma
5.	İki veya daha fazla Lisch nodülü (iris hamartomu)
6.	Belirleyici kemik lezyonları : sfenoid displazi veya uzun kemik korteksinde incelme = psödoartroz
7.	Bu kriterlerle tanı almış bir birinci dereceden akraba

* National Institutes of Health Consensus Conference 1987

Tablo II. NF1 ve Optik gliom tanısı alan hastalara ait özellikler

Olgu no	Yaş(yıl), Cins	NF1 tanı kriterleri	Aile öyküsü	Gelişen tümör	Tedavi	İzlem süresi (ay)
1	16, E	Café-au-lait lekesi Nörofibrom Optik gliom	-	Optik gliom	Konservatif	60
2	2, E	Café-au-lait lekesi Pleksiform nörofibrom Optik gliom	-	Optik gliom	Konservatif	22
3	4, E	Café-au-lait lekesi Aksiller/inguinal çillenme Optik gliom	+	Optik gliom	Konservatif	39
4	3, K	Café-au-lait lekesi Pleksiform nörofibrom Optik gliom	-	Optik gliom	Konservatif	40
5	17, K	Café-au-lait lekesi Aksiller/inguinal çillenme Optik gliom	-	Optik gliom	Bx, RT	11
6	17, K	Café-au-lait lekesi Aksiller/inguinal çillenme Nörofibrom Optik gliom	+	Optik gliom	Konservatif	9

K: Kız; E: Erkek; Bx: Biyopsi; RT: Radyoterapi

Olgu 1

16 yaşında erkek hasta, vücudunda sertlikler, bel ve bacak ağrısı yakınmaları ile Aralık 1990'da getirildi. Doğumdan itibaren gövdede kahverengi lekeler ve kitleler farkedildiği, 10 yaşında iken bir başka merkezde yapılan incelemeler ve kitlelerden yapılan biyopsi sonucunda tedavi veya takip gerektiren bir sorununun olmadığı söylendiği belirtildi. Soygeçmişinde özellik saptanmadı. Fizik incelemede gövdede 20'den fazla sayıda ve 15 mm'den büyük café-au-lait lekesi, çok sayıda nörofibrom ve torakal skolyoz saptanarak NF1 tanısı kondu. Torakal-abdominal BT (Bilgisayarlı tomografi) ve MRG (Manyetik rezonans görüntüleme) tetkiklerinde; hemen tüm vertebralarda intervertebral foramenlerin

genişlediği ve paraspinal alana doğru uzanan, değişik çaplarda nörofibrom ile uyumlu yumuşak doku kitlelerinin ve ayrıca batin içinde sağ böbrek alt kesiminde, böbreği yukarı ve arkaya iten, büyük ölçüde deforme eden bir kitlenin bulunduğu belirtildi. Kranium ve orbitaya yönelik MRG'de sol optik gliom saptandı (Şekil 1). Batındaki kitle subtotal çıkarılabildi. Histopatolojik tanı nörofibrom olarak rapor edildi. Klinik izlemde, böbrek lojundaki kitlenin ve progresif olarak gelişen paraspinal multiple nörofibromların basisına bağlı nörojenik mesane, böbrek yetmezliği, spinal kord kompresyon bulguları gelişti. Progresif klinik bulgular nedeniyle denenen radyoterapi ve kemoterapiye yanıt alınamayarak, hasta izleminin beşinci yılında kaybedildi.



Şekil 1. Parasagittal kesitte sol optik sinirde volum artışı ve kink

Olgu 2

İki yaşında erkek hasta, Ekim 1992'de yürüyememe, karında şişlik yakınmaları ile getirildi. Öz ve soygeçmişinde özellik saptanmadı. Fizik incelemede, çapları 5 mm'den büyük 10 adet café-au-lait lekesi ve batında distansiyon saptandı. Batın USG (ultrasonografi) ve BT'de sol hidronefroz, hidroüreter ve retrovezikal kitle görüldü. Mesane tavani-arka duvarda, trigon ve uretra ağzındaki kitleler parsiyel olarak çıkarılabildi. Histopatolojik tanı pleksiform nörofibrom olarak bildirildi. Bu bulgularla NF1 tanısı alan hastanın, kranium ve orbitaya yönelik BT'sinde sol optik gliom saptandı. İzlemede pelvik pleksiform nörofibrom nedeniyle bilateral hidronefroz, hidroüreter gelişen hastaya Şubat 1993'de total sistektomi yapıldı. Asemptomatik optik gliomu konservatif izlenen hasta Ağustos 1994'den sonra izlemiden çıktı.

Olgu 3

Dört yaşında erkek hasta, gövdesinde 40 günlükken farkedilen ve giderek belirginleşen kahverengi lekeler yakınması ile Eylül 1995'de getirildi. Babasında da benzer lekeler ve çok sayıda yumrular olduğu öğrenildi. Fizik incelemede gövde ve ekstremitelerde

18 adet 5 mm'den büyük café-au-lait lekesi, aksiller ve inguinal çillenme saptandı. Hasta ve babasına NF1 tanısı kondu. Kranium ve orbitaya yönelik MRG'de bilateral optik, kiazmatik gliom ve NF1 ile uyumlu olarak bazal ganglion, mezensefalon, pons ve serebellumda multiple displastik odaklar saptandı. Asemptomatik optik gliomlar 1998'deki kontrol MRG'de bir miktar büyümüş görünse de, klinik bulgu vermediği için hasta konservatif olarak izlendi.

Olgu 4

Üç yaşında kız hasta, Ağustos 1996'da dilde büyüklük yakınması ile getirildi. Doğuştan itibaren dilinin ağzını kapatamayacak kadar büyük olduğu, ayrıca gövdede kahverengi lekeler bulunduğu öğrenildi. Öz ve soygeçmişinde özellik saptanmadı. Fizik incelemede gövde ve ekstremitelerde altı adet 5 mm'den büyük café-au-lait lekesi, inguinal çillenme, dilin ileri derecede büyümesine neden olan vasküler görünümü kitle saptandı. Bu bulgularla NF1 tanısı konan hastanın dilindeki kitle eksize edildi. Patolojik tanı pleksiform nörofibrom olarak rapor edildi. Kranium ve orbitaya yönelik MRG'de bilateral optik gliom ve corpus callosum genu bölgesinde 1.5 cm çaplı

nörofibrom saptandı. Hasta halen asemptomatik optik gliom yönünden konservatif izlenmektedir.

Olgu 5

On yedi yaşında kız hastanın öyküsünden 11 yaşında tüm vücutta kasılma ile giden bir nöbet geçirdiği, antiepileptik ile nöbetin kontrol altına alındığı, 15 yaşında sol gözde görmede azalma farkedildiği öğrenildi. Nöroşirurji kliniğine başvuran hastada, sol gözde görme keskinliğinde azalma, optik atrofi, sol gözde yukarı ve dışa bakış kısıtlılığı saptanması üzerine istenen kranial MRG'de sol sfenoid bölgede ekstraaksiyal yerleşimli, orbita ve beyin parankimine uzanımı olan tümör (optik gliom) ve kronik hidrosefali saptanarak Ocak 1999'da opere edilerek, biyopsi alındığı, histopatolojik tanısı diferansiye astrositom-grade II olarak rapor edildiği öğrenildi. Fizik incelemede gövde ve ekstremitelerde altı adetten fazla 15 mm'den büyük café-au-lait lekesi, aksiller ve inguinal çillenme saptandı. Bu bulgularla NF1 tanısı alan hastanın soygeçmişinde anne-baba akrabalığı dışında özellik saptanmadı. Radyoterapi sonrası hastanın sağ gözde görme keskinliğinin tam, sol gözde 50 cm'den parmak sayma düzeyinde olduğu saptandı. Ancak sonrasında kontrollere gelmeyen ve izlemiden çıkan hastanın durumunda değişiklik olmadığı telefonla öğrenildi.

Olgu 6

On yedi yaşında kız hasta Mart 1999'da vücudunda kitleler yakınması ile getirildi. Öyküsünden doğumdan itibaren vücudunda kahverengi lekeler ve sırtında bir kitle olduğu, son 10 yıldır vücudunun çeşitli yerlerinde kitleler oluştuğu ve 1998'de sağ bacadan, 1999'da sağ lomber bölgeden kitle çıkarıldığı ve histopatolojik tanının nörofibrom olduğu öğrenildi. Dedesinde benzer şekilde çok sayıda kitleler olduğu belirtildi. Fizik incelemede, gövde ve ekstremitelerde 10 adet, tümü 15 mm'den büyük café-au-lait lekesi, aksiller ve inguinal çillenme ve bir adet nörofibrom saptandı. Bu bulgularla NF1 tanısı aldı. Kranium BT'de solda sfenoid kanat displazisi, kranium MRG'de ise bilateral optik gliom ve NF1 ile uyumlu olarak corpus callosum

ve talamus lateralinde displastik odaklar saptandı (Şekil 2a-b). Hasta halen asemptomatik optik gliomu yönünden konservatif izlenmektedir.

II. Yumuşak doku sarkomu gelişen olgular :

NF1'li hasta grubumuzda iki olguda iki farklı yumuşak doku sarkomu izlenmiş olup, bu hastalara ait bazı özellikler Tablo III'de verilmiştir.

Olgu 1

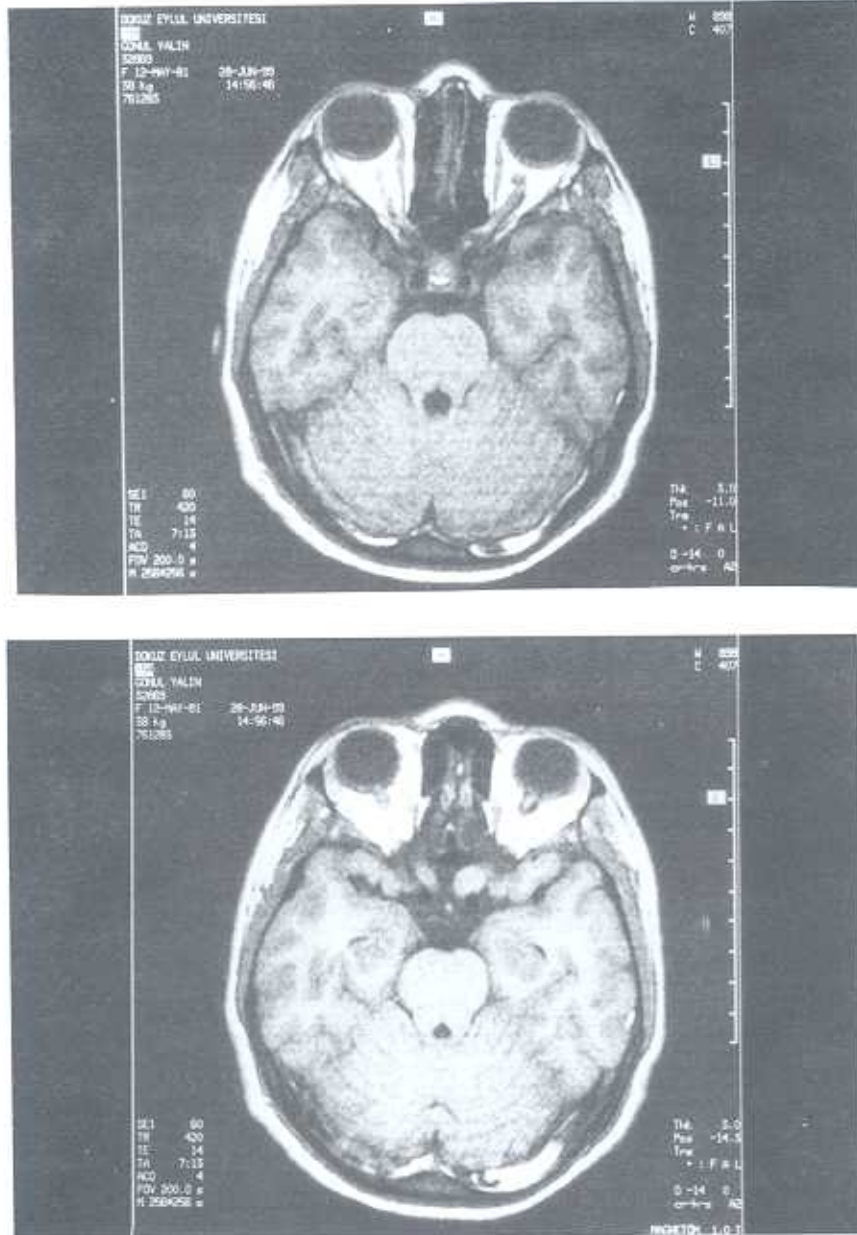
Bir yaşında kız hasta, bir aydır kabızlık, kakasından kan gelmesi ve ikinirken vajenden sarkan kitle yakınmaları ile Kasım 1992'de getirildi. Doğduğundan beri gövdede kahverengi lekeler olduğu, annede de benzer lekeler olup, annenin abdominal yerleşimli anjiomyolipom nedeniyle opere olduğu öğrenildi. Fizik incelemede, çapları 2-3 cm. olan 10 adet café-au-lait lekesi, aksiller çillenme ve vajenden sarkan tümöral kitle saptandı (Şekil 3). Annenin incelemesinde, 15 mm'den büyük çok sayıda café-au-lait lekesi, multiple nörofibromlar belirlendi. Anne ve çocukta NF1 tanısı kondu. Vajinal kitleden alınan biyopsi materyalinin histopatolojik tanısı embriyonal rabdomyosarkom – botrioid tip idi. Multiajan sistemik kemoterapi ile klinik, radyolojik, cerrahi ve histopatolojik olarak kanıtlanan tam yanıt elde edildi. Ancak kemoterapi kesiminden üç ay sonra erken relaps gelişti. İkinci sıra kemoterapi, radyoterapi ve cerrahiye rağmen izleminin 58. ayında progresif hastalıkla kaybedildi.

Olgu 2

14 yaşında kız hasta, boynunda ağrılı şişlik yakınması ile Ocak 1997'de bölümümüze başvurdu. Öyküsünden 8 yaşında bir başka merkezde NF1 tanısı aldığı, bu tarihe kadar izlendiği, Ekim 1996 boyunda giderek büyüyen ağrılı kitle belirttiği, bir ay analjezik kullandığı, Kasım 1996'da yapılan kitle eksizyonu ile maliyın periferik sinir kılıfı tümörü tanısı alan hastanın, ailenin isteği ile getirildiği öğrenildi. Soygeçmişinde baba, erkek kardeş ve iki amcanın NF1 tanısı aldığı ve bir amcanın yumuşak doku sarkomu ile kaybedildiği belirlendi. Fizik incelemede, gövdede 15 mm'den büyük multiple café-au-lait lekeleri, aksiller çillenme, multiple nörofibromlar, sol posterior servikal bölgede

6x5.5x3.7 cm sert, fikse kitle lezyonu saptandı. Cerrahi sonrası elde olunan servikal bölgeye yönelik MRG'de sağ suboksipital 6x3 cm, sol paravertebral alanda 10x8 cm boyutlarında kitle lezyonları belirlendi (Şekil 4). Kitlenin eksizyon materyalinin histopatolojik konsültasyonu sonucunda, nöral belirleyicileri

eksprese etmemesi nedeniyle fibrosarkom ile uyumlu olduğu bildirildi. Ocak 1997'de reeksizyon, ardından radyoterapi ve eş zamanlı kemoterapiye rağmen, tedavi altında primer kitlenin progresyonu ve akciğer metastazı saptandı. İkinci sıra kemoterapiye yanıt vermeyen hasta izleminin 12. ayında kaybedildi.



Şekil 2 a-b. Bilateral optik gliom

Tablo III. NF1 ve yumuşak doku sarkomu tanısı alan hastalara ait özellikler

Olgu no	Yaş(yıl), Cins	NF1 tanı kriterleri	Aile öyküsü	Gelişen tümör	Tedavi
1	1, K	Café-au-lait lekesi Aksiller çillenme	+	Embriyoner rabdomyosarkom	KT/RT /cerrahi
2	14, K	Café-au-lait lekesi Nörofibromlar	+	Fibrosarkom	KT/ RT/cerrahi

K: Kız; KT: Kemoterapi; RT: Radyoterapi



Şekil 3. Vajenden sarkan rabdomyosarkom kitlesi



Şekil 4. Sol paravertebral yerleşimli fibrosarkom, sağ suboksipital nörofibrom

TARTIŞMA

NF 1'li hastalarda çocukluk çağı kanseri gelişme riski %0.27-1 arasında değişmektedir (1,5). Bu hastalarda yaşamın herhangi bir döneminde malign hastalık geliştirme riskleri ise genel popülasyona göre %5 daha fazladır (6). Ancak genel popülasyonda sık görülen tümörlerden farklı olarak, bu bireylerde görülen malign tümörlerin yaklaşık %50'si optik gliom, nörofibrom, malign schwannoma gibi sinir sistemi kökenlidir (1).

Bölümümüzde izlenen toplam 27 hastadan altısında (%22.2) optik gliom gelişimi söz konusudur. Hope ve Mulvihill (7) 362 pediatrik NF1'li olguda 32 (%8.8) optik glioma bildirmişlerdir. McCaughran ve ark (8) 523 olguluk bir seride 25 olguda optik gliom saptayarak optik gliom sıklığını %4.8 olarak rapor etmişlerdir. NF1'li hastalarda, tanı anında rutin görüntüleme tetkikleri uygulanması durumunda optik gliom bulunma sıklığı %15 olarak bildirilmiştir (9). Bizim serimizdeki relatif yüksek oran, büyük ölçüde bu hastaların bir pediatrik onkoloji ünitesine sevk edilen hastalar olmasından kaynaklanmaktadır. NF1'li hastalarda optik gliomlar tanı aldıktan sonra sıklıkla stabil kalır ve nadiren progresyon gösterirler (9). Asemptomatik optik gliomların büyük çoğunluğu herhangi bir soruna yol açmazlar ve çoğunlukla erişkin yaşamda regrese olurlar (9). Optik gliomlu altı hastamızın ortanca izlem süresi 30.5 ay (9 – 60 ay) olup, görme fonksiyonunda bozulmaya yol açan biri hariç, diğerleri konservatif olarak izlenmiştir. Tek semptomatik olguda radyoterapi uygulanmış, ancak bu hastanın sonraki izlemi kontrollere gelmemesi nedeniyle yapılamamıştır. Semptomatik optik gliomu olan NF1'li hastaların %52'sinde görme muayenesinde anormallik saptanmasına karşın, bu anormalliklerin nadiren progresyon gösterdiği bilinmektedir (10). Semptomatik olguların optimum tedavisi tartışmalı olmakla birlikte, cerrahinin yeri sınırlı olup, radyoterapi ve kemoterapinin etkili olduğu

gösterilmiştir (11,12). Optik gliom tanısı alan olguların %12.5'unda NF1 ilişkisi saptanması nedeniyle, optik gliomlu tüm hastalar ve aileleri NF1 yönünden araştırılmalıdır (5). NF 1'li bireylerde optik gliomlar en sık 4-6 yaşta görülmektedir (10). Bu nedenle NF1'li tüm çocuklar, göz bulguları açısından uzman bir oftalmolog tarafından izlenmelidir (13).

Bu seride NF1'li bir çocukta rabdomyosarkom, bir diğer çocukta fibrosarkom izlenmiştir. NF 1'li bireylerde rabdomyosarkom, Wilms tümörü ve lösemi gibi non-nöral malignansilerin gelişme riskinin genel popülasyondan yüksek olduğu bilinmektedir (2-5). Hartley ve ark. (3) 157 çocukluk çağı yumuşak doku sarkomlu hastada NF1 sıklığını %3.9 olarak bildirmişlerdir. Matsui ve ark (5) bugüne kadar yayınlanan en geniş seride, 15 yaş altında 26084 kanserli çocuğun kayıtlarını incelemişler ve rabdomyosarkomlu olgularda NF 1 insidansının %1.36 olduğunu rapor etmişlerdir. Söz konusu seride rabdomyosarkomların genitoüriner primerli oluşu dikkat çekicidir. Bizim hasta grubumuzda gelişen rabdomyosarkom olgusu da genital sistem primerlidir. Hasta primer kemoterapi rejimine çok iyi yanıt vermesine karşın, yaşının küçüklüğüne bağlı potansiyel morbidite nedeniyle radyoterapinin öncelikle kullanılamaması, total sistektomiye de içeren radikal cerrahinin ciddi morbiditeleri nedeniyle aile tarafından kabul edilmemesi gibi nedenlerle uygun zamanda lokal tedavi alamamıştır. Bu olgu relaps sonrası rezistan hastalık sonucu kaybedilmiştir. Fibrosarkom tanısı alan hastamız ise nörofibrosarkom ve fibrosarkom ayırıcı tanısı açısından özellikle incelenmiştir. Merkezimize başvurusundan önce yapılan cerrahi eksizyon sonucu malign periferik sınırlı kılıfı tümörü (malign schwannoma, nörofibrosarkom olarak da adlandırılmaktadır) tanısı alan olgunun tümör dokusu örnekleri konsülte edilmiş, morfolojik yönden nörofibrosarkom ve fibrosarkom özellikleri taşıyan bu tümör, nöral marker ekspresyonu

yönünden araştırılmış ancak S 100 negatif boyanması nedeniyle fibrosarkom olarak tanımlanmıştır. Nörofibrosarkom genel popülasyonda nadir görülmesine karşın, NF 1'li bireylerde sık görülmekte ve nörofibrosarkomlu hastaların %40'ında NF1 saptanmaktadır (5). Ancak fibrosarkom ile NF1 arasında böyle güçlü bir ilişki rapor edilmemiş olup, NF1'li bireylerde nadir bildirilen tümörlerden birisidir ve NF1 ile çocukluk çağı kanserlerinin ilişkisini araştıran en geniş seride bile sadece bir fibrosarkom olgusu bildirilmiştir (5). Wasserman (14) diğer bir olguda NF1-fibrosarkom ilişkisini rapor etmiştir. Sunulan fibrosarkomlu olgu cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiye rağmen metastatik hastalıkla kaybedilmiştir. Fibrosarkomlar, kemoterapi ve radyoterapi yanıtı yetersiz olan yumuşak doku sarkomlarıdır.

Bir diğer hastamız ise spinal kanal çevresinde sayı ve büyüklükleri progresif artan "kum saati" tarzındaki nörofibromların basısına bağlı renal komplikasyonlar ve spinal kord kompresyonu ile izleminin 60. ayında kaybedilmiştir. NF1'de en sık görülen tümörler optik gliomlar ve nörofibromlardır. Kutanöz nörofibromlar sıklıkla preadölesan döneme dek görülmezler, sayıca ne kadar çok olursa olsunlar, malign tümörlere transforme olmazlar (13). Ancak "kum saati" nörofibromların yol açtıkları bası komplikasyonları nedeniyle, bu grup hastalar izlem ve tedavi yönünden problemleri bir grubu oluşturmaktadır (13,15). Pleks-

iform nörofibromlar ise hemen daima konjenitaldirler, buldukları bölgede kemik ve yumuşak dokuda abaran büyümeye yol açarlar ve en önemlisi malign transformasyon gösterebilirler (6). Pleksiform nörofibromlar zemininde nörofibrosarkomlar gelişebilirse de, NF 1 olgularında de novo gelişen nörofibrosarkomlar da bilinmektedir (15).

Bu hasta grubunda, altı olguda izlenen optik gliomaların bir olgu dışında asemptomatik seyretmesi, bu tümörlerin beklenen klinik seyri ile uyumludur. Literatürde bildirilenden daha yüksek oranda optik gliom saptanması ise, bir pediatrik onkoloji ünitesinde izlenen hasta grubunun sonuçları olması ile açıklanabilir. Bu grupta ayrıca birisi genital sistem primerli rabdomyosarkom, diğeri servikal paravertebral yerleşimli fibrosarkom olmak üzere iki malign yumuşak doku sarkomu izlenmiş olup, özellikle fibrosarkom NF1'li hastalarda son derece nadir bildirilen bir tümör olması nedeniyle ilginç bulunmuştur. NF1 geninin bir tümör süpresör gen olduğu ve bu gendeki mutasyonların malign hastalık gelişimine neden olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (16,17). Bu nedenle, NF1 tanısı alan bireyler, bu multisistemik hastalığın yol açabileceği diğer komplikasyonların yanısıra, özellikle malign tümör gelişim riski açısından multidisipliner bir ekip tarafından izlenmelidir. Böyle bir izlem, diğer klinik komplikasyonların yanısıra, tümörlerin erken tanı ve tedavisi açısından son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Bader JL. Neurofibromatosis and cancer. Ann NY Acad Sci. 1986; 486: 57-65.
2. Mc Keen EA, Bodurtha J, Meadows AT, Douglass EC, Mulvihill JJ. Rhabdomyosarcoma complicating multiple neurofibromatosis. J Pediatr 1978; 93: 992-993.
3. Hartley AL, Birch JM, Marsden HB. Neurofibromatosis in children with soft tissue sarcoma. Pediatr Hematol Oncol 1988; 5: 7-16.
4. Bader JL, Miller RW. Neurofibromatosis and childhood leukemia. J Pediatr 1978; 92: 925-929.
5. Matsui I, Tanimura M, Kobayashi N, Sawada T, Nagahara N, Akatsu J. Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. Cancer 1993;72: 2746-2754.
6. Riccardi VM, Eichner JE. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis. 2. Ed. Baltimore: The John Hopkins University Press; 1986: 1-305.
7. Hope DG, Mulvihill JJ: Malignancy in neurofibromatosis. Adv Neurol 1981; 29: 33-56.
8. Mc Gaughan JM, Harris DI, Donnai D. et al. A clinical

- study of type 1 neurofibromatosis in north west England. *J Med Genet* 1999; 36:197-203.
9. Listernich R, Charrow J, Greenwald MJ, Mets M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1. a longitudinal study. *J Pediatr* 1994; 125: 63-66.
 10. Listernich R, Darling C, Greenwald M, Strauss L, Charrow J. Optic pathway tumors in children: the effect of neurofibromatosis 1 on clinical manifestations and natural history. *J Pediatr* 1995; 127: 718-722.
 11. Pierce SM, Barnes PD, Loeffler JS, Mc Ginn C, Tarbell NJ. Definitive radiation therapy in the management of the symptomatic patients with optic glioma. *Cancer* 1990; 65: 45-52.
 12. Packer RJ, Lange B, Ater J, et al. Carboplatinum and vincristine for recurrent and newly diagnosed low grade gliomas of childhood. *J Clin Oncol* 1993; 11: 850-856.
 13. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997; 278:51-57.
 14. Wasserman R. Fibrosarcoma in a child with neurofibromatosis. *Med Ped Oncol* 1989; 17: 271-273.
 15. Karnes PS. Neurofibromatosis. A common neurocutaneous disorder. *Mayo Clin Proc* 1998;73: 1071-1076.
 16. Shannon KM, O'Connell P, Martin GA, Paderanga D, Olson K, Dindorf P, et al. Loss of normal NF 1 allele from the bone marrow of children with type 1 neurofibromatosis and malignant myeloid disorders. *N Eng J Med* 1994; 330: 597-601.
 17. Basu TN, Gutmann DH, Fletcher JA, Glover TW, Collins FS, Downward J. Aberrant regulation of ras proteins functionally related to mammalian GAP and yeast IRA proteins. *Nature* 1992; 356: 713-715.