



Nörofibromatozis Tip 1'de Genetik Danışmanlık

Genetic Counseling in Neurofibromatosis Type 1

Tahir Atik, Özgür Çoğulu, Ferda Özkinay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Nörofibromatozis tip 1 (NF1) otozomal dominant kalıtım gösteren nadir bir genetik hastalıktır. Prevalansı 1/3000 olarak hesaplanmaktadır. En sık bulguları ciltte sütlü kahve lekeleri ve fibromatöz tümörler, gözde Lisch nodülü olup, hastalık değişken ekspresyon göstermektedir. Tanı kriterlerini oluşturan 6 klinik bulgudan 2 veya daha fazlasının varlığı ile klinik tanı konulabilir. Bu çalışmada NF1 geninde daha önce tanımlanmamış bir mutasyona bağlı nörofibromatozis tip 1 tanısı ile izlenen bir kız olgunun sunulması ve bu nadir hastalık için nasıl bir genetik danışma verileceğinin tartışılması amaçlanmıştır. Proband 8 yaşında olgu, aralarında akrabalık olmayan anne babanın tek kızıydı. Olgunun annesi klinik olarak nörofibromatozis tip 1 tanısı ile takip edilirken 24 yaşında beyin tümörü nedeniyle ölmüştü. Fizik bakıda ciltte 6'dan fazla sütlü kahve lekesi, aksiller ve inguinal çillenme mevcuttu. NF1 geneine yapılan moleküler analiz sonucunda daha önce bildirilmemiş heterozigot c.2557C>T (p.Q853X) mutasyonu saptandı. Nörofibromatozis tip 1 konusunda, hastalığa sahip bireyler ve aileler ayrıntılı olarak bilgilendirilmeli, uygun takip ve genetik danışma sağlanmalıdır. *The Journal of Pediatric Research* 2014;1(3):152-4

Anahtar Kelimeler: Nörofibromatozis, Nörofibromatozis tip 1, genetik danışma

ABSTRACT

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a rare autosomal dominant genetic disorder. The prevalence of this syndrome is 1/3000. Its expression is highly variable and the most common features are cafe-au-lait spots on the skin, Lisch nodules in the eye, and fibromatous tumors of the skin. The diagnosis of NF1 is established with any 2 out of 6 diagnostic criteria features. Here we present a girl with NF1 having a novel mutation and discuss genetic counseling of this rare genetic syndrome. Proband, 8-year-old female was born to non-consanguineous parents at term. Her mother died at 24-year-old, because of a brain tumor resulting from NF1 diagnosed clinically. On physical examination she had more than 6 café au lait macules, freckling in the axillary and inguinal regions. Mutation analysis revealed a novel heterozygous c.2557C>T (p.Q853X) in NF1 gene. The individuals and their families should be informed for detailed information about NF1 and should be provided with genetic counseling and proper follow-up. *The Journal of Pediatric Research* 2014;1(3):152-4

Key Words: Neurofibromatosis, Neurofibromatosis type 1, genetic counseling

Giriş

Nörofibromatozis tip 1 (NF1), otozomal dominant kalıtım gösteren, insidansı 1/2500-3000 olarak hesaplanan multisistem tutulumu ile karakterize bir genetik hastalıktır. Değişken ekspresivite bilinmekle beraber, olgularda ciltte sütlü kahve lekeleri, aksiller ve inguinal bölgelerde çillenme, cilt altı fibromatöz tümörler ve gözlerde lisch nodülleri gibi klinik durumların birlikteliği söz konusudur (1). NF1 tanılı kişilerde benign veya malign tümör geliştirme

riski artmıştır. Olguların en önemli ölüm sebebi malignite gelişimidir (2).

NF1 tanısı genellikle klinik bulgulara göre oluşturulan tanı kriterleri ile konmaktadır (1). Hastalıktan kromozom 17q11.2 bölgesinde bulunan neurofibromin genindeki (NF1) heterozigot mutasyonlar sorumludur (3).

Bu olgu sunumunda NF1 olgularının kalıtım şekli ve düzenli takibinin önemine vurgu yapmak, yanısıra genetik danışmanın zorluklarını tartışmak amacıyla, birinde NF1 geninde daha önce literatürde bildirilmemiş yeni bir mutasyon saptanan aynı aileden iki olgu bildirilmiştir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Tahir Atik, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 390 14 42 E-posta: tahiratik@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 10.10.2013 **Kabul tarihi/ Accepted:** 09.01.2014

Olgu Sunumu

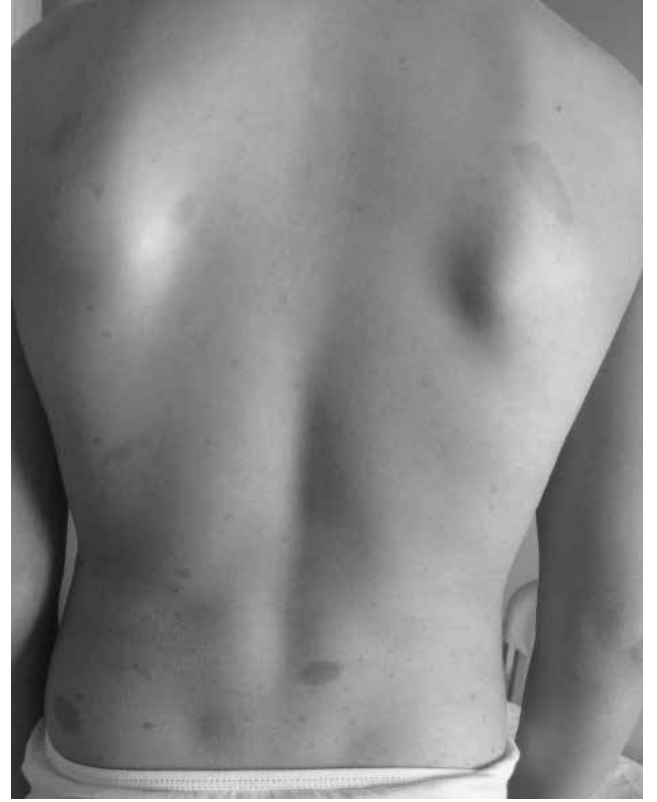
Doğumundan itibaren ciltte yaygın sütlü kahve lekeleri bulunan ve 3 yaşındayken NF1 ön tanısı ile izleme alınan 8 yaşındaki kız olgu, akraba olmayan anne babanın tek çocuğuydu. Takibinde ilk 2 yıl 6 ayda bir ve sonra yılda bir, düzenli aralıklarla değerlendirilen olgunun son başvurusunda yapılan muayenesinde ağırlık 22,5 kg (25 persantil), boy 126 cm (50 persantil) olarak ölçüldü. Vital bulguları ve kan basıncı normaldi. Fasial dismorfik bulgusu olmayan olgunun tüm vücudunda en büyüğü 8 cm çapında çok sayıda sütlü kahve lekeleri, bilateral aksiler ve inguinal çillenmesi mevcuttu. Sistem bakıları normaldi. Nörolojik muayenesinde herhangi anormal bir bulguya rastlanmadı (Resim 1). Göz bakısında Lisch nodülü saptanmadı. İşitme olağan olarak değerlendirildi. Laboratuvar tetkiklerinde hemogram, üre, kreatinin, elektrolitler, AST, ALT normal bulundu. İskelet sistemi grafileri ve karın USG normaldi. Kranial MRI'da bilateral bazal ganglionlar düzeyinde ve sağ serebral hemisferde dentate nukleusta T2A görüntülerde NF1 için tipik hamartomlar ile uyumlu yüksek sinyalli multipl oluşumlar görüldü. Olgunun NF1 geni mutasyon analizinde 16. ekzonda heterozigot c.2557C>T (p.Q853X) mutasyonu saptandı. Literatürde daha önce tanımlanmamış olan bu mutasyonun, mevcut klinik tablo ve protein modelleme programları (www.mutationtaster.org, SIFT, PolyPhen2) ile yapılan değerlendirmesi sonucu hastalık oluşturu mutasyon olduğuna karar verildi.

Hastanın annesinin de ilk kez 3,5 yaşındayken intrakranial yer kaplayan oluşum nedeniyle opere olduğu, bu dönemde klinik olarak NF1 tanısı aldığı, sonrasında düzensiz takip edildiği ve 24 yaşında tekrar intrakranial tümör gelişimi nedeniyle operasyon sonrası kaybedildiği öğrenildi. Moleküler analiz yapılmamıştı. Olgunun annesinin babasında da ciltte çok sayıda lekeler olduğu ancak NF1 tanısı olmadığı belirtildi.

Tartışma

NF1 tanısı klinik bulgularla konular ve belirlenmiş tanı kriterlerinden 2 veya daha fazlasının varlığı gereklidir (Tablo I) (1). Erişkinlerde bu tanı kriterleri yüksek oranda duyarlılık ve özgüllüğe sahipken, çocukluk çağında tanı için bu kriterlerin kullanımında zorluklar mevcuttur. Bilinen bir aile öyküsü olmayan NF1'li olguların, 1 yaşına kadar ancak

yarısı bu tanı kriterlerini karşılayabilirken, 8 yaşına kadar hemen hemen tüm olgular için klinik tanı kriterleri yeterli olmaktadır (4). Bunun sebebi NF1'in yaşla birçok bulgusunun sıklığının artış göstermesidir (5). Ailede NF1'den etkilenmiş birey tanımlanan olgularda sıklıkla hayatın ilk yılında tanı konabilmektedir. Bu olguların %95'inden daha fazlasında tanı kriterini karşılayan ikinci bulgu ciltte çok sayıda sütlü kahve lekelerinin saptanmasıdır (6). Burada sunulan olgu ilk bir yaşta klinik tanısı konmuş bir hastaydı. Annesinde NF1 tanısı bilinen hastanın, erken tanısı ciltte bulunan yaygın sütlü kahve lekeleri nedeniyle konmuş ve sonrasında bu tanı moleküler olarak da doğrulanmıştır. Olgumuz bu nedenle olası komplikasyonlar açısından yakın bir şekilde izlenebilmektedir. Hastamızın 24 yaşında beyin tümörü nedeniyle kaybedilen annesi ise NF1



Resim 1. Hastanın sırtında çok sayıda sütlü kahve lekesi görülmekte

Tablo I. Nörofibromatozis tip 1 tanı kriterleri

Altı veya daha fazla sütlü kahve lekesi	Puberte öncesi >5 mm Puberte sonrası >15 mm
Çillenme	Aksiler, inguinal
Nörofibromlar	İki veya daha fazla nörofibrom veya bir pleksiform nörofibrom
İskelet displazisi	Sfenoid veya tibial lezyon
Lisch nodülleri	İki veya daha fazla iris hamartomu
Optik gliom	Görüntüleme ile belirlenmiş
Birinci derece akrabada NF1	Kardeş veya ebeveyn
NF1: Nörofibromatozis tip 1	

tanısını ilk kez beyin tümörü saptanması sonucu 3,5 yaşında almıştı.

Tanı kriterlerini karşılayan bireylerin %95'inden daha fazlasında moleküler analizle NF1 geninde bir mutasyon saptanabilir. NF1 geni 58 ekzondan ve 12425 baz çiftinden oluşan oldukça büyük bir gen olup, bugüne kadar NF1 olgularında 1000'den fazla farklı mutasyon belirlenmiştir (7). Olgumuzda saptanan p.Q853X mutasyonu literatürde daha önce yayınlanmamış yeni bir mutasyondur.

NF1'li hastalarda hayat boyu malign tümör geliştirme riskinde artış bilinmektedir. En sık ölüm sebepleri malignite ve vaskülopati gelişimi olup, NF1'li olguların ortalama hayat süresi beklentisinin genel popülasyondan yaklaşık 8 yıl daha kısa olduğu hesaplanmaktadır (8). Hastalarda benign nörofibromlar dışında en sık karşılaşılan tümörler optik sinir gliomları ve beyin tümörleridir (1). Optik gliom nedeniyle tedavi edilen NF1'li çocukların en az %20'sinde ikinci bir santral sinir sistemi gliomu meydana gelmektedir (9). Olgumuzun annesinin 3,5 yaşında ilk kez beyin tümörü nedeniyle opere olduğu, 24 yaşında ikinci kez beyin tümörü saptandığı ve bu nedenle kaybedildiği belirtilmekle beraber tümörlerin patolojik tanısına ait veri elde edilemedi.

NF1 tam penetrans ve değişken ekspresivite gösteren otozomal dominant kalıtmı bir hastalık olup, antisipasyon bildirilmemektedir. Özellikle aynı ailedeki bireylerde bile çok değişik klinik bulguların olabilmesi nedeniyle, hastalığın izlemi ve genetik danışmada zorluklar oluşabilmektedir. Ayrıca klinik fenotip, özellikle malign tümör gelişimi açısından belirlenmiş bir genotip fenotip ilişkisi bildirilmemiş olması uzun dönem riskler konusunda da danışmanı zorlamaktadır. Tüm olguların yılda en az 1 kez, NF1 konusunda tecrübeli bir doktor tarafından muayene edilmesi; erken çocukluk döneminde yılda bir kez, sonrasında 2 yılda bir oftalmolojik değerlendirme yapılması; okul başarısı ve gelişiminin takibi; düzenli kan basıncı ölçümü; santral sinir sistemi, iskelet sistemi ve kardiyovasküler sistemin gerekli oldukça konunun uzmanı tarafından tetkik edilmesi önerilmektedir (1). Olgumuz 8 yaşında olup düzenli bir şekilde izlenmiş ve cilt bulgularının yanısıra bu süreçte sadece kranial MR'de serebral hiperintens lezyonları klinik tabloya eklenmiştir. Annesinde erken dönemde gelişen ve mortalite sebebi olan tümör gelişimi düşünülürse, bu ailede de değişken ekspresiviteden söz edilebilir.

Genetik danışmanın en önemli noktalarından biri mevcut durumun tekrarlama riski ve prenatal tanı olanaklarının anlatılmasıdır. Otozomal dominant kalıtıma uygun şekilde bir ebeveynin etkilenmesi durumunda çocuklarında NF1 görülme

riski %50'dir. Prenatal tanı açısından danışma verilirken değişken ekspresivite ve fenotipik farklılık konusunda aileye bilgi verilmelidir. Özellikle NF1 gibi ağırlık derecesi ve başlangıç yaşı çok değişken hastalıklarda prenatal tanı kararı ayrıntılı genetik danışmanın ardından aile tarafından verilmelidir. Bu noktada preimplantasyon genetik tanı önemli bir seçenek olabilir (10).

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, Upadhyaya M, Towers R, Gleeson M, Steiger C, Kirby A. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007; 44: 81-8.
2. Masocco M, Kodra Y, Vichi M, Conti S, Kanieff M, Pace M, Frova L, Taruscio D. Mortality associated with neurofibromatosis type 1: a study based on Italian death certificates (1995-2006). *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 11.
3. Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, Letcher R, Odeh HM, Saulino AM, Fountain JW, Brereton A, Nicholson J, Mitchell AL, et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science* 1990; 249: 181-6.
4. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000; 105: 608-14.
5. Wolkenstein P, Frèche B, Zeller J, Revuz J. Usefulness of screening investigations in neurofibromatosis type 1. A study of 152 patients. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1333-6.
6. Nunley KS, Gao F, Albers AC, Bayliss SJ, Gutmann DH. Predictive value of café au lait macules at initial consultation in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *Arch Dermatol* 2009; 145: 883-7.
7. Valero MC, Martín Y, Hernández-Imaz E, Marina Hernández A, Meleán G, Valero AM, Javier Rodríguez-Álvarez F, Tellería D, Hernández-Chico C. A highly sensitive genetic protocol to detect NF1 mutations. *J Mol Diagn* 2011; 13: 113-22.
8. vans DG, O'Hara C, Wilding A, Ingham SL, Howard E, Dawson J, Moran A, Scott-Kitching V, Holt F, Huson SM. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 1187-91.
9. Sharif S, Ferner R, Birch JM, Gillespie JE, Gattamaneni HR, Baser ME, Evans DG. Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma: substantial risks after radiotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2570-5.
10. Radtke HB, Sebold CD, Allison C, Haidle JL, Schneider G. Neurofibromatosis type 1 in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2007; 16: 387-407.