



# Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Onkoloji Olgu Sunumu

21.02.2024

İnt. Dr. Akile Nur TABAK



# 3 yaş 4 ay, Kız hasta

---





## OLGU

- 3 yaş 4 ay, Kız hasta

## YAKINMA

- Daha önce takipli hastanın Beyin MR'da hipotalamus düzeyinde optik kiazma kaynaklı olabileceği düşünülen yoğun kontrast tutulumu gösteren T2 hiperintens kitle

# ÖYKÜ

---

- 3 yıldır nörofibromatozis (NF) tanısı ile takipli hasta
- 2022 Beyin MR: Corpus callosumda kalınlaşma
- 22/01/2024 Beyin MR: Hipotalamus düzeyinde 10,5x8,5x11 mm boyutlu kontrast tutulumu görülen T2 hiperintens lezyon (optik kiazma bölgesi)

# ÖZGEÇMİŞ

---

- Prenatal: Özellik yok
- Natal: 39 GH, 3720 gr, C/S (Anne Covid-19 olduğu için)
- Postnatal: 5 gün yenidoğan yoğun bakım öyküsü (Anne doğumdan bir gün önce covid geçirmiş, tedbir amaçlı YB yatırışı olmuş)
- Bilinen besin ya da ilaç alerjisi yok.
- Düzenli kullanılan ilaç yok.
- Dış merkez çocuk kardiyojide pulmoner stenoz (orta), pulmoner kapak yetmezliği (hafif) ile takipli. Bir sonraki kontrolüne 5 yaşında gidecek.

# SOYGEÇMİŞ

---

- Anne: 39 yaş, sağ, sağlıklı
- Baba: 41 yaş, sağ, NF Tip1 (+), skolyoz cerrahisi, vertigo
- Akraba evliliği yok.
- Babaanne NF Tip 1 (+), serebellar cerrahi

- 1.Çocuk: Hastamız

# FİZİK MUAYENE

---

- Ateş: 36,7 C derece
- Nabız: 98 dk
- Solunum sayısı: 24/dk
- SPO2: %.98 (oda havasında)
- Tansiyon: 105/65

- Boy: 103 cm (92 p; 1.42 SDS)
- Tartı: 15 kg (58 p; 0.19 SDS)
- BMI: 14.1 kg/m<sup>2</sup> (11 p; -1.26 SDS)



# FİZİK MUAYENE

---

- Genel durum: İyi
- Cilt: Pembe, turgor-tonus doğal. Tüm vücutta sayısı 6'dan fazla birçoğu >5mm çapa sahip sütlü kahve renkli olan ciltle aynı seviye kaşıntısız, ağrısız lezyonlar, skuam alanı yok, aksiller çillenme mevcut.
- Baş boyun: Saş ve saçlı deri doğal. Boyunda kitle ve LAP yok.
- Gözler: Açık, konjonktivalar ve skleralar doğal, göz küreleri her yöne hareketli, strabismus yok, ışık refleksi +/-, lisch nodülü yok
- Kulak burun boğaz: Kepçe anomalisi yok, Bilateral timpanik membran doğal, Orofarenks doğal.

# FİZİK MUAYENE

---

- Kardiyovasküler: Kalp sesleri ritmik, S1/S2 +/+, ek ses, üfürüm yok.
- Solunum sistemi: Her iki hemitoraks eşit havalanıyor. Toraks deformitesi yok. İnterkostal retraksiyon, ral, ronküs, ekspirium uzunluğu yok.
- Gastrointestinal sistem: Batın rahat. Bağırsak sesleri normoaktif. Palpasyonda defans, rebound yok. Karaciğer ve dalak ele gelmiyor.
- Genitoüriner sistem: Haricen kız görünümde.
- Nöromusküler sistem: Kranial sinir muayenesi ve serebellar muayenesi doğal. Motor ve duyu muayenesi doğal. Desteksiz yürüyebiliyor, DTR (+)
- Ekstremiteler: Doğal, deformite yok. Kas kuvveti tüm ekstremitelerde 5/5. Eklem hareket açıklığı doğal.

# PATOLOJİK BULGULAR

---

- 3 yıldır NF Tip1 tanılı hasta
- Baba ve babaanne NF Tip1 tanılı
- Tüm vücutta sayısı 6'dan fazla birçoğu >5mm çapa sahip sütlü kahve renkli olan ciltle aynı seviye kaşıntısız, ağrısız lezyonlar, aksiller çillenme

**NE DÜŞÜNÜRSÜNÜZ?**

**EK TETKİKLER?**



# LABORATUVAR

## 02/11/2023

- WBC: 7110 /mcgL
- NEU: 2370 /mcgL
- LYM: 3600/mcgL
- MONO: 650 /mcgL
- EOS: 420 /mcgL
- BASO: 70 /mcgL
- RBC: 5080 /mcgL
- HGB: 13,5g/dL
- HCT: %37.5
- MCV: 73.80 fL (75-87)
- PLT: 398.000/mcgL

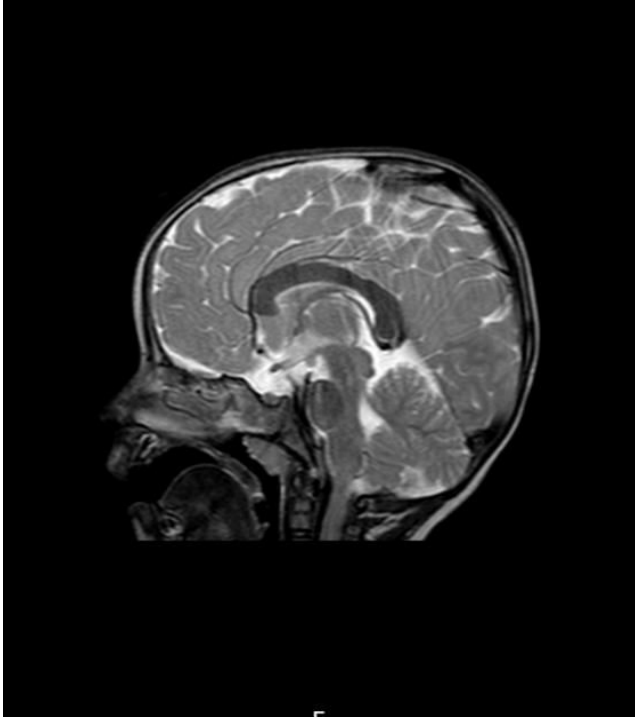
## 14/02/2024

- AKŞ: 80,8 mg/dL
- Ürea: 16,2mg/dL
- BUN: 7,57 mg/dL
- Kreatinin: 0,26 mg/dL()
- AST: 33,4 U/L
- ALT: 11,1 U/L

## 14/02/2024

- Protein, total:  
67g/L(02/11/23)
- Albumin:43,7 g/L
- Düz. Na: 137,7 mmol/L
- Düz. Ca: 9,82mg/dL
- Mg: 2,14 mg/dL
- P: 5,26 mg/dL

# GÖRÜNTÜLEME



- **05/09/2022 Kontrastlı Beyin MR - T2**  
**Midsagittal kesit:** 'Korpus kallozum hafif kalın görünümde.'
- **05/09/2022 Batın MR:** 'Karaciğer boyutu 11 cm ölçülmüş olup yaşa göre artmıştır. (Hepatomegali)'

# GÖRÜNTÜLEME

## 15/01/2024 Beyin MR – AXİAL T2/FLAİR:

Sağ globus pallidus düzeyinde ve her iki serebellumda

T2/FLAİR sekanslarda hiperintens lezyonlar

izlenmiş olup FASİ ile uyumlu

Hipotalamus düzeyinde 10.5x8.5x11 mm boyutlu,

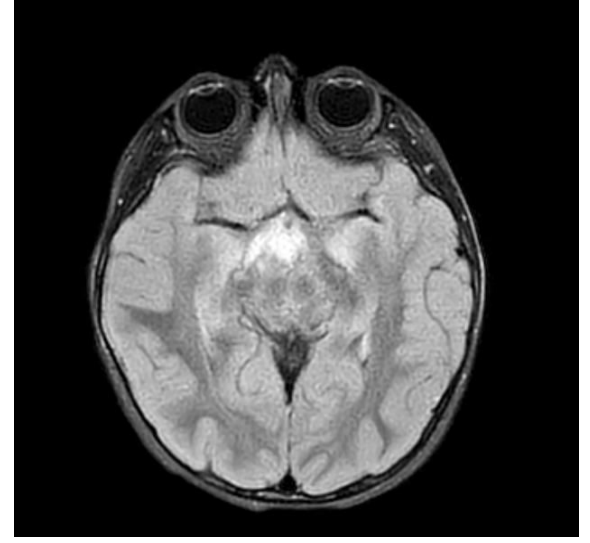
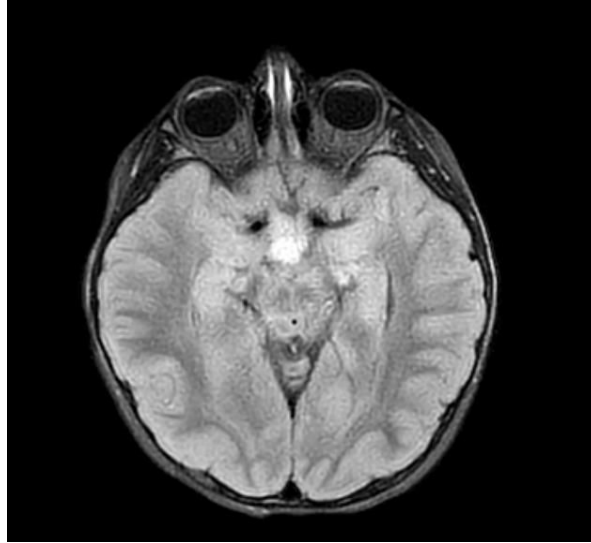
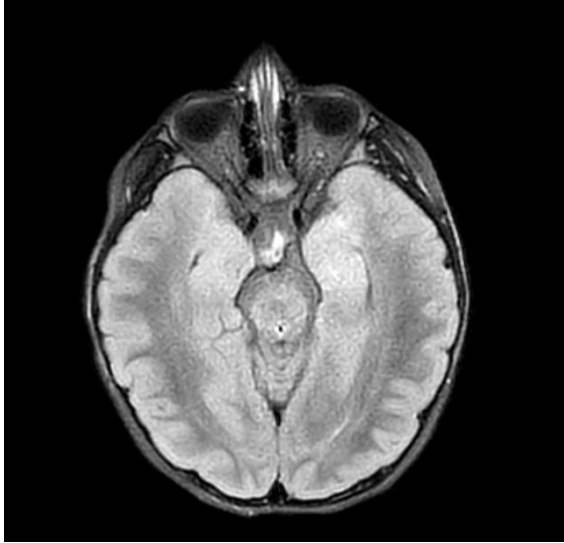
post-kontrast serilerde yoğun kontrast tutulumu

gösteren T2 hiperintens lezyon izlendi.



# GÖRÜNTÜLEME

---



15/01/2024 Beyin MR Axial T2/FLAIR



# KLİNİK SEYİR

- 8 aylıkken Ç. Nöroloji bölümümüze başvurup NF Tip 1 tanısı ile takip edilmeye başlanmış.
- Ç. kardiyooloji ve göz hastalıkları takipli.
- 06/2022 ek patolojiler için çekilen Batın USG: Normal
- 09/2022 Beyin MR: Korpus kallozum hafif kalın görünümde
- Moleküler genetik analizinde NF1 (heterozigot) saptanmış
- 01/2024 Batın MR: Hepatomegali
- 01/2024 Beyin MR: Sağ globus pallidus düzeyinde ve her iki serebellumda hiperintens lezyonlar- Hipotalamus düzeyinde optik kiazma gliomu ile uyumlu hiperintens lezyon.
- Skolyoz, kemik displazileri açısından tüm vücut grafi çekildi.
- Hipotalamo-hipofizer yolakta olabilecek patolojiler açısından ç. endokrine yönlendirildi.





**NÖROFİBROMATOZİS  
TİP 1**

**VON  
RECKLINGHAUSEN  
HASTALIĞI**

# NÖROFİBROMATOZİS TİP 1

- Nörofibromatozis, sinir sistemi ve derideki tümörlerle karakterize nörokutanöz bir hastalıktır.
- Nörofibromatozis tip 1 ve 2 en yaygın olanlardır ve farklı antitelerdir.
- NF1 otozomal dominanttır ve dünya çapında yaklaşık 3000 canlı doğumda 1'i etkiler.
- NF1 geni, kromozom 17q11.2 üzerine klonlanmıştır ve NF1 proteini olan nörofibromin; proto-onkogen Ras ve siklik adenosin monofosfatı (AMP) düzenleyerek hücre büyümesini ve çoğalmasını kontrol eden tümör supresör genidir.
- Günümüzde NF-1 genine özgü 1500'den fazla mutasyon bildirilmiştir.
- NF-1 pek çok sistemi etkileyebilen bir hastalık olduğundan bulguları da değişkenlik göstermektedir.

Ferner, Rosalie E., and David H. Gutmann. "Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management." *Handbook of clinical neurology* 115 (2013): 939-955.

Tang, Yunshuo, and David H. Gutmann. "Neurofibromatosis Type 1-associated optic pathway gliomas: Current challenges and future prospects." *Cancer Management and Research* (2023): 667-681.

# NÖROFİBROMATOZİS TİP 1- Tanı Kriterleri

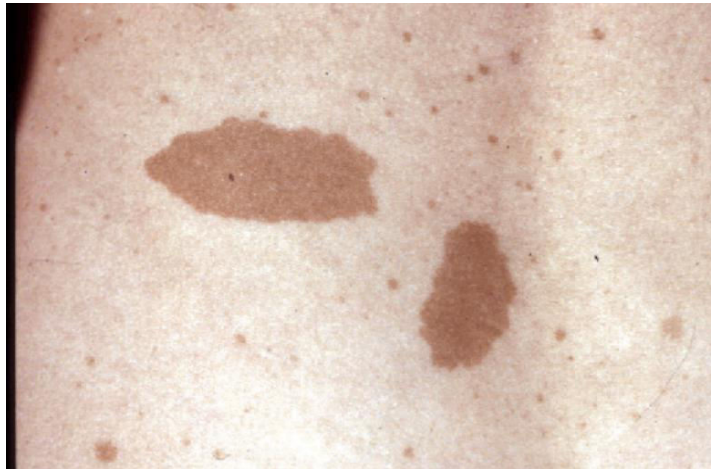
**Tablo 1.** NF-1 Tanı Kriterleri\*

1. Püberte öncesi 5 mm, püberte sonrası 15mm'den büyük 6 veya daha fazla sütlü kahve lekesi
2. Koltukaltı veya kasık bölgesinde çillenme
3. İki nörofibrom veya bir pleksiform nörofibrom
4. Optik yolak gliomu
5. Kemik lezyonu
6. En ez iki iris hamartomu (Lisch nodülü)
7. NF-1 tanısı konulmuş birinci derece akraba

\* Bu kriterlerden en az ikisi olmalıdır.

# NÖROFİBROMATOZİS TİP 1- TANI

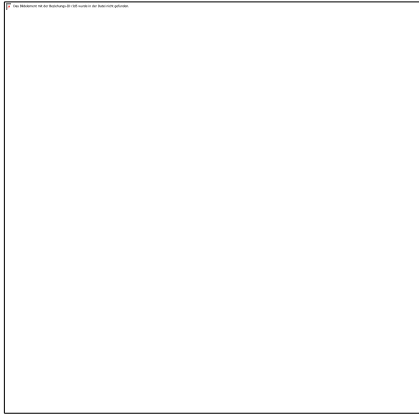
- NF1 tanısı, iki veya daha fazla karakteristik klinik özelliğe veya bir karakteristik klinik özelliğe ve heterozigot NF1 patojenik varyantına sahip bir probanda konur.



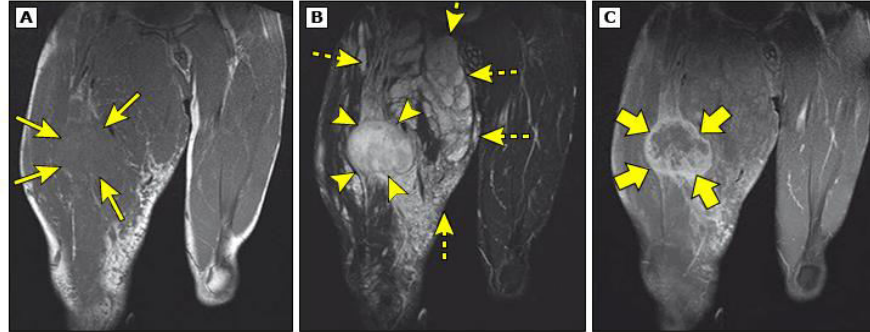
Friedman JM. Neurofibromatosis 1. 1998 Oct 2 [Updated 2022 Apr 21]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors.

GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024

- **Lisch Nodülleri:** İrisin kubbe şeklinde pigmente hamartomları
- **Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü:** NF1 ile ilişkili en yaygın malign neoplazmlardır. Daha genç yaşta ortaya çıkmaya ve NF1 hastalarında daha kötü prognozla ilişkilidir. MPNST'nin hepsi olmasa da çoğu, önceden var olan diffüz veya nodüler pleksiform nörofibromlardan kaynaklanır.



**Neuroimaging of thigh malignant peripheral nerve sheath tumor in a patient with neurofibromatosis type 1**



- **Café au lait lekeleri:** Neredeyse tüm hastalarda doğumda veya yaşamın ilk 2 yılında ortaya çıkar ve erken çocukluk döneminde sayıları artabilir. Yaşla birlikte solmaya veya çoklu nörofibromlar tarafından gizlenmeye eğilimlidirler.
- **Uzun Kemik, Sfenoid Kanat, Vertebra Displazisi:** Tipik uzun kemik displazisi birincil bir anormallik olarak veya komşu pleksiform nörofibroma veya dural ektazi (vertebral veya sfenoid kanat displazisi) ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir.

Neurofibromata and café-au-lait macules in a patient with neurofibromatosis 1 (NF1)



Axillary freckling in neurofibromatosis type 1

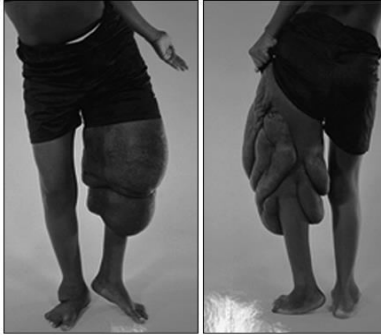


- **İntertriginöz Çillenme:** NF1'li kişilerde yaygın olarak gövde, ekstremitelerin proksimal kısmı ve boyun üzerinde de görülebilir.
- **Nörofibromlar:** Nörofibromlar, vücuttaki hemen hemen her siniri etkileyebilen iyi huylu Schwann hücreli tümörlerdir. Kutanöz nörofibromlar, genellikle boyutları 1-2 mm'den birkaç santimetreye kadar değişebilen, saplı/sapsız, ayrık, iyi sınırlı kitlelerdir.

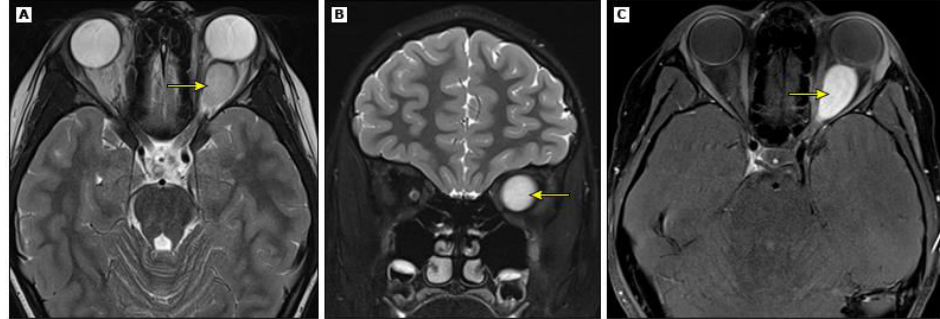


- **.Pleksiform nörofibrom:** Hastaların yaklaşık yarısına eşlik etmektedir. Klinik muayenede belirgin olmayıp MR ile görüntülenebilir. Çoğu pleksiform nörofibrom asemptomatik olmasına rağmen ağrıya, büyüyerek şekil bozukluğuna , komşu dokuda aşırı büyümeye veya erozyona neden olabilir veya sinirlerin ve diğer yapıların işlevini etkileyebilir.
- **Optik Yol Gliomaları**

Plexiform neurofibroma in a child with neurofibromatosis type 1



Optic pathway glioma on MRI



- **Arteriyal Hipertansiyon:** %15-20 oranında görülür. Renal arter stenozu, feokromasitoma, paraganglioma, idiyopatik olabilir.
- **Pulmoner Hipertansiyon:** Daha çok erişkin dönemde vaskülopati nedenli gelişmektedir.
- **İnme:** Daha genç yaşta ortaya çıkmaktadır. Stenotik veya ektazik serebral arterlerden ya da intrakranial anevrizmalardan kaynaklanmaktadır.
- **Konjenital Kalp Hastalıkları:** Pulmoner kapak stenozu ve mitral kapak anomalileri NF1'li bireylerde en sık görülen kalp defektleridir.
- **Büyüme geriliği**
- **Puberte prekoks ya da Ergenliğin gecikmesi**

- NF1'li çocukların çoğunluğu görsel-uzamsal işlev, yürütücü işlev, dil yeteneği ve motor becerilerdeki bozuklukların yanı sıra dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (ADHD), öğrenme güçlüğü, otizm, uyku bozuklukları, anksiyete ve anksiyete gibi bilişsel işlev bozuklukları da sergiler.
- Ek olarak hematolojik maligniteler, glomus tümörleri, feokromositoma, beyin tümörleri ve meme kanseri dahil olmak üzere tümörler açısından yüksek risk altındadır.

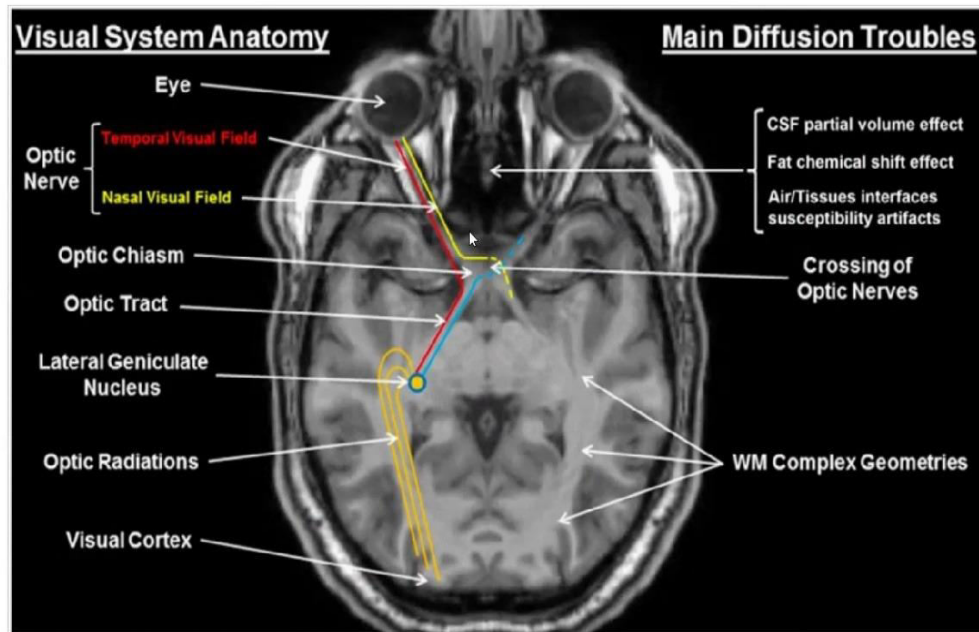
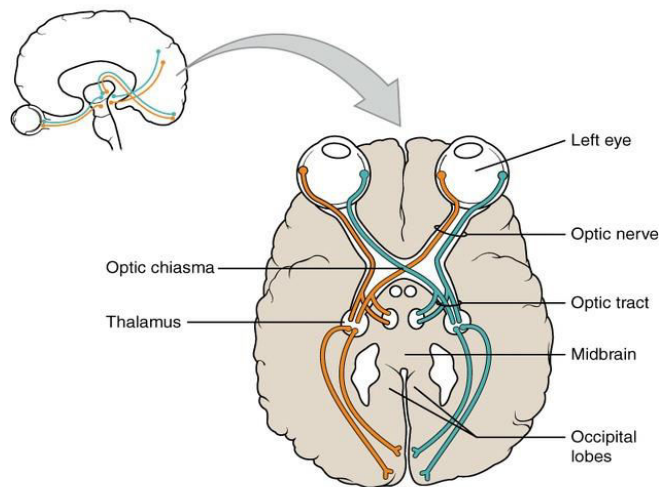


Tang, Yunshuo, and David H. Gutmann. "Neurofibromatosis Type 1-associated optic pathway gliomas: Current challenges and future prospects." *Cancer Management and Research* (2023): 667-681.

# SEMPTOMLARIN İLK GÖRÜLME YAŞLARI

<b>Doğumdan 2 yaşına kadar</b>
Café-au-lait lekeleri, psödoartroz, sfenoid kanat displazisi, optik yol gliomaları, pleksiform nörofibromlar (nadiren)
<b>2 ila 6 yaş arası</b>
Aksiller çillenme, Lisch nodülleri, optik yol gliomaları, diğer CNS tümörleri, öğrenme güçlüğü veya konuşma gecikmesi, pleksiform nörofibromlar
<b>6 ila 10 yıl</b>
Öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği bozuklukları, skolyoz, pleksiform nörofibromlar, diğer kanser türlerinde artış (örn. rabdomyosarkomlar), baş ağrıları
<b>Gençlik</b>
Deri altı ve kutanöz nörofibromlar, önceden var olan pleksiform nörofibromların malign dönüşümü, izole MPNST, hipertansiyon
<b>Yetişkinlik</b>
Artan sayıda kutanöz ve subkutanöz nörofibrom, MPNST, hipertansiyon

# OPTİK YOL GLİOMU



Modified with permission and updated from: Plon SE, Riccardo VM. In: Oksi's Pediatrics: Principles and Practice, McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1999. Copyright © 1999 Lippincott Williams & Wilkins.

# OPTİK YOL GLİOMLARI

- Optik yol gliomaları (OPG), WHO tarafından derece 1 (pilositik) astrositomlar olarak sınıflandırılır.
- NF1'li küçük çocukların yaklaşık %15-20'sinde optik yol boyunca tespit edilen pilositik astrositom gelişmektedir. NF1-OPG'ler genellikle yavaş büyüyen tümörler olarak kabul edilse de, etkilenen çocukların %20-30'u görme kaybı veya erken ergenlik gibi klinik veya görsel semptomlar yaşamaktadır.
- OPG'den etkilenen bireylerin çoğunluğu 7 yaş altında olmakla birlikte OPG ortalama tanı yaşı 4.5'tir. Küçük bir kısmı da ergenlik döneminde ya da ileri yaşlarda tanı alır.
- OPG'lerin bir kısmı asemptomatik seyrettiği için geç başlangıçlı OPG'lerin insidansını kestirmek zordur.
- NF1-OPG'ler sporadik optik gliomlara göre; daha genç başlangıç yaşları, daha yüksek iki taraflı tutulum olasılığı, daha yavaş klinik seyirli ve daha iyi prognozludur.

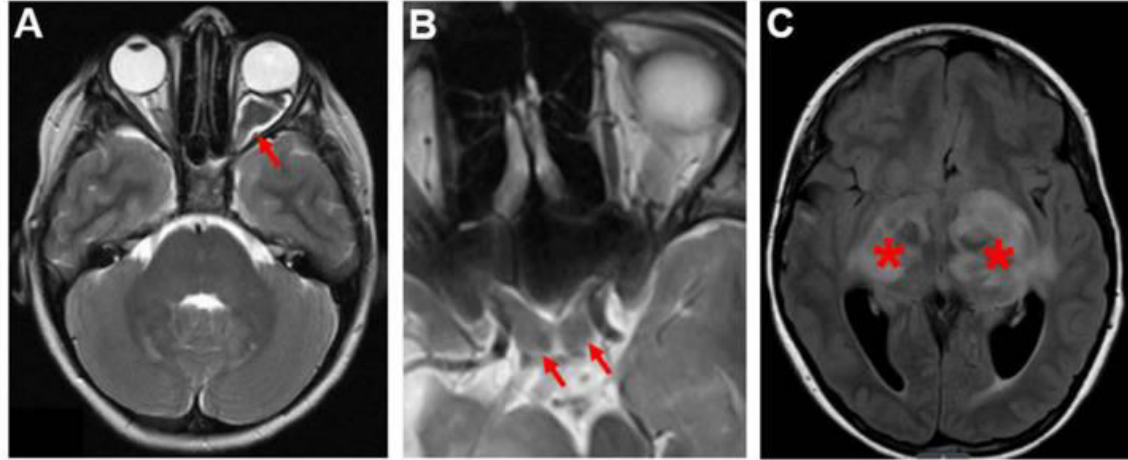
Tang, Yunshuo, and David H. Gutmann. "Neurofibromatosis Type 1-associated optic pathway gliomas: Current challenges and future prospects." *Cancer Management and Research* (2023): 667-681.

# OPTİK YOL GLİOMLARI

---

- NF1 OPG'ler görsel yolun herhangi bir bölümünde ortaya çıkabilir.
- Çoğunluk (>%75) ön görme yolunda (prekiazmatik optik sinirler ve optik kiazma) meydana gelmesine rağmen, NF1-OPG'ler arka görme yolunda da (optik yollar ve optik radyasyonlar) ortaya çıkabilir.
- Genel olarak, bu tümörler görme kaybı potansiyeline sahipken, optik sinirleri ilgilendiren tümörler aynı zamanda etkilenen gözde şaşılık, ambliyopi ve proptozise de yol açabilir. Optik kiazmada ortaya çıkan tümörler bilateral temporal hemianopsiye ve lokalizasyonu nedeniyle puberte prekoksya yol açabilir.
- Özellikle hipotalamik tutulumu olan çocuklarda erken ergenlik, büyüme hormonu aşırı salgılanması veya eksikliği, diabetes insipidus, diensefalik sendrom, insülin direnciyle birlikte obezite ve hipogonadizm eşlik edebilir.

# OPTİK YOL GLİOMLARI



AXİAL T2 MR A) Sol taraflı prekiazmatik NF1-OPG(kırmızı ok). Optik sinir, sağdaki normal optik sinirle karşılaştırıldığında genişlemiş ve kıvrımlıdır. B) Optik kiazmayı içeren NF1-OPG. Kırmızı ok genişlemiş kiazmayı göstermektedir. C) Bilateral optik radyasyonları içeren NF1-OPG(kırmızı yıldızlar)

Tang, Yunshuo, and David H. Gutmann. "Neurofibromatosis Type 1-associated optic pathway gliomas: Current challenges and future prospects." *Cancer Management and Research* (2023): 667-681.



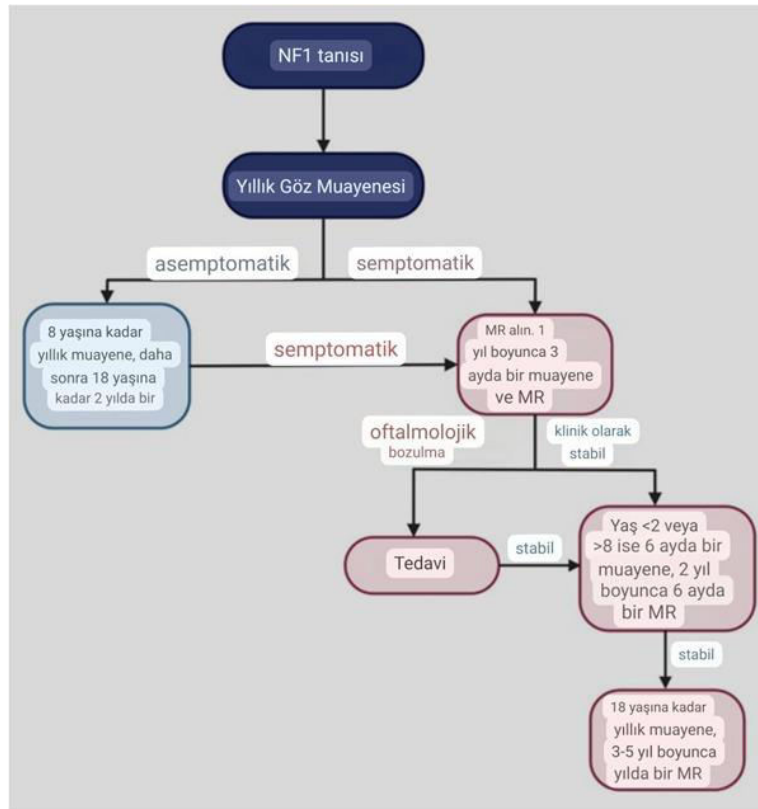
**BU HASTADA  
NASIL BİR YOL  
İZLEYELİM?**



# TARAMA VE İZLEM

- NF1'li bireylerin çocukluk döneminde OPG ile ilişkili belirti ve semptomlar açısından yıllık taranması ve uzun süreli izlenmesi, hızlı klinik karar verme ve tedavi açısından çok önemlidir.
- AAP önerisi; deneyimli göz hekimi tarafından 8 yaşına kadar iki ayda bir, 8-9 yaşından sonra yıllık oftalmolojik muayeneleri yaşa uygun şekilde yapılması yönündedir. (Göz kapakları, oküler hareketlilik, görme alanı, görme keskinliği, renkli görme)
- Erken ergenlik belirtilerini izlemek için kilo, boy, büyüme hızı ve cinsel gelişim değerlendirmelerini içeren yıllık fiziksel muayenelerden geçmelidir.
- NF1'li bir bireyde özellikle görme keskinliğinde azalma, endokrin bozuklukları veya yeni nörolojik bozukluklar gibi semptomlardan herhangi biri gelişirse, OPG'nin varlığını değerlendirmek için bir beyin MR'ı çekilmelidir. Bununla birlikte, NF1'li bireylerde asemptomatik OPG'leri tespit etmek için Beyin MR taramaları önerilmez.

# TARAMA VE GÖRÜNTÜLEME



# TARAMA VE İZLEM

---

- Bireyler tanıdan sonraki ilk yıl boyunca her 3 ayda bir oftalmolojik muayene ve endokrinolojik değerlendirmelerden geçmelidir.
- Görme ve endokrin fonksiyon stabil kalıyorsa 2 yaşından küçük ve 8 yaşından büyük bireylerde 6 ayda bir, daha sonra 18 yaşına kadar yılda bir muayene yapılmalıdır.
- Özellikle semptomatik OPG'li çocuklar veya görme değişikliklerinin güvenli bir şekilde değerlendirilemediği çok küçük çocuklar için MRG, tanıdan sonraki ilk yıl için her 3 ayda bir ve sonraki iki yıl boyunca her 6 ayda bir yapılmalıdır.
- Yıllık oftalmolojik değerlendirmeler ve nörogörüntüleme, herhangi bir klinik değişiklik görülmezse 3-5 yıl daha yıllık olarak devam eder. Daha sonra 18 yaşına kadar klinik ilerleme olmaması durumunda nörogörüntüleme aralığı daha da artırılabilir

Tang, Yunshuo, and David H. Gutmann. "Neurofibromatosis Type 1-associated optic pathway gliomas: Current challenges and future prospects." *Cancer Management and Research* (2023): 667-681.

# TEDAVİ

---

- Semptomatik NF1-OPG'de birinci basamak tedavi olarak cerrahiden önce kemoterapiler önde gelmektedir.
- Kemoterapi genellikle tümör büyümesini sınırlamada etkili olmasına rağmen, tedaviyi takiben yalnızca az sayıda kişi görmede iyileşme yaşanmaktadır. (%30)
- Cerrahi rezeksiyon seçeneği gliomun konumu itibariyle çok tercih edilmemektedir.
- Radyasyon tedavisi, NF1 tanılı çocuklarda yüksek sekonder malignite riski, nörovasküler anormallikler (moyamoya) ve bilişsel bozukluk nedeniyle genellikle kontrendikedir.
- Bu alanda çalışmalar devam etmekte. Özellikle MEK inhibitörleri (selumetinib ve trametinib) oldukça umut vericidir.

Tang, Yunshuo, and David H. Gutmann. "Neurofibromatosis Type 1-associated optic pathway gliomas: Current challenges and future prospects." *Cancer Management and Research* (2023): 667-681.

Dinlediđiniz için teŖekkürler...

