





Nörokutanöz Sendromlar

- 
- Fakomatozlar (Fako: lens, osis: doğum lekesi)
 - Karakteristik olarak deri ve MSS'ini tutan (tümör veya hamartomatöz gelişim) genetik hastalıklar
 - Primitif ektodermin gelişimsel defekti
 - SSS
 - Cilt
 - Retina
 - Glob ve içeriği

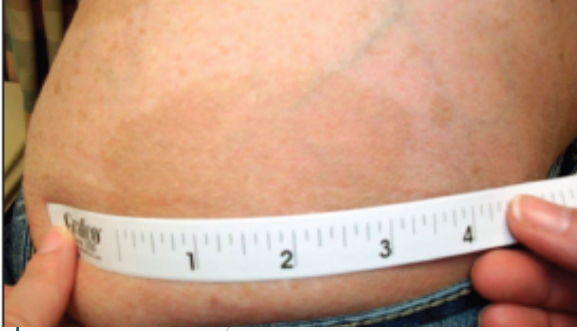
- 
- **Nörofibromatozis Tip1**
 - **Nörofibromatozis Tip 2**
 - **Tüberoskleroz**
 - **Sturge-Weber sendromu**
 - Von Hippel-Lindau Sendromu
 - İnkontinensia Pigmenti
 - Nevoid Bazal Hücreli Karsinom Sendromu
 - Wyburn-Mason Sendromu

Nörofibromatozis Tip 1

- Café-au-lait lekeleri
- Aksiller ve inguinal çillenme (5y)
- İris hamartomu - Lisch nodülü
- Multipl nörofibroma (Puberte ve gebelik)
 - Kutanöz – non malign
 - Plexiform – malignite potansiyelli (hiperpigmentasyon ve hipertrikozis)
- Osteopeni, osteoporoz, kısa boy, makrosefali, skolyoz (K, <10y), psödoartroz
- Hipertansiyon, vaskulopati, intrakranial tümörler, malign periferik sinir kılıfı tümörü (%10-12), nöbet(%4-7), hidrosefali, chiari tip1, puberte prekoks
- Bilişsel bozukluklar ve öğrenme güçlüğü: %50-75



Café au lait lekeleri



Nörofibrom



Lisch nodülü



Aksiller çillenme



Pleksiform Nörofibrom



Sfenoid displazi

NF1 Tanı kriterleri

Klinik tanı için en az 2 tanı kriteri olmalı

(geç çocukluk-adölesan, 1y: %50 ve 8y: %97+)

- > 5 café-au-lait lekesi (infant: %97)
 - 5 mm prepubertal
 - 15 mm postpubertal
- ≥ 2 nörofibrom veya 1 pleksiform nörofibrom
- Optik glioma (<6y, K)
- Çillenme
- ≥ 2 Lisch nodülü
- Spesifik kemik displazisi
 - Sfenoid displazisi
 - Uzun kemik korteksinin incelmesi
 - Psödoartroz
- 1. derece akrabada NF1

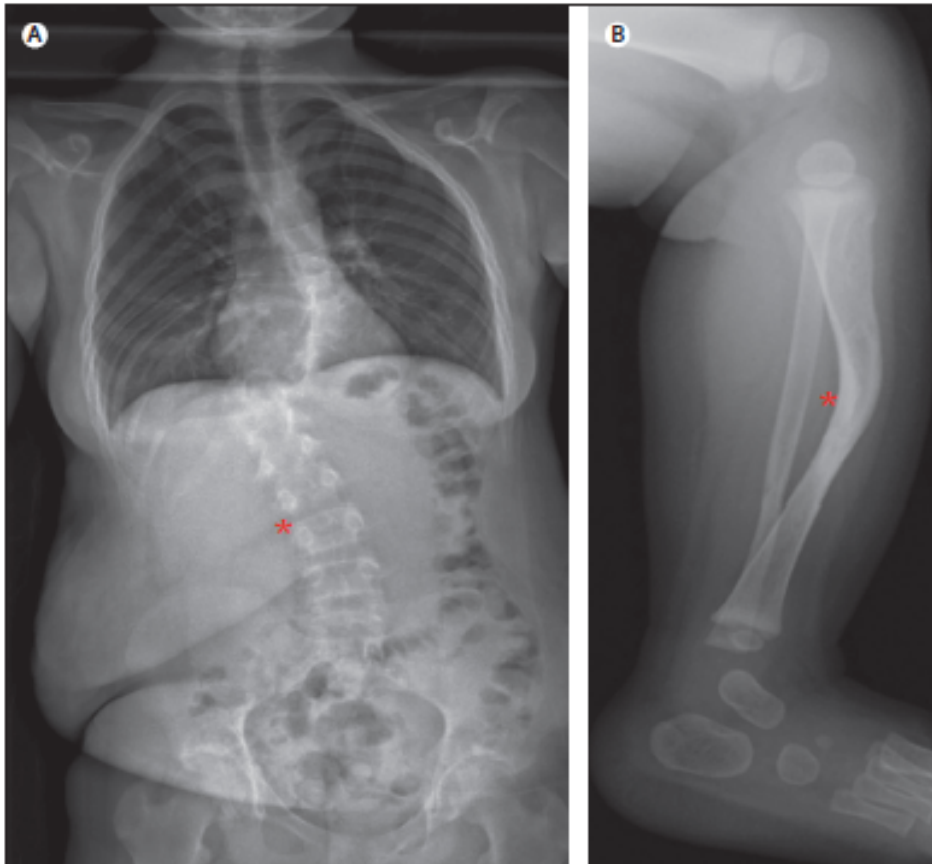


Figure 3: Skeletal abnormalities in individuals with neurofibromatosis type 1

Plain film radiographs showing: (A) dystrophic scoliosis (asterisk) in an 11-year-old girl; (B) tibial bowing (asterisk) in a 10-month-old baby girl; (C) tibial pseudarthrosis (asterisk) in a 9-month-old baby girl; and (D) tibial pseudarthrosis after insertion of an internal rod (asterisk) in a 9-year-old boy.

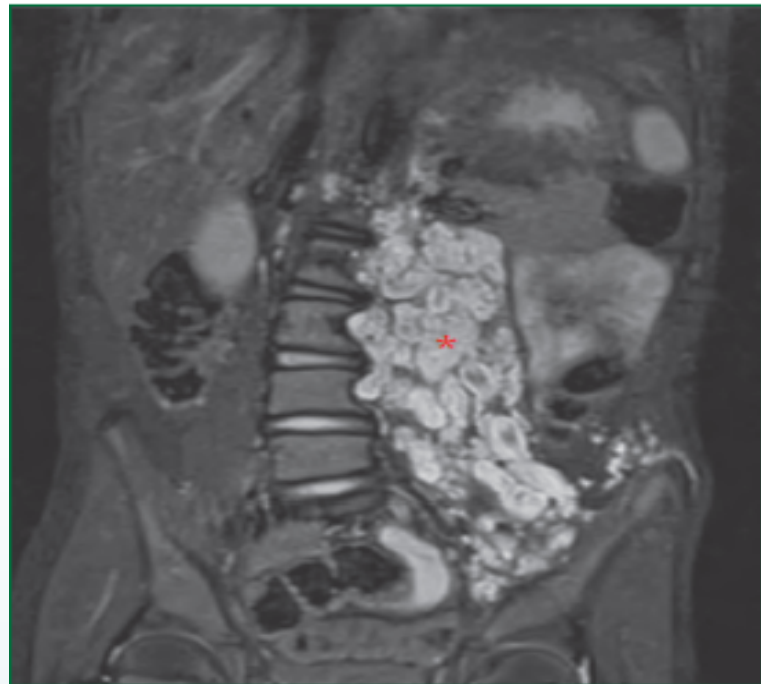


Figure 2: Internal plexiform neurofibroma

Coronal MRI shows an extensive neurofibroma (asterisk) in an 8-year-old boy with neurofibromatosis type 1.

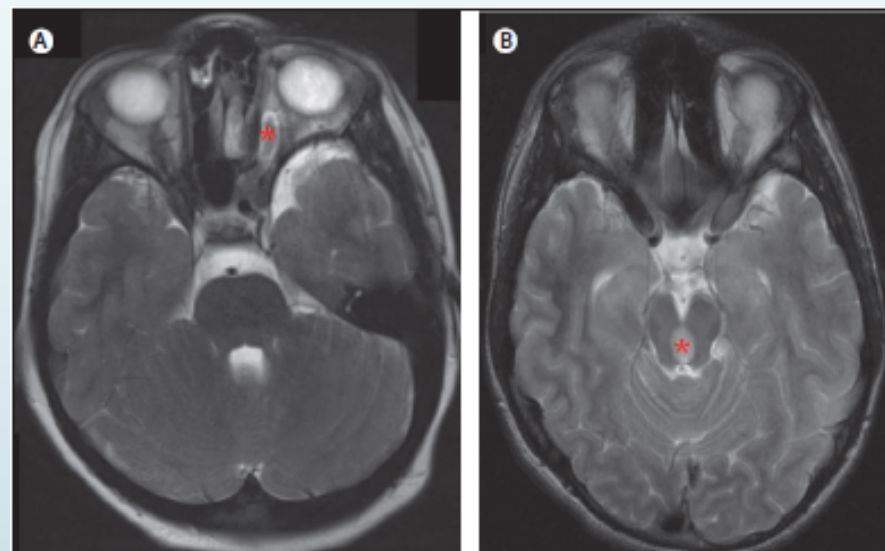


Figure 4: Low-grade glial neoplasms

(A) MRI showing an optic glioma in the left optic nerve (asterisk) of a 4-year-old boy with neurofibromatosis type 1. (B) MRI showing a brainstem glioma (asterisk) in a 9-year-old boy with neurofibromatosis type 1.

NF1 Ayırıcı Tanı

- **Nörofibromatozisin diğer formları**
 - Segmental/mozaik Nf1
 - NF2
 - Schwannomatozis** (multipl spinal, periferal sinir ve kütanöz schwannom)
 - Noonan sendromu – ptosis, hypertelorism, posteriorly rotated ears, slanting palpebral fissures.
 - Watson Fenotip – kognitif bozukluk, PS, cafe ´ au lait lekeleri
 - Atozomal dominant multipl cafe ´ au lait lekeleri
- **NF1 ile karışan pigmenter değişiklik olan hastalıklar**
 - McCune–Albright sendromu – irregular cafe ´ au lait lekeleri, polyostotic fibröz displazi
 - LEOPARD sendromu – multiple lentiginos, ocular hypertelorism, deafness, congenital heart disease.
 - Klippel Trenaunay Weber sendromu – kütanöz hemanjiomlar, variköz venler, hemihipertrofi
 - Proteus sendromu – hiperostoz, hamartomatöz aşırı büyüme, epidermal nevüs
- **NF ile karışan tümörlere yol açan hastalıklar**

Legius Sendromu

- Multipl cafe ' au lait lekeleri
- Nörofibrom ve diğer tümörler yok
- Çillenme
- Lipom
- Makrosefali
- Öğrenme güçlüğü/HDEB/Gelişme geriliği
- 15q14 SPRED1



McCune Albright Sendromu



1. Polyostotik fibröz displazi
2. Café-au-lait
3. Otonom endokrin hiperfonksiyon (puberte prekoks, hipertiroidizm, akromegali, cushing)

LEOPARD Sendromu



- ▶ LEOPARD: lentigines, EKG abnormalities, ocular hypertelorism, obstructive cardiomyopathy, pulmonic stenosis, abnormalities of genitalia, retardation of growth, and deafness

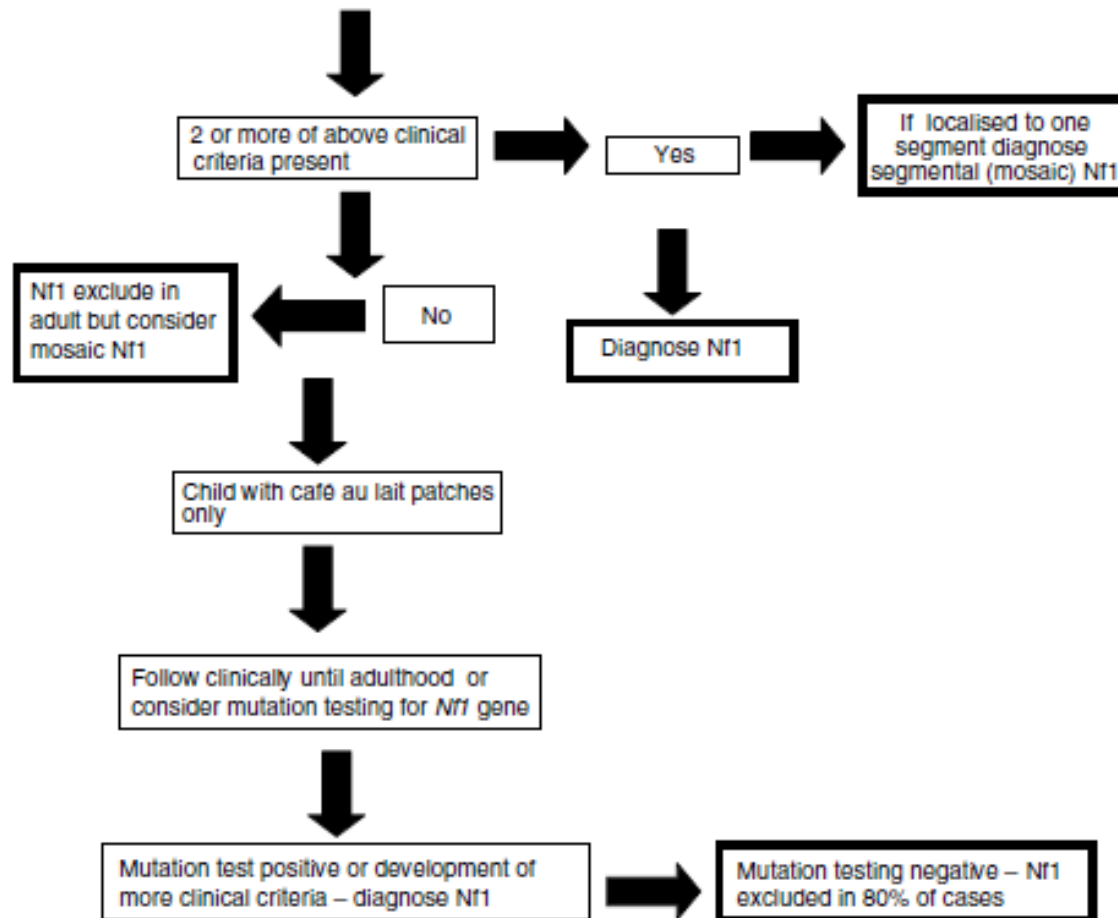
Noonan Syndrome with Multiple Lentigines



Diagnosis of Neurofibromatosis 1


Clinical Diagnostic Criteria for Nf1

- Six or more café au lait patches >15 mm in adults and > 5 mm in children
- Two or more neurofibromas or one plexiform neurofibroma
- Axillary or groin freckling
- Lisch nodules (iris hamartomas)
- Optic pathway glioma
- A first degree relative with Nf1
- A distinctive osseous lesion such as sphenoid wing dysplasia or thinning of the long bone cortex with or without pseudoarthrosis



- 1/3000
- K=E
- Neurofibromin 1 gen mutasyonu (17q11.2)
- 17q11 mikrolelesyonu: %5
 - Dismorfik, belirgin kognitif bozukluk, çok sayıda kütanöz nörofibrom
 - facial coarsening, prominent forehead, ptosis, down-slanting palpebral fissures, hypertelorism, broad nose and nasal bridge, low set ears, and micrognathia.



- 
- Tümör süpresör
 - Otozomal dominant
 - %50 denovo mutasyon (1/6000 kardeşte NF)
 - Penetrans %100
 - Mozaik NF 1
 - Hastalık bulguları aynı ailede bile çok değişken (2. vuruş)
 - Benign ve malign tümör riski (SSS, GIST, meme, lösemi, feokromasitoma)
 - Yaşam beklentisi 8 yıl daha az (tümörler ve vasküler)

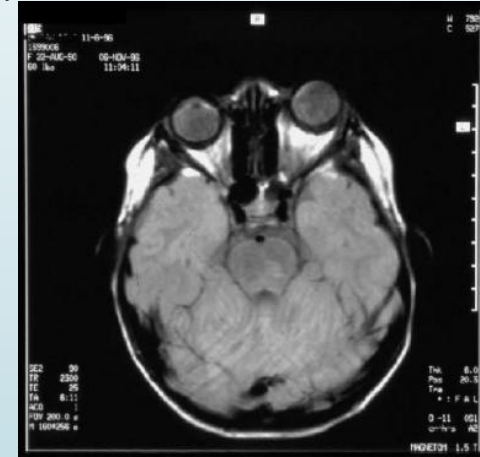
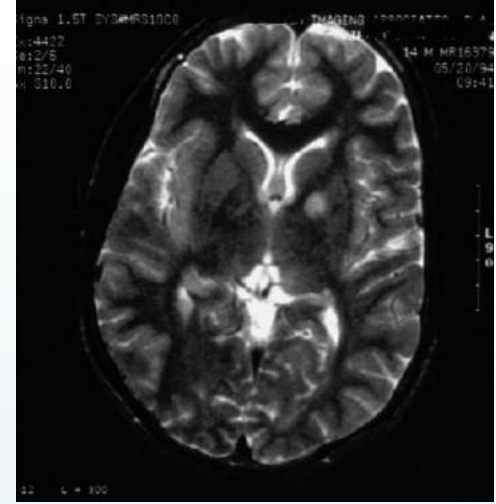
Moleküler Genetik Test


- NF 1 şüphesi olan tanı kriterleri eksik
- NF1 tanısı ile yönetimi değişebilecek ciddi tümörü (optik glioma) olan çocuk hasta
- Prenatal or preimplantasyon genetik tanı

Gen	Test Metodu	Patojenik varyant tespiti
NF1	cDNA sekans analizine dayalı multistep mutasyon tespit protokolü	>95%
	Genomik DNA sekans analizi	~61%
	Delesyon/duplikasyon analizi	~5%
	Sitogenetik analiz	<1%

NF1 Klinik izlem

- Fizik muayene
- İlk 3 yılda baş çevresi ölçümü
 - ⚠ ≥ 2 persentil eğrisi
- Tansiyon ölçümü
 - Katekolaminler ve metanefrinler
- Klinik şüphe varsa kemik grafileri
- Beyin MR
 - T2'de sinyal hiperintensitesi
 - İlerleyici makrosefali (hidrosefali chiari tip1)
 - Soluk optik sinir, görme değişiklikleri, proptozis, puberte prekoks
- EEG
- Oftalmolojik muayene (yıllık)
- EKO (%27)
- Mamografi / MR (30-49y K)



- 
- Göz konsültasyonu (yıllık)
 - Nöroloji
 - Ortopedi (skolyoz, psödoartroz, hemihipertrofi, pleksiform nörofibroma bağlı kemik erozyonları)
 - Ç. Psikiyatrisi (DEHB - lovastatin)
 - Endokrinoloji
 - Genel ve plastik cerrahi
 - Beyin ve sinir cerrahisi (spinal cord ve beyin tümör)
 - Nefroloji (renal vasküler lezyon)
 - Kardiyoloji
 - KBB (işitme)
 - Onkoloji
 - Dermatoloji



Radyoterapi, sıcak banyo, fizik aktivite, vit D eksikliği

Nörofibromatozis Tip 2

- Multipl schwannoma ve meninjioma ile karakterize
- Bilateral vestibular schwannom
 - İşitme kaybı, denge kaybı, çınlama
 - 18-24y, 30y (0-70y)
- Diğer kranial, spinal ve periferik sinirlerin schwannomları, intrakranial (optik sinir) ve intraspinal meninjiomlar, düşük dereceli SSS tümörleri (ependimom)
- Oftalmolojik bulgular
 - Azalmış görme keskinliği ve katarakt
- Deri tümörleri
 - %70
 - Cafe au lait
 - intrakütanöz plak benzeri lezyonlar veya subkutan nodüler tümörler



Subkütanöz ve kütanöz lezyonlar



Multiple meninjioma

Incidence Rates of Central Nervous System Tumors (Age Adjusted to the 2000 U.S. Standard Population): Highlight on Tumors Associated with NF2

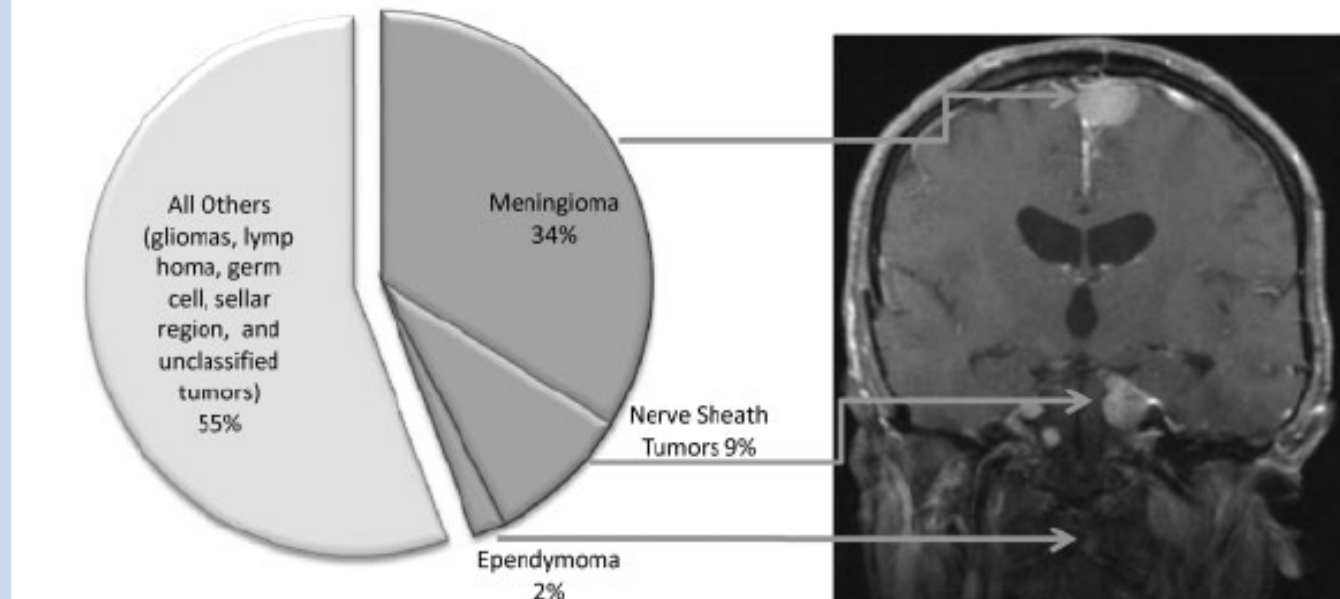



FIG. 1. The tumors that are found in NF2 (schwannomas, meningiomas, and ependymomas) are some of the most common seen in neuro-oncology overall.

NF 2 Tanı Kriterleri

- Bilateral vestibular schwannom
- 1. derece akrabada NF2 VE
 - Unilateral vestibular schwannom VEYA
 - 2 TANE: meninjiom, schwannom, gliom, nörofibrom, posterior subkapsüler lentikular opasite
- Unilateral vestibular schwannom VE 2 TANE: meninjiom, schwannom, gliom, nörofibrom, posterior subkapsüler lentikular opasite
- Multipl meninjiom VE
 - Unilateral vestibular schwannom VEYA
 - 2 TANE: meninjiom, schwannom, gliom, nörofibrom, katarakt

- 
- 1/33000
 - NF2 - 22q12.2 mutasyon
 - %10-15 delesyon (10-600kb)
 - Otozomal dominant
 - %100 penetrans
 - %50 denovo
 - Ebeveynler sağlıklı ise kardeşte risk az
 - 1/3 mozaik (kan < tümör dokusu: offspring < %5)

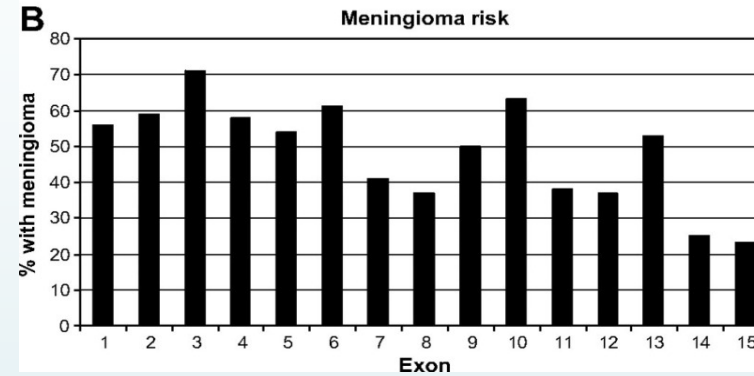
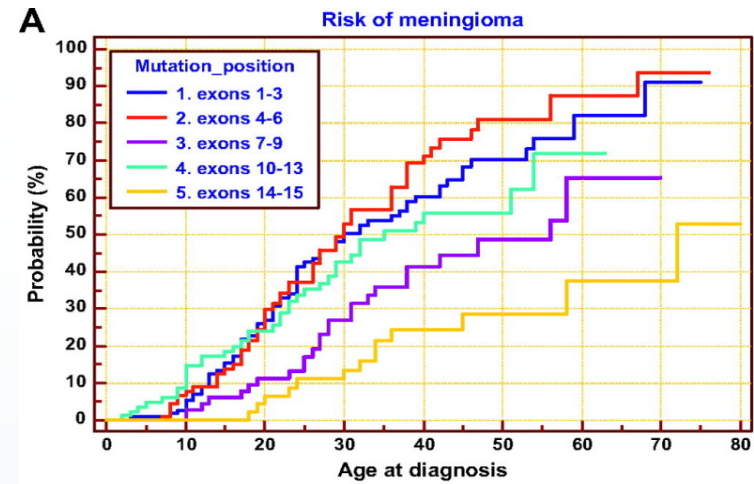


Genetik Test

- ▶ Kromozom analizi
 - ▶ Delesyon, ring, translokasyon
- ▶ FISH
- ▶ Sekans, delesyon/duplikasyon, linkage (%72-93 ailesel)
 - ▶ Klinik tanı
 - ▶ Preseptomatik genetik test:
 - ▶ Genetik danışma
 - ▶ <18y
 - ▶ Prenatal ve preimplantasyon genetik tanı

Genotip Fenotip İlişkisi

- Nonsense ve frame-shift → Şiddetli
- Splice site → Hafif ve Şiddetli
 - 3' daha hafif
- Missense → Hafif
- Truncating → Şiddetli
 - Erken başlangıç
 - İntrakranial meninjiom, spinal tümör, periferik sinir tümör sayısı daha fazla
 - Mortalite daha fazla
- NF2'nin 3' yarısındaki mutasyonlar (özellikle 14-16) → meninjiom riski daha az



NF2 Klinik izlem

- Nörolojik muayene
- Riskli bireyler beyin MR ile yıllık takip (10y-50y)
- İşitsel tarama (BAER)
- Göz muayenesi

- Önemli morbidite ve düşük yaşam beklentisi (36y)
- Prognoz
 - Erken başlangıç yaşı
 - Meninjiom sayısı
 - Truncating mutation

Tüberoskleroz

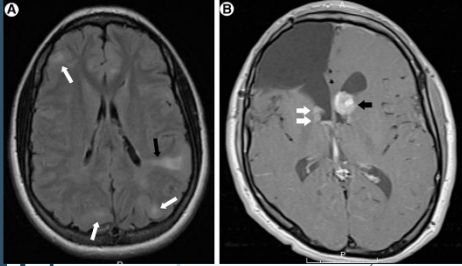
- Bourneville-Pringle Hastalığı
- Multipl hamartomlar
- Triad; -Mental retardasyon (%50) -Epilepsi (%80) - Anjiofibroma
- 1/6000-10000

► Deri

- hipomelanotik makül, fasial anjiofibrom, shagreen lekesi, sefalik plak, unguual fibrom

Beyin

- kortikal displazi (%90), subependimal nodül ve subependimal dev hücreli astrositom, nöbet, gelişim geriliği/zeka geriliği, psikiyatrik hastalıklar



► Böbrek

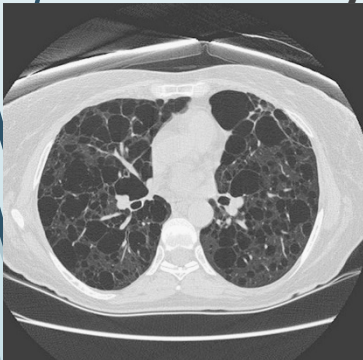
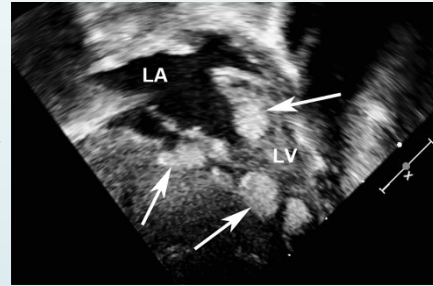
- anjiomyolipom, kist, renal hücreli karsinom

► Kalp

- rabdomiyom, aritmiler

► Akciğer

- lenfanjioleiomyomatozis





Yüzde anjiofibrom
B:2-5y %75



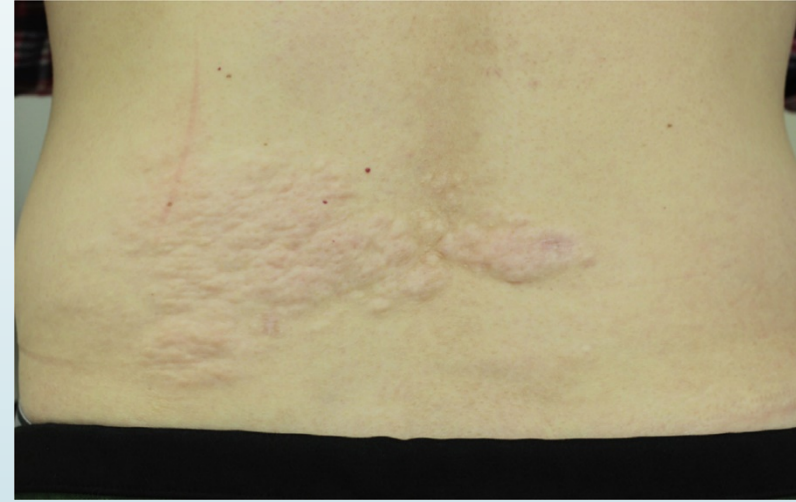
Fibröz plak %25



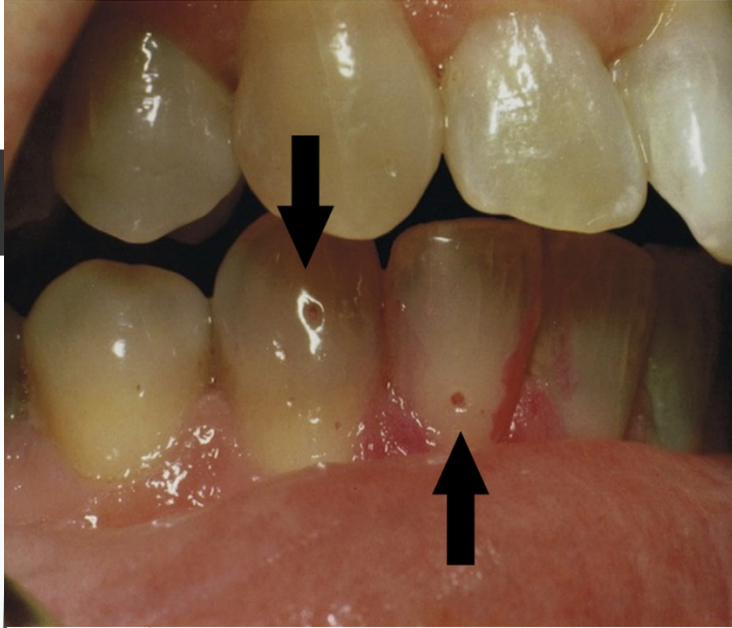
Ungual fibrom %20
B:Erişkin



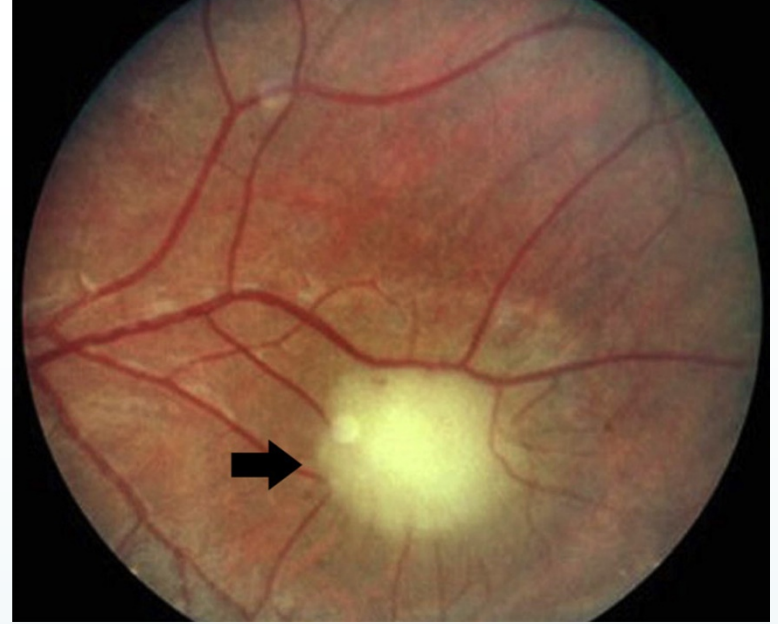
Hipopigmente makül %90



Shagreen lekesi %50
B:İlk dekad



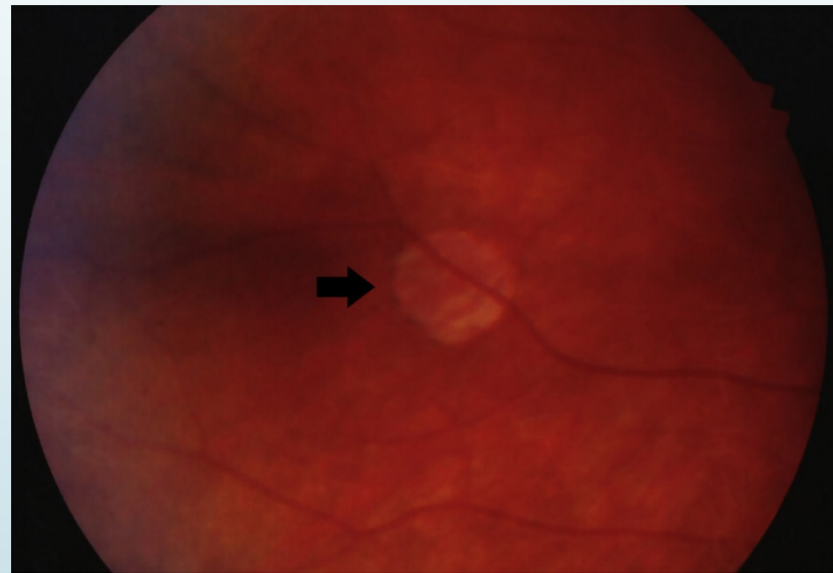
Dental pits %100



Retinal hamartom %30-50



Intraoral fibrom %20-50



Retinal akromik leke %39

Tuberoskleroz Tanı kriterleri

Majör

- Hipomelanotik makül (≥ 3 , en az 5mm)
- Anjiofibrom (≥ 3) veya fibröz sefalik plak
- Ungual fibrom (≥ 2)
- Shagreen lekesi
- Multipl retinal hamartom
- Kortikal displazi (tubers and cerebral white matter radial migration lines)
- Subependimal nodül
- Subependimal dev hücreli astrositom
- Lenfanjioleiomyomatozis
- Anjiomyolipom (≥ 2)

Minör

- "Confetti" deri lezyonları
- Diş minesinde çukurlar (> 3)
- İntraoral fibrom (≥ 2)
- Retinal akromik leke
- Multipl renal kist
- Renal olmayan hamartom


TSC1 ve TSC2'de heterojenöz patojenik varyant

Kesin tanı: 2 majör veya 1 majör + ≥ 2 minör

Olası tanı: 1 majör veya ≥ 2 minör



Lenfanjioleiomyomatozis ve Anjiomyolipom birlikteliği kesin tanı değildir.

- 
- TSC1 9. kromozom: hamartin
 - TSC2 16. kromozom: tüberin
 - mTOR kinaz inh (tümör süpresör)
 - TSC tanı kriterleri+ ise %75-90 heterozigot patojenik varyant
 - TSC1 %31
 - TSC2 %69
 - daha ciddi klinik: renal malignite, zeka geriliği, otizm, infantil spazm
 - [p.Arg905Gln](#), [p.Ser1036Pro](#), [p.Arg1200Trp](#), [p.Gln1503Pro](#), and [p.Gln1579Pro](#) daha iyi
 - 2/3 denovo mutasyon
 - Otozomal dominant
 - %100 Penetrans



TSC2/PKD1 contiguous gene deletion syndrome: 16p13.3

Autosomal dominant polycystic kidney disease type 1 with tuberous sclerosis

- Prevalans <1/1 000 000
 - Erken başlangıçlı ciddi polikistik böbrek hastalığı
- +
- çeşitli TS belirtileri
- 16p13.3 del
 - PKD1 ve TSC2



Genetik Test

1. TSC2 sekans
2. TSC1 sekans
3. TSC1, TSC2 delesyon/duplikasyon
4. Somatik mosaizm <math>< 1\%</math>

Table 2 Tuberous sclerosis genes: summary data and mutation spectrum

	<i>TSC1</i>	<i>TSC2</i>
Chromosomal location	9q34	16p13.3
Genomic size	55 kb	44 kb
Number of exons	23 (21 coding)	42 (41 coding)
Transcript size	8.6 kb (4.5 kb 3' UTR)	5.4 kb
Protein	Hamartin	Tuberin
Protein size	1164 amino acids, 130 kDa	1807 amino acids, 180 kDa
Mutation detection rate ^{a16-18}	12-19%	65-70%
Mutation distribution	Throughout gene. Some clustering but no striking hotspots	Throughout gene. Some clustering but no striking hotspots
Mutation type	Inactivating mutations, almost all nonsense, frameshift and splice-site mutations. Few recurrent mutations	Inactivating mutations of all types including missense mutations, in-frame deletions and large deletions/rearrangements involving the adjacent PKD1 gene. Few recurrent mutations

^aPercentage of unselected cases found to have *TSC1* and *TSC2* mutations respectively.

Klinik izlem

- ▶ 1-3 yılda bir Beyin MR (<25y)
- ▶ Nöropsikiyatrik hastalık açısından yıllık takip
- ▶ EEG
- ▶ Abdomen MR (1-3 yıl)
- ▶ Böbrek fonksiyon testi - GFR, Tansiyon (her yıl) (%80-10y)
- ▶ EKO ve EKG (1-3 yıl)
 - ▶ asemptomatik infant, rabdomiyom regresyonuna kadar (%47-67)
- ▶ Lenfanjioleiomyomatozis semptomlarının takibi ($\geq 18y$ K) (%30-40)
 - ▶ dispne, shortness of breath
 - ▶ Lenfanjioleiomyomatozis riski olan asemptomatik hastalara HRCT (5-10yıl)
 - ▶ Solunum fonksiyon testi (her yıl)
- ▶ Akciğer kisti varsa HRCT (2-3 yıl)
 - ▶ Dermatolojik muayene (her yıl)
- ▶ Diş muayenesi (6 ay)
 - ▶ Oftalmolojik değerlendirme (her yıl)
 - ▶ Lezyon veya görme problemi varsa (%30-50)




Sigara, östrojen kullanımı, nefroktemi

Sturge Weber Sendromu

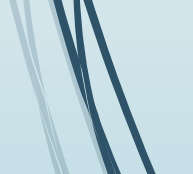


- Fasial kapiller malformasyon + beyin ve gözü etkileyen kapiller venöz malformasyon
- Ensefalotrigeminal anjiomatozis
- **Şarap lekesi %96**
 - 5. sinirin oftalmik(V1) ve maksiller(V2),mandibular(V3)
 - Unilateral/bilateral
 - Yumuşak doku ve kemik hipertrofisi
 - Görme, işitme, yutma, konuşma
- **MR %50-75**
- **Epilepsi %72-93**
- **Glokom %30-71**
- Kontralateral hemiparezi

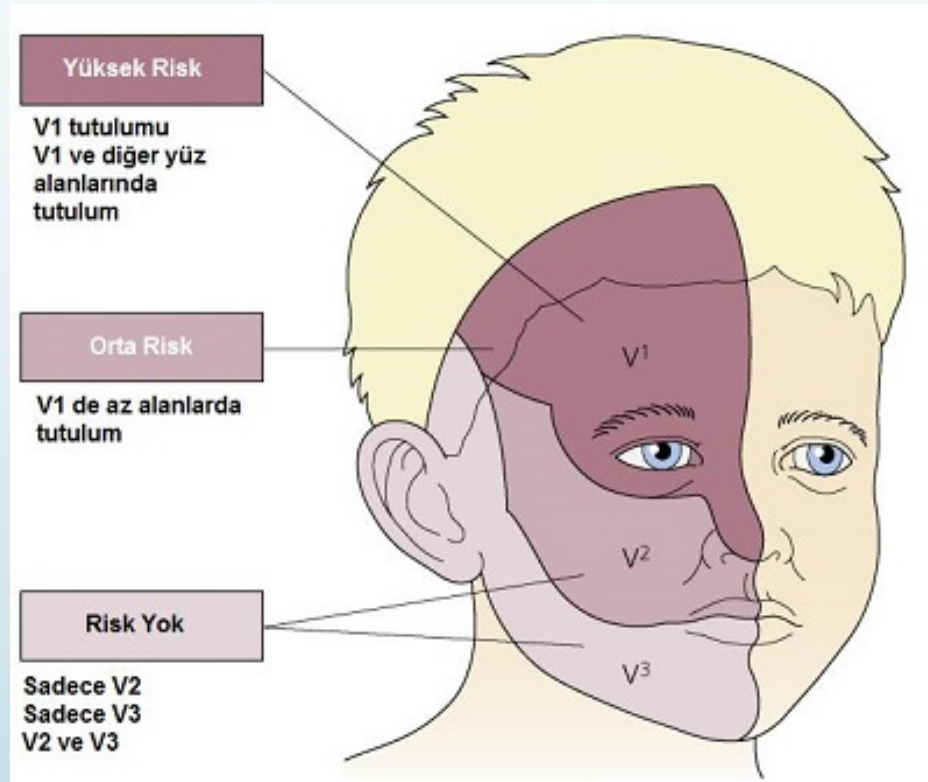




Clinical Manifestation	Incidence Rate
Risk of SWS with facial PWS	8%
SWS without facial nevus	13%
Bilateral cerebral involvement	15%
Seizures	72-93%
Hemiparesis	25-56%
Hemianopia	44%
Headaches	44-62%
Developmental delay and mental retardation	50-75%
Glaucoma	30-71%
Choroidal hemangioma	40%



- Tip I – Fasial ve leptomeningeal anjiom + glokom
- Tip II - Fasial anjiom + glokom
- Tip III - İzole leptomeningeal anjiom - glokom



- 
- A dark grey arrow points to the right from the top left corner. Several thin, curved lines in shades of blue and grey originate from the left side and sweep across the page.
- 1/50000
 - Sporadik, herediter değil
 - 9q21 GNAQ somatik mosaik mutasyon



TEŐEKKÜRLER