

Nörofibromatozis Tip 1 ve Subakut Sklerozan Panensefalit: Nadir Bir Birliktelik

Neurofibromatosis Type 1 with Subacute Sclerosing Panencephalitis: A Rare Coexistence

**Safa Barış, Dilfuza Fakhratova,
Mine Özdil, Serap Uysal***

Istanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı,
*Çocuk Nöroloji Bilim Dalı,
Istanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:
Dr. Safa Barış, İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 414 30 00/21831 Gsm: +90 505 261 49 86
E-posta: safabarıs@hotmail.com

Alındığı Tarih: 16.05.2008 **Kabul Tarihi:** 15.08.2008

ÖZET

Nörofibromatozis tip 1, kahverengi süt lekeleri (café-au-lait), nörofibromlar, iriste Lisch nodülü, optik gliom, aksiler çillenme ve kemik displazisi ile karakterize değişken görünüm gösteren otozomal dominant bir hastalıktır. Olgular da benign ve malign tümör oluşum sıklığı artış göstermektedir. En önemli ölüm nedenleri santral ve periferik sinir sistemi malign tümörleridir. Subakut sklerozan panensefalit; ilerleyici davranış bozuklukları, miyoklonik konvülsiyonlar ve sonunda ölüm ile karakterize bir hastalıktır. Nörofibromatozis tip 1 tanılı 9 yaşındaki olguda miyoklonik konvülsiyon ve ilerleyici konuşma bozukluğu olması nedeniyle subakut sklerozan panensefalit tanısı konuldu. Literatürde nörofibromatozis tip1 ve subakut sklerozan panensefalit birlikteliği bildirilmediği için olgunun sunulması amaçlandı. (*Güncel Pediatri 2008; 6: 83-5*)

Anahtar kelimeler: Nörofibromatozis tip 1, subakut sklerozan panensefalit, konvülsiyon

SUMMARY

Neurofibromatosis type 1 is an autosomal dominant disorder with variable expressivity. The major diagnostic features are cafe-au-lait spots, neurofibromas, Lisch nodules of the iris, axillary freckling and bony dysplasia. Affected patients develop benign and malignant tumors with increased frequency. The major cause of death is malignancy including brain and malignant peripheral nerve sheath tumors. Subacute sclerosing panencephalitis is a disorder characterized by progressive regression in behavior, myoclonic seizures and finally death. We report a 9 year old girl with Neurofibromatosis Type 1, observed to have myoclonic seizures and progressive deterioration of speech, finally diagnosed as subacute sclerosing panencephalitis. Because it is not previously reported in the literature, we aimed to report a Neurofibromatosis Type 1 patient with Subacute sclerosing panencephalitis. (*Journal of Current Pediatrics 2008; 6: 83-5*)

Key words: Neurofibromatosis Type 1, subacute sclerosing panencephalitis, seizure

Giriş

Nörofibromatozis tip 1 (NF1) otozomal dominant kalıtım gösteren ve prevalansı yaklaşık olarak 1/4000-5000 civarında olan genetik geçişli nörokütanöz bir hastalıktır. Hastaların yarısından fazlası yeni mutasyon sonucu oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda NF 1 geninin 17q 11.2 kromozomu üzerinde olduğu gösterilmiştir. NF 1 geni tümör

süpresör gen olarak fonksiyon göstermektedir ve nörofibromin adlı proteini üretmektedir. NF 1 genindeki mutasyonların, nörofibromin düzeylerini düşürerek, yaygın tümör gelişmesine neden olduğu düşünülmektedir (1,2).

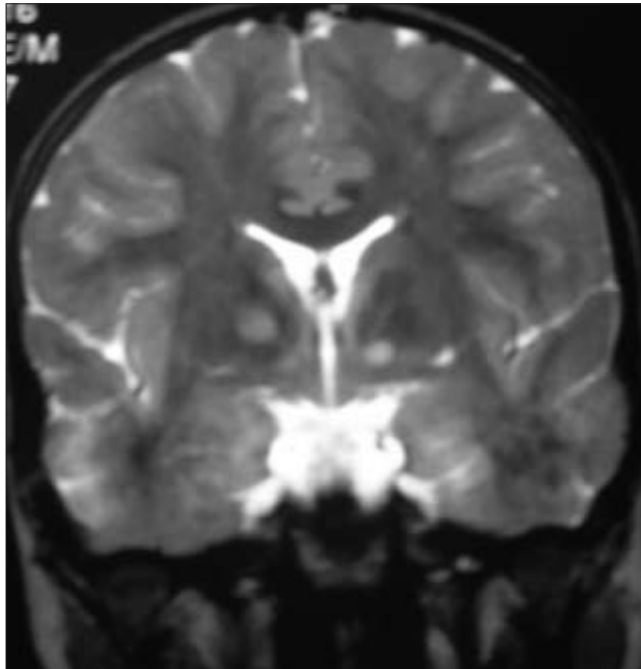
Tanısal özellikleri, kahverengi süt lekeleri (café-au-lait), Lisch nodülleri, aksiller çillenme, nörofibromlar, optik glioma, psödoartrit, santral ve periferik sinir tümör oluşumu olarak sıralanmaktadır. Çocuklardaki en önemli komplikasyonu bilişsel fonksiyon bozukluğu olarak belirtilmektedir (1,2,3).

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE), santral sinir sisteminin kızamık virüsü ile oluşan nörodejeneratif ve enflamatuvar bir hastalığıdır. Hastalığın patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Özellikle çocukluk ve adolesan döneminde siktir. Kızamık enfeksiyonundan sonra genelde aylar-yıllar içinde ortaya çıkar. Klasik olarak davranış değişiklikleri, miyoklonik jerkler, mental gerileme, nöbetler, ekstrapiramidal disfonksiyon ve görme bozukluğu ile karşımıza çıkabilmektedir. Hastalık genellikle 5-15 yaşları arasında görülmektedir. Kız/erkek oranı yaklaşık olarak 1/3'tür. Hastaların çoğunda yaşamın ilk yıllarında geçirilmiş kızamık enfeksiyonu bulunmakta olup, kızamık enfeksiyonundan 5-10 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Hastalık genellikle ilerleyicidir ve 1-3 yıl içinde çoğu hastada ölüme yol açmaktadır (4,5,6).

Olgu Sunumu

On yaşında kız hasta, denge kaybı ve yürürken düşme şikayeti ile başvurdu. Öyküsünden daha önceden sağlıklı olduğu ancak son bir aydır şikayetlerinin başladığı ve hızla ilerlediği öğrenildi. Özgeçmişinde 3 yaşında kızamık enfeksiyonu geçirdiği ve aşılarının düzenli yapılmadığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde, genel durumu iyi idi, iletişim tam olarak kurulamıyordu. Koltuk altında çillenmesi, gövdede ve ekstremitelerinde toplam 6 adet 5 mm'den büyük sütlü kahverengi lekeleri (cafe-au-lait) vardı. Nörolojik muayenede konuşması tam anlaşılamiyor, her iki üst ve alt ekstremitede miyoklonik hareketleri, hafif hipotonisi ve art-



Resim 1. Her iki serebral hemisferde derin ak maddede ve bazal ganglionlarda nodüler hamartomalar

miş derin tendon refleksi mevcuttu, yürümesi ataksik ve dengesizdi. Kas gücü ve kraniyal sinir muayenesi normal saptandı.

Laboratuvar incelemesinde bir özellik saptanmayan hastanın göz muayenesinde Lisch nodülleri ve görme keskinliğinin sağda 2/10 ve solda 3/10 olduğu saptandı. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG), T2 ağırlıklı kesitlerde iki taraflı derin ak maddede, bazal ganglionlarda nodüler hamartomlara ikincil sinyal artışları bulundu (Resim 1). Klinik ve laboratuvar bulgularla hastaya nörofibromatozis tip 1 tanısı konuldu. Miyoklonik nöbetler için valproik asit (20 mg/kg) ve karbamazepin (30 mg/kg) tedavisi başlandı. Tedaviye rağmen miyoklonik konvülsiyonları kontrol altına alınamayan hastanın konuşması ve bilişsel fonksiyonları giderek bozuldu. Başın öne düşmesi ve absans tarzı konvülsiyonları olmaya başladı. Kızamık öyküsü nedeniyle hastada SSPE tanısı düşünüldü. Elektroensefalografi (EEG)'de iki taraflı yavaş diken dalga aktivitesi gözlemlendi (Resim 2). Lomber ponksiyonda BOS'ta oligoklonal bant ve kızamık antikoru pozitif saptandı. Antikonvülf tedaviye isoprinosin (100 mg/kg) eklendi. Genel durumu giderek bozulan ve yürüyemeyen hastaya ek olarak alfa interferon (1x106 IU) tedavisi başlandı. Hasta halen tedavi altında genel durumu kötü durumda izlenmektedir.

Tartışma

NF 1 gidişi sırasında konvülsiyon ortaya çıkabilmektedir. Tuberous sklerosis, Sturge-weber gibi nörokütanoz hastalıkların aksine konvülsiyon daha nadir olarak çıkmaktadır. Konvülsiyon sıklığı çeşitli çalışmalarda, %4,2 ile %6 olarak verilmektedir (7,8). Kulkantrakorn ve ark'larının yaptığı çalışmada, 499 NF 1'li hastanın sadece 21'inde konvülsiyon saptanmıştır. Çalışmada, konvülsiyon nedenleri, tedaviye yanıt ve konvülsiyon tipi araştırılmış olup,



Resim 2. Elektroensefalografi (EEG)'de iki taraflı yavaş diken dalga aktivitesi

21 hastanın 15'inde kısmi, 6'sında yaygın tonik-klonik konvülsiyon bulunmuştur. Üç hastada aynı zamanda ateşli konvülsiyon gözlenmiştir. Hastaların hiçbirinde konvülsiyonu açıklayacak kortikal displazi veya korteks altı bölgesel beyin lezyonları saptanmamıştır. Hastaların çoğunda konvülsiyon tekli antikonvülzan ilaçla kontrol altına alınmış ve diğer nörokütanöz hastalıklardan daha kolay kontrol sağlandığı bildirilmiştir (8).

Nörofibromatozis tip 1 hastaların %75'inde MRG ile bölgesel anormal sinyal artışları saptanabilmektedir. Sıklıkla pons, serebellar ak madde ve internal kapsülde gözlenmektedir. Sinyal artışları hamartom, anormal glial hücre çoğalması veya anormal miyelinizasyona bağlı olabilmektedir. Genellikle ergenlik dönemi öncesi sık gözlenirken, bazı olgularda ergenlik sonrası gerileyebilmektedir (9,10). Olgumuzda her iki serebral hemisferde derin ak maddede ve bazal gangliyonlarda nodüler hamartomlara ikincil sinyal artışları saptandı.

Sonuç olarak, NF 1 ile ilişkili konvülsiyon oldukça nadir olarak karşımıza çıkmaktadır. Konvülsiyon genellikle kısmi veya yaygın tonik-klonik karakterlidir. İlerleyici davranış bozuklukları ve miyoklonik jerk gibi tipik olmayan bulgularla başvuran hastalarda SSPE gibi ek hastalıkların düşünülmesi önemlidir.

Kaynaklar

1. Tongsgard JM. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13: 2-7.
2. Ferner RE. Neurofibromatosis 1. *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 131-8.
3. Kaymak Y, Yüksel N, Karabulut AY, Ekşioğlu M. Nörofibromatozis: olgu sunumu. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2004; 24: 702-6.
4. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *Postgrad Med J* 2002; 78: 63-70.
5. Dyken PR. Subacute sclerosing panencephalitis. *Current status Neurol Clin* 1985; 3: 179-96.
6. Tatlı B, Yılmaz K, Aydın N, Çalışkan M, Özmen M. Konjenital kızamık enfeksiyonu: 14 aylık subakut sklerozan panensefalit vakası. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 287-90.
7. Korf BR, Carrazana E, Holmes GL. Patterns of seizures observed in association with neurofibromatosis 1. *Epilepsia* 1993; 34: 616-20.
8. Kulkantrakorn K, Geller TJ. Seizures in neurofibromatosis 1. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 347-50.
9. Herron J, Darrah R, Quaghebeur G. Intra-cranial manifestations of the neurocutaneous syndromes. *Clinical Radiology* 2000; 55: 82-98.
10. Sevick RJ, Barkovich AJ, Edwards MSB, Koch T, Berg B, Lempert T. Evolution of white matter lesions in neurofibromatosis type 1: MRI findings. *Am J Roentgenol* 1992; 159: 171-5.