

Derleme

Nörokütanöz Sendromlar-Fakomatozlar

Neurocutaneous Syndromes-Phacomatoses

Erkut Baha BULDUK, Alp Özgün BÖRCEK

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroşirürji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Nörokütanöz sendromlar ektodermal kökenli dokuları etkileyen, genetik geçişli hastalıklardır. Cilt bulguları nedeniyle “fakomatozlar” olarak da isimlendirilirler. Bugüne kadar 67 tanesi tanımlanmış olan bu sendromlar kanser yatkınlığı oluşturdukları ve sık olarak hamartomlardan malign tümörlere uzanan geniş bir yelpazede tümörlerin oluşumuna neden oldukları için nöroonkolojide son derece önemlidirler. Bu yazının amacı sık görülen nörokütanöz sendromların klinik özelliklerini güncel gelişmeler ışığında yeniden özetlemektir. Sık görülen 6 nörokütanöz sendrom (Nörofibromatoz tip I, Nörofibromatoz tip II, Tüberoskleroz, Sturge-Weber sendromu, Von Hippel Lindau sendromu, Ataksi-telenjiyektazi) klinik özellikleri açısından ana hatları ile sunulacaktır. Nörokütanöz sendromlar (Fakomatozlar) kanser yatkınlığına yol açtıkları için klinik nöroonkolojide önemli hastalıklardır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Nörofibromatozis, Tüberoskleroz, Sturge-Weber sendromu, Von Hippel Lindau sendromu, Ataksi-telenjiyektazi

ABSTRACT

Neurocutaneous syndromes are genetically inherited diseases that involve multiple tissues of ectodermal origin. Due to their skin manifestations, these syndromes are also called phacomatoses. Up to 67 of these syndromes, which are associated with tumors ranging from hamartomas to malignant carcinomas, have been described. Therefore, they are a very important issue in neurooncology. The aim of this paper is to summarize the clinical outlines of the most common neurocutaneous syndromes in the light of recent developments.

Clinical outlines of the six most common neurocutaneous syndromes (Neurofibromatosis type I, Neurofibromatosis type II, Tuberous sclerosis, Sturge-Weber syndrome, Von Hippel Lindau syndrome and Ataxia-telangiectasia) will be discussed in detail. Neurocutaneous syndromes (phacomatoses) result in cancer predisposition and, therefore, are important diseases in daily neurooncological practice.

KEYWORDS: Neurofibromatosis, Tuberous Sclerosis, Sturge-Weber syndrome, Von Hippel Lindau syndrome, Ataxia-Telangiectasia

■ GİRİŞ

Yunanca ‘doğum lekesi’ anlamına gelen fakomatozlar; başta santral sinir sistemi olmak üzere göz, cilt gibi ektodermal orijinli organları etkileyen hastalıklar grubudur. Bugüne dek yaklaşık 67 tane fakomatoz tanımlanmıştır. Çoğunda genetik geçiş söz konusudur. Ataksi-telenjiyektazi hariç hepsi otozomal dominant geçiş gösterir. Yüksek oranda spontan mutasyonlar da izlenir. Klinikleri değişken olup adından da

anlaşıldığı gibi en sık beyin ve cilt tutulumları görülür. İntrakraniyal kitlesi olan pediatrik hastalarda bu sendromlar akılda tutulmalıdır (1,10,14).

■ NÖROFİBROMATOZİS SENDROMLARI

Latince sinir lifliliği anlamına gelen nörofibromatozisler, tek bir genin neden olduğu en sık görülen nörolojik hastalıklardır. Literatürde 8 tipi tanımlanmış olmasına karşın en sık karşılaşılan



Yazışma adresi: Alp Özgün BÖRCEK

E-posta: alpborcek@gmail.com

tipleri Nörofibromatozis Tip 1 ve Tip 2' dir. Nörofibromatozlarda tümör gelişme riski normal topluma göre yüksektir. Beyin ve spinal kanalda tümör gelişme riski 40 kat, optik gliom gelişme riski 1000 kat fazladır. Pediatrik yaş gurubundaki tüm kanserlerin %0,6'sı Nörofibromatozis Tip 1 ile ilişkilidir. Tablo l'de nörokütanöz sendromlarda görülen intrakraniyal tümörleri özetlenmiştir. Nörofibromatozis tedavisinde kür yoktur. Tedavi, semptomların düzeltilmesine yöneliktir (10,14).

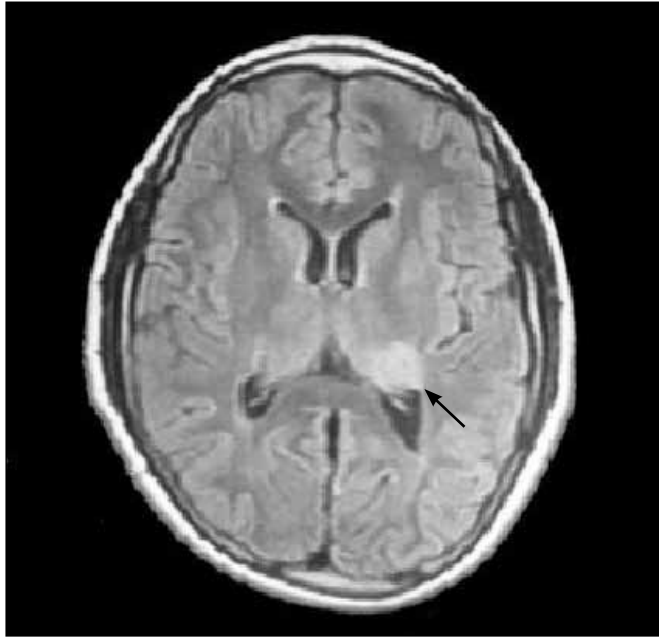
Nörofibromatozis Tip 1 (NF1)

1882'de Friedrich Von Recklinghausen tarafından ilk kez bildirilen NF1, 'Von Recklinghausen Hastalığı' ve 'periferik nörofibromatozis' olarak da bilinir. 3000 doğumda 1 görülen bu hastalığın toplumdaki prevalansı 1/5000'dir. Nörofibromatozların %90'ını oluşturur ve en sık görülen nörokütanöz sendromdur. Otozomal dominant kalıtımla iletilir. Hastaların yarısı ailesel, diğer yarısı da sporadik gen mutasyonları sonucu

görülür (27). 17.kromozomun uzun kolunda q11.2 bandında (17q11,2) bulunan NF1 geninin penetransı %100 dür. Yani bu geni taşıyanlarda klinik bulguların görülmesi kaçınılmazdır (1,16). NF1 geni, kodladığı nörofibromin proteini ile tümör baskılayıcı gen olarak faaliyet gösterir (14,17,19). Klinik olarak sütlü kahverengi doğum lekeleri (cafe-au-lait spots), koltuk altı çillenme, optik yol gliomu, nörofibromlar, kemik lezyonları ve iris hamartomları (Lisch nodülü) ile kendini gösterir. Tanı kriterleri Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health) tarafından 1997'de yeniden düzenlenmiştir (Tablo II). Yedi kriterden 2 ve daha fazlasının olması tanı koymak için yeterlidir (27). T2 ağırlıklı beyin manyetik rezonans (MR) görüntüleme; beyin sapı, serebellum, bazal ganglionlar, talamus ve internal kapsül yerleşimli, hiperintens lezyonlar (Nörofibromatozisin parlak objeleri/UBO) görülür. Daha çok geç çocukluk-ergenlik döneminde rastlanan bu lezyonlar, ileri yaşlarda gerileme eğilimindedir. Aşırı myelinizasyon ve gliozisle ilişkili olduğu düşünülen bu lezyonların tanı koydurucu olduğu düşünülmüştür (Şekil 1). Tanıda zorlanılan olgularda ve NF Tip 1 benzeri sendromları (örn. Legius sendromu) ayırt etmek için genetik çalışma yapılabilir (22).

Tedavide en önemli basamak genetik danışmadır. Erken tanı çok önemlidir. Ailede ilk kez konulan NF1 tanılı bir hasta varlığında, ebeveynler mozaik NF1 yönünden araştırılmalıdır (14).

Optik yol gliomları hastalığın en önemli bileşenlerindedir. Bu tümörler yavaş büyürler ve çevre dokulara yapışkındır. Bu yüzden cerrahi eksizyonu zordur. Semptomatik olmadığı sürece tedavi (cerrahi/kemoterapi/radyoterapi) önerilmez. Bazı yazarlar seri radyolojik takibin gereksiz olduğunu ancak semptom ve nörolojik muayene takibinin çok önemli olduğunu vurgulamaktadır (4,14,27). Optik yol gliomları genellikle 2-6 yaş arasında görme keskinliğinde azalma, proptozis ve/veya endokrinolojik anormallikler (puberte prekoks) ile semptom verir (Şekil 2). Tedavinin amacı görmeyi korumaktır. Cerrahi veya cerrahi ile kemoterapi/radyoterapi ile bu sağlanmaya çalışılır (14). Radyoterapi denenebilir, ancak optik sinirlere zarar verme riski ve radyoterapi sonrası Moyamoya hastalığı gibi vasküler patolojilere yol açma riski nedeniyle kaçınılmalıdır. Son yıllarda optik yol gliomlarındaki kemoterapi (vinkristin



Şekil 1: NF 1'li bir olguda sol talamusta görülen UBO.



Şekil 2: Kiazmatik yerleşimli bir optik gliom olgusu.

ve carboplatin) etkinliği giderek artmaktadır (14,27). Kiazma yerleşimli tümörlerde ancak kistik komponent varsa kist içeriğinin boşaltılması için cerrahi uygulanır. Hipotalamik veya hipofizer tutulumlarda da tedavi gerekir (14).

Pleksiform nörofibrom (PNF) ve malign periferik sinir kılıfı tümörlerinde (MPSKT) tanı için biyopsiye ihtiyaç duyulmaktadır. Biyopsi sonucuna göre takip, subtotal rezeksiyon ve gross total rezeksiyon seçeneklerinden biri seçilebilir. Her ikisi için de sinirlere invazyonun çok olması fonksiyon korucu debulking cerrahisini akla getirebilir. Bu tür hastalarda kemoterapi denebilir, ancak yanıt çok iyi değildir (11). Son çalışmalarda pleksiform nörofibromların tedavisinde anti-angiogenik ajanlar test edilmektedir. İmatinib mesylate (glivec®)'in *in vitro* deneylerde MPSKT ve PNF tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (5,26).

NF1'in nadir görülen, ama beyin cerrahisini ilgilendiren bir diğer önemli özelliği de bu hastalarda görülebilen kemik anomalileridir. Uzun kemiklerde görülebilen anomalilerin yanı sıra branşımızı ilgilendiren bir patoloji de sfenoid kemikte görülebilir. Sfenoid kemiğin displazisi ya da aplazisi bu hastalarda izlenebilir. Kemik defekte bağlı olarak temporal

lob orbita içine protrüde olabilir ve ciddi egzoftalmus ile bu hastalar başvurabilir. Ayırıcı tanıda NF akla gelmediği hallerde bu hastalar öncesinde birçok göz girişimine maruz kalabilirler. Bir ameliyatla sfenoid kemikteki defekt kapatılıp temporal lob geriye çekilebilir, ancak beraberinde görülen orbital duvar anomalileri nedeni ile kozmetik sonuçlar istenildiği gibi olmayabilir ve bu hastalara ek rekonstrüktif girişimler yapmak gerekebilir (Şekil 3).

Nörofibromatozis Tip II (NF2)

Bilateral akustik nörofibromatozis ve santral nörofibromatozis isimleri ile de anılır. NF2, NF1'e göre daha nadirdir. 25.000 - 40.000 canlı doğumda bir görülür ve prevalansı 1/200.000'dir (4,13). Otozomal dominant geçiş gösterir. NF2 geni kromozom 22q12.2'de lokalizedir ve merlin (moesin-ezrin-radixin-like protein) proteinini üretir. Nörofibromin 2 ve schwannomin proteini olarak da adlandırılan bu protein, hücre membranına etki ederek tümör baskılayıcı görev üstlenmektedir. Özellikle memeli hücrelerinde menenjiom ve schwannomların oluşmasında rol oynayan rapamycin kompleksi'ne inhibitör etkisi bulunmaktadır (27). Genellikle 20'li yaşlarda kulak çınlaması

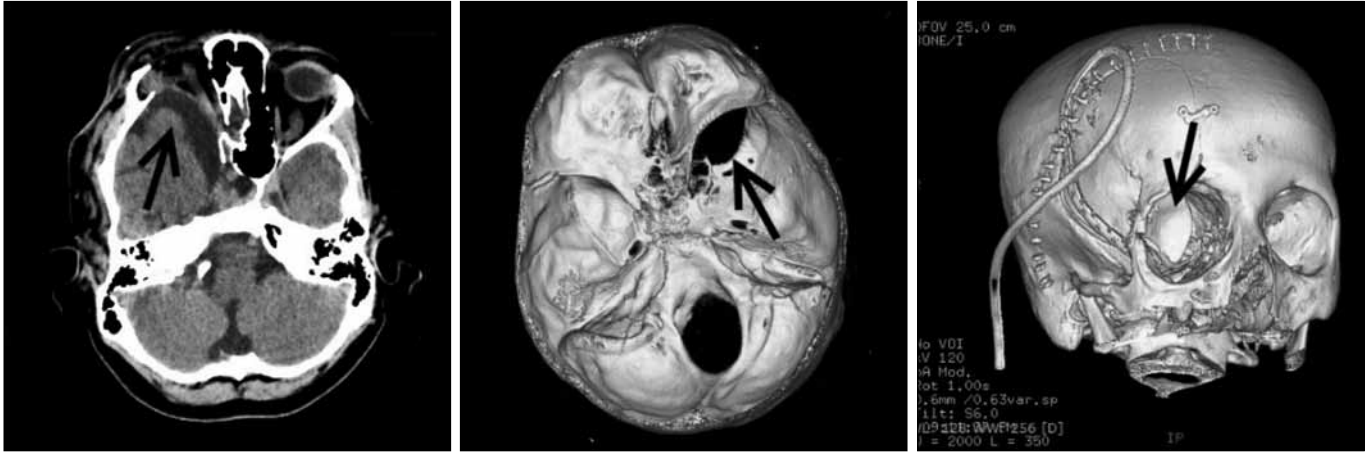
Tablo I: Nörokütanöz Sendromlar ve İlişkili Beyin Tümörleri

Sendrom	Kromozom	Gen	Protein	Kalıtım	Tümörler
NF 1	17q1	NF1	Nörofibromin	OD	Optik yol gliomu, diğer intrakraniyal tümörler
NF 2	22q	NF2	Merlin/schwannomin	OD	Vestibular schwannom, menenjiom, ependimom
Schwannomatozis	22q	SMARCB1	SWI/SNF protein kompleksi	OD	Non vestibular schwannomlar, menenjiom, ATRT
Tüberoskleroz	9q34,16p13.3	TSC1,TSC2	Hamartin, tuberin	OD	Astrositom, kortikal tuberler, ependimom, ganglionöroma
Von Hippel-Lindau	3p25	VHL	pVHL	OD	Hemangioblastom

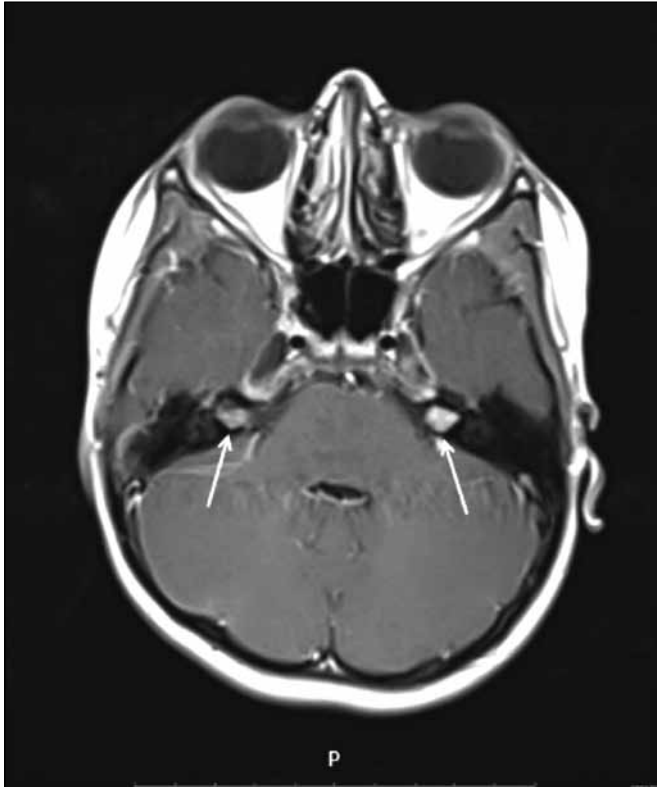
OD: otozomal dominant, **ATRT:** atipik teratoid rabdoid tümör, **NF1:** nörofibromatozis tip 1, **NF2:** nörofibromatozis tip 2, **VHL:** Von Hippel-Lindau.

Tablo II: Nörofibromatozis Tanı Kriterleri (27)

NF1	6 ya da daha fazla sayıda 'cafe-au-lait maculs' (>5 mm prepubertal veya >15 mm postpubertal) 2 ya da daha fazla sayıda nörofibrom veya 1 ya da daha fazla sayıda pleksiform nörofibrom Optik gliom 2 ya da daha fazla iris hamartomu (Lisch nodülleri) Aşık kemik lezyonları (sfenoid kanat displazisi ya da uzun kemiklerde incelmeye) NF1' li 1. derece akraba varlığı
NF2	Bilateral vestibüler schwannom veya NF2' li 1. derece akraba varlığı ve: 1. Unilateral vestibüler schwannom veya 2. Aşağıdakilerden 2 tanesi: menenjiom, schwannom, gliom, nörofibrom, posterior subkapsular lens opasitesi Unilateral vestibüler schwannom VE aşağıdakilerden 2 tanesi: menenjiom, schwannom, gliom, nörofibrom, posterior subkapsular lentikular opasiteler Multipl menenjiomlar VE 1. Unilateral vestibüler schwannom VEYA 2. Herhangi 2 schwannom, gliom, nörofibrom, katarakt



Şekil 3: Kliniğimizde cerrahi olarak tedavi edilmiş bir sfenoid kanat aplazili olgunun preoperatif ve postoperatif görüntüleri.



Şekil 4: Kliniğimizde takip edilen bir bilateral 8.sinir schwannomu olan hastanın MR görüntüleri.

ve işitme kaybı ile kendini gösterir. Erken çocukluk döneminde ise 'juvenil posterior sublentiküler opasite' olarak adlandırılan özel bir katarakt tipi ve deri tümörleri ile kendini gösterir. Tanısı kanda veya dokuda NF2 gen mutasyonunun gösterilmesi ile konulur (11,27). Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından belirlenen tanı kriterleri Tablo II'de gösterilmiştir.

NF2'nin belirleyici özelliği bilateral vestibüler schwannomların olması ve Lisch nodülünün (NF1 için karakteristik) yokluğudur. Ek olarak santral nörofibrom ve menengiömler, spinal

schwannom ependimom ve astrositomlar, %60 olguda sütlü kahverengi lekeler ve %30 olguda kütanöz nörofibromlar görülür (1,14). Vestibüler schwannomların yavaş büyüme özelliği nedeni ile NF2'li hastalarda genellikle ilk başta MR ile takip yapılır. Takiplerde tümörde büyüme ya da klinik bulgu vermesi gerçekleşirse cerrahi düşünülmelidir. Günümüzde cerrahi ve radyocerrahi kombinasyonunun kullanımı giderek artmaktadır. Kulağın işitme derecesi, çocuğun o döneme kadar konuşmayı öğrenip öğrenmemiş olması tedavi planında önemli yer tutar.

Cerrahiye sekonder ciddi morbiditeler görülmesi nedeniyle araştırmalar medikal tedavilere yönelmiştir. 2008 yılında Ernotinibile, 2009 ve 2010 yıllarında da Bevacizumab ile schwannomlarda tümör çapında küçülme ve işitme kaybında düzelleme bildirilmiştir (21,25).

■ VON-HİPPEL-LİNDAU (VHL) SENDROMU

VHL sendromu; serebellar (santral sinir sistemi diye de genelleyebiliriz) hemanjiyoblastom, retinal hemanjiyoblastom, renal hücreli karsinom, pankreas kist ve tümörleri ve feokromasitoma gibi çeşitli tümörlerin görülebildiği bir hastalıktır (12). Otozomal dominant geçiş gösterir ve hastalığın oluşmasında, bir tümör süpresör gen olan VHL geni (PMCA-2) sorumlu tutulur. VHL geni 3.kromozomun kısa kolunda (3p25-26) lokalizedir. 1/30.000 ile 1/50.000 sıklığında görülen nadir bir fakomatozudur ve her iki cins aynı oranda etkilenir (2,28-30).

Semptomlar genellikle 20'li yaşlarda ortaya çıkar. VHL sendromlu hastaların %40'ında renal hücreli karsinom, %60'ında ise serebellar hemanjiyoblastom görülür. Mortalite ve morbiditeden en çok bunlar sorumludur. Kistik lezyon ve mural nodül ile MR'da tanınan serebellar hemanjiyoblastom VHL sendromuna eşlik edebildiği gibi sporadik de olabilir. Bu yüzden serebellar hemanjiyoblastom tanısı konan hastalarda diğer sistemlerin de taranması gerekir. Olguların tamamına yakınında 65 yaşına kadar mutlaka en az bir tümöral lezyon gelişir, penetransı 65 yaşında % 100 dür (7,14,27). VHL sendromunun tanı kriterleri 1964'de Melmon ve Rosen tarafından tanımlanmıştır. Buna göre aile hikayesi olanlarda sadece 1 hemanjiyoblastom (retinal dahil) veya viseral tümörün varlığı tanı koymak

için yeterlidir. Aile hikayesi olmayanlarda ise tanı koymak için en az iki hemanjiyoblastomun veya bir hemanjiyoblastom ile bir viseral tümörün gösterilmesi gerekmektedir (20). Posterior fossada yerleşmiş kistik, yoğun kontrastlanan lezyonların ayırıcı tanısında mutlaka akılda tutulmalıdır. Tedavide, yerleşim yeri dolayısıyla serebellar hemanjiyoblastomların cerrahi olarak çıkarılması gerekir. Hemanjiyoblastomların ciddi vasküler yapıda olma ihtimali nedeni ile gerekirse ameliyat öncesinde embolizasyon işlemi yapılmalı ve komplikasyon ihtimalleri azaltılmalıdır. Postoperatif dönemde santral sinir sistemi MR ile yakın takip edilmeli ve diğer sistemler de tutulum açısından araştırılmalıdır. Son dönemlerde VHL tümörlerinin bevacizumab ile başarılı tedavi sonuçları yayınlanmıştır (15,24).

■ TÜBEROSKLEROZ

Tüberoskleroz kompleksi birçok organın hamartomuyla karakterize nörokütanöz bir bozukluktur. En sık beyin, cilt, göz ve böbrekler etkilenir. Klasik klinik triadı nöbet (%80), mental retardasyon (%56-82) ve sebace adenomlardır (%53-90). İlk kez 1880'de Desire-Magloire Bourneville tarafından tarif edilmiştir. Bu yüzden 'Bourneville hastalığı' olarak da bilinir (3,10). Tüberoskleroz kompleksi otozomal dominant geçiş gösterir. Üçte ikisi spontan mutasyon ile oluşmaktadır. Sırasıyla TSC1 (9q34) ve TSC2 (16p13.3) genlerindeki mutasyonlar sonucu hamartin ve tüberin kompleksinin fonksiyon bozukluğu sonucu klinik bulgular ortaya çıkmaktadır (9). 1/6000-1/10.000 canlı doğumda bir görülür ve prevalansı 3-10/100.000'dir (3,6). Tüberosklerozda görülen santral sinir sistemi lezyonları arasında ventriküllere protrüde olan kalsifiye subependimal hamartomlar, kortikal hamartomlar (tüberler), intraparakimal tüberler ve subependimal dev hücreli astrositomlar sayılabilir. Özellikle foramen Monro civarında görülen kalsifiye subependimal nodüller tüberoskleroz için tipiktir (18). Tanı kriterleri güncel bilgiler ışığında 2012 yılında Uluslararası Tüberoskleroz Kompleksi Konsensus Grubu tarafından yeniden belirlenmiştir (23). Gestasyonun 20-26. haftalarındaki fetusun MR'ında tüberlerin görüntülenmesi ile antenatal tanı mümkündür. İnfantlarda en erken bulgu 'dişbudak ağacı yaprağı' şeklindeki hipomelanotik maküllerdir (ashleaf macules). Hastaların %90'ında görülür ve bu maküllerden 1 cm'in üzerinde üç tane olması ve infantil myoklonusun eşlik etmesi tanı koydurucudur. Genellikle bulgular 5 yaşın altında ortaya çıkar, ancak adolesan yaşlara kadar sessiz kalan olgular da mevcuttur. Nöbet en sık (%75-90) başvuru nedeni ve en sık izlenen medikal sorundur. Bilgisayarlı tomografide intraserebral kalsifikasyonların %97'sinde görülür ve karakteristik bulgusudur (10,22). Paraventriküler tümörler takip edilmeli ve semptomatik olursa çıkarılmalıdır. Nöbetler antiepileptik ilaçlarla kontrol edilmeye çalışılır. Ancak medikal tedaviye dirençli olgularda, nöbet odağı olarak bir lezyon belirlenirse cerrahi düşünülebilir. Cerrahi sadece nöbet kontrolü değil, aynı zamanda entellektüel seviyenin artmasına da yardımcı olur. Son yıllarda mTOR inhibitörü olan rapamisin'in hamartomlar ve nöbetlere olumlu etkisinin olduğu bildirilmektedir (9). Özellikle rezidü sonrası progresyon izlenen hastalarda sonuçlar yüz güldürücüdür (8,10,14).

■ STURGE-WEBER SENDROMU

Diğer adıyla ensefalo-trigeminal-anjiyomatosis nadir görülen bir fakomatozdur. Diğer fakomatozlardan farkı, intrakraniyal kitleler ile birliktelik göstermemesi ve genellikle sporadik görülmesidir. Otozomal dominant geçiş çok nadir raporlanmıştır. İpsilateral trigeminal sinir trasesine (genellikle V1 trasesi) uyan bölgede porto şarabı lekesi olarak tariflenen 'nevus flammeus' klasik cilt bulgusudur. Santral sinir sistemi bulguları ise lokalize serebral kortikal atrofi ve kalsifikasyondur (özellikle oksipital lobda). Direkt kafa grafisinde bu kalsifikasyonlar 'tramvay izi' belirtisi verir. Klinik olarak nöbet (%80-90), mental retardasyon ve hemipleji birlikteliği (%60) ve mental retardasyon veya hemiplejiden biri (%30) görülür. Tedavi semptomatiktir. Nöbet kontrolü için antiepileptik ilaçlar kullanılır. Dirençli epilepsilerde nöbet kontrolü için lobektomi gerekebilir (1,4,10,14).

■ ATAKSİ-TELENJEKTAZİ

Louis-Bar sendromu olarak da bilinir. Tek otozomal resesif geçiş gösteren nörokütanöz sendromdur. Adından da anlaşılacağı üzere serebellar ataksi, okülokütanöz telenjektazi ve immün yetmezlikle karakterize bir hastalıktır. AT geni 11.kromozomun uzun kolunda lokalizedir (11q22-23). Hastalığın ilk bulgusu serebellar ataksiye bağlı yürümede gecikmedir. 4-5 yaşlarında konjonktivada telenjektaziler de görülebilir. Göz hareketlerinde komplet supranükleer paralişi görülebilir. Tekrarlayan enfeksiyonlar ve malign tümörler gelişimi nedeniyle sıklıkla 3. veya 4.dekadda ölümle sonuçlanır (1,10).

■ KAYNAKLAR

1. Arslan U, Dürük K: Fakomatozlar. T Klin Oft 12(3):170-180, 2003
2. Bayraklı F, Çankaya T, Bayrı Y, Güney İ: Von Hippel-Lindau hastalığının moleküler genetiği. Türk Nöroşir Derg 19(1):36-40, 2009
3. Çalışkaneller T, Özdemir Ö, Caner H, Altınörs N: Bir tüberoskleroz hastasında serebellar kalsifikasyon: Olgu sunumu. Türk Nöroşir Derg 18(2):134-137, 2008
4. Daras M, Kaley TJ: Benign brain tumors and tumors associated with phakomatoses. Continuum (Minneapolis) 21(2 Neuro-oncology): 397-414, 2015
5. Demestre M, Herzberg J, Holtkamp N, Hagel C, Reuss D, Friedrich RE, Kurtz A: Imatinibmesylate (Glivec) inhibits Schwann cell viability and reduces the size of human plexiform neurofibroma in a xenograft model. J Neurooncol 98(1):11-19, 2010
6. Erol İ, Savaş T, Şekerci S, Yazıcı N, Erbay A, Demir Ş, Alkan Ö: Tüberoskleroz kompleksi; tek merkez deneyimi. Türk Ped Arş 50:51-60, 2015
7. Feletti A, Anglani M, Scarpa B, Schiavi F, Boaretto F, Zovato S, Taschin E, Gardi M, Zanoletti E, Piermarocchi S, Murgia A, Pavesi G, Opocher G: Von Hippel-Lindau disease: An evaluation of natural history and functional disability. Neuro Oncol 18(7):1011-1020, 2016
8. Franz DN, Leonard J, Tudor C, Chuck G, Care M, Sethuraman G, Crone KR: Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. Ann Neurol 59(3):490-498, 2006

9. Gao X, Zhang Y, Arrazola P, Hino O, Kobayashi T, Yeung RS, Pan D: Tsc tumour suppressor proteins antagonize amino-acid-TOR signalling. *Nat Cell Biol* 4(9):699-704, 2002
10. Greenberg MS: Neurocutaneous disorders. Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery*. 7th ed. New York: Thieme Medical Publishers, 2010:722-724
11. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, Viskochil D: The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 278(1):51-57, 1997
12. Halefoğlu AM, Arık ZB, Özel A, Yıldız E, Çalışkan CK: Komplike bir von Hippel-Lindau olgusu. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 25(5):753-757, 2005
13. Haslam R: Neurocutaneous syndromes. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996:1707-1709
14. Işık N: Fakomatozlar, Nörofibromatozis, Tuberosklerosis, VonHippel Lindau. Baykaner K, Erşahin Y, Mutluer S, Özek M (eds). *Pediyatrik Nöroşirürji*. Ankara: Buluş Tasarım, 2014:529-549
15. Kaelin WG: The Von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer. *Clin Cancer Res* 10(18):6290S-6295S, 2004
16. Kerrison JB: Neuro-ophthalmology of the phacomatoses. *Curr Opin Ophthalmol* 11(6):413-420, 2000
17. Kızılcıca Ö, Nurettin Ü: Nörokütanöz hastalıklar. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 11(2):105-111, 2015
18. Legge M, Sauerbrei E, Macdonald A: Intracranial tuberous sclerosis in infancy. *Radiology* 153:667-668, 1984
19. Legius E, Marchuk DA, Collins FS, Glover TW: Somatic deletion of the neurofibromatosis type 1 gene in a neurofibrosarcoma supports a tumour suppressor gene hypothesis. *Nat Genet* 3(2):122-126, 1993
20. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH: von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 361(9374):2059-2067, 2003
21. Mautner VF, Nguyen R, Kutta H, Fuensterer C, Bokemeyer C, Hagel C, Panse J: Bevacizumab induces regression of vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis type 2. *Neuro Oncol* 12(1):14-18, 2010
22. Neyal M, Elçi MA: Nörokütanöz sendromlar ve epilepsi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 5(1 Özel sayı: Epilepsi): 45-51, 2012
23. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group: Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: Recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol* 49:243-254, 2013
24. Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RSK, Motzer RJ: Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 12(24):7215-7220, 2006
25. Plotkin SR, Singh MA, O'Donnell CC, Harris GJ, McClatchey AI, Halpin C: Audiologic and radiographic response of NF2-related vestibular schwannoma to erlotinib therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 5(8):487-491, 2008
26. Robertson KA, Nalepa G, Yang FC, Bowers DC, Ho CY, Hutchins GD, Croop JM, Vik TA, Denne SC, Parada LF, Hingtgen CM, Walsh LE, Yu M, Pradhan KR, Edwards-Brown MK, Cohen MD, Fletcher JW, Travers JB, Staser KW, Lee MW, Sherman MR, Davis CJ, Miller LC, Ingram DA, Clapp DW: Imatinib mesylate for plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1: A phase 2 trial. *Lancet Oncol* 13(12): 1218-1224, 2012
27. Ullrich NJ: Neurocutaneous syndromes and brain tumors. *J Child Neurol* 31(12):1399-1411, 2016
28. Uzun H, Kalkan M, Demirkesen O, Kural A, Yalçın V: Von Hippel-Lindau hastalığı. *Türk Üroloji Dergisi* 29(1):35-38, 2003
29. Ya OM, Latif F, Orcutt ML: Von Hippel-Lindau disease: Identification of deletion mutations by pulsed-field gel electrophoresis. *Hum Genet* 92:605-614, 1993
30. Yang H, Kaelin WG: Molecular pathogenesis of the von Hippel-Lindau hereditary cancer syndrome: Implications for oxygen sensing. *Cell Growth Differ* 12(9):447-455, 2001