

Farklı Fenomenik Özellikli Ailesel İki Nörofibromatozis Olgusu / Two Familial Neurofibromatosis Cases With Different Phenomenic Characteristics

Fazilet Hız, Ülgen Kökeş, Suna Özlem Mutlu, Deniz Yücel, Meral Çınar

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İSTANBUL

ABSTRACT

Two Familial Neurofibromatosis Cases With Different Phenomenic Characteristics

Scientific background: Neurofibromatosis is an autosomal dominant genetic disease which affects skin, nervous system and eyes. Neurofibromatosis has two frequently seen subtypes which are called Type 1 (Von Recklinghausen disease: periferal neurofibromatosis) and Type 2. Type 1 is characterized with cafe au lait spots, periferal neurofibroms, Lisch nodules and axillar freckles. Type 2 is central neurofibromatosis which appears with bilateral acoustic neurinoms with slightly cutaneous changes around twenty years old. Convulsive disorders are seen in about 5% of patients.

Objective: We emphasized the importance of early diagnosis and genetic counselling on epilepsy.

Case: We examined two cases that belong to the same family with definitively clinical diagnosis on neurofibromatosis type 1. The mother had amnesia, dermal invasion, forgetfulness, Lisch nodules and no family history. Her daughter had learning disability, dermal invasion, and refractory epilepsy.

Conclusion: We considered genetic transmission which was possible mutational transmission for mother and autosomal dominant transmission for daughter. We emphasized that there may be different clinical features in the same family.

Keywords: epilepsy, Lisch sign, neurofibromatosis

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Uz. Dr. Ülgen Kökeş
Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği
Sıraselviler cad. Beyoğlu/İSTANBUL
Tel: 0533 569 02 97
kokestr@gmail.com

Dergiyeye Ulaşma Tarihi/Received: 31.05.2008

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 01.06.2008

ÖZET

Bilimsel zemin: Nörofibromatozis, deri, sinir sistemi ve gözde belirtiler oluşturan; otozomal dominant kalıtsal bir hastalıktır. Nörofibromatozisin Tip 1 (Von Recklinghausen hastalığı: periferal nörofibromatozis) ve Tip 2 olmak üzere sık görülen iki alt tipi vardır. Tip 1, cafe au lait lekeleri, periferal nörofibromlar, Lisch nodülleri ve aksiler çillenme ile karakterizedir. Tip 2 ise santral nörofibromatozis olup 20 yaş civarında bilateral akustik nörinomlar, hafif kutanöz değişiklikler ile kendini gösterir. Konvülsif bozukluklar, nörofibromatoziste yaklaşık %5 sıklıkta görülür.

Amaç: Epileptik olgularda erken tanı ve genetik danışmanlığın önemini vurgulamak istedik.

Olgu: Tip 1 nörofibromatozis kesin klinik tanısı ile aynı aileden iki olgu incelendi. Aile öyküsü olmayan annede cilt tutulumu, Lisch nodülü ve unutkanlık; kızında öğrenme güçlüğü, cilt tutulumu ve dirençli epilepsi vardı.

Yorum: Annedeki kalıtsal geçişin olası mutasyonel; kızındakinin ise otozomal dominant olduğu düşünüldü. Nörofibromatoziste aynı aile içinde farklı klinik tabloların olabileceğini vurgulamak istedik.

Anahtar kelimeler: epilepsi, Lisch belirtisi, nörofibromatozis

Not: 6. Ulusal Epilepsi Kongresi'nde poster bildirisi olarak kabul edilmiştir.

GİRİŞ

Her iki cinsi eşit olarak etkileyen nörofibromatozis (NF), deri ve sinir sistemini tutan hastalıklar arasında en yaygın görülenidir. NF1 ve NF2, otozomal dominant geçişli olup mutasyonlar yeni vakaların %50'sini oluşturmaktadır. NF1, 17. kromozomdaki, NF2 ise, 22. kromozomdaki gen defekti ile oluşur. NF1'in görülme sıklığı 1/3000, NF2'nin ise 1/50000'dir.¹

OLGU 1

30 yaşında kadın hasta, dirençli epilepsi ve mental gerilikle değerlendirildi. Altı aylıkken ayda 1-2 kez olan, saniyeler süren, irkilme, göz kırpmaya hareketlerinin eşlik ettiği nöbetlerinin başladığı öğrenildi. 1 yaşında başın sola zorlu deviasyonu, bilinç kaybı ile giden jeneralize tonik, atonik nöbetlerin eklendiği; 20 yaşına geldiğinde sağ el ile burun silme, bağırmayla başlayan, bilinç kaybının, tonik kasılmaların, idrar-gaita inkontinansı ve saldırgan davranış stereotipisi bulunan nöbetlerinin giderek arttığı (haftada 3-4 gün, günde 10-15 kez kadar), postiktal konfüzyon süresinin değişkenlik gösterdiği bildirildi.

Bu nöbetler günün her saatinde olup, düzenli kullandığı karbamazepin (CBZ), sodyum valproat (VPA), lamotrijinden (LTG) oluşan antiepileptik ilaç kombinasyonuna yanıt vermiyordu. Özgeçmişinde; postpartum hipoksi, pürülan menenjit, menstrüasyon düzensizliği öyküsü vardı. Motor gelişimi normal olup; mental retardasyonu nedeniyle öğrenim göremediği öğrenildi. Hiperaktivite, febril

konvulsiyon tanımlamayan olguda, sayıları yaşla artış gösteren cafe au lait lekeleri doğumdan itibaren vardı. Soygeçmişinde; akraba olmayan ebeveynlerinden annesinde NF1 mevcuttu. Kardeşinin de dahil olduğu diğer aile bireyleri sağlamdı.

Kullandığı ilaçlar, CBZ (1200mg/g,) VPA (1000mg/g), LTG (200 mg/g) olup; alışkanlıklarında özellik yoktu.

Fizik muayenesinde, bilateral aksiller çillenme, her iki bacakta, sırt ve sol scapulada çapları 5 mm-4 cm arasında değişen, toplam 9 adet cafe au lait lekesi (sütlü kahve renkli), boyun, sırt, lomber bölge, sağ meme üzerinde toplam 12 adet molluscum fibrosum mevcuttu (Şekil 1, 2, 3).

Nörolojik muayenesinde şuur açık, kooperasyon mental retardasyon nedeniyle yetersizdi. Konuşma primitifti. Soyut düşünce yetersizdi. Kranial sistem muayenesi, sol gözde konjenital hirschberg alternan ekstropia dışında normaldi. Lisch nodülü yoktu. Motor, duyu ve serebellar sistem muayenesi normal olup; derin tendon refleksi bilateral hipoaktif, taban cildi refleksi fleksördü. İnkontinansı yoktu.

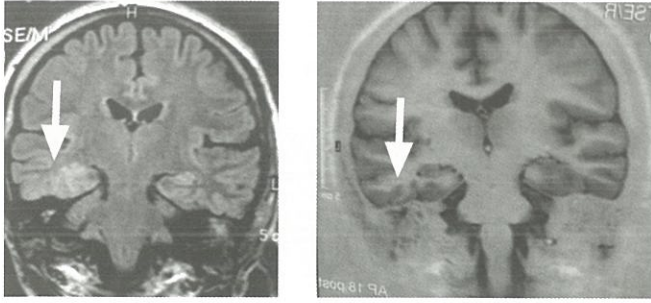
Rutin laboratuvar tetkiklerinde anemi vardı. Yatışından sonra nöbetlerinin devamı üzerine incelenen serum VPA değeri düşük bulunarak 2000 mg/g olarak artırıldı. Nöbetlerin sayısında kısa süreli bir azalma gözlemlendi.

İnteriktal EEG incelemesinde sol hemisferde frontalde daha belirgin olmak üzere yavaşlama ve 1 sn. süreli deşarjlar vardı.



Şekil 1, 2, 3. Aksiller çillenme, molluscum fibrosum, cafe au lait lekeleri

Kontrastlı kranial MRG'sinde, sağ temporal bölgede T1 ve T1 inversion recovery sekanslarında hipointensite; T2 ve FLAIR sekanslarında ise hiperintensite mevcuttu (Şekil 4, 5).

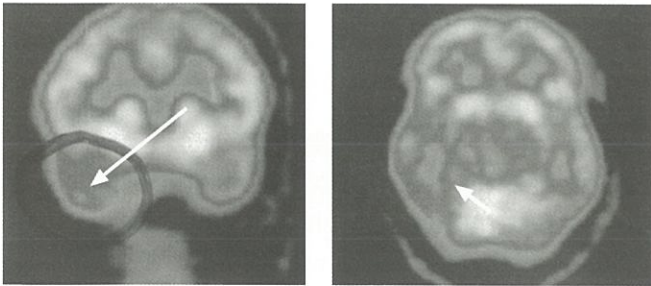


Şekil 4, 5. Kranial MRG

Kafa ve vertebral direkt grafileri ve tüm batın USG normaldi.

Psikometrik incelemede olgunun koopere olmaması ve test yönergelerini anlamaması nedeniyle sadece IQ testi uygulanmış olup IQ 35-49 aralığında, orta derecede zeka geriliği ile uyumluydu.

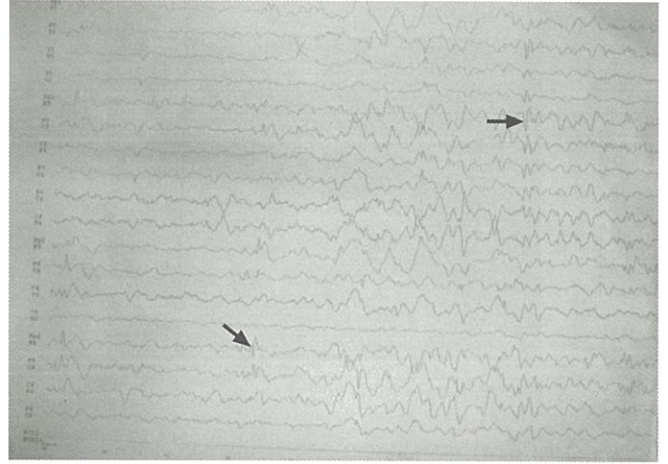
Kontrastlı kranial MRG'de sağ temporal bölgede lezyonun görülmesi, EEG'de ise patolojinin sol hemisferde baskın olması sonucu 18 fluorodeoksiglukoz (FDG) enjeksiyonu ile yapılan serebral PET incelemesi yapıldı. Sağ temporal lobda normalden ve karşı temporal lobdan belirgin derecede az FDG dağılımı bulundu (Şekil 6, 7). Bu bulgular epileptik odağın sağ temporalde olduğunu düşündürdü.



Şekil 6, 7. Kranial PET

Nöbet çeşitliliği ve postiktal konfüzyon süresinin değişkenliği nedeniyle, nöbetin başlangıcını, seyrini, yayılımını, tipini tanımlamak için video-EEG monitörizasyonu uygulandı. Bu incelemede, yaygın

multifokal düzensiz diken aktiviteleri, sağ frontal bölgede faz karşılaşması, karşı hemisfere yansıyan düzensiz keskin dalga aktivitesi, sağda belirgin her iki frontal bölgede keskin ve 1-2 Hz. delta aktivitesi ve sonrasında tüm hemisferde yaygın bir supresyon izlendi (Şekil 8).



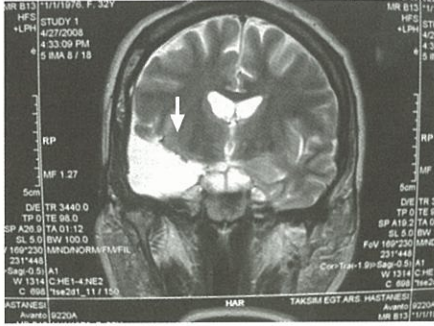
Şekil 8. Video EEG monitörizasyonu

PET, Kranial MRG, Video EEG incelemeleri sonucu; sağ temporaldeki kortikal disgenezinin nöbetlerden sorumlu olduğu kabul edildi. Annede NF1 varlığı, bilateral aksiller çillenme, cafe au lait lekeleri, molluscum fibrosumların varlığı, dirençli epileptik nöbetlerin varlığı klinik kesin NF1 olarak değerlendirildi.

Tedavi sırasında ataksi, konfüzyon, bulantı ve kusmaları gelişen ve nöbetleri kontrol edilemeyen olguda VPA kan düzeyinin normal gelmesi üzerine VPA dozu değiştirilmedi. LTG ve CBZ dozu azaltıldı. Levatirasetam (LEV) eklendi (2000 mg). Tedavi sonucu ataksi, konfüzyon ve kusma yakınması düzeldi. Demir eksikliği anemisi düzeltildi. LEV (2000 mg), LTG (100 mg), VPA (2000 mg), CBZ (600 mg) ile takibe alındı. Nöbet sayısının tekrar artması üzerine; kortikal displazi ve mezial temporal skleroz (MTS) tanısıyla, sağ temporal lobektomi ve amigdalohipokampektomi uygulandı. Biyopsi materyalinin patolojisi glionöronal hamartom ile uyumluydu.

Post op. kranial MRG'de sağ temporal lob alanında porensifali ve sağ parafalksian kortikosubkortikal

ensefalomalazik gliosis alanları gözlemlendi. Mezial temporal lob anteriorunda, korpus amiglada düzeyinde, T1 sekanslarda izointensite, T2 ve FLAIR sekanslarda hiperintensite postiktal sinyal artışını düşündürdü. Post op. nöbet sıklığı azalan olgunun LTG tedavisi kesildi. Diğer ilaçlarına aynı dozda devam edildi (Şekil 9).



Şekil 9. Kranial MRG Post op

İki ay sonra nöbet sayısının artması ve nöbet tipinin değişmesi (otomatizmalar, stereotipik nöbetler) üzerine uygulanan kontrol nörolojik muayenesinde değişiklik saptanmadı. Interiktal EEG’inde tüm derivasyonlarda teta ve yer yer delta aktivitelerinin eşlik ettiği yaygın yavaşlama izlendi. Beyin temel biyoelektrik aktivitesi yetersizdi. Kontrol kranial MRG’de daha önceki post op. kranial MRG’den farklı olarak, sol aurikula çevresinde, parotis bezini kısmen oblitere eden, kontrast tutan pleksiform nörofibromla uyumlu lezyon gözlemlendi. Tedavi olarak LEV (2500 mg), VPA (3000 mg), CBZ (1200 mg) uygulanmasına rağmen nöbetlerinin kontrol altına alınamaması sebebiyle; nöbet kontrolü amaçlı vagal sinir uyarımı düşünüldü.

OLGU 2

59 yaşında kadın hasta, kızında epilepsi ve nörofibromatozis saptanması, cildinde yaygın kahverengi lekeler ve şişlikler olması, unutkanlık yakınmalarıyla değerlendirildi.

Özgeçmişinde, bilateral mastektomi (meme ca) vardı. Soygeçmişinde, ailesinde aynı lezyonlara sahip akrabası yoktu. Sigara kullanımı dışında alışkanlık ve ilaç kullanımı yoktu.

Fizik muayenesinde; sağ elli, TA 110/70 mmHg, nabız 82/dk./R idi. Tüm vücudunda doğuştan bulunan, yaşla artan, yaygın (6’dan fazla), çapları 0,2-2 cm arasında değişen molluscum fibrosum, çapları 0,5-4 cm arasında değişen cafe au lait lekeleri, aksiller çillenmeler ile değerlendirildi (Şekil 10). Diğer sistem muayenelerinde patoloji yoktu.



Şekil 10. Aksiller çillenme, molluscum fibrosum, cafe au lait lekeleri

Nörolojik muayenesinde; şuur açık, koopereydi. Kranial sinir incelemelerinde görme normal olmakla birlikte; sağ iriste 2, sol iriste 3 adet fibrom (Lisch nodülü) mevcuttu (Şekil 11, 12). Diğer kranial sinirler ve sistem muayeneleri normaldi.

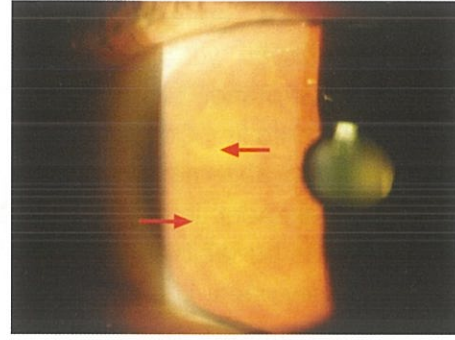
Rutin laboratuvar incelemeleri, kafa ve vertebral direkt grafileri, Batın USG, EEG ve odiyometrik incelemeleri normaldi.

Kontrastlı kranial MRG’de sol kaudoputaminal kronik dönem enfarkt mevcuttu. MMSE 24/30 olarak değerlendirildi.

Aile anemnezi olmayan olgu, aksiller çillenme, yaygın cafe au lait lekeleri, yüz, gövde ve ekstremitelerde yaygın molluscum fibrozumlar, her iki iriste multipl Lisch nodülü varlığı ile nörofibromatozis Tip 1 tanısını aldı.

TARTIŞMA

Nörofibromatozis, deri, sinir sistemi ve göz belirtileri oluşturan fakomatozlar içinde en sık görülenidir.¹⁻⁴ NF1 erişkin ve çocuk yaşlarda; NF2 ise genellikle 1.-



Şekil 11, 12. İriste Lisch nodülleri

2. dekatlarda ilk tanısını alır.⁵ NF, otozomal dominant geçişlidir. %100 penetrasyon göstermekle birlikte değişken ekspresyonları olup; %50 oranında yeni mutasyonlar görülmektedir. Patogenez hala açık değildir.⁶⁻⁸

NF1, ciltte çok sayıda cafe au lait lekeleri, aksiler-inguinal çillenmeler, nörofibromlar, pleksiform nörofibromlar, iriste Lisch nodülleri, beyin, kafa çiftleri, omurilikte tümörler, kemik anomalileri ile kendini gösterir. Yaklaşık %50 olguda öğrenme ile ilgili zihinsel problemler görülmektedir. NF2 ise daha çok bilateral akustik nörinomla kendini gösterir, deri belirtileri NF1'e göre daha azdır. İşitme sinirindeki tümörler nedeniyle işitme kaybı ilk belirti olarak ortaya çıkmaktadır.^{6,9} Cafe au lait'lar, en erken ve sürekli belirtilerdir. Doğumda var olabilen bu lekeler daha sonra da ortaya çıkabilir. Yaşla büyüklükleri ve sayılarında artış gözlenir. Nörofibromlar, genellikle 10 yaşından sonra ve sıklıkla gövdede belirir, puberteden sonra sayıları artar. Pleksiform nörofibromlar ise sıklıkla yüz bölgesinde bulunur.^{6,10,11} Olgularımızdaki cilt lezyonları doğumda mevcut olup; ilerleyen yaşla sayı ve boyut artışı göstermişti, bu durum literatürle uyumluydu.

İrisin pigmente hamartomları olarak adlandırılan Lisch nodülleri en sık rastlanan göz bulgusudur. Sıklıkla 6 yaşından sonra görülmektedir. NF1'de Lisch nodülleri 6 yaşın altında %10, 30 yaşın altında %50, 60 yaşın altında ise %100 oranında görülür.^{10,14,15} Bilateral Lisch nodülleri, NF1 için yüksek oranda karakteristiktir.¹⁶ Literatürle uyumlu olarak; 59 yaşındaki ikinci olgumuzda bilateral Lisch

nodülleri mevcuttu. 30 yaşındaki 1. olgumuzda ise Lisch nodülü yoktu.

Literatürde de ifade edildiği gibi, NF1'de iskelet sistemine ait sorunlar da saptanır.^{10,14,30,31} Olgularımızda iskelet sistemine ait bir bozukluk saptanmadı.

NF-1'de, %40-60 oranında bilişsel bozukluk, okul performansını etkileyen öğrenme güçlüğü bulunmaktadır.^{12,13} Olgu 1'in mental retardasyon nedeniyle öğrenim göremediği; Olgu 2'nin ise dikkat eksikliği ve öğrenme güçlüğü nedeniyle sadece ilkokulu bitirdiği öğrenildi. Olgu 1'de orta derecede zeka geriliği vardı. Olgu 2'de ise MMSE test sonucu 24/30 olup; literatürle uyumluydu.

NF'de öğrenme güçlüğü ve davranış bozuklukları sık; mental retardasyon ve epileptik nöbetler daha az sıklıkla görülmektedir.¹⁰ Creange ve ark.nın, NF1'li 87 olguluk çalışmalarında; 28 başağrısı; 7 hidrosefali; 5 epilepsi; 1 lakuner inme; 1 ak madde hastalığı; 3 intraspinal nörofibrom; 1 fasial paralizisi; 5 radikülopati; 2 polinöropati; 20 optik yolak tümörü; 2 menenjiom; 3 serebral gliom ve 6 malign periferik sinir kılıfı tümörü olgusuna rastlanmıştı.¹⁷ NF1'de epilepsi prevalansı, literatürlerde %3.8-14 oranında görülür.¹⁸⁻²⁰ 198 olguluk retrospektif serilik literatürde, olguların 12'sinde (%85) parsiyel, 2'sinde (%15) jeneralize nöbet vardı. 9 olguda epilepsi beyin lezyonuna sekonderdi (%64). Bu 9 olgunun 5'inde (ilk semptom epilepsi) serebral tümör, 3'ünde kortikal malformasyon ve 1'inde ise mesial temporal skleroz saptandı. Nöbetler 4 olguda

ilaca dirençliydi. Dirençli epilepsi olgularının çoğunda mental retardasyon ve bunların 3'ünde kortikal malformasyon saptandı.²⁰ NF'de epileptik nöbetler çeşitlilik gösterebilir. Çocuklarda West sendromu şeklinde başlayabileceği gibi, parsiyel, kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetler tarzında da görülür, hatta bu tablolar iç içe geçerek dirençli nöbet olarak seyreden kompleks tablolar tarzında da gözlenebilir. Literatür ile uyumlu olarak birinci olgumuzda nöbetler başlangıçta irkilme gibi kısa süreli ve sıklığı az iken zamanla artan parsiyel, kompleks parsiyel ve son zamanlarda gelişen stereotipilerin eşlik ettiği sekonder jeneralize nöbet kompleksleri şeklinde çeşitlilik gösterdi. Bu nöbetler tedaviye dirençliydi, sağ temporal lobektomi ve amigdalohipokampektomi sonrası nöbet sayısı azaldı, stereotipik hareketlerin ön planda olduğu kompleks nöbetler şeklinde devam etti. 2. olgumuzda ise epilepsi saptanmadı. Olgu 1'deki patoloji, PET'te sağ temporal, video-EEG'de ise sağ frontotemporal bölgede odakla uyumluuydu. Interiktal EEG'de gözlenen farklı lokalizasyonun, sağ temporal odaklı deşarjın hızla sola yayılmasına bağlı olacağı düşünüldü. NF1, epilepsi form çeşitliliği kadar, elektrofizyolojik incelemelerde de farklılıklar gösterebilmektedir.

NF1 olgularının kranial MRG incelemelerinde %94 oranında patolojik bulguya rastlanır.²¹ Bazal gangliyonlarda ve beyaz cevherde, T2 sekanslarda fokal hiperintensite sık görülür. Bazı bazal gangliyon lezyonları, T1 sekanslarda da hiperintens görülebilir. Beyaz cevher lezyonları ise, T1 görüntülerde izointenstir.^{22,23} Bazal gangliyon lezyonları, beyaz cevherde izlenen lezyonlardan farklı olarak kitle etkisi gösterebilir.²⁵

NF1'deki serebral fokal nodüler lezyonların sıklıkla mental retardasyona, öğrenme güçlüğüne ve muhtemel bir epilepsi odağı gibi değişik problemlere neden olabileceği ileri sürülmektedir.^{24,26,27} Bu lezyonların sıklıkla regresyona uğraması, neoplazm gelişimi bildirilmemesi, benign nitelikte olduklarını düşündürür. T2 hiperintensitelerinin natürü bilinmemekle birlikte; benign olmaları nedeniyle

hamartom ve heterotopi ile uyumlu oldukları düşünülmektedir. Olgu 1'deki kranial MRG görüntüsü literatürle uyumluuydu. Yapılan incelemeler sonucu olgumuzdaki epileptik nöbetlerin dirençli olması lezyonun serebral hamartom, kortikal displazi veya mezial temporal skleroz (MTS)'a bağlı olabileceğini düşündürdü. Post op. biyopsi materyalinin patolojisi, literatürle uyumlu olarak glionöronal hamartomu gösterdi.^{25,28,29} 2. olguda ise kranial MRG normaldi.

Sonuç olarak, her iki olgumuz, 1987'de "National Institutes of Health Consensus Conference"de tanımlanan NF1 tanı kriterlerini doldurmaktaydı. Olgularımızda ortak olan cilt belirtilerine ek olarak; Olgu 1'de dirençli epilepsi, öğrenme güçlüğü, mental gerilik; Olgu 2'de ise bilateral Lisch nodülü ve öğrenme güçlüğü vardı. Olgu 1'deki NF tablosu otozomal dominant geçişli olarak düşünülürken; Olgu 2'de aile öyküsünün olmayışı, olgunun kadın olması sebebiyle, literatürle de uyumlu olarak geçişin mutasyonel olabileceği düşünüldü.³² Olgu 1'in dirençli epilepsisi ve bu durumun serebral hamartoma sekonder olması epileptik olgularda etyolojik araştırma yapılırken fakomatozların cilt belirtilerinin göz ardı edilmemesinin gerekliliğini ve genetik danışmanlığın önemini gösterdi.

KAYNAKLAR

1. Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. N Engl J Med 1981; 305:1617-1627.
2. Nowak CB The Phakomatoses:dermatologic clues to neurologic anomalies.semin pediatri neurol.2007 ;14(3):140-9)
3. Karwacki MW, Woëniak W. Neurofibromatosis--an inborn genetic disorder with susceptibility to neoplasia Med Wieku Rozwoj. 2006 Jul-Sep;10(3 Pt 2):923-48.
4. Brett EM. Neuroctaneous syndromes In: Brett EM (ed). Pediatric Neurology. London: Churchill Livingstone, 1991: 571- 91.
5. Shanghai Kou Qiang Yi Xue. 2007 Dec;16(6):561-9 [Advances in diagnosis and treatment of neurofibromatosis type 1], Sun J, Zhang ZY.)
6. Shu HH, Mirowitz SA, Wippold II FJ. Neurofibromatosis: MR imaging findings involving the head and spine. AJR Am J Roentgenol 1993; 160:159-164.)
7. Hamdi Özcan, *Başak Kandı, *Gürsoy Doğan Nörofibromatozis İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi9(4) 273-276 (2002)
8. Shanghai Kou Qiang Yi Xue. 2007 Dec;16(6):561-9 [Advances in diagnosis and treatment of neurofibromatosis type 1], Sun J, Zhang ZY.)
9. Rev Neurol (Paris). 2007 Sep;163(8-9):765-77 Neurofibromatosis type 2 Goutagny S, Bouccara D, Bozorg-Grayeli A, Sterkers O, Kalamarides M.)

10. Roach ES. Neurocutaneous syndromes. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39: 591-620.
11. Santos CC, Kandt RS. Recent advances in neurocutaneous syndromes *Curr Opin Pediatr* 1990; 2: 1075- 82.
12. Gutmann DH. Recent insights into neurofibromatosis type 1: clear genetic progress. *Arch Neurol* 1998; 55: 778- 80.
13. Steen GR, Taylor JS, Langston JW, et al. Prospective evaluation of the brain in asymptomatic children with neurofibromatosis type 1: relationship of macrocephaly to T1 relaxation changes and structural brain abnormalities. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 810- 7.
14. Santos CC, Kandt RS. Recent advances in neurocutaneous syndromes *Curr Opin Pediatr* 1990; 2: 1075- 82.
15. Berg OB. Neurocutaneous syndromes: Phakomatoses and allied conditions. In: Swaiman KF (ed). *Pediatric Neurology*. USA: Mosby, 1994: 1045- 68.
16. Ceuterick SD, Van Den Ende JJ, Smets RM Clinical and genetic significance of unilateral Lisch nodules. *Bull Soc Belge oftalmol*. 2005;(295):49-53.
17. Creange A, Zeller J. Neurological complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. *Brain*. 1999 Mar;122 (Pt 3):473-81
18. Kulkantrakorn K, Geller TJ. Seizures in neurofibromatosis 1. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 347- 50.
19. Vivarelli R, Grosso S, Calabrese F, et al. Epilepsy in neurofibromatosis 1. *Child Neurol* 2003; 18: 338- 42.
20. *J Child Neurol*. 2003 May;18(5):338-42. Epilepsy in neurofibromatosis 1. (Vivarelli R, Grosso S, Calabrese F, Farnetani M, Di Bartolo R, Morgese G, Balestri P.)
21. Shu HH, Mirowitz SA, Wippold II FJ. Neurofibromatosis: MR imaging findings involving the head and spine. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160:159-164.
22. Itoh T, Magnaldi S, White RM, et al. Neurofibromatosis type 1: the evolution of deep gray and white matter MR abnormalities. *AJNR* 1994; 15:1513-1519.
23. Mirowitz SA, Sartor K, Gado M, et al. High-intensity basal ganglia lesions on T1- weighted MR images in neurofibromatosis. *AJNR* 1989; 10:1159-1163.
24. Aoki S, Barkovich AJ, Nishimura K, et al. Neurofibromatosis type 1 and 2: cranial MR findings. *Radiology* 1989; 172:527- 534.
25. Terada H, Barkovich AJ, Edwards MSB, Ciricillo SF. Evolution of high-intensity basal ganglia lesions on T1-weighted MR in neurofibromatosis type 1. *AJNR* 1996; 17:755-760.
26. Hurst RW, Neuman SA, Cail WS. Multifocal intracranial MR abnormalities in neurofibromatosis. *AJNR* 1988; 9:293-296.
27. Moore III BD, Slopis JM, Schomer D, Jackson EF, Levy BM. Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs
28. DiPaolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB, et al. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain. *Radiology* 1995; 195:721-724.
29. Eastwood JD, Fiorella JD, MacFall FJ, DeLong DM, Provenzale JM, Greenwood RS. Increased brain apparent diffusion coefficient in children with neurofibromatosis type 1. *Radiology* 2001; 219:354-358.
30. Griffiths PD, Blaser S, Mukonoweshuro W, et al. Neurofibromatosis bright objects in children with neurofibromatosis type 1: a proliferative potential ? *Pediatrics* 1999;104:49.
31. Griffiths PD, Blaser S, Mukonoweshuro W, et al. Neurofibromatosis bright objects in children with neurofibromatosis type 1: a proliferative potential ? *Pediatrics* 1999; 104: 49.
32. Crawford AH, Schorry EK. Neurofibromatosis in children: the role of the orthopaedist. *J Am Acad Orthop Surg* 1999; 7: 217- 30.