Gülşen Akoğlu,
Ali Serhan Gazyağcı*,
İbrahim Kutluer**

Nörofibromatozis: 11 Olgunun Klinik Özelliklerinin İncelenmesi

Neurofibromatosis: Evaluation of Clinical Features of 11 Cases

Özet

Amaç: Nörofibromatozis (NF), en sık görülen otozomal dominant nörocutanöz sendromlardan biridir. En sık görülen alt tipleri NF1 ve NF2'dir. Nörofibromatozisin klinik seyri heterojen ve karmaşık olabilmektedir. Bu çalışmada dermatoloji polikliniğimizde görülen NF'li hastaların klinik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Mayıs 2008-Ağustos 2011 tarihleri arasında NF tanısı alan 11 hastanın dosya kayıtları geriye dönük olarak gözden geçirildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ayrıntılı incelendi.

Bulgular: Olguların 6'sı kadın, 5'i erkekti. Hastaların yaşları 1.5-58 yıl arasındaydı. Yedi olgunun aile öyküsünde NF mevcuttu. Nörofibromatozisli 1.5 yaşındaki bebek hastada Lisch nodüllerinin erken yaşta oluştuğu gözlemlendi. Pigmenter makülleri tek taraflı olarak dağılım gösteren bir kadın hastada bilateral Lisch nodülleri tespit edildi. Rutin tetkikleri sırasında bir kadın hastada asemptomatik araknoid kist bulundu. Bir erkek hastada hayat kalitesini bozacak şekilde şiddetli skolyoz ve çok sayıda ağrılı nörofibromların olduğu görüldü. Başka bir erkek hastada NF1'e ek olarak diffüz büyük B hücreli lenfoma ve glioblastoma multiforme tanıları mevcuttu.

Sonuç: Nörofibromatozisli hastalar farklı klinik bulgular ile karşımıza çıkabilir. Hastalar ilk defa bir dermatoloji polikliniğine sadece deri şikayetleri ile başvurabileceğinden dikkatli bir dermatolojik ve oftalmolojik muayene ve radyolojik incelemeler ile hem hastada hem de birinci derece akrabalarında NF'nin erken tanısı mümkün olabilir.

Anahtar kelimeler: Araknoid kist, glioblastoma multiforme, nörofibromatozis, Hodgkin dışı lenfoma, segmental nörofibromatozis

Abstract

Objective: Neurofibromatosis (NF) is one of the most commonly seen autosomal dominantly inherited neurocutaneous syndromes. The most common subtypes are NF1 and NF2. The clinical course of NF may be heterogeneous. In this study, clinical features of patients with NF and its rare manifestations were described.

Methods: Records of 11 patients with NF diagnosed between May 2008 and August 2011 were retrospectively reviewed. Demographic and clinical features of patients were detailed.

Results: Six female and 5 male patients were enrolled. Patients' ages ranged between 1.5 and 58 years. Seven of them had positive family history for NF. A 1.5-year-old baby presented early appearance of Lisch nodules. One female patient had unilateral segmentally distributed pigmentary macules with bilateral Lisch nodules. Severe scoliosis and multiple painful neurofibromas were observed in a male patient. An asymptomatic arachnoid cyst was detected incidentally in a female patient. A male patient with NF1 had diffuse large B cell lymphoma and glioblastoma multiforme.

Conclusion: Patients with NF may present with diverse clinical manifestations. Since patients may first apply to a dermatology outpatient clinic with only cutaneous complaints, early diagnosis of NF both in the patients and in their first degree relatives by careful dermatological and ophthalmological examinations and radiological evaluations can be possible.

Key words: Arachnoid cyst, glioblastoma multiforme, neurofibromatosis, non-hodgkin lymphoma, segmental neurofibromatosis

Ankara Halil Şıvgın Çubuk
Devlet Hastanesi, Deri ve
Zührevi Hastalıklar Kliniği,
Ankara, Türkiye

*Ankara Halil Şıvgın Çubuk
Devlet Hastanesi, Göz Kliniği,
Ankara, Türkiye

**Ankara Halil Şıvgın Çubuk
Devlet Hastanesi, Nöroloji
Kliniği, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Gülşen Akoğlu
Başkent Bulvarı No:224

Yenimahalle, Ankara

E-posta: gusemd@yahoo.com

Geliş Tarihi/Submitted: 22.03.2013

Kabul Tarihi/Accepted: 15.04.2013

Bu çalışmanın bir kısmı 19-23
Ekim 2010 tarihinde Antalya'da
gerçekleştirilen 23. Ulusal
Dermatoloji Kongresi'nde poster
olarak sunulmuştur (Poster no: 207).

©Telif Hakkı 2013 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.
turkdermatolojidergisi.com web
sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2013 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www.turkdermatolojidergisi.com

Giriş

Nörofibromatozis (NF), en sık görülen otozomal dominant nörokütanöz sendromlardan biridir. Hastalık NF1 genindeki mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkmakta olup doğumdaki insidansı yaklaşık 1:3000 olarak bildirilmektedir (1). Riccardi NF'yi 8 farklı tipe ayırmıştır (2). En sık görülen alt tipler NF1 ve NF2'dir. Sendrom deri, göz, iskelet ve nörolojik sistemler ve yumuşak dokuyu etkilemektedir.

Nörofibromatoziste klinik görünüm heterojen, karmaşık ve ilerleyici olabilmektedir (3). Nörofibromatoziste benign ve malign nörolojik ve solid tümörlerin gelişme riski yüksektir (4). Bu çalışmada seyrek görülen bu sendromun özellikli olgularından oluşan ve Türkiye'de belirli bir yörede takip edilen, doğal olarak bu yöre ve ülkemize ait NF'li hastaların özelliklerinin betimlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla dermatoloji polikliniğimizde değerlendirilen ve tanı alan NF'li hastaların klinik görünümünü bildirmiş ve nadir rastlanılan özellikleri ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Yöntemler

Mayıs 2008-Ağustos 2011 tarihleri arasında dermatoloji polikliniğimize ardışık olarak başvuran ve NF tanısı ile değerlendirilen hastaların dosya kayıtları geriye dönük olarak gözden geçirildi. Her bir hastanın demografik bilgileri (yaş, cinsiyet ve eşlik eden hastalıklar), dermatolojik ve fizik muayene sonuçları ve laboratuvar verileri hasta kayıt formlarından ve hastane bilgisayar sistemlerinden elde edildi. Hastalara uygulanan tanısal veya tarama testlerinden oftalmolojik muayene, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tahlilleri, uzun kemik grafileri, abdominal ultrasonografi ve beyin manyetik rezonans inceleme sonuçları kaydedildi. NF 1'in tanısında şu kriterler kullanıldı: çok sayıda café au lait (sütlü kahve) makülleri (CALM), nörofibromlar, pleksiform nörofibrom, aksiller ya da inguinal çillenme, optik glioma, Lisch nodülleri, kemik lezyonları ve birinci derecede akrabada NF1 tanısının olması. Bu kriterlerden en az iki ve daha fazlasının varlığı ile hastaya NF1 tanısı kondu. Çalışma protokolü yerel etik komite tarafından onaylandı (Etik kurul no: 2011/02/04).

Bulgular

Tablo 1'de hastaların klinik özellikleri özetlenmiştir. Çalışmaya NF tanısı olan 11 hasta dahil edildi. Olguların 6'sı kadın, 5'i erkekti. Hastaların yaşları 1.5-58 yıl arasındaydı (ortanca: 25 yıl). Yedi olguda aile öyküsünde NF mevcuttu. On hastaya dermatoloji polikliniğimizdeki değerlendirmeleri sonucunda NF tanısı konmuştu. Bir hasta ise dış merkezde NF ve malign hastalıklarının tanısını almış olup polikliniğimize kaşıntı şikayeti ile başvurduğu sırada ayrıntılı olarak değerlendirilmişti. Oftalmolojik muayene 10 hastaya gerçekleştirildi. Tüm hastaların tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tahlilleri normal sınırlar içerisindeydi. Uzun kemik grafilerinin incelenmesinde ve abdominal ultrasonografilerinde anormal bulgular saptanmadı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) 10 hastada gerçekleştirildi.

Polikliniğimize vücutta doğduğundan beri artarak yayılan lekeler nedeniyle getirilen 1.5 yaşındaki bebek hastada

tipik CALM, aksiler çillenme ve bilateral çok sayıda Lisch nodülleri saptandı (Olgu 1). Dedesine daha önce bir sağlık merkezinde NF tanısı konduğu öğrenildi. Annesinin de deri ve göz muayeneleri yapıldı ve NF'nin tipik benzer deri ve göz bulgularına ek olarak nörofibromların da olduğu tespit edildi (Olgu 2).

Otuz bir yaşındaki kadın hastanın değerlendirilmesinde NF1'in tipik deri ve göz bulguları saptandı (Olgu 3). Migren tanısı olan hastanın beyin MRG'sinde semptomsuz bir araknoid kist görüldü (Resim 1). Lumbospinal MRG ise normaldi. Bu hastanın 11 yaşındaki çocuğunun vücudunda lekeler olduğu öğrenildi ve muayene edildiğinde sadece CALM'leri gözlemlendi ve NF1 tanısı ile takibe alındı (Olgu 4).

Olgulardan sadece birinde gövdede segmental yerleşimli çok sayıda açık kahverengi lentijinler gözlemlendi (Olgu 5). Beraberinde aksiller çillenme ve bilateral çok sayıda Lisch nodülleri olması nedeniyle NF1 tanısı aldı (Resim 2a, b). Bu hastanın 2 çocuğunda ise deri bulguları olmamasına rağmen göz muayenelerinde bilateral Lisch nodülleri saptandı (Olgu 6, 7). Dolayısı ile bu iki çocuğun NF1 tanısı ile izlemi uygun görüldü.

Resim 1. Olgu 3: T1 ağırlıklı aksiyal MRG kesitlerinde sağ posterior fossada semptomsuz bir araknoid kist (ok)

Resim 2. Olgu 5: (a) gövdenin üst sol kısmında segmental olarak yerleşim gösteren çok sayıda pigmenter maküller ve aksiller çillenme, (b) Lisch nodülleri

Tablo 1. Nörofibromatozisli hastaların klinik özellikleri

Olgu	Cinsiyet /yaş (yıl)	Aile öyküsü	Anne-baba akrabalığı	CALM	Nörofibrom	Çillenme	Lisch nodülleri	Diğer bulgular	Beyin MRG
1	1,5/E	+, anne, dede	+, uzaktan akraba	+, doğumdan beri	-	+, bilateral aksiller	bilateral, multipl	-	N
2	22/K	+, baba	-	+, bebektikten beri	+, 25 adet, puberteden beri	+, bilateral aksiller, inguinal, perine	bilateral, multipl	-	N
3	31/K	-	+, 2. derece	+, 3 yaştan sonra	+, 30 adet 5 yıldır	+, bilateral aksiller	bilateral, multipl	Kaşıntı Migren	Araknoid kist
4	11/E	+, anne	-	+, bebektikten beri	-	-	bilateral, multipl	-	N
5	40/K	-	-	+, segmental 15 yaştan sonra	-	+, sol aksiller	bilateral, multipl	Kaşıntı	N
6	12/K	+, anne	-	-	-	-	bilateral, multipl	-	N
7	17/E	+, anne	-	-	-	-	bilateral, multipl	-	N
8	49/E	-	-	+, çocukluktan beri	+, 50 adet	+, bilateral aksiller, inguinal	bilateral, multipl	Kaşıntı Skolyoz	N
9	50/E	+	-	+, çocukluktan beri	+, çok sayıda, 15 yıldır	+, bilateral aksiller	?	Kaşıntı	Opere GBM
10	58/K	-	-	+, çocukluktan beri	+, 10 adet, 15 yıldır	+, bilateral aksiller	bilateral, multipl	Kaşıntı, HT Over seröz kistadenom	N
11	25/K	-	-	+	+, 20 adet	+, bilateral aksiller, inguinal	bilateral, multipl	-	-

CALM: café au lait makülü, E: erkek, GBM: glioblastoma multiforme, HT: hipertansiyon, K: kadın, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, NF: nörofibromatozis, NHL: non-hodgkin lenfoma

Kırk dokuz yaşındaki erkek hastamızın sırt ve kalçalarındaki bazı nörofibromları oldukça ağırlıydı (Olgu 8). Bu nedenle semptomatik olanlar eksize edildi. Hastanın ek olarak günlük fiziksel aktivitelerini engelleyen skolyozu da mevcuttu (Resim 3). Bu nedenle hasta ortopedi kliniğine yönlendirildi.

Elli yaşında erkek hastamız (Olgu 9) dış merkezde NF1 tanısı almıştı. Hastada tipik CALM'leri, nörofibromlar ve aksiller çillenmeler tespit edildi. Hastanın 3 yıl önce diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı aldığı; 6 ay önce de evre 4 glioblastoma multiforme (GBM) nedeniyle opere olduğu öğrenildi. Hastanın üçüncü basamak sağlık merkezinde malign hastalıkları nedeniyle izlemleri devam etmekteydi.

Tartışma

Nörofibromatozisin tipik klinik özelliklerinden olan CALM'leri genellikle sendromun ilk bulgusu olarak ilk yaş içerisinde, çillenmeler ise daha sonraki bebeklik ve çocukluk yaşlarında ortaya çıkmaktadır. Nörofibromlar ise adolesan ve erişkin dönemlerde görülmektedir (5). Çalışmamızda yer alan hastalarda deri lezyonlarının genellikle belirtilen bu yaş dönemlerinde ortaya çıktığı görülmüştür. Ancak NF'nin patognomonik özelliği olan pleksiform nörofibromaya rastlanmamıştır. Deri lezyonlarına yaklaşımda hastanın semptomları önemlidir. Nörofibromlar bazen ağırlı, kaşıntılı ya da şekil bozucu olabildiklerinden eksizyonları gerekebilir. Nitekim bir olgumuzda çok ağırlı olan nörofibromlar lokal anestezi altında çıkarılmıştır.

Skolyoz, NF1'e en sık eşlik eden iskelet deformitesidir. Hastaların %20 kadarında görülebilir. Osteopeni ya da displastik kemik özellikleri skolyozu neden olabilmektedir (6). Skolyoz bu hastalarda ciddi pulmoner veya kardiyolojik sorunlara yol açabilmektedir. Her ne kadar bir olgumuzda

Resim 3. Olgu 8: Skolyoz ve çok sayıda nörofibrom

benzer sorunlar olmamışsa da yaşam kalitesini etkilediğinden ortopedi kliniğine yönlendirilmiştir.

Lisch nodülleri NF'nin tipik göz bulgularıdır. Altı yaşın altındaki hastaların %15-20' sinde saptandığı bildirilmiş olup bebeklik döneminde görülmesi nadirdir (5). Çalışmamızdaki hastalardan göz muayenesi yapılabilen on hastanın hepsinde bilateral çok sayıda Lisch nodülleri saptanmıştır. İlginç olarak, bu nodüllerin 1.5 yaşındaki bebek hastada çok erken prezente olduğu görülmüştür. Bu gözlem, çok erken yaşlarda tanılabilir bu nodüllerin dikkatli bir oftalmolojik muayene ile saptanabileceğini göstermektedir.

Segmental NF (SNF) NF'nin belirli bir bölgeye sınırlı olan, somatik mozaikizm ile ilişkili olduğu öne sürülen çok nadir bir formudur (7,8). Ruggieri ve Huson, SNF'yi dört alt tipe ayırmışlardır: 1) sadece pigmenter değişikliklerin bulunduğu, 2) sadece nörofibromların bulunduğu, 3) hem pigmenter değişikliklerin hem de nörofibromların bulunduğu, ve iv) izole pleksiform nörofibromun olduğu SNF (9). Sadece pigmenter değişikliklerin bulunduğu hastalarda Blashko çizgileri boyunca etkilenen deride yer alan fibroblastlarda NF1 gen mutasyonu gösterilmiştir (8). Lisch nodülleri bu sınıflama içerisinde yer almasa da genellikle deri lezyonları ile aynı taraftaki gözde ortaya çıkmaktadır. Segmental olarak yerleşim gösteren deri lezyonları ile bilateral Lisch nodüllerinin görülmesi NF1'i düşündürmektedir (7). Hasta serimizde bir olgu segmental yerleşimli pigmenter maküllere eşlik eden bilateral Lisch nodülleri varlığı nedeniyle NF1 olarak kabul edilmiş ve her iki çocuğunun incelenmesi sonucunda onlarda da göz bulguları saptanmıştır. Bu gözlemler segmental yerleşimli deri lezyonları olan hastaların ve birinci derece akrabalarının dikkatli bir şekilde incelenmesi gerektiğini göstermektedir.

Araknoid kistler serebrospinal sıvının intra-araknoidal alanda tümöral olmayan birikimidir. Bu kistik lezyonlar serebrospinal eksen boyunca herhangi bir yerde lokalize olabilir. İntrakraniyal yer kaplayan lezyonlar içerisinde görülme sıklığı %1'dir (10). Oluşumunda genetik faktörler öne sürülmüştür (11). Araknoid kistler genellikle semptomsuz, sporadik ve stabil tek lezyonlardır (12). Araknoid kist ve NF birlikteliği çok nadir bildirilmiştir (10,11,13). Genelde gliomlar optik nöropati nedeni olmasına rağmen bir olguda araknoid kistin kendisinin optik nöropatiye neden olarak görme kaybı oluşturduğu bildirilmiştir (10). Çalışmamızda ise bir olguda MRG sonucunda tesadüfen semptomsuz bir araknoid kist tespit edilmiştir.

Nörofibromatozisli hastalarda gliom, malign periferik sinir kılıfı tümörleri gibi santral ve periferik sinir sistemi maligniteleri ve lösemi, lenfoma, rabdomiyosarkom ve feokromositoma gibi solid tümörlerin gelişme riski yüksektir (14). NF1 genindeki mutasyonlar sonucunda hücre çoğalması ve farklılaşmasının regülasyonunu yaparak tümör supresör etkileri olan nörofibrominin ekspresyonunda kayıp oluşmaktadır (15-20). Glioblastoma erişkinlerde görülen en sık malign beyin tümörüdür (21). Nörofibromatozis 1 ile ilişkili glioblastoma olguları çok nadir bildirilmiştir (22-24). Nörofibromatozis 1 hastalarında tespit edilen düşük evre astrositomalar genelde benignidir (25). Ancak NF1 hastalarında GBM (WHO evre 4 astrositoma) gelişme riski astrositomalı hastalardan 5 kat daha fazladır (26). Nörofibromatozis 1 ile malign lenfoma

birlikliği de çok nadirdir (18,19,27,28). Nörofibromatoziste tümörögenezise eğilim mümkün olmasına rağmen lenfomalar ile ilişkisi hala kesin değildir (28). Patogenezde bir seri proto-onkogen aktivasyonu ve DNA hatalı eşleşme (mismatch) tamir gen mutasyonları olabileceği öne sürülmüştür. Bildiğimiz kadarıyla, B hücreli Hodgkin dışı lenfoma ve GBM birlikteliği NF'li sadece bir çocuk olguda bildirilmiştir (27). Daha yaşlı olan bizim olgumuzda bu çocuk hastadan farklı olarak önce lenfoma, sonra GBM gelişmiştir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı özellikleri az sayıda hastayı kapsıyor olması ve geriye dönük özelliği nedeniyle hastaların klinik izlemleri ile ilgili bilgileri içermiyor olmasıdır. Ancak belirli bir yörede tanı alan NF'li hastaların klinik özelliklerini ayrıntılı olarak yansıtır olması nedeniyle ülkemizdeki NF'li hastalar hakkındaki bilgilerimize katkıda bulunmaktadır.

Sonuç olarak, NF çok çeşitli klinik görünümle karşımıza çıkabilmektedir. Hastalar ilk defa bir dermatoloji polikliniğine sadece deri şikayetleri ile başvurabileceğinden dikkatli bir dermatolojik ve oftalmolojik muayene ve radyolojik incelemeler ile hem hastada hem de birinci derece akrabalarda NF'nin erken tanısı mümkün olabilir.

Kaynaklar

- Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, et al. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol* 2005;141:71-4.
- Riccardi VM. Mast-cell stabilization to decrease neurofibroma growth. Preliminary experience with ketotifen. *Arch Dermatol* 1987;123:1011-6.
- Easton DF, Ponder MA, Huson SM, et al. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet* 1993;53:305-13.
- Huttner AJ, Kieran MW, Yao X, et al. Clinicopathologic study of glioblastoma in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:890-6.
- Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:1-14.
- Jaremko JL, Macmahon PJ, Torriani M, et al. Whole-body MRI in neurofibromatosis: incidental findings and prevalence of scoliosis. *Skeletal Radiol* 2012;41:917-23.
- Sloan JB, Fretzin DF, Bovenmyer DA. Genetic counseling in segmental neurofibromatosis. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:461-7.
- Redlick FP, Shaw JC. Segmental neurofibromatosis follows blaschko's lines or dermatomes depending on the cell line affected: case report and literature review. *J Cutan Med Surg* 2004;8:353-6.
- Ruggieri M. Mosaic (segmental) neurofibromatosis type 1 (NF1) and type 2 (NF2): no longer neurofibromatosis type 5 (NF5). *Am J Med Genet* 2001;101:178-80.
- Wegener M, Prause JU, Thygesen J, et al. Arachnoid cyst causing an optic neuropathy in neurofibromatosis 1. *Acta Ophthalmol* 2010;88:497-9.
- Tatli M, Guzel A. Bilateral temporal arachnoid cysts associated with tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2007;22:775-9.
- Cincu R, Agrawala A, Eiras J. Intracranial arachnoid cysts: current concepts and treatment alternatives. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:837-43.
- Cho SB, Kim HS, Yang MS, et al. Type 1 neurofibromatosis associated with asymptomatic cystic malformations of central nervous system (CNS). *Int J Dermatol* 2009;48:330-2.
- Dang JD, Cohen PR. Segmental neurofibromatosis and malignancy. *Skinmed* 2010;8:156-9.
- Yunoue S, Tokuo H, Fukunaga K, et al. Neurofibromatosis type I tumor suppressor neurofibromin regulates neuronal differentiation via its GTPase-activating protein function toward Ras. *J Biol Chem* 2003;278:26958-69.
- Brems H, Beert E, de Ravel T, et al. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol* 2009;10:508-15.
- Dohi O, Hatori M, Ichinohasama R, et al. Diffuse large B-cell lymphoma arising in a patient with neurofibromatosis type I and in a patient with neurofibromatosis type II. *Tohoku J Exp Med* 2006;208:169-76.
- Kim SJ, Seo JH, Lee SW, et al. A case of non-Hodgkin's lymphoma in a patient with neurofibromatosis type 1. *Korean J Intern Med* 2003;18:202-5.
- Korf BR. Malignancy in neurofibromatosis type 1. *Oncologist* 2000;5:477-85.
- North K. Neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet* 2000;97:119-27.
- Graf N. Glioblastoma in children with NF1: the need for basic research. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:870-1.
- Rodriguez FJ, Perry A, Gutmann DH, et al. Gliomas in neurofibromatosis type 1: a clinicopathologic study of 100 patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008;67:240-9.
- Huttner AJ, Kieran MW, Yao X, et al. Clinicopathologic study of glioblastoma in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:890-6.
- Broekman ML, Risselada R, Engelen-Lee J, et al. Glioblastoma multiforme in the posterior cranial fossa in a patient with neurofibromatosis type I. *Case Report Med* 2009;2009:757898.
- Gutmann DH, James CD, Poyhonen M, et al. Molecular analysis of astrocytomas presenting after age 10 in individuals with NF1. *Neurology* 2003;61:1397-400.
- Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet* 2001;68:1110-8.
- Uyttebroeck A, Legius E, Brock P, et al. Consecutive glioblastoma and B cell non-Hodgkin's lymphoma in a young child with von Recklinghausen's Neurofibromatosis. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:46-9.
- Lueangarun S, Auewarakul CU. Diffuse large B cell lymphoma presenting as Horner's syndrome in a patient diagnosed with neurofibromatosis type 1: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2012; 6:8.