

Nerwiakowłóknikowość

Nerwiakowłóknikowość typu 1 (NF1, choroba v. Recklinghausena)

NF1 należy do stosunkowo częstych chorób autosomalnych dominujących; notowana jest z częstością ok. 1: 3000 urodzeń. Choroba zaliczana jest do grupy fakomatoz; (greckie *phakos* „naznaczony przy urodzeniu”). Zaliczane są do tej grupy rozmaitej natury choroby, obejmujące równocześnie różne listki zarodkowe, których złożona symptomatologia dotyczy skóry, układu nerwowego i narządu wzroku. Zmiany patologiczne w NF1 są głównie pochodzenia neuroektodermalnego (1, 2, 3, 4).

W znaczącej liczbie przypadków choroba pozostaje nierozpoznana. Przyczynia się do tego jej tradycyjne prezentowanie w podręcznikach, w których zazwyczaj opisywani są pacjenci wykazujący krańcowe nasilenie objawów skórnych; w rzeczywistości w większości przypadków NF1 ma dyskretny przebieg a nasilenie objawów wykazuje bardzo dużą rozpiętość tak w obrębie danej rodziny jak i w zależności od wieku u tego samego pacjenta (2).

Objawy i rozpoznanie

Rozpoznanie NF1 jest oparte zazwyczaj o badanie klinicznie oceniające występowanie tzw. dużych i małych objawów. Ich listę przedstawiono w tab. 1. Przeprowadzenie diagnostyki molekularnej nie jest konieczne do rozpoznania NF1. Zarówno duże jak i małe objawy wykazują znaczną zmienność zarówno konstelacji jak i dynamiki; dotyczy to także poszczególnych chorych w tej samej rodzinie. Zależność charakterystyki klinicznej od wieku jest szczególnie widoczna u dzieci. Wraz z faktem, iż w NF1 prawdopodobnie nie występują jednoznaczne korelacje genotypowo – fenotypowe, powoduje to, że indywidualne prognozowanie przebiegu choroby jest niemożliwe.

Obowiązujące kryteria rozpoznawania NF1 zostały sprecyzowane w 1997 r. jako tzw. *NF1 NIH Consensus Conference Criteria* (5). Zgodnie z tym ustaleniem NF1 rozpoznajemy u pacjenta u którego spełnione są przynajmniej dwa z poniższych warunków:

1. Sześć lub więcej plam *café au lait*, przekraczających 5 mm przed okresem dojrzewania i 15 mm po okresie dojrzewania.
2. Dwa lub więcej nerwiakowłókniki jakiegokolwiek typu lub jeden nerwiak splotowaty.
3. Piegi i / lub przebarwienia w niedostępnych dla światła okolicach ciała (ok. pachowe, wzdłuż łonowy).
4. Glejak n. wzrokowego.
5. Dwa lub więcej guzki Lisha.
6. Charakterystyczne objawy kostne.
7. Krewny I° spełniający powyższe kryteria.

[Wg. Huson i Korfa (2)].

Pojedyncze plamy *café au lait* występują u ok. 10 – 15 % zdrowych dzieci, nie zawsze u chorych z NF1 i są widoczne zaraz po urodzeniu; ich brak w okresie dojrzewania wyklucza z niemal całkowitą pewnością NF1. (2, 3, 4).

Włókniaki skórne pojawiają się niemal u każdego pacjenta z NF1; leżą w obrębie skóry i na-skórka, wykazują „gumowatą” konsystencję i dają się pasywnie w niewielkim stopniu przemieszczać. Są zwykle niebolesne, niekiedy swędzą. U części pacjentów włókniaki mogą z wiekiem ewoluować do form brodawkowatych powodujących dramatyczne deformacje znane z klasycznych opisów choroby. Włókniaki guzowate u 5% pacjentów mogą lokalizować się na przebiegu pni nerwowych stając się powodem powikłań neurologicznych; są wówczas zwykle bolesne (2, 3, 4).

Guzki Lisha są to *hamartomata* tęczówki; nie są zagrożeniem dla wzroku, stanowią natomiast cenną cechę diagnostyczną. Powinny być oceniane w lampie szczelinowej (2, 3). Włókniaki splotowate mogą obejmować pochewki wielu nerwów i ich odgałęzień.

Duże guzki podskórne osiągające niekiedy rozmiar kilku i więcej cm., rosną szybko w pierwszych latach życia, potem zwykle ulegają stabilizacji. Skóra nad nimi jest zwykle znacznie zmieniona, mogą wywoływać silny ból, świąd i szeroki zakres objawów wynikających z ucisku na nerwy i kości. Mogą one ulegać transformacji złośliwej, chociaż większość opisywanych w NF1 mięsaków powstaje w okolicach nie wykazujących typowych dla tej choroby zmian (2).

Glejaki n. wzrokowego i mózgu oraz tzw. ogniska zwiększonej intensywności sygnału T2 w badaniu MRI występują już w wieku dziecięcym u 15 % pacjentów, a glejaki zwykle wykazują strukturę *astrocytoma pilocyticum*. Mogą być zlokalizowane na całym przebiegu drogi wzrokowej, co wiąże się z pojawianiem się objawów takich jak proptosis, obniżenie ostrości wzroku, ubytki pola widzenia. Stosunkowo częsta jest także ich podwzgórzowa lokalizacja, powodując endokrynopatie, takie jak niedobór hormonu wzrostu (stosowanie lecznicze rh-GH u pacjentów z dysfunkcjami podwzgórza w przebiegu NF1 jest nadal przedmiotem dyskusji), czy przedwczesne pokwitanie. Manifestacją niektórych lokalizacji glejaków bywa trudna w leczeniu padaczka.

W przebiegu glejaków nierzadko obserwuje się ich samoistną regresję lub stabilizację; są to jednak zdarzenia nieprzewidywalne a decyzje o podjęciu lub zaniechaniu leczenia należą w takich przypadkach do bardzo trudnych (2).

Znaczny odsetek chorych z NF1 wykazuje dysplazje i deformacje kostne na których czoło wy-suwa się zwykle skolioza w odcinku piersiowym kręgosłupa (6). We własnych badaniach stwierdzili-smy, że zmianom tym z reguły towarzyszy obniżenie masy kostnej.

Ok. 1/3 chorych wykazuje deficyty psychospołeczne; znacznego i średniego stopnia opóźnienie umysłowe dotyczy zazwyczaj jednak mniej niż 1 % chorych. U 30 - 60% pacjentów występują mikro-patologie orientacji wzrokowo- przestrzennej, dysleksje, gorsza pamięć krótkoterminowa, gorsze wy-niki testów werbalnych w badaniu IQ (1, 2, 4, 7, 8, 9, 10).

Molekularne podłoże NF1

NF1 wykazuje rodowodowe cechy choroby autosomalnej dominującej z penetracją sięgającą 100 % i bardzo zmienną ekspresją mutacji genu NF1 (białka neurofibrominy) (2, 9).

Połowa przypadków jest wynikiem nowych mutacji i nie ma charakteru rodzinnego; dzieci ta-kich osób dziedziczą chorobę z typowym ryzykiem 50 % (2).

Gen neurofibrominy wykazuje znaczne rozmiary (ponad 350 kbp) i składa się z 60 kodujących białko eksonów. DNA genu NF1 ulega w różnych tkankach odmiennej, charakterystycznej alternatywnej transkrypcji; istnieją przynajmniej cztery różne jego transkrypty. W obrębie genu NF1 opisano u chorych z NF1 wszystkie znane rodzaj mutacji, przytłaczająca ich większość powoduje przedwczesną terminację syntezy białka; nadzieje diagnostyczne budzi zatem test PTT. Lokalizacja mutacji nie wykazuje typowych „hot spots”; zaznaczają się jedynie preferencje lokalizacji w okolicach sekwencji metylowanych i wysoko powtarzalnych.

Obecnie diagnostyka molekularna nie jest stosowana rutynowo w rozpoznawaniu NF1 (2).

Produkt genu NF1- białko neurofibromina - posiada domenę homologiczną z rodziną białek aktywujących GTP-azę; warunkuje ona jego rolę jako regulatora aktywności onkogenu *p21ras* i syntezy niektórych czynników wzrostowych np. z rodziny NGF (11). Na poziomie komórkowym gen NF1 wykazuje także szereg cech typowych dla genów supresorów; opisano m. in. występowanie typowych „dwu trafień” mutacyjnych w nowotworach i neurofibromatach u chorych z NF1. Utrata heterozygotyczności w nerwiakowłókniakach dotyczy zazwyczaj komórek Schwanna (9).

Nowotwory złośliwe a NF1

U chorych z NF1 ze zwiększoną częstością występują nowotwory złośliwe są to zwykle mięsaki prążkowanokomórkowe, złośliwe guzy otoczki nn. obwodowych (MPNST= Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumours) i białaczki. Większość zmian OUN to gwiaździaki.

Różnicowanie w MRI łagodnych ognisk T2 zagęszczeń z glejakami wymaga powtarzanych obserwacji ocenianych przez doświadczonego neuroradiologa. MPST są wysoce agresywnymi mięsakami powstałymi zwykle w obszarze włókniaków splotowatych (1, 2, 4).

U chorych z NF1 podwyższone jest ryzyko względne wystąpienia białaczki. Dotyczy to zwłaszcza wczesnodziecięcej białaczki nie-limfocytowej wykazującej pewne odmienności przebiegu (13, 14, 15). Bywa ona poprzedzona zmianami barwnikowymi o typie *juvenile xanthogranuloma*, występującymi zazwyczaj na granicy linii włosów – nie wiadomo jednak czy te miany skórne można traktować jako zapowiadające białaczkę (16). Białaczka opisywana zwykle jako *Juvenile Onset Non Lymphocytic Leukemia* w NF1 przebiega zwykle ciężiej aniżeli podobne białaczki bez NF1 i wykazuje oporność na leczenie (14, 15).

Wartości liczbowe ryzyka nowotworowego u chorych z NF1 są przedmiotem badań i dyskusji; jest ono przynajmniej o 5 % wyższe aniżeli dla porównywalnej standardowej populacji; wartości te w świetle ostatnich obserwacji wydają się zaniżone (2). Wartości ryzyka poszczególnych rodzajów nowotworów dla członków rodzin chorych z NF1 nie są znane.

NF1 jest przekazywana potomkom chorego z prawdopodobieństwem 50 %.

Opieka nad chorymi i rodzinami z NF1

Nie opracowano dotąd powszechnie przyjętego u chorych schematu postępowania a w większości ośrodków zaleca się (1, 2, 3, 5, 7):

- stałą kontrolę ambulatoryjną przynajmniej 1 x rocznie, kontrola MRI mózgowia i rdzenia przedłużonego 1 x 2 lata
- przy pierwszym badaniu i zawsze w przypadku nowych ukierunkowanych skarg:
 - a) pełne badanie neurologiczne
 - b) pełne badanie okulistyczne z oceną liczby guzów Lisha w lampie szczelinowej, dokładna ocena pola widzenia, ERG.
 - c) pełna ocena dermatologiczna z dokumentacją charakterystyki zmian.
 - d) pełne badanie ortopedyczne; celowa wydaje się ocena gęstości kości
 - e) metodą klasyczną u dorosłych a sondą ultradźwiękową u dzieci.
 - f) pomiar RR (i we własnym zakresie z dokumentacją 1x w miesiącu)

Ze względu na związaną z wiekiem dynamikę zmian chorobowych w pierwszych dwu latach życia należy położyć szczególny nacisk na monitorowanie włókniaków splotowatych, zmian sugerujących możliwość pojawienia się białaczki, dysplazję kości klinowej i kości długich kończyn dolnych. Możliwie wcześnie należy wdrożyć kontrolę ogólnorozwojową z dokumentacją wzrostu - istnieją specjalne nomogramy dla NF1 (8), ocenę i korekcję logopedyczną (10). U dzieci starszych i dorosłych istotne znacznie ma monitorowanie i korekcja innych zmian w kośćcu – zwłaszcza w kręgosłupie (6).

NF1 jest chorobą nieuleczalną a postępowanie ma charakter objawowy. Decyzja o zastosowaniu radioterapii lub leczenia operacyjnego glejaków zawsze była dyskusyjna i wysoce zindywidualizowana, zwłaszcza wobec nieprzewidywalności ich dalszej ewolucji; ostatnio pierwszeństwo wydaje się zdobywać chemioterapia (2).

Niektóre ośrodki zaproponowały stałe stosowanie u chorych Ketotifenu (Zaditen) w dawkach dziennych 2 – 4 mg; postępowanie ma zmniejszać szybkość przyrostu masy nerwiakowłókniaków. Jednym potencjalnych mechanizmów jego działania ma być wpływ na komórki tuczne zawarte w nerwiakowłókniakach. Terapia taka, propagowana w niektórych krajach, zdaniem innych znawców NF1 ma jedynie efekt placebo. Zwraca jednak uwagę, że lek ten jest wolny w stosowaniu długoterminowym od istotnych skutków ubocznych i wywiera u chorych z NF1 niekwestionowane, dodatkowe pozytywne efekty jak działanie uspokajające, synergizm z lekami p- padaczkowymi łatwiejsze opanowywanie napadów padaczkowych, działanie przeciwświądowe. Wobec braku innych metod farmakoterapii stanowi to argument za dalszym gromadzeniem doświadczeń w tym zakresie (4).

Niedobór wzrostu u dzieci z NF1 wynikający w znacznym stopniu z podwzgórzowej lokalizacji zmian wymaga stałego monitorowania i jest uważany za wskazanie do stosowania rekombinowanego hormonu wzrostu w wyspecjalizowanym ośrodku pediatrycznym. Informacje o możliwym wpływie takiego leczenia na rozrost nerwiakowłókniaków i możliwość ich dalszego złośliwienia są jednak niezwykle skąpe; zwraca uwagę fakt, że szereg mediatorów istotnych dla ewolucji guzków neurofibromatycznych – jak np. IGF- to jednocześnie mediatory hormonu wzrostu.

Leczenie chirurgiczne szpecących obwodowych zmian skórnych powinno być podejmowane ostrożnie ze względu na często nadspodziewanie duże ich ukrwienie a niekiedy złe gojenie się rany. W naszym Ośrodku rezerwujemy je dla zmian szczególnie szpecących lub upośledzających funkcje życiowe (2, 3). Leczenie operacyjne nerwiaków splotowatych i zmian podejrzanych o MPNST jest domeną ośrodków neurochirurgicznych dobrze zaznajomionych z NF1 (2).

U wszystkich krewnych I° probantów wykonujemy jednorazowo pełne badanie okulistyczne i ocenę dermatologiczną a w razie wątpliwości badanie neurologiczne z oceną MRI. W przypadku braku objawów przy pierwszym badaniu młodszego rodzeństwa chorych dzieci ich ocenę powtarzamy w 3, 5 i 7 roku życia (1, 2, 7).

Piśmiennictwo

1. Friedmann J. M. Neurofibromatosis type 1 Gene Clinics, <http://www.geneclinics.org/profiles/nf1/details.html>
2. Huson S.M., Korf B.: Phakomatoses In: Emery`s and Rimoin`s Principles and Practice of Medical Genetics, Churchill-Livingstone, London 2002, Vol. III, 3162-3202.
3. Riccardi V.M.: Von Recklinghausen Neurofibromatosis, N Engl J Med. 1981, 305, 1617-1627.
4. Riccardi V.M.: Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis, 2nd Ed. J. Hopkins Univ. Press, Baltimore 1986.
5. Gutmann D.H. and Consensus Group: The diagnostic Evaluation and Multidisciplinary Management of Neurofibromatosis 1 and Neurofibromatosis 2, J Am Med Ass. 1997, 278, 51-57.
6. Goldberg M.J.: The Dysmorphic Children – An Orthopedic Perspective: VI. Neurofibromatosis and the Historical Phakomatoses, Raven Press NY, 1987, 225-246.
7. Benjamin C.M., Colley A., Donnai D. Et al.: NF1: Knowledge, Experience and Reproductive Decisions of affected Patients and Families, J Med Genet. 1993, 30, 567-594.
8. Friedmann J.M., Birch P., Greene C. and NNFF International Database Participants: National Neurofibromatosis Foundation International Database. Am J Med Genet. 1993, 45, 88 -91.
9. Gusella J.: Neurofibromatosis at the Millenium, The National Neurofibromatosis Foundation Millenium Lecture, 2000, <http://www.nf.org>
10. North K., Joy M.A., Yuille D. et al.: Specific Learning Disability in Children with Neurofibromatosis type 1: Significance of MRI Abnormalities, Neurology 1994, 44, 878-883.
11. Bernards A.: Neurofibromatosis type 1 and Ras – Mediated Signalling: Fitting in the GAP`s, Bioch Bioph Acta 1995, 1242, 43-59.

12. Legius E., Marchuk D., Collins F., Glover T.: Somatic Deletion of the NF type 1 Gene in Neurofibrosarcoma Supports a Tumour Suppressor Gene Hypothesis, *Nature Genet.* 1993, 3, 122-126.
13. Maris J.M., Wiersma S.R., Matgoub N. et al.: Monosomy 7 Myelodysplastic Syndrome and Other Second Malignant Neoplasms in Children with NF type 1. *Cancer* 1997, 79, 1438-1446.
14. Shannon K.M., Watterson J., Johnson P. et al.: Monosomy 7 Myeloproliferative Disease in Children with NF Type 1: Epidemiology and Molecular Analyses. *Blond* 1992, 79, 1311-1318.
15. Zajączek S., Peregud-Pogorzelski J., Cybulski C., Lubiński J.: Juvenile Onset Chronic Myeloid Leukemia in a Girl with the Familial Form of NF-1, *Klin Genet* 1999, 11, 477.
16. Zvulunov A., Barak Y., Metzger A.: Juvenile Xanthogranuloma, Neurofibromatosis and Juvenile Chronic Myelogenous Leukemia, *Arch Dermatol.* 1995, 131, 904-908.

Uzupełnienie 1: Atypowe formy NF-1

NF1 segmentowa: objawy NF1 zlokalizowane asymetrycznie i tylko w niektórych okolicach ciała, pacjenci często wolni są od zmian w OUN i nie stwierdza się u nich guzków Lisha. Lokalizacja zmian koncentruje się zwykle na ektodermie i może odpowiadać tzw. liniom wzrostowym Blaschko. Mutacje neurofibrominy nie są wtedy wykrywane w leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach okolic wolnych od zmian, mają typowy charakter w DNA pozyskanym z patologicznego „segmentu”. Forma ta z reguły nie występuje rodowodowo, jest uważana na skutek łącznego działania mutagenyzy *de Novo* i mozaikowości postzygotycznej. NF1 segmentowa stanowi najtrudniejszą diagnostycznie postać tej choroby.

Z. NF1 – Noonan: Od dawna obserwowano u dzieci trudne diagnostycznie fenotypy złożone wykazujące większość (ale nie wszystkie) cechy NF1 jak i zespołu Noonan (warunkowany zwykle przez gen PTPN). U pacjentów takich tylko wyjątkowo odnajdywano mutacje neurofibrominy. W 2007 r. wieloosrodkowy zespół na podstawie analizy pięciu wielopokoleniowych rodzin o takim fenotypie przypisał jednoznacznie powyższy fenotyp do mutacyjnej inaktywacji genu SPRED1. Gen ten jest negatywnym regulatorem w kaskadzie RAS co tłumaczy zespół objawowy wspólny z NF1 gen składa się z zaledwie 8 eksonów i jest stosunkowo łatwy w sekwencjonowaniu (1). Analiza genu będzie w najbliższym czasie dostępna w naszym Ośrodku.

W ubiegłych latach opisano również pojedynczych pacjentów z mutacjami genu PTPN, częścią objawów NF1, nie wykazujących natomiast typowych dla mutacji tego genu cech zespołu Noonan lub ekspresjonujących je w niewielkim stopniu. Podobne spostrzeżenia dotyczą również genów KRAS i SOS1. Wszystkie te geny kodują różne białka regulatorowe kaskady RAS; sugeruje to zależność poszczególnych objawów NF1 od funkcji różnych innych elementów tej kaskady a nie tylko samej neurofibrominy (1, 2).

Zespół NPDC (Neurofibromatosis, Pheochromocytoma, Duodenal Carcinoma, OMIM 1622400), opisany przez Griffithsa i wsp. w 1883 r., znany dotąd w trzech rodzinach o nieustalonym podłożu genetycznym. Pierwszą wyraźną manifestacją kliniczną jest zazwyczaj żółtaczka (3).

Zespół NF1 – HNPCC : współwystępowanie obu patologii opisano dotąd w kilku niezależnych rodzinach; w niektórych z nich przeprowadzono pełne sekwencjonowanie genu neurofibrominy i nie odnotowano mutacji; w rodzinach tych stwierdzono natomiast mutacje genu hMLH1 (4, 5).

Piśmiennictwo:

1. Brems H., Chmara M., Sabbatou M., Denayer E., Taniguchi K., Kato R., Somers K., Messiaen L., De Schepper S., Fryns J-P., Coos J., Marynen P., Thomas G., Yoshimura A., Legius E.: Germline Loss of Function Mutations In SPRED1 Cause Neurofibromatosis 1 Like Phenotype. *Nat Genet.* 2007; 39 (9): 1120-6.
2. Tartaglia M.: Gain of Function SOS1 Mutations Cause a Distinctive Form of Noonan Syndrome. *Nat Genet.* 2007, 39, 75-79.
3. Griffiths D.F.R., Williams G.T., and E.D.: Multiple Endocrine Neoplasia Associated with von Recklinghausen Disease. *Br Med J*, 1983, 257, 1341-1343.
4. Ricciardone M., Ozelik T., Cevber B., Ozdag H., Tuner M., Ozturk M.: Human MLH1 deficiency Predisposes to Hematological Malignancy and NF Type I. *Cancer Res.* 1999, 59, 290-293.

5. Wang Q., Lasset Ch., Desseigne F., Frappaz D., Bergeron C., Navarro C., Ruano E., Puisieux A.: Neurofibromatosis and Early Onset of Cancers in hMLH1-Deficient Childrens. Cancer Res. 1999, 59, 294-297.

Uzupelnienie 2: Diagnostyka molekularna NF1 w Międzynarodowym centrum Nowotworów Dziedzicznych w Szczecinie.

Ponieważ gen neurofibrominy charakteryzuje się znacznymi rozmiarami (promotor + 60 eksonów) jego sekwencjonowanie jest długotrwałe i kosztowne. Dotąd nie znaleziono hot spots ani preferencji etnicznych w występowaniu mutacji, które mogłyby ułatwić diagnostykę. W diagnostyce klinicznej pacjentów spełniających kryteria diagnostyczne NIH sekwencjonowanie nie jest rutynowo stosowane. Metodę tą rezerwuje się zwykle dla pacjentów pacjentów o niepełnej manifestacji klinicznej, nasuwających wątpliwości diagnostyczne, postaci segmentowej NF1 itp.

Technikę sekwencjonowania wdrożono w naszym Ośrodku – jak dotąd dla promotora i pierwszych dziesięciu eksonów. W trakcie przygotowania metodycznego znajduje się diagnostyka pozostałych eksonów. Przeprowadzono sekwencjonowanie u 80 pacjentów. Odnalezione mutacje przedstawia tabela 1.

Tab. 1.

	Mutacja	Skutek
Exon 2	168C>T	Ser 56 Ser
Exon 3	239C>A	Tyr 80 Ser
Exon 4	342 C>T	Leu 114 Leu
Intron 4	c>t	Polimorfizm ?
Exon 5	492delACTT	Frame-shift
	499delTGTT	Frame-shift
	574C>T	Arg 192 Stop
Exon 18	2022 C>T	Ser 674 Ser
	2034 G>A	Pro 678 Pro

Do analizy genu neurofibrominy wdrożono również technikę MLPA. Jest ona nieco prostsza, szybsza i tańsza co umożliwiło badanie całego genu. Technika tą przeanalizowano całą sekwencję genu u 45 kolejnych pacjentów, stwierdzając odpowiednio mutacje u 8 z nich – były to zmiany w eksonach 3, 4, 16, 18, 21, 31, 34 i 44. Ponadto dużą delecję obejmującą cały gen NF1 stwierdzono u innych 2 pacjentów pochodzących z tej samej rodziny (matka i córka).

W ciągu najbliższych tygodni dostępna będzie diagnostyka molekularna genu SPRED1.

Nerwiakowłókniakowość typu 2 (NF2)

NF2 wykazuje rodowodowe cechy choroby o uwarunkowaniu autosomalnym dominującym, z niemal 100 % penetracją, a w jej przebiegu obserwuje się zmiany skórne przypominające NF1; jest ona jednak całkowicie odrębną jednostką chorobową, warunkowaną przez inny gen merliny, zawarty w chromosomie 22q12.2. NF2 występuje rzadko- rozpoznawana jest w populacjach europejskich z częstością 1:210 000 ale jest niedoszacowana, rzeczywista częstość żywych urodzeń oceniana jest na 1:25-45 000. Połowa pacjentów to osoby, u których choroba powstała w związku z mutacją germinalną *de novo* (1, 2, 3, 4).

Rozpoznanie i przebieg kliniczny

Charakterystyczne dla NF2 są trzy grupy objawów: nowotwory – zazwyczaj „schwannoma” gałęzi przedsionkowej n. słuchowego, zmiany skórne o charakterze *café au lait* (CAL) a niekiedy guzkowatym – ich liczba i wielkość z reguły jest mniejsza aniżeli w NF1 oraz zmiany oczne, takie jak zaćma, zmętnienia soczewki, zmiany barwnikowe i *hamartomata* siatkówki. Najczęściej występujące w NF2 nowotwory, określane poprzednio jako *acoustic neurinoma* są obecnie, zgodnie z NIH Consensus Conference of Acoustic Neuroma – 1992 (5) definiowane jako *schwannoma* n. przedsionkowego (*vestibular schwannoma* – VS). Cechy kliniczne NF2 i częstość ich występowania przedstawiono w tab. 1.

Kryteria upoważniające do rozpoznania NF2, zmodyfikowane w stosunku do *NIH Consensus* ze względu na dogodność w stosowaniu (2) przedstawiają się następująco:

1. Obustronne VS potwierdzone histopatologicznie lub widoczne w MRI przy użyciu gadolinium, lub:
2. Krewny I° z wykrytym NF2 i wystąpienie u badanego
a/ jednostronnego VS
lub:
b/ współwystępowania przynajmniej dwu z niżej wymienionych cech:
meningioma, glioma, schwannoma, podtorebkowego zmętnienia soczewki, zwapnień śródmózgowych,
3. Jednostronny VS i współwystępowanie przynajmniej dwu z cech niżej wymienionych:
meningioma, glioma, schwannoma, podtorebkowego zmętnienia soczewki, zwapnień śródmózgowych,
lub:
4. Dwa lub więcej *meningioma* i współwystępowanie przynajmniej jednej z wymienionych zmian:
glioma, schwannoma, podtorebkowe zmętnienia soczewki, zwapnienia śródmózgowe.

Guzy VS pojawiają się obustronnie synchronicznie lub metachronicznie u 85–95 % chorych; w przypadku manifestacji asynchronicznej odstęp czasu pomiędzy ich pojawianiem się wynosi średnio 7,5 roku (” - 20 lat).

Pierwszymi, nie charakterystycznymi objawami VS są szum w uszach, zawroty głowy, stopniowa i trudno uchwytana utrata słyszenia (3, 6, 7).

Schwannoma z inna niż n. słuchowy lokalizacją występują również często i są obserwowane u 75 – 90% pacjentów. Mogą być zlokalizowane również w rdzeniu przedłużonym. Tylko 26 % z nich

powoduje u pacjenta dolegliwości zgłaszane w chwili wykrywania choroby. Radiologicznie a także w ocenie śródoperacyjnej *in situ* są one nieodróżnialne od nerwiakowłókniaków rdzenia występujących w NF1; rozstrzyga różnicowanie histopatologiczne (3).

Zmiany *café au lait* wyjątkowo tylko osiągają charakterystyczną dla NF1 liczbę sześciu, są mniejsze aniżeli w NF1, nigdy nie towarzyszą im zmiany barwnikowe okolic pachowych.

Guzy nerwów obwodowych manifestują się klinicznie jako (3, 7):

- guzki skórne - „NF2 plaques” – widoczne u ok. połowy chorych, dobrze odgraniczone wygórowania o szorstkiej powierzchni, otoczone zwykle owłosieniem, nie przekraczające średnicy 2 cm;
- „guzki NF1 podobne” – widoczne u ok. 40 % pacjentów.

Zmiany nerwów obwodowych wykazują zawsze strukturę *schwannoma*.

Objawy oczne (zmętnienia podtorebkowe, różne formy zaćmy, przerost barwnikowy siatkówki i jej *hamartomaty*) tylko wyjątkowo zgłaszane są jako uchwytne dla pacjenta zaburzenia widzenia (3, 6, 7).

Pierwsze zgłaszane przez chorych objawy NF1 pojawiają się zazwyczaj ok. 20 r. ż. (2 – 52 lat), średni wiek rozpoznania w wyspecjalizowanych ośrodkach oceniano na 27 –28 lat jednak aż u 10 % chorych rozpoznanie można postawić ok. 10 r. ż. w okresie bezobjawowym (3, 6).

Wczesnymi objawami są zwykle dolegliwości wywołane przez VS. Rozwój klinicznie uchwytne inwalidztwa słuchu trwa zwykle wiele lat i nawet duże VS mogą pozostawać bezobjawowe. Ponieważ interwencja operacyjna wiąże się z reguły z utratą słuchu, utrudnia to decyzję o jej podjęciu (3).

Klinicznie NF2 wykazuje znaczną heterogenność objawów, jednak zazwyczaj występuje w jednej z dwóch form:

- **umiarkowanej (typ Gardnera 1A)** z początkiem zwykle ok. 25 r. ż, dominującym zespołem objawowym związanym z VS i stosunkowo słabą ekspresją innych guzów i zmian skórnych;
- **ciężkiej (typ Wishart 2B)** z początkiem przed 25 r. ż., VS stwierdzanymi tylko u połowy chorych; częstymi, dużymi, mnogimi guzami o innych lokalizacjach; szybkim przebiegiem i zgonem zwykle przed okresem prokreacji (1, 3, 7, 8).

Ostatecznie choroba pozostaje zawsze nieuleczalna i prognoza jest zła; średnie przeżycie od chwili rozpoznania u pacjentów wyspecjalizowanych ośrodków brytyjskich wynosi ok. 15 lat a średnia długość życia ok. 36 lat (3).

Diagnostyka molekularna NF2

Zlokalizowany w chromosomie 22 i o znanej sekwencji gen NF2 składa się z 16 konstytutywnie 1 alternatywnie wycinanego eksonu. Na skutek alternatywnego odczytywania sekwencji gen koduje przynajmniej przynajmniej 2 formy białka – merliny o odrębnej ekspresji tkankowej. Sekwencja genu NF2 wykazuje homologię z genami rodziny określanej jako „białka 4.1”; ich funkcja w komórce – podobni jak samej merliny- polega na pośredniczeniu w interakcjach pomiędzy środowiskiem zewnętrznym komórek a cytoszkieletem.

Charakterystyka mutacji w guzach typu *schwannoma*, zwłaszcza utrata heterozygotyczności mutacji konstytucyjnych, kwalifikuje gen NF 1 do grupy supresorów. Obserwowane mutacje konstytucyjne to zwykle utraty znacznych obszarów lub całego genu oraz mutacje typu „stop”, powodujące znaczne skrócenie cząsteczki białka – merliny i utratę jego funkcji. Fenotypy „łagodne” typu Gardnera 1A, obserwuje się u nosicieli mutacji uszkadzających część karboksylową merliny. Fenotypy „ciężkie” typu Wishart 2B pojawiają się zwykle u nosicieli mutacji typu „stop” ze znacznym skróceniem białka lub u nosicieli dużych delecji (6, 7).

W praktyce diagnostycznej skuteczność osiąga się po wykorzystaniu wszystkich dostępnych metod analiz uzyskuje się u 90 % pacjentów z uwarunkowaniem rodzinnym i ~ 70 % osob spełniających w pełni kryteria diagnostyczne, ale rodowodowo izolowanych.

Stosunkowo znaczny odsetek, wśród pacjentów z NF2 stanowią nosiciele dużych delecji w obszarze genu NF2. Mogą one być wykryte technikami cytogenetycznymi o wysokiej rozdzielczości lub FISH i często pojawiają się w formie takich aberracji chromosomu 22 jak inwersja/delecja, chromosom pierścieniowy, translokacja /delecja itp. Mniejsze delecje i mutacje punktowe diagnozuje się zwykle techniką MLPA. i/lub sekwencjonowaniem. Na szczególne podkreślenie zasługuje stosunkowo wysoki odsetek osób z postacią mozaikową mutacji konstytucyjnej; sięga on prawdopodobnie 30 % wszystkich chorych – u osób takich analizy DNA z leukocytów nie wykazują zwykle mutacji konstytucyjnej a w jej poszukiwaniu konieczne jest odwołanie się do DNA guza z pomniejszym poszukiwaniem w różnych tkankach obwodowych. W szczególności dotyczy to pacjentów rodowodowo izolowanych (1). Pacjenci ci mogą również sprawić trudności diagnostyczne z powodu łagodniejszego przebiegu choroby i jej jednostronności.

W przeciwieństwie do genu NF1, właściwości genu NF2 a zwłaszcza mniejsza długość genu, zatem krótszy czas i mniejsze koszty badania, czynią realnym stosowanie jego diagnostyki molekularnej w praktycznym postępowaniu klinicznym; dotyczy to zarówno sekwencjonowania, jak i diagnostyki rodzin poprzez badanie wewnątrz- i zewnątrzgenowych markerów sprzężonych. Szczególną rolę odgrywa diagnostyka molekularna w wykrywaniu / wykluczaniu nosicielstwa mutacji u bezobjawowych jeszcze członków obciążonych rodzin; postępowanie takie budzi jednak nierzadko wątpliwości natury etycznej – psychologicznej (3, 7).

Znaczny, prawdopodobnie przekraczający 15 % odsetek przypadków NF2 to chorzy z mozaikową formą nosicielstwa mutacji konstytucyjnych. U chorych tych nie tylko choroba przebiegać może łagodniej, również ryzyko przekazania jej potomstwu jest znacznie niższe od typowego ryzyka 50 %, prawdopodobnie nie przekraczając kilku procent (7).

Różnicowanie i zespoły pokrewne (1)

- a. **NF1:** pokrywanie się niektórych manifestacji, liberalizm zastosowanych kryteriów rozpoznania i niemal identyczne – z powodów historycznych – nazwy tych dwu chorób łatwo powodować mogą omyłki diagnostyczne.
- b. **Jednostronny schwannoma n. przedsionkowego:** jest stosunkowo częstym guzem w populacji ogólnej i nie wykazuje konstytucyjnego związku z NF2 (co nie zwalnia od konieczności odpowiedniego monitorowania). Tylko ok. 6 % takich pacjentów jest uwarunkowanych mozaikową formą NF2, pozostali są wolni od ryzyka. Dotyczy to szczególnie osób z pierwszymi objawami po 55 r. ż. Natomiast rozpoznanie NF2 jest szczególnie prawdopodobne jeśli jednostronny, izolowany guz pojawił się przed 30 r. ż.
- c. **Schwannomatosis:** jest wystąpieniem tych guzów w formie mnogiej, jednak zawsze bez lokalizacji w n. przedsionkowym. Lokalizują się one wewnątrzczaszkowo, w korzeniach rdzeniowych i n. obwodowych. Transformacja złośliwa jest rzadka. Odpowiadający locus znajduje się również w chromosomie 22 ale jest na pewno różny od genu merliny.
- d. **Meningiomatosis:** Mnogie *meningioma* pojawiające się zwykle po 25 – 30 r. z reguły bez umiejscowienia w n. przedsionkowym o z pewnością odrębnym od NF2, ale nieznanym uwarunkowaniu genetycznym. Natomiast nawet pojedynczy *meningioma* u dziecka powinien być traktowany jako możliwy sygnał NF2.

Opieka nad chorymi i rodzinami obciążonymi (1, 3, 6, 8, 9)

Diagnostyka u pacjentów z podejrzeniem NF2 obejmuje ukierunkowaną ocenę dermatologiczną z dokumentacją zmian, ukierunkowane badanie okulistyczne, pełną ocenę neurologiczną, badanie laryngologiczne z obiektywną oceną słuchu. Obowiązuje wstępne wykonanie badania MRI mózgowia i rdzenia - zawsze z użyciem gadolinium. Badania te powtarzamy 1 x rocznie (również w przypadkach

wątpliwych) i dodatkowo w przypadku nowych dolegliwości. Podobnie, celem potwierdzenia / wykluczenia rozpoznania postępujemy jednorazowo i zawsze dodatkowo w przypadku nowych, istotnych objawów u wszystkich krewnych I° dla chorych z potwierdzonym rozpoznaniem.

Do weryfikacji rozpoznania można posłużyć się - jeśli są dostępne – technikami molekularnymi analizy genu NF2. Brak dostępności technik molekularnych nie zwalnia od postawienia rozpoznania (3, 9). Diagnostyka nosicieli mutacji w bezobjawowym wieku dziecięcym budzi liczne wątpliwości i wydaje się uzasadniona tylko w przypadku, gdy wynik wpłynie znacząco na planowanie przyszłego życia pacjenta np. wybór edukacji i zawodu; jednak i w takich przypadkach możliwość niekorzystnych efektów psychologicznych nakazuje szczególną sumienną postępowania (1).

Z uwagi na wczesne pojawianie się u znacznej liczby obciążonych mutacją dzieci subklinicznych zmian ocznych, wyspecjalizowane ośrodki zalecają podjęcie monitorowania okulistycznego już ok. 10 r. ż (7). Zalecamy także wykonanie u wszystkich członków rodziny obiektywnego badania słuchu i przechowania jego dokumentacji – w przyszłości dane te stanowią cenny punkt odniesienia i są istotne dla oceny dynamiki zmian.

Leczenie operacyjne zmian, zwłaszcza typu VS, powinno być podejmowane tylko w ośrodkach neurochirurgiczno - laryngologicznych dobrze zaznajomionych z tą jednostką chorobową.

Wobec związanego z operacją inwalidztwa słuchu i braku w literaturze szerokich danych prognostycznych, przy generalnie złym przebiegu choroby decyzje o postępowaniu inwazyjnym muszą być bardzo rozważne (7).

Tab. 1. Główne objawy NF2 i odsetkowa częstość ich występowania (Huson i Korf 2002, zmodyfik.)

Objaw	Odsetek chorych z manifestacją
<u>Guzy – większość bezobjawowa !!!</u>	
VS obustronne	85
VS jednostronne	6
Meningioma mózgowia	45
Meningioma rdzenia przedłużonego	26
Astrocytoma	4
Ependymoma	2,5
<u>Neuropatia obwodowa</u>	
	3
<u>Schwannoma obwodowe</u>	
	68
<u>CAL</u>	
1 – 6	43
3 – 6	8
<u>Zaćma</u>	
	81
<u>Hamartoma i zm. barwnikowe siatkówki</u>	
	9

Piśmiennictwo

1. Evans D.G.R., Huson S.M., Neary W.: A Genetic Study of Type 2 Neurofibromatosis. II. Guidelines for Genetical Counselling, *J Med Genet.* 1992, 29, 847-852.
2. Gusella J.: Neurofibromatosis at the Millennium, The National Neurofibromatosis Foundation Millennium Lecture, 2000, <http://www.nf.org>
3. Huson S.M., Korf B.: Phakomatoses, In: Emery`s and Rimoin`s Principles and Practice of Medical Genetics, Churchill-Livingstone, London 2002, Vol. III, 3162-3202.
4. Narod S.A., Parry D.M., Parboosingh J. et al.: Neurofibromatosis Type 2 Appears to be a Genetically Heterogenous Disease, *Am J Hum Genet.* 1992, 51, 486-496.
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Acoustic Neuroma. Neurofibromatosis Res. Newsl. 1992, 8, 1-7.
6. Evans D.G. R.: Neurofibromatosis 2, <http://www.geneclinics.org>
7. Evans D.G.R., Huson S.M., Neary W.: A Clinical Study of Type 2 Neurofibromatosis, *Quart J Med.* 1992, 304, 603-618.
8. Riccardi V.M.: Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis, 2nd Ed. J.Hopkins Univ. Press, Baltimore 1986.
9. Gutmann D.H. and Consensus Group: The Diagnostic Evaluation and Multidisciplinary Management of Neurofibromatosis 1 and Neurofibromatosis 2, *J Am Med Assoc.* 1997, 278, 51-57.