

Marek W. Karwacki, Wojciech Woźniak

NERWIAKOWŁÓKNIAKOWATOŚĆ – WRODZONA, GENETYCZNIE UWARUNKOWANA CHOROBA PREDYSPONUJĄCA DO NOWOTWORZENIA*

Klinika Chirurgii Onkologicznej
Dzieci i Młodzieży Instytutu Matki i Dziecka,
Warszawa
Kierownik: prof. dr hab. med. W. Woźniak

Streszczenie. *W różnych podtypach nerwiakowłóknikowatości, typ 1. (Nf-1) dominuje tak pod względem odsetkowym (~97% wszystkich chorych z Nf), jak i częstości występowania w populacji (~1:3 500 żywych urodzeń). Typ 2. choroby dotyczy ~2% populacji chorych z Nf i występuje z częstością 1:40 000 żywych urodzeń. Obie choroby dziedziczą się jako cecha autosomalna dominująca ze 100% penetracją i znaczną zmiennością obrazu klinicznego oraz wysokim odsetkiem świeżych mutacji (~50% mutacji de novo). Produkty białkowe obu genów (NF1 i NF2) zostały dobrze poznane: biorą udział w hamowaniu procesów nowotworzenia. Mutacje genomowe warunkują predyspozycję do rozwoju różnego rodzaju guzów ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, a także innych nowotworów. Nerwiakowłóknikowatość typu 2. stanowi wieloukładową chorobę związaną z rozwojem obustronnego guza osłonkowego nerwu słuchowego, guzów osłonkowych rdzenia kręgowego, oponiaków, glejaków oraz młodzieńczej postaci zacięmy z ubóstwem zmian skórnych, charakterystycznych dla Nf-1. W odróżnieniu od Nf-1, Nf-2 wiąże się z wybitną chorobowością i znacznym skróceniem okresu przeżycia oraz większą częstością występowania guzów ośrodkowego układu nerwowego. Jednakże nie można pominąć zarówno chorobowości, jak i skróconego, w stosunku do populacji, okresu przeżycia chorych z Nf-1. Do podstawowych objawów Nf-1 należą plamy typu cafe-au-lait, piegowe nakrapianie pachwin i pach, skórne nerwiakowłókniki oraz hamartomatyczne guzki siatkówki (Lyscha). W przebiegu choroby mogą występować glejaki nerwu wzrokowego oraz złośliwe rozrosty nowotworowe osłonek nerwów obwodowych. Zmiany kostne mogą być przyczyną wad postawy, a zmiany w OUN – padaczki. U dzieci z nerwiakowłóknikowatością obserwuje się również niepełnosprawność intelektualną i trudności szkolne. Do tej pory nieznane są sposoby skutecznego leczenia obu chorób. Wśród metod sprawowania opieki nad chorymi nadal dominuje wczesne wykrywanie nowych i obserwacja istniejących zmian chorobowych oraz objawowe leczenie powikłań.*

Słowa kluczowe: nerwiakowłóknikowatość, patogeneza, genetyka, obraz kliniczny, nowotwory

* Praca wykonana w ramach grantu nr 2P05E 00826.

NEUROFIBROMATOSIS – AN INBORN GENETIC DISORDER WITH SUSCEPTIBILITY TO NEOPLASIA

Abstract. Among different subtypes of Neurofibromatosis (Nf), type 1 (Nf-1) predominates in frequency (~97% of Nfs' patients) with an incidence of approximately 1 in 3500 live births. Nf-2, comprises 2% of the Nf population and is a very rare disease (1:40000). Both are autosomal dominant disorders with 100% penetration, variable expression and 50% rate of new (de novo) mutations. The protein products of both, NF1 and NF2 genes are best known and the genes serve as tumour suppressors. Mutations result in a predisposition to develop a variety of tumours of the central and peripheral nervous systems, as well as other malignancies. Nf-2 is a multisystem genetic disorder associated with bilateral vestibular schwannomas, spinal cord schwannomas, meningiomas, gliomas, and juvenile cataracts with a paucity of cutaneous features, which are seen more consistently in Nf-1. In contrast to Nf-1, Nf-2 is associated with significant morbidity and decreased life span and a higher incidence of CNS tumours. However, morbidity and mortality rates in Nf-1 are not negligible. The cardinal features of Nf-1 are café-au-lait spots, axillary and inguinal freckling, cutaneous neurofibromas, and iris hamartomas (Lisch nodules). Optic gliomas and both malignant and benign peripheral nerve sheath tumours are the most common malignancies arising in Nf-1 patients. Among neurological symptoms epilepsy, intellectual disability and learning difficulty are also observed. Bone dysplasia results in scoliosis. There is no known medical treatment beneficial to both groups of patients. The mainstay of care for Nf patients is anticipatory guidance, and early detection and symptomatic treatment of disease complications.

Key words: neurofibromatosis, pathogenesis, genetics, clinical picture, neoplasia

WPROWADZENIE

Nerwiakowłóknikowość (neurofibromatosis, Nf) stanowi heterogenną grupę jednostek chorobowych charakteryzujących się występowaniem mnogich łagodnych nowotworów z komórek tworzących układ nerwowy. Określenie to obejmuje kilka jednostek nozologicznych, spośród których najlepiej scharakteryzowane klinicznie i molekularnie są typy Nf-1 i Nf-2. W stale aktualizowanej multimedialnej bazie schorzeń jednogenowych (OMIM (1)), traktowanej przez genetyków klinicznych jako źródło referencyjne, opisano jeszcze kolejnych 8 zespołów chorobowych spełniających kryteria diagnostyczne właściwe dla nerwiakowłóknikowości (tab. I). Dominującą postacią nerwiakowłóknikowości jest Nf-1 występująca u 96-97% wszystkich chorych. U kolejnych 2-3% stwierdza się postać Nf-2, a postaci nietypowe obejmują niecałe 1% ogółu chorych z nerwiakowłókniakami i/lub skórnymi zmianami przebarwieniowymi typu „café au lait” (CAL) (2).

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA NERWIAKOWŁÓKNIKOWOŚCI TYPU 1 i 2

Jakkolwiek różniące się przebiegiem klinicznym, zachorowalnością oraz semiotyką, obie postaci nerwiakowłóknikowości dziedziczone są jako cecha autosomalna dominująca, o 100% penetracji i zmiennej ekspresji (tab. II). W obu obserwuje się wy-

Tabela I. Kliniczne postaci nerwiakowłóknikowatości
(opracowanie w oparciu o OMIM (1))

Table I. Clinically distinctive types of Neurofibromatoses (based on OMIM(1))

Nf-1	Klasyczna postać nerwiakowłóknikowatości, określana jako postać uogólniona lub choroba von Recklinghausen'a. <i>Classical type of neurofibromatosis, also defined as generalized Nf as well as von Recklinghausen's disease.</i>
Nf-2	Ośrodkowa postać nerwiakowłóknikowatości, charakteryzująca się występowaniem obu lub jednostronnego nerwiaka nerwu słuchowego oraz licznych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego i skórnych guzków typu schwannoma. <i>Central type of Nf, characterized by unilateral or bilateral growth of acoustic nerve neuroma as well as scattered central nervous system tumours and skin nodules of schwannoma type</i>
Nf-3	Postać łącząca cechy Nf-1 i Nf-2 jednak bez występowania guzków Lisch'a w siatkówce; wyróżnia się dwa podtypy tej choroby: 3A (postać mieszana Riccardi'ego) i 3B (rodzinna postać jelitowa). <i>Mixed neurofibromatosis that combines many of the features of Nf-1 and Nf-2, except Lisch nodules in the iris; two subtypes are distinguished: 3A (mixed Riccardi's type Nf) and 3B (familial intestinal Nf).</i>
Nf-4	Tzw. postać atypowa charakteryzująca się występowaniem wyłącznie zmian przebarwieniowych typu CAL oraz rozsianych, mnogich nerwiakowłókników; bez guzków Lisch'a w siatkówce <i>So called atypical Nf, characterized by coexistence of CAL and scattered, multiple neurofibromas as exclusive signs of the disease; Lisch nodules are not present in patients</i>
Nf-5	Tzw. segmentalna postać nerwiakowłóknikowatości z występowaniem zmian ograniczonych do jednej okolicy ciała <i>So called segmental Nf with signs and symptoms limited to single body area</i>
Nf-6	Występowanie licznych zmian przebarwieniowych typu CAL bez podskórnych nerwiakowłókników <i>Disease limited to multiple, scattered CALs without subcutaneous neurofibromas</i>
Nf-7	Bardzo późne (po 20 roku życia) pojawianie się poszczególnych objawów nerwiakowłóknikowatości oraz brak objawów choroby u potomstwa <i>Very late onset of the disease with symptoms appearing after the age 20 yrs and no offsprings to develop the disease</i>
Nf-8	Pozostałe postaci poprzez odmiennosc przebiegu klinicznego niesklasyfikowane w żadnej z powyższych grup <i>Category for all the cases that will not fit into the above groupings</i>
FSN	Rodzinna kręgową postać Nf, stanowiąca alleliczną odmianę Nf-1 z mutacją w genie NF1, charakteryzująca się występowaniem symetrycznych, mnogich nerwiakowłókników korzeni nerwów rdzeniowych z obecnością lub brakiem innych objawów Nf-1 <i>Familial spinal type of Nf, which is an allelic form of Nf-1 with mutations in NF1 gene, characterized by symmetric, scattered neurofibromas arising from spinal nerves roots with or without other signs and symptoms of Nf-1</i>

NfNS	Postać z objawami charakterystycznymi dla Nf i fenotypem zespołu Noonan; mutacje w genie NF1. <i>Disease comprising symptoms characteristic for Nf and Noonan syndrome; NF1 gene mutations</i>
CCN	Wrodzona skórna neurylemmomoza lub schwannomatosis, ze zidentyfikowanymi mutacjami w obrębie genu Nf-2. Charakteryzuje się powstawaniem licznych, rozsianych (skóra, kończyny, kręgosłup) łagodnych nowotworów z komórek Schwanna, jednak bez zajęcia nerwu słuchowego. Zmienna ekspresja i niepełna penetracja mutacji genowej <i>Inherited skin neurylemmomatosis or schwannomatosis, characterized by identified mutations in NF2 and multiple, scattered (skin, limbs, spine) neoplasm evolving from Schwann cells, but without acoustic nerve involvement</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Postaci Nf-1 – Nf-4 oraz Nf-6 i FSNf, NfNS, CCN – dziedziczone jako cecha autosomalna dominująca • <i>Nf-1 – Nf-4 as well as Nf6 and FSNf, NfNS, CCN – autosomal dominant trait</i> • Najprawdopodobniej postaci Nf-5 i Nf-7 powstały jako bardzo wczesne lub późniejsze, świeże mutacje postzygotyczne w grupie komórek somatycznych. • <i>Types Nf-5 and Nf-7 of Nf are probably due to postzygotic fresh mutations in the embryo's somatic cells</i> <p>Wyjaśnienie skrótów (used abbreviations): <i>Nf: Neurofibromatosis; FSN: Familial Spinal Nf; NfNS: Neurofibromatosis – Noonan Syndrome; CCN: Congenital Cutaneous Neurilemmomatosis</i></p>	

Tabela II. Podstawowe cechy odróżniające nerwiakowłóknikowość typu 1 i 2 (opracowane na podstawie przedstawionego piśmiennictwa)
 Table II. Basic differences between Nf-1 and Nf-2 (based on the presented literature)

Cecha <i>Feature</i>	Nf-1	Nf-2
1	2	3
Zapadalność <i>Mortality</i>	1 : 3.500-4.000	1 : 40.000
Dziedziczenie choroby <i>Inheritance</i>	autosomalne dominujące autosomal dominant trait	autosomalne dominujące autosomal dominant trait
Częstość świeżych mutacji <i>Frequency of fresh mutations</i>	ok. (cirr.) 50%	ok. (cirr.) 50%
Penetracja <i>Penetration</i>	100% (objawy pojawiają się z wiekiem) <i>(symptoms appear with age)</i>	100% (objawy pojawiają się z wiekiem) <i>(symptoms appear with age)</i>
Ekspresja <i>Expression</i>	wybitnie zmienna <i>extremely variable</i>	zmienna <i>variable</i>
Antycypacja <i>Anticipation</i>	występuje <i>present</i>	występuje (zależność przebiegu od płci?*) <i>present (patient's sex dependent course of disease?*)</i>
Gen i jego produkt <i>Gene and its product</i>	<i>NF1</i> Neurofibromina (białko aktywujące RasGTP-azę) <i>Neurofibromin (RasGTP-ase activated protein)</i>	<i>NF2</i> Merlina (schwannomina) (białko strukturalne komórki) <i>Merlin (schwannomin)</i> <i>(cell's structural protein)</i>

1	2	3
Chromosomowa lokalizacja genu <i>Gene's chromosomal location</i>	17q 11.2	22q 12.2
Wielkość genu <i>Gene's size</i>	350 kpz (<i>kbp</i>); 60 eksonów (<i>exons</i>)	110 kpz (<i>kbp</i>); 16 eksonów (<i>exons</i>)
Liczba zidentyfikowanych mutacji (2005 r.) <i>No. of identified mutations (till the end of 2005)</i>	641	210
Charakterystyka <i>Characteristics</i>	wielonarządowe i wieloukładowe zmiany guzkowate, pierwotnie wywołujące zaburzenia układu nerwowego <i>nodular changes located in different organs and tissues; primary malfunction of the peripheral nervous system</i>	jedno lub dwustronne guzy z komórek Schwanna ósmego nerwu czaszkowego (najczęściej) <i>unilateral or bilateral eighth cranial nerve schwannoma (most frequently)</i>
Najczęstsze rodzaje nowotworów <i>Most frequent neoplasm</i>	nerwiakowłókniki <i>neurofibromas</i> glejaki <i>gliomas</i> MPNST** <i>MPNST**</i> guz chromochłonny <i>pheochromocytoma</i>	schwannoma nerwów obwodowych <i>peripheral nerves'</i> schwannoma wyściółczaki <i>ependymomas</i> oponiaki <i>meningiomas</i> glejaki <i>gliomas</i> mięśniakomięsak <i>rhabdomyosarcoma</i>
Inne współistniejące zaburzenia <i>Coexisting abnormalities</i>	trudności szkolne <i>learning difficulties</i> dysplazje kostne <i>bone dysplasia</i> zaburzenia naczyniowe <i>vascular disorders</i> nadciśnienie <i>hypertension</i> plamy przebarwieniowe CAL <i>Café – au – lait macules</i>	niedosłuch <i>deafness</i> młodzieńcza postać podtorebkowego zmętnienia soczewki <i>Juvenile subcapsular lenticular opacity</i> zaćma tylna podtorebkowa <i>posterior subcapsular cataract</i>
Synonimy <i>Synonyms</i>	uogólniona Nf; ch. von Recklinghausen'a <i>generalized Nf;</i> <i>von Recklinghausen's disease</i>	ośrodkowa Nf; obustronny nerwiak nerwu słuchowego <i>central Nf;</i> <i>Bilateral eighth cranial nerve neuroma</i>

* nie udowodniono rodzicielskiego napiętnowania genomowego (imprinting) dla tego locus

* no proof for genomic imprinting for this locus

** złośliwy guz z osłonek nerwów obwodowych (*Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor*)

soki odsetek występowania świeżych mutacji (częstość ok. 50%) oraz zjawisko antycypacji. Dla każdej z dwóch postaci Nf zlokalizowano i scharakteryzowano właściwe geny oraz określono ich produkty białkowe. Geny te należą do tzw. antyonkogenów, a białka przez nie kodowane kontrolują przebieg procesów związanych z podziałem i rozmnażaniem się komórek. Dlatego mutacje genowe występujące zarówno w obrębie genu *NF1*, jak i *NF2*, odpowiedzialne są za zwiększone ryzyko powstawania specyficznych nowotworów oraz skrócenie czasu przeżycia chorych. Długość życia pacjentów z Nf-1 jest krótsza średnio o około 15-16 lat w porównaniu z populacją ogólną (3). Najczęstszymi przyczynami zgonów występującymi u tych chorych są powikłania (1) zmian dysplastycznych w obrębie kości i deformacji kręgosłupa, w tym zwłaszcza nasilonej kifoskoliozy z niewydolnością krążenia i oddychania, (2) padaczki, (3) nadciśnienia tętniczego, tętniaków i udaru mózgu oraz (4) nowotworów złośliwych tkanek miękkich i guzów mózgu (2). W przeciwieństwie do Nf-1, u chorych z Nf-2 okres przeżycia jest wybitnie skrócony, a większość chorych umiera przed 40 rokiem życia (4). Zarówno w przypadku Nf-1, jak i Nf-2, rozpoznanie choroby następuje wiele trudności. Potwierdzenie kliniczne Nf-1 następuje w różnym wieku: rzadko w okresie niemowlęctwa, najczęściej w okresie późnego dzieciństwa, ale czasami nawet po osiągnięciu dojrzałości (5). Klinicznie Nf-2 rozpoznaje się średnio w 28 roku życia (3). Z punktu widzenia socjalno-medycznego oraz opiekuńczo-wychowawczego obie choroby stwarzają określone problemy, powodując u chorych niepełnosprawność fizyczną i intelektualną, często w stopniu uniemożliwiającym podjęcie pracy i wymagającym długotrwałej rehabilitacji oraz opieki osób trzecich (tab. III) (6). Sposób dziedziczenia oraz występowanie świeżych mutacji u wysokiego odsetka chorych, a także skomplikowana diagnostyka molekularna stwarzają kolejne trudności w prowadzeniu poradnictwa genetycznego (7). Dotychczas nie istnieje możliwość przyczynowego, ukierunkowanego leczenia obu jednostek chorobowych. W przypadku niekorzystnej lokalizacji lub zezłośliwienia typowych dla Nf łagodnych guzków, jak również w razie konieczności leczenia powikłań związanych z chorobą, jedyną interwencją lekarską staje się zabieg chirurgiczny, nierzadko okaleczający lub w razie możliwości – z ewentualną endoprotezoplastyką, albo innego typu oprotezowaniem (np. implant ślimakowy w Nf-2). Wyłącznie w przypadku nerwiakowłókniaków splotowatych (Nf-1) podejmuje się próby farmakologicznego zapobiegania i leczenia zmian (8,9,10). Większość chorych wymagała będzie także długotrwałej fizykoterapii i rehabilitacji psychologicznej oraz socjalnej (6).

OBJAWY I ROZPOZNAWANIE NERWIAKOWŁÓKNIAKOWATOŚCI TYPU 1

Pomimo zlokalizowania i dokładnego scharakteryzowania genu *NF1*, jego wielkość i znaczna liczba unikalnych mutacji powodują, że w dalszym ciągu rozpoznanie choroby następuje na podstawie określonych objawów klinicznych. Zawarte w tabeli IV kryteria, zostały opracowane w roku 1988 przez amerykański *National Institute of Health* i przedstawione na *NIH Consensus Conference*. Obecnie uznano je za obowiązujący cały świat standard diagnostyczny (11). Omawiana postać nerwiakowłókniakowatości posiada bardzo bogatą symptomatologię, zależną głównie od ujawniających

Tabela III. Podstawowe problemy utrudniające opiekę nad chorymi z nerwiakowłóknikowością
 Table III. Basic problems encumbering the care for children with neurofibromatosis
 (opracowanie własne; author's elaboration)

Zmienność objawów z wiekiem oraz pomiędzy chorymi (nawet w jednej rodzinie) <i>Variability of signs and symptoms with age and between patients (even in a single family)</i>
Utrudniona diagnostyka kliniczna wynikająca z powolnego pojawiania się z wiekiem „rozpoznawczych” objawów <i>Difficult clinical diagnostics due to age – dependent manifestation of cardinal symptoms and signs</i>
Późne ujawnianie się zmian (zwłaszcza w Nf-2: rozpoznanie ~19 r.ż; zgon ~29 r.ż.) <i>Late manifestation (especially in Nf-2: diagnosis ~19 y.; death ~29y.)</i>
Skomplikowana diagnostyka molekularna (zwłaszcza Nf1: długi gen, znaczna liczba mutacji o niewielkiej częstości, brak dostępnych komercyjnie testów, mozaikowość) <i>Complicated molecular diagnostics (especially mutation search within Nf1: long gene without dominant type of mutation, lack of commercially available DNA tests, mosaicism)</i>
Konieczność jednoczesnego współdziałania wielu specjalistów medycznych w celu zapewnienia kompleksowej opieki <i>Necessity of close cooperation between specialists in different fields of medicine during the disease course</i>
Brak możliwości leczenia, względnie wysokie ryzyko powstania nowotworów złośliwych, niepełnosprawność fizyczna i intelektualna <i>No causative treatment, relatively high risk of malignant transformation as well as intellectual and physical disability</i>
Pogłębianie niepełnosprawności wskutek konieczności wykonywania zabiegów okaleczających spowodowanej powikłaniami wzrostu nowotworów i zwiększaniem się ich liczby <i>Progress of physical disability as a complication of surgical interventions resulted from progressive growth and increased number of tumours</i>
Wysokie ryzyko transformacji nowotworu łagodnego w złośliwy (zwłaszcza w Nf-1 – nerwiakowłókniki splotowate w MPNST); wyższe od populacyjnego ryzyko rozwoju mięśniakomięsa prążkowanego i guza chromochłonnego, a prawdopodobnie także nowotworów układu chłonnego (NHL i ALL) oraz młodzieńczej postaci przewlekłej białaczki szpikowej <i>High risk of malignant transformation of benign neoplasm (especially in Nf-1 – transformation into MPNST within plexiform neurofibromas); higher than population risk of growth of rhabdomyosarcoma and pheochromocytoma, as well as potentially higher risk for development of acute lymphomas (NHL) and leukemia (ALL) or juvenile chronic myelogenous leukaemia</i>
Mozaicyzm somatyczny, szczególnie u nosicieli świeżej mutacji (zwłaszcza Nf-2), a germinalny u osób chorych <i>Somatic mosaicism, especially in carriers of fresh mutation (especially Nf-2) as well as germinal mosaicism in familial cases</i>
Utrudnione poradnictwo genetyczne (niepełnosprawność intelektualna chorych, niedosłuch w Nf-2, mozaicyzm, nierozpoznana choroba u pozostałych członków rodziny lub skąpoobjawowy jej przebieg, powodujący lekceważenie uzyskanych informacji) <i>Complicated genetic counselling (intellectual disability of patients, deafness in Nf-2, mosaicism, disregard concerning achieved information among family members due to misdiagnosis or penurious course of disease)</i>

Znaczego stopnia, czasami groteskowe zniekształcenie ciała wysoce obniżające poczucie wartości i samoakceptację <i>Severe, sometimes grotesque, deformations influencing the shape and integrity of the body resulting in decreased dignity and reducing self-esteem</i>
Trudności szkolne w dzieciństwie i ograniczona możliwość zatrudnienia osób dorosłych <i>Learning difficulties in childhood resulting in underemployment in adulthood</i>
Trudne warunki socjalne rodzin, w których chory wymaga stałej opieki matki <i>Low income and social status of families, where the child requires permanent mother's care</i>
Konieczność stałej, długotrwałej i wielopłaszczyznowej rehabilitacji chorych <i>Need of continuous, longlasting and multidirectional rehabilitation of patients</i>

Tabela IV. Kryteria rozpoznawcze nerwiakowłóknikowości typu 1
(kryteria NIH Consensus Conference 1987) (11)

Chorobę można rozpoznać na podstawie stwierdzenia jednoczesowego występowania przynajmniej dwóch z opisanych poniżej cech charakterystycznych:

Table IV. NIH Consensus Conference 1987 diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 (11)

The diagnosis of the disease is confirmed when at least two of the following criteria exist simultaneously in a patient:

Co najmniej 6 plam przebarwieniowych typu CAL o śr. 5 mm przed okresem dojrzewania lub 15 mm po tym okresie <i>Six or more café – au – lait macules greater than 5 mm in prepubertal and greater than 15 mm in postpubertal persons</i>
Piegowate nakrapianie okolic pach i pachwin <i>Axillary or inguinal freckling</i>
Co najmniej 2 guzki Lisch (hamartomaty tęczówki) <i>Two or more Lisch nodules (iris hamartomas)</i>
Glejak(i) nerwu wzrokowego (n. II) <i>Optic nerve glioma(s)</i>
Co najmniej 2 skórne nerwiakowłókniki lub 1 nerwiakowłóknik splotowaty <i>Two or more neurofibromas of any type or one plexiform neurofibromas</i>
Dysplazja k. klinowej i/lub ścieńczenie warstwy korowej albo dysplazja kości długich z wytworzeniem lub bez stawów rzekomych <i>Sphenoid wing dysplasia or cortical thinning of long bones, with or without pseudoarthrosis</i>
Występowanie Nf-1 u krewnego pierwszego stopnia (rodzice, rodzeństwo, dzieci – choroba rozpoznana na podstawie powyższych kryteriów) <i>A first – degree relative (parent, sibling, or child) with Nf-1, based on the preceding criteria</i>

się z wiekiem wiodących objawów choroby, do których należą zmiany skórne, nerwiakowłókniki oraz zmiany kostne, a także rozwijające się z czasem powikłania tychże zmian (tab. V). Różnorodność ta wiąże się z ontogenetycznym pochodzeniem zmienionych komórek trzech linii zarodkowych wywodzących się z wielopotencjalnej komórki macierzystej cewy nerwowej: (1) linii mezoektodermalnej (prekursor tkanki chrzęstnej – zmiany kostne), (2) neuronalnej (prekursor neuronów, gleju i komórek adrenergicznych – guzy ze struktur nerwów obwodowych i feochromocytoma) oraz (3) melanocytarnej (plamy CAL) (12). Z tego powodu Nf-1 określana jest jako tzw. „neurokry-

Tabela V. Pojawianie się z wiekiem podstawowych objawów oraz powikłań nerwiakowłóknikowości typu 1 (na podstawie pozycji piśmiennictwa nr (1),(2),(5),13))
 Table V. Age dependent appearance of signs and symptoms or complications of Nf-1 (according to references nos. (1),(2),(5),(13))

	Okres wczesnodziecięcy (0-2 r.ż.) <i>Early childhood (<2 y.)</i>	Okres przedszkolny (2-6 r.ż.) <i>Pre – school children (2-6 y.)</i>	Okres późnodziecięcy i młodzieńczy (7-16 r.ż.) <i>School children and adolescents (7-16 y.)</i>	Okres dorosłości (>17 r.ż.) <i>Adulthood (>17 y.)</i>
Plamy typu CAL <i>Café – au – lait spots</i>				
Nerwiakowłókniaki splotowate <i>(plexiform neurofibromas):</i>				
Rozsiane <i>(diffuse)</i>				
Powierzchnowe i guzkowate <i>(superficial or nodular)</i>				
Dysplazja piszczeli <i>Tibial dysplasia</i>				
Piegowate nakrapianie okolic pach i pachwin <i>Axillary or inguinal freckling</i>				
Glejaki szlaku wzrokowego <i>Optic nerve gliomas</i>				
Trudności szkolne <i>Learning difficulties</i>				
Nadciśnienie <i>Hypertension</i>				
Bóle głowy <i>Headaches</i>				
Skórne nerwiakowłókniaki <i>Dermal neurofibromas</i>				
Boczne skrzywienie kręgosłupa <i>Scoliosis</i>				
MPNST*				

* złośliwy guz z osłonek nerwów obwodowych (*malignant peripheral nerve sheath tumor*)

stopatia”. Wg *Huson i Huges* (2), większość tzw. bezobjawowych chorych (41%), pomimo istnienia u nich zmian skórnych i guzowatych pozostaje nierozpoznanych z powodu braku zaburzeń narządowych i trafia pod opiekę ośrodków specjalistycznych najczęściej dopiero wtedy, gdy:

- pojawiają się problemy w nauce,
- dochodzi do wystąpienia powikłań zmian naczyniowych (nerkopochodne nadciśnienie tętnicze lub udar mózgu),
- obserwuje się gwałtowne przyspieszenie wzrostu guza (podejrzanie nowotworu złośliwego),
- ujawniają się ubytkowe objawy neurologiczne lub padaczka z towarzyszącymi bólami głowy (zmiany w OUN, wodogłowie wewnętrzne),
- chorzy zgłaszają zaburzenia widzenia (glejaki nerwu wzrokowego).

Kolejną grupę chorych (35%), u których dość szybko rozpoznaje się Nf-1, stanowią dzieci zgłaszane do specjalistycznych poradni z powodu występujących zaburzeń neurologicznych, a zwłaszcza padaczki. Zniekształcenia kośćca, a przede wszystkim znacznego stopnia deformacje kręgosłupa (kifoskolioza) stanowią kolejną z przyczyn zgłoszenia się do specjalisty i powód rozpoznania choroby (13%). Dysplazja kości długich z wytworzeniem stawu rzekomego umożliwia rozpoznanie Nf-1 u około 7%. Około 4% chorych nie objętych opieką specjalistyczną zgłasza się do onkologów z powodu gwałtownie rozrastającego się guza tkanek miękkich (2).

W badaniach prowadzonych w Kanadzie wykazano, że w wyspecjalizowanym ośrodku leczenia nerwiakowłókniakowatości, rozpoznanie Nf-1 na podstawie dwóch kryteriów NIH następowało średnio w wieku 4,6 lat (jednak maksimum wynosiło 19 lat) (13). Posługując się tymi kryteriami, Nf-1 rozpoznawano u prawie wszystkich chorych (98%) do 8 roku życia, przy czym do 20 roku życia w całej badanej populacji. Najczęstszym i najbardziej stałym, jednak najmniej charakterystycznym i niediagnostycznym objawem klinicznym Nf-1 są plamy przebarwieniowe CAL (98% chorych do końca 1 r.ż.). Patognomoniczny dla Nf-1 objaw stanowi piegowate nakrapianie okolic pach i pachwin, które stwierdza się u około 90% chorych, a ujawnia się najczęściej do 7 r.ż. Jednak u około 10% chorych objaw ten w ogóle nie występuje. Nerwiakowłókniaki rozpoznaje się u ok. 48% dzieci w wieku do 10 r.ż. i 84% chorych do 20 r.ż. Kolejny charakterystyczny dla Nf-1 objaw, jakim są hamartomy tęczówki (guzki Lisch'a), występuje w populacji chorych z częstością około 70%, a ujawnia się najczęściej do 10 r.ż. Objawowy glejak nerwu wzrokowego wykrywa się u 1% niemowląt do 1 r.ż., a częstość jego rozpoznawania nie przekracza 10% populacji badanej w różnych przedziałach wiekowych. Zmiany dysplastyczne kości najczęściej rozpoznaje się w pierwszym roku życia, a występują u ok. 14% chorych.

Wobec wysokiego odsetka świeżych mutacji (brak rodzinnego obciążenia występowaniem choroby) oraz pojawiania się kolejnych objawów Nf-1 wraz z wiekiem chorego obecnie zaleca się, ażeby specjalistyczną opieką ośrodków referencyjnych dla nerwiakowłókniakowatości obejmowano wszystkie niemowlęta i dzieci przedszkolne, u których stwierdzono przynajmniej 6 plam CAL o średnicy przekraczającej 5 mm, nawet wobec braku innych klinicznych objawów Nf-1 (2,13,14). Przeciwnie, dziecko z rodziny wysokiego ryzyka genetycznego można uznać za zdrowe, jeżeli ukończyło 6 r.ż. i nie wykazuje innych kardynalnych objawów Nf-1, w szczególności – nie stwierdza się powyżej 6 plam CAL o średnicy powyżej 5 mm (2,13).

Najważniejsze objawy kliniczne Nf-1 oraz częstość ich występowania zostały zebrane w tabeli VI. Niektóre z nich, takie jak jaskra, dysplazje kostne czy głębokie nerwiakowłókniki splotowate występują już przy porodzie (zmiany wrodzone), inne pojawiają się z wiekiem lub stanowią powikłanie rozwoju neurofibromatozy.

Nerwiakowłókniki (NFM), a zwłaszcza tzw. nerwiakowłókniki splotowate (*plexiform neurofibroma* – PNFM), stanowiące podstawowy i rozpoznawczy objaw Nf-1, mogą występować w skórze lub tkance podskórnej, ale także penetrować poprzez wszystkie warstwy skóry do struktur położonych głębiej. Stwierdza się je także w obrębie trzewi. Nerwiakowłókniki splotowate stanowią zgrupowanie kilku nerwiakowłókników wywodzących się ze splotów nerwowych lub korzeni grzbietowych rdzenia kręgowego. Głębokie PNFM występują także w postaci wrodzonej, a ze względu na ucisk wywierany na różne struktury organizmu mogą powodować zaburzenia funkcji wielu narządów i układów. Rozwijające się w jamie brzusznej PNFM mogą nasuwać podejrzenie wielu innych chorób nowotworowych. Odpowiadają za niedrożności jelit, mogą być przyczyną wgnębienia i krwotoków z dolnego i górnego odcinka przewodu pokarmowego. Mogą też powodować deformację oczodołu z penetracją wewnątrzczaszkową oraz kanału słuchowego z niszczeniem nerwu słuchowego i/lub nerwu trójdzielnego, a czasami także n. twarzowego. Zniszczenie struktur oczodołu i gałęzi kości klinowej prowadzi do wytrzeszczu, opadania powieki i tętnienia gałki ocznej (wskutek przepukliny mózgowej). Guzy typu PNFM stanowią ważny problem w chirurgii i onkologii dzieci i dorosłych, bowiem rzadko udaje się usunąć w całości zmianę, która może głęboko i szeroko penetrować w głąb otaczających struktur oraz może być słabo odgraniczona od zdrowych tkanek. Skutkiem tego zabiegi chirurgiczne rzadko są radykalne. To w obrębie PNFM, a nie w typowych nerwiakowłóknikach, następuje transformacja do złośliwej postaci guza z osłonek nerwów obwodowych (*Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor* – MPNST) (15). Nierzadko w okolicach skóry zajętych przez NFM występuje nasilony świąd oraz bolesność miejscowa. Czasami u chorych stwierdza się silne bóle o charakterze neuropatycznym i/lub zaburzenia czucia. Ujawniają się także objawy ubytkowe w badaniu neurologicznym. Czasami występowanie wrodzonych guzków w okolicy sromu i warg sromowych powodowało tak niezwykle wygląd genitalii kobiecych, że u noworodków mylnie rozpoznawano obojnactwo (2).

Glejaki nerwu wzrokowego to jeden z najczęstszych nowotworów obserwowanych w Nf-1. Mogą powstawać na całym przebiegu nerwu, jednak najczęściej występują w okolicy skrzyżowania lub przed nim. Latami mogą pozostawać nieme klinicznie, jednak najpóźniej w drugiej dekadzie życia identyfikuje się niemal wszystkich chorych z glejakami n. II. Występują one u 20-30% populacji chorych z Nf-1. Rzadko jednak powodują utratę wzroku, a najczęściej są powodem zaburzeń widzenia: dwojenia, ubytków w polu widzenia, zeza, oczopląsu, zaburzeń fiksacji obuocznej oraz uporczywych bólów głowy.

Uporczywe bóle głowy u chorych z Nf-1 mogą być również objawem nadciśnienia tętniczego, nadciśnienia wewnątrzczaszkowego lub tętniaka naczyń mózgowych. Nadciśnienie tętnicze najczęściej związane jest ze zwężeniem tętnic nerkowych albo rozwojem guza chromochłonnego lub wydzielającego katecholaminy guza typu PNFM (2). Zaburzenia naczyniowe powstają najczęściej wskutek ucisku z zewnątrz spowodowanego ekspansywnym wzrostem nerwiakowłókników. U chorych obserwowano także koincydencję Nf-1 z koarktacją aorty oraz z guzem Wilmsa (2). Niewyja-

Tabela VI. Częstość występowania poszczególnych objawów nerwiakowłóknikowości typu 1*
(na podstawie przedstawionych pozycji literatury)
Table VI. Occurrence of Nf-1 signs, symptoms and complications
(according to different authors of presented references)

OBJAWY GŁÓWNE		OBJAWY DODATKOWE	
1		2	
6 plam CAL o $\phi >5$ mm do 1 r.ż. <i>6 CAL's >5 mm in diameter occurred before the end of first year of life</i>	>95-98%	Zaburzenia sprawności intelektualnej <i>Impaired intellectual competence</i>	
Piegowate nakrapianie pach i pachwin <i>Axillary or inguinal freckling</i>	65-84%	niepełnosprawność intelektualna <i>intellectual disability</i>	4-8%
Skórne nerwiakowłókniki <i>Skin neurofibromas</i>		specyficzne trudności szkolne <i>specific learning difficulties</i>	30-60%
0-9 lat <i>0-9 y.</i>	14%	konieczność zapewnienia szkoły specjalnej <i>special school attendance</i>	~10%
10-19 lat <i>10-19 y.</i>	44%	Objawy neurologiczne <i>Neurological complications</i>	
20-29 lat <i>20-29 y.</i>	85%	bóle głowy <i>headaches</i>	10-20%
>30 lat <i>>30 y.</i>	95%	padaczka <i>epilepsy</i>	3-5%
Nerwiakowłókniki splotowate <i>Plexiform neurofibromas</i>		wodogłowie wewnętrzne (wodociąg) <i>internal hydrocephalus (aqueduct)</i>	~2.5%
wszystkie zmiany <i>the whole body's area</i>	25-30%	(Kifo)skolioza <i>(Kifo)scoliosis</i>	12-20%
zmiany ograniczone do głowy i szyi <i>in head and neck region only</i>	1-4%	Niskorosłość (wzrost <3 centyla) u dzieci <i>Reduced height (<3rd percentile in childhood)</i>	25-30%
Glejaki nerwu wzrokowego <i>Optic nerve's gliomas</i>		Niskorosłość (wzrost <3 centyla) u dorosłych <i>Reduced height (<3rd percentile in adulthood)</i>	43%
wszystkie wykryte guzy <i>total no. of diagnosed tumours</i>	15-20%	Wielkogłowie (obwód głowy >97 centyla) <i>Head circumferences >97 percentile</i>	~45%
guzy z objawami klinicznymi <i>tumours with clinical presentation</i>	5-7%	Przedwczesne dojrzewanie płciowe <i>Precocious puberty</i>	~1-5%
Guzy Lisch'a (hamartomaty tęczówki) <i>Lisch's iris hamartomas</i>		Cechy twarzy jak w zespole Noonan <i>Face dysmorphism similar to Noonan syndrome</i>	7%
0-4 lat <i>0-4 y.</i>	22%	Jaskra <i>Glaucoma</i>	?

1		2	
5-9 lat 5-9 y.	41%	Nadciśnienie (zwężenie tętnicy nerkowej) <i>Renal artery dependent hypertension</i>	1-2%
10-19 lat 10-19 y.	82%	Nadciśnienie i feochromocytoma <i>Hypertension and pheochromocytoma</i>	~1%
>20 lat >20 y.	96%	MPNST <i>MPNST</i>	1-4%
Stawy rzekome w kościach długich <i>Pseudoarthrosis of long bones</i>	3%	Młodzieńcza postać ksantogranulomatozy <i>Juvenile xanthogranulomatosis</i>	2%
Dysplazja skrzydeł kości klinowej <i>Sphenoid wing dysplasia</i>	<1%	Ziarnistości T2 – hyperdensyjne w MR (UBO) <i>Undifferentiated bright objects (UBO) in MRI</i>	60-70%

śnione pozostaje znaczenie i częstość występowania zmian naczyniowych, uznawanych wcześniej za jedną z ważniejszych przyczyn zgonów chorych z Nf-1 (16,17). Obecnie przyjmuje się, że zmiany naczyniowe, a zwłaszcza tętniaki naczyń mózgowych, wieńcowych oraz dużych naczyń jamy brzusznej występują nieznacznie częściej w populacji osób z Nf-1 (ok. 2,5%) niż w populacji ogólnej (17,18). Waskulopatia u chorych z Nf-1 dotyczy zaburzeń w obrębie budujących ścianę tętnic mięśni gładkich oraz wyściółki i została sklasyfikowana histopatologicznie w 4 podtypy (19). Najczęściej jej konsekwencją są zaburzenia krążenia mózgowego oraz bóle brzucha i dysfunkcja jelit.

Objawy ze strony przewodu pokarmowego takie jak kurczowe i niedokrwiennie bóle brzucha, zaparcia, niedrożność i zespoły rzekomoniedrożnościowe jelit oraz wzdęcia i krwawienie są skutkiem nie tylko zmian niedokrwiennych, ale przede wszystkim ucisku rozrastających się guzków. Nerwiakowłókniki mogą rozrastać się w warstwie mięśniowej i śluzowej jelit, a także w ich otoczeniu.

U chorych z Nf-1 dochodzi do licznych deformacji kośćca, nierzadko powodujących groteskowy wygląd i silne dolegliwości bólowe, ale przede wszystkim znacznego stopnia niepełnosprawność ruchową, a w konsekwencji – czasami także niewydolność oddychania i krążenia. Jedną z najślawniejszych postaci literatury światowej był dotknięty chorobą *Quasimodo*. Doskonały i głęboki w swoim ujęciu opis życia chorego człowieka, jaki *Victor Hugo* przedstawił w „Dzwonniku z *Notre Dame*”, daje najlepszy wgląd w cierpienia chorych z Nf-1. Zniekształcenia ciała pacjentów z Nf-1 mogą dotyczyć tylko wybranych rejonów. Jednak czasami dochodzi do monstualnych deformacji ciała z głębokim bocznym skrzywieniem kręgosłupa i pogłębieniem krzywizn, zwłaszcza kyfozy piersiowej oraz deformacją kości długich kończyn, powstającą wskutek zmian dysplastycznych i tworzenia się stawów rzekomych. Zmiany w obrębie kości długich dotyczą 2-3% chorych (2). Występują prawie wyłącznie w kończynach dolnych, częściej tylko jednostronnie i w kości piszczelowej oraz u chłopców. Całości obrazu dopełnia obserwowana u chorych niskorosłość. Średnio wzrost większości chorych pozostaje poniżej pięćdziesiątego, a ponad 16% dorosłych – poniżej trzeciego percentyla (20). U większości obserwuje się także nadwagę oraz wielkogłowie (20,21).

Poza zmianami dysplastycznymi kośćca, niskorosłość u chorych z Nf-1 spowodowana jest między innymi zaburzeniami endokrynologicznymi: niedobór hormonu wzrostu stwierdzono u 2,5% pacjentów (22). Do innych zaburzeń endokrynologicznych obserwowanych w Nf-1 należy przedwczesne lub opóźnione pokwitanie oraz niedoczynność tarczycy. Przedwczesne pokwitanie jest najczęstszym zaburzeniem, występującym częściej u chłopców i u dzieci z guzami okolicy skrzyżowania nerwu wzrokowego (23). W opisanych populacjach chłopcy z Nf-1 osiąkali dojrzałość płciową 2 stadium w skali Tannera średnio w wieku 9, a nie 11 lat, natomiast dziewczynki odpowiednio w 8, a nie w 9 roku życia (23,24).

Niepełnosprawność intelektualna (NI) chorych z Nf-1 wyraża się najczęściej występowaniem trudności szkolnych (25-60% chorych), zespołem nadpobudliwości typu ADHD, graniczną lub nieco poniżej normy wartością IQ (IQ <70 stwierdza się u ok. 8-9% chorych) (25). Opóźnienie rozwoju psychoruchowego rzadko obserwuje się u małych dzieci (25). Występowanie NI u osób z Nf-1 znajduje obecnie wytłumaczenie w molekularnym mechanizmie powstawania choroby. Onkogen Ras bierze udział w tworzeniu i funkcjonowaniu sieci neuronalnej mózgu, a tym samym jest niezbędny w procesach uczenia się, zapamiętywania i rozpoznawania zdarzeń (26).

Ze względu na zmienność objawów z wiekiem oraz podobieństwo przebiegu i toku dziedziczenia, Nf-1 różnicuje się najczęściej z zespołami: Proteus, McCune – Albright, Bannayan – Riley – Ruvalcaba, Jaffe – Campanacci, MEM 2B, Leopard oraz ze stwardnieniem guzowatym (tab. VII).

OBJAWY I ROZPOZNAWANIE NERWIAKOWŁÓKNIAKOWATOŚCI TYPU 2

Nerwiakowłókniakowatość typu 2 charakteryzuje znacznie uboższa symptomatologia niż Nf-1. Trudniejsze jest także kliniczne rozpoznanie Nf-2 (tab. VIII) (27). Do chwili obecnej opisano 4 metody rozpoznawania Nf-2, jednak żadna z nich nie jest na tyle swoista i czuła, aby umożliwić wykrywanie chorych ze świeżą mutacją bez obciążonego wywiadu rodzinnego. Najlepsze wydają się kryteria opracowane przez grupę ekspertów z *Department of Medical Genetics, St Mary's Hospital, Manchester*, tzw. kryteria z Manchester (27,28). Objawy Nf-2 wiążą się wybitnie z występującymi w jej przebiegu nowotworami. Choroba często zostaje rozpoznana dopiero po osiągnięciu przez chorego dorosłości, średnio ok. 28 r.ż (4). Najbardziej typową postacią Nf-2 (choć nie najczęstszą), stanowiącą synonim choroby w literaturze anglosaskiej, jest obustronny nerwiak nerwów słuchowych (*bilateral vestibular schwannoma* – BVS; *bilateral acoustic neuroma*). Do podstawowych objawów klinicznych nasuwających podejrzenie BVS należą: niedosłuch, szumy uszne (*tinnitus*), zaburzenia równowagi oraz zawroty głowy. W populacji dziecięcej (<18 r.ż.) objawy te, a tym samym BVN, stwierdza się u ok. 1/3 chorych z Nf-2 (29). W tabeli IX zebrano najczęstsze dolegliwości i objawy występujące u 120 chorych z potwierdzoną Nf-2, badanych z powodu rodzinnego obciążenia chorobą (27). *Ruggieri* stwierdził, że do najwcześniejszych objawów mogących sugerować Nf-2 u dzieci (potwierdzoną *ex post*) należą według częstości występowania: (1) objawy oczne (wczesne podtorebkowe zmętnienie soczewki; zez i niedowidzenie); (2) objawy laryngologiczne (niedosłuch i szumy uszne oraz zmiana tembru głosu na ochrypy, bitonalny głos); (3) zaburzenia neurologiczne (drgawki wtórne

Tabela VII. Różnicowanie nerwiakowłóknikowości typu 1 z innymi zespołami genetycznie uwarunkowanych chorób o zbliżonej symptomatologii
 Table VII. Clinical differentiation between neurofibromatosis 1 and other genetic disorders of similar symptomatology
 (opracowanie w oparciu o OMIM (1); based on OMIM (1))

Zespół chorobowy <i>Genetic syndrome</i> Objaw choroby <i>Disease presentation</i>	Zespół Proteus <i>Proteus syndrome</i>	Zespół McCune Albright <i>McCune Albright syndrome</i>	MEN* typ 2B <i>MEN type 2B</i>	Zespół Leopard <i>Leopard syndrome</i>	BRRS**	Stwardnienie guzowate <i>Tuberous sclerosis</i>	Zespół Jaffe Campanacci <i>Jaffe Campanacci syndrome</i>
Plamy Café au lait <i>Café au lait macules</i>	CAL	CAL	CAL	PS	CAL	CAL	CAL
Stawy rzekome <i>Pseudoarthrosis of long bones</i>	-	-	-	-	-	-	-
Glejaki n. II <i>Optic nerve gliomas</i>	-	-	-	-	-	-	-
Guzki Lisch'a <i>Lisch's nodules</i>	-	-	-	-	-	-	-
Piegowate nakrapianie pach i pachwin <i>Axillary or inguinal freckling</i>	-	-	-	-	-	-	-
Dysplazja skrzydeł kości klinowej/dysplazje kostne <i>Sphenoid wing dysplasia/bones dysplasia</i>	-	+	-	-	-	-	+
(Kifo)skolioza <i>(Kifo)scoliosis</i>	+	-	-	+	+	-	-
Nerwiakowłókniki <i>Neurofibromas</i>	-	-	+	-	-	-	+
Niepełnosprawność intelektualna st. lekkiego <i>Intellectual disability</i>	+/-	-	+/-	+	+	+	-
Przedwczesne dojrzewanie <i>Precocious puberty</i>	-	+	-	-	-	-	-
Dziedziczenie autosomalne dominujące <i>Autosomal dominant trait</i>	+	+	+	+	+	+	+

* zespół mnogich rozrostów układu dokrewnego / *multiple endocrine neoplasia syndrome*

**zespół Bannaya – Riley – Ruvalcaba / *Bannaya – Riley – Ruvalcaba syndrome*

PS – plamy soczewicowe / *multiple lentigenes*

Tabela VIII. Kryteria rozpoznawcze nerwiakowłóknikowości typu 2
 „kryteria z Manchester 2002”(27)
 Table VIII. Manchester's diagnostic criteria of neurofibromatosis type 2 (27)

OBUSTRONNE GUZY W KANALE SŁUCHOWYM WEWNĘTRZNYM mogące odpowiadać nerwiakom nerwów słuchowych (n. 8), stwierdzone w MRI i/lub TK <i>Bilateral eighth cranial nerve masses confirmed at MRI/CT imaging</i>	
KREWNY PIERWSZEGO STOPNIA Z Nf-2 PLUS: FIRST DEGREE RELATIVE WITH Nf-2 PLUS: 1. jednostronny nerwiak n. słuchowego (stwierdzone w MR i/lub TK) 1. <i>unilateral neuroma of acoustic nerve (confirmed with MRI/CT imaging)</i> LUB/OR: 2.a. młodzieńcza postać podtorebkowego zmętnienia soczewki 2.a. <i>juvenile posterior subcapsular lenticular opacity.</i> lub/or 2.b. dwa z następujących nowotworów: oponiak, glejak, schwannoma, nerwiakowłóknik 2.b. <i>two of the following: meningioma, glioma, schwannoma, neurofibroma</i>	
JEDNOSTRONNY NERWIAK N. SŁUCHOWEGO (MR/TK) PLUS: UNILATERAL NEUROMA OF ACOUSTIC NERVE (CONFIRMED with MRI/CT IMAGING) 1. młodzieńcza postać podtorebkowego zmętnienia soczewki 1. <i>juvenile posterior subcapsular lenticular opacity.</i> lub/or: 2. dwa z następujących nowotworów: oponiak, glejak, schwannoma, nerwiakowłóknik 2. <i>two of the following: meningioma, glioma, schwannoma, neurofibroma</i>	
WIELOOGNISKOWY OPONIAK PLUS: MULTIPLE MENINGIOMA PLUS: 1. jednostronny nerwiak n. słuchowego (stwierdzone w MR i/lub TK) 1. <i>unilateral neuroma of acoustic nerve (confirmed with MRI/CT imaging)</i> LUB/OR: 2.a. młodzieńcza postać podtorebkowego zmętnienia soczewki 2.a. <i>juvenile posterior subcapsular lenticular opacity.</i> lub/or 2.b. dwa z następujących nowotworów: oponiak, glejak, schwannoma, nerwiakowłóknik 2.b. <i>two of the following: meningioma, glioma, schwannoma, neurofibroma</i>	

do rozwijającego się guza wewnątrzczaszkowego; objawy ubytkowe związane z guzem mózgu lub rdzenia kręgowego; porażenie lub niedowład nerwów czaszkowych; obwodowa neuropatia wskutek powstania nowotworu osłonek Schwanna); (4) objawy skórne (schwannoma mylnie rozpoznawana jako nerwiakowłóknik z powodu współistniejących plam CAL; plamy CAL; guzki skórne) (30). Rodzinne występowanie Nf-2 badacz ten potwierdził w 20% przypadków. Kryteria diagnostyczne opracowane dla Nf-2 zakładają współwystępowanie także innych nowotworów, poza obustronnym lub jednostronnym nerwiakiem nerwu słuchowego. Do najczęstszych należą: wewnątrzczaszkowe oponiaki i schwannoma o innej lokalizacji niż nerw przedsionkowy oraz guzy rdzenia kręgowego (29). Zwłaszcza guzy rdzenia kręgowego mogą powodować uporczywe bóle, parestezje w dermatomach odpowiadających segmentom rdzenia kręgowego oraz niedowład i porażenia kończyn. Objawy te obserwuje się u ok. 2/3 cho-

Tabela IX. Objawy na podstawie których nastąpiło rozpoznanie nerwiakowłóknikowatości typu 2 (30)

(opracowane na podstawie piśmiennictwa w modyfikacji własnej)

Table IX. Signs and symptoms of neurofibromatosis type 2 allowing clinical diagnosis (30)
(author's modification of data available in presented literature)

Objaw „alarmowy” <i>Warning symptom or sign</i>	Odsetek chorych <i>Percentage of patients</i>
Jednostronny niedosłuch/głuchota <i>Unilateral impaired hearing/deafness</i>	35%
Ogniskowe niedowłady obwodowe <i>Focal peripheral paresis</i>	12%
Objawowe szumy uszne <i>Tinnitus</i>	12%
Obustronna niedosłuch/głuchota <i>Bilateral impaired hearing/deafness</i>	9%
Zaburzenia równowagi <i>Balance dysfunction</i>	8%
Drgawki <i>Seizures</i>	8%
Ogniskowe zaburzenia czucia <i>Focal sensory disturbances/loss</i>	6%
Niedowidzenie <i>Impaired visual acuity</i>	1%
Bezobjawowi chorzy* <i>Non-symptomatic patients</i>	11%

* rozpoznanie na podstawie „skryning” z powodu rodzinie występującego Nf-2

* *diagnosis based on “screening” performed due to familial presentation of Nf-2 (affected parent)*

rych z Nf-2 (31). W rdzeniu kręgowym najczęściej występują nerwiaki osłonkowe (schwannoma – ok. 75%), oponiaki (ok. 50%) oraz gwiazdziaki i wyściółczaki (5-33%). Pośród guzów mózgu o powszechnie znanej symptomatologii, najczęstsze są oponiaki (27,29).

U ponad 1/3 chorych stwierdza się młodzieńczą postać podtorebkowego zmętnienia soczewki, a u ok. 20% dzieci, na długo przed rozpoznaniem BVS, rozwija się pełnoobjawowa zaćma (27). Podtorebkowe zmętnienie soczewki występuje u ponad 80% chorych z Nf-2 w starszym wieku. U 1/3 pacjentów występują także błony nadsiatkówkowe oraz hamartomaty siatkówki (27).

Choroba może rozwijać się powoli lub gwałtownie. W pierwszym przypadku obserwuje się wolno rosnące B(U)VS lub/i inne pojedyncze nowotwory, a rozpoznanie następuje już po okresie dojrzewania. Agresywnie postępujące zespoły Nf-2 związane z gwałtownym rozrostem mnogich nowotworów o różnych lokalizacjach (także poza OUN) ujawniają się wcześniej i szybko prowadzą do zgonu. Występują częściej u dziewczynek (świeża mutacja) lub w linii dziedziczenia matczynego (po matce i innych kobietach w rodzinie) (32). Fakt ten nie znalazł wytłumaczenia, jednak uważa się, że nie dochodzi do napiętnowania genomowego w locus NF2.

Powszechnie uznaje się, że Nf-2 jest chorobą rzadką. Jednak ze względu na brak jednoznacznych objawów nasuwających kliniczne rozpoznanie, wysoką częstość występowania świeżych mutacji i możliwość występowania mozaikowości somatycznej, możliwe jest znacznie częstsze występowanie Nf-2 niż dotąd sądzono. Na taką możliwość wskazują m. innymi najnowsze badania *Evansa* (33).

MOLEKULARNE PODŁOŻE NERWIAKOWŁÓKNIAKOWATOŚCI

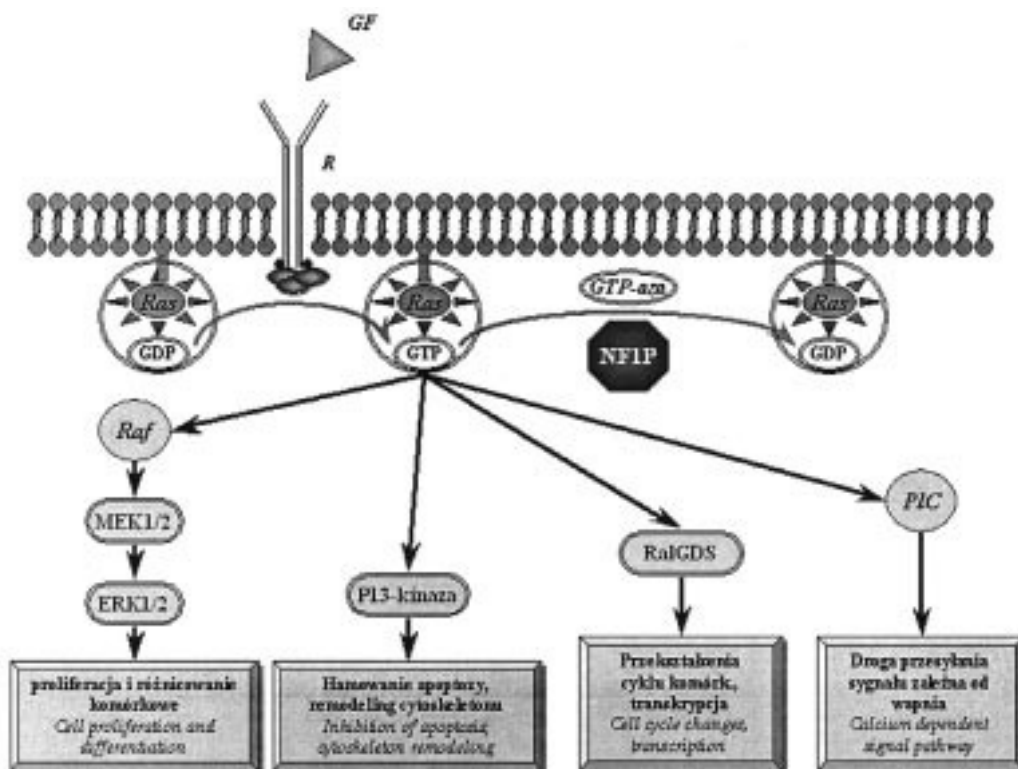
Oba główne typy nerwiakowłókniakowatości łączy nie tylko podobieństwo objawów klinicznych, ale przede wszystkim podłoże molekularne (tab. II). W obu przypadkach geny, których mutacje odpowiedzialne są za powstawanie objawów chorobowych, biorą udział w hamowaniu procesów nowotworzenia jako tzw. antyonkogeny lub geny supresorowe nowotworów (*tumor suppressor gene* – TSG). Zidentyfikowane i określone zarówno pod względem struktury, jak i funkcji białka stanowiące produkty każdego z genów, w różny sposób kontrolują podziały i wzrost komórki oraz interakcje międzykomórkowe. Dowody na supresorowe w stosunku do niektórych nowotworów działanie produktów obu genów pochodzą z obserwacji klinicznych: mutacje somatyczne genów *NF1* i *NF2* znajdowano w komórkach nowotworów występujących u osób nieobciążonych chorobą, a w komórkach guzów występujących u pacjentów z nerwiakowłókniakowatością nierzadko stwierdza się utratę heterozygotyczności dla tego *locus* (34,35).

Neurofibromina stanowiąca produkt genu *NF1* bierze udział w regulacji drogi przesyłania sygnału szlaku *Ras* – MAPK (*p21* – *Ras*) (36). Do jej podstawowych funkcji należy dezaktywacja protoonkogenu *Ras*, a więc w konsekwencji – kontrola przekształcania wysokoenergetycznych, aktywnych metabolicznie kompleksów *Ras* – GTP w nieaktywne *Ras* – GDP. Aby to uzyskać neurofibromina stymuluje wewnętrzną *Ras* – GTPazę powodując hydrolizę GTP do GDP. Wysokie stężenie komórkowego *Ras* – GTP (forma aktywna protoonkogenu *Ras*) obserwowane jest w wielu komórkach nowotworowych pacjentów z Nf-1, takich jak mięsaki wywodzące się z komórek nerwowych i ich osłonek (MPNST), glejaki czy blasty białaczkowe. Szlak *Ras* – MAPK nie jest jedynym, w którego kontroli bierze udział to białko (ryc. 1.). Neurofibromina kontroluje także wiele innych procesów zachodzących w ustroju, między innymi wspomnianego już wyżej procesu uczenia się i zapamiętywania, procesów reparacji tkankowych (angiogeneza i gojenie się ran) oraz embriogenezy.

Produktem białkowym genu *NF2* jest merlina, nazywana tak ze względu na podobieństwo do innych białek o zbliżonej funkcji (*merlin* = *Moezin* – *Ezrin* – *Radixin* – *Like proteIN*) (37). W warunkach prawidłowych łączy się ona z receptorem hialuranowym CD44, jednym z panbłonowych białek adhezyjnych, oraz z innymi białkami tworzącymi szkielet komórki (spektryny, aktyna, mikrotubule). Oddziałując na ezrynę wpływa także na grupę białek ERM, o specyficznych właściwościach adhezyjnych, łączących komórki ze sobą w obrębie jednej tkanki. Tak więc merlina wpływa na procesy adhezji, ruchliwości i rozprzestrzeniania się komórek – zjawisk kluczowych dla rozwoju nowotworu. Utrata funkcji lub brak białka w komórce umożliwia ekspansję zmienionych nowotworowo komórek tak, jak się to obserwuje we wszystkich guzach wywodzących się z komórek Schwanna oraz większości oponiaków.

Ryc. 1. Rola neurofibrominy w procesach tworzenia nowotworu (opracowane na podstawie piśmiennictwa w modyfikacji własnej)

Fig. 1. The role of neurofibromin in neoplasia (author's modification of data available in presented literature)



Ligand (np. czynnik wzrostowy (**GF**)) łączący się z receptorem (**R**) aktywuje białko panbłonowe zmieniające stan energetyczny onkogenu Ras. Aktywujące *Ras* połączenie z GTP wywołuje cały ciąg reakcji indukujących proliferację i dojrzewanie komórkowe, remodelowanie cytoskeletonu, wprowadzenie komórki w cykl komórkowy, hamowanie apoptozy i wiele innych. *Neurofibromina* (**NFIP**) odgrywa w tym szlaku przesyłania sygnału rolę negatywnego regulatora zachodzących zjawisk, poprzez unieczynnianie *Ras*. Proces ten zachodzi na drodze reakcji katalitycznej hydrolizy kompleksu *Ras-GTP* do *Ras-GDP*. Neurofibromina posiada aktywność wewnętrznej **GTP-azy**. Przejście *Ras-GTP* w *Ras-GDP* inaktywuje onkogen.

*When ligand (e.g. growth factor (**GF**)) links to the receptor (**R**) it activates the pan-membrane protein that resulted in change of energetic status of the **Ras-oncogene**. Activation of *Ras* by GTP attachment leads to activation/deactivation of different cell's pathways participating in oncogenesis (such as: cell proliferation and differentiation, cytoskeleton remodeling, induction of the cell cycle processes, inhibition of apoptosis and many others). *Neurofibromin* (**NFIP**) plays the role of negative regulator of these processes. The protein poses activity of internal **GTP-ase** and inactivates *Ras-oncogene* by catalyzing the hydrolysis of *Ras-GTP* to *Ras-GDP**

Do końca 2005 r. opisano 709 różnego typu mutacji w genie *NF1* oraz 215 w genie *NF2* (dane „on-line” na bieżąco aktualizowane w *Human Gene Mutation Database, the Institute of Medical Genetics, Cardiff* – tab. X) (38). Pomimo, że oba geny zostały zlokalizowane w 1987 r., a sklonowane kolejno w 1990 roku (*NF1*) i 1993 roku (*NF2*), do dzisiaj nie istnieją komercyjnie dostępne testy służące diagnostyce molekularnej nerwiakowłókniakowości (39). Podstawową trudnością w diagnostyce molekularnej *Nf-1* jest wielkość genu, znacząca liczba rzadko powtarzających się mutacji i związane z tym bardzo wysokie koszty badań DNA (40). Nadzieję budzi test, w którym ocenia się obecność lub uszkodzenia białkowego produktu genu, neurofibrominy

Tabela X. Zidentyfikowane do końca 2005 r. mutacje genów *NF1* i *NF2* (wg rodzaju) (aktualizowane dane Human Gene Mutation Database, Institute of Medical Genetics, Cardiff; <http://www.hgmd.cf.ac.uk/>).
Table X. Identified mutations in *NF1* and *NF2* genes till the end of 2005 (according to the type of mutation) (Data updated by Human Gene Mutation Database, the Institute of Medical Genetics, Cardiff; <http://www.hgmd.cf.ac.uk/>).

Rodzaj mutacji <i>Types of mutation</i>	Całkowita liczba poszczególnych mutacji <i>Total No. of particular types of mutation</i>	
	<i>NF1</i>	<i>NF2</i>
Mutacje nonsensowne i zmiany sensu <i>Nucleotide substitutions (missense/nonsense)</i>	184	63
Mutacje zmieniające miejsce splicing'owe <i>Nucleotide substitutions (splicing)</i>	140	50
Mutacje zmieniające sekwencje regulacyjne <i>Nucleotide substitutions (regulatory)</i>	0	0
Małe usunięcia (delecje) <i>Small deletions</i>	214	55
Małe wstawienia (insercje) <i>Small insertions</i>	109	15
Małe przerwy w dopasowywanych sekwencjach (mutacje typu „indel”) <i>Small “In-del” mutations</i>	9	2
Duże usunięcia (delecje) <i>Gross deletions</i>	41	26
Duże wstawienia (insercje) i powtórzenia (duplikacje) <i>Gross insertions & duplications</i>	5	3
Kompleksowe przeorganizowanie sekwencji, włączając odwrócenie (inwersje) <i>Complex rearrangements (including inversions)</i>	7	1
Zmienność liczby powtórzeń nukleotydowych <i>Repeat variations</i>	0	0
OGÓŁEM ALL TOGETHER	709	215

(PTT – *Protein Truncation Test*) (39). W przypadku Nf-2 badanie molekularne jest łatwiejsze do przeprowadzenia. Jednak brak dominujących liczebnie mutacji oraz mała częstość występowania choroby i wysoki odsetek świeżych mutacji (ponad połowa chorych!) powodują, że również w tym zespole analiza DNA nie jest rutynowo wykonywana. Wszystko to, zwłaszcza wobec faktu występowania mozaikowości somatycznej u chorych i germinalnej u nosicieli mutacji, powoduje także określone trudności w weryfikacji klinicznego rozpoznania choroby oraz stwarza barierę dla poradnictwa genetycznego (7,27).

NOWOTWORY ZŁOŚLIWE U CHORYCH Z NERWIAKOWŁÓKNIKOWOŚCIĄ

Niejako z definicji nerwiakowłóknikowość stanowi wrodzony zespół genetycznej predyspozycji do rozwoju nowotworów. Rozpoznanie choroby opiera się wręcz na stwierdzeniu mnogich nowotworów u dziecka: nerwiakowłókników w Nf-1 oraz nowotworów z komórek Schwanna w Nf-2. Pomimo tego, że reprezentują one formy łagodne, lokalizacja i przebieg tych nowotworów może warunkować ich miejscową złośliwość, i tak np. w klasycznej postaci Nf-2 niszczenie nerwu słuchowego prowadzi do głuchoty, ale także wielu innych objawów, związanych z uciskiem na sąsiednie struktury. W każdej z postaci istnieje także znaczne ryzyko przekształcenia się guzów łagodnych w złośliwe. Pierwsza, germinalna mutacja mogąca wyzwolić całą kaskadę następnych zaburzeń, zachodzi w genie hamującym nowotworzenie (*NF1* lub *NF2*) (41). Inaktywowany skutek mutacji produkt genu lub jego brak powoduje utratę kontroli nad mechanizmami propagującymi zaburzenia przebiegu cyklu komórkowego (*NF1*) lub adhezji komórkowej (*NF2*). U chorych powstają różnorakie nowotwory, często o złośliwym charakterze. Brak lub obecność niefunkcjonalnej postaci neurofibrominy w komórkach guzów występujących u chorych z Nf-1 zapoczątkowuje wielokierunkowe reakcje w obrębie wrażliwych komórek (I faza – nerwiakowłóknik), a dalsze etapy nowotworzenia są pochodną inaktywacji regulatorów cyklu komórkowego oraz nadekspresji czynników wzrostowych lub nadwrażliwości na ich działanie (II faza – MPNST) (42).

W konsekwencji, u chorych z Nf-1 istnieje wrodzona predyspozycja do rozwoju gwiaździaków i złośliwych guzów z osłonek nerwów obwodowych (MPNST), a u pacjentów z Nf-2 – do rozwoju nerwiaków osłonkowych i oponiaków (43). U chorych mogą także powstawać innego typu nowotwory: ograniczone głównie do neuronów i towarzyszących im struktur w nerwiakowłóknikowości typu 2 i znacznie bardziej heterogenne tkankowo w Nf-1 (tabela II.). O ile w Nf-2 większość nowotworów zlokalizowanych jest w ośrodkowym układzie nerwowym i ma łagodny charakter, to występujące w Nf-1 nowotwory, z wyjątkiem guzów mózgu, są bardziej złośliwe. Najczęstszym nowotworem o wybitnie złośliwym charakterze, słabo reagującym zarówno na chemioterapię, jak i na napromienianie, jest złośliwy guz z osłonek nerwów obwodowych (MPNST). Opublikowane dane wskazują, że MPNST rozwinie się w ciągu całego życia u około 10% chorych z Nf-1. Guz powstaje wskutek transformacji złośliwej wyłącznie nerwiakowłókników splotowatych. Około 20 do 30% wszystkich rozpoznanych guzów typu MPNST rozwija się u chorych z Nf-1, a nowotwór ten występuje średnio o 30 lat wcześniej u chorych z Nf-1 niż w populacji ogólnej (15).

Glejaki w Nf-1, wśród których najczęstszym jest glejak n. wzrokowego, mogą być położone zarówno centralnie, jak i obwodowo. Glejak nerwu wzrokowego do dzisiaj budzi wiele kontrowersji dotyczących głównie diagnostyki i leczenia chorych. Guz występuje często obustronnie, ale może być jednostronny, a najczęstszą lokalizację stanowi skrzyżowanie n. wzrokowego oraz okolica przed skrzyżowaniem. Może jednak powstawać na przebiegu całego nerwu. Ze względu na powolny rozwój i długoletni okres bezobjawowy, nie ustalono jednoznacznie sposobu diagnostyki ani wskazań, co do potrzeby i częstości wykonywania badań obrazowych. Istnieją doniesienia o wieloletnim stabilnym przebiegu nowotworu, a nawet o samoistnej regresji guza (44). W tej sytuacji leczenie rezerwuje się wyłącznie dla dzieci, u których dochodzi do wystąpienia objawów uciskowych (bardzo rzadko wodogłowie, częściej zespoły zaburzeń funkcjonalnych podwzgórza z przedwczesnym dojrzewaniem) lub zaburzeń widzenia znacznego stopnia (zmniejszanie się ostrości wzroku, zaburzenia rozpoznawania kolorów, atrofia nerwu wzrokowego) z dołączającym się wytrzeszczem. Ostatnio najlepsze wyniki daje chemioterapia (karboplatyna lub winkrystyna z karboplatyną); rzadziej stosuje się stereotaktyczną radioterapię (15). „Klasyczna” radioterapia, jakkolwiek skuteczna, powodowała wiele objawów niepożądanych i odległych powikłań leczenia. Napromienianie może także stanowić czynnik ryzyka transformacji guzów łagodnych w złośliwe. Chirurgiczne wycięcie guza rezerwowane jest wyłącznie do najcięższych postaci z utratą widzenia, wodogłowiem lub monstualnym wytrzeszczem (15).

Inne glejaki rozwijają się najczęściej centralnie, przede wszystkim w mózdku (wyściółczaki i gwiazdziaki), dnie trzeciej komory i w mózgu (gwiazdziaki), pniu mózgu i rdzeniu kręgowym (glejaki). W odróżnieniu od ogólnej populacji guzy te rozwijają się powoli, a pozostając nieme klinicznie, przez długi okres czasu nie wymagają leczenia (15).

Niejasny jest związek pomiędzy Nf-1 a chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego. Opisywano zwiększone ryzyko występowania młodzieńczej postaci przewlekłej białaczki szpikowej, ostrych białaczek szpikowych i limfoblastycznej oraz niezrębnych chłoniaków złośliwych. Ryzyko to miało być szczególnie wysokie u tych pacjentów z Nf-1, u których współistniała młodzieńcza postać ksantogranulomatozy. Jednak w badaniach populacyjnych związek ten wydaje się niepewny (15).

W przebiegu Nf-1 opisywano także występowanie wielu innych nowotworów, w tym między innymi guza Wilmsa, ale ich związek z chorobą nie został potwierdzony. Jedyne wyjątki stanowią mięśniakomięsak prążkowy i guz chromochłonny (15).

W Nf-2 poza najczęściej występującymi guzami osłonkowymi nerwu słuchowego, u około 2/3 chorych rozwijają się guzy rdzenia kręgowego, a u połowy – guzy mózgu. Poza nerwem słuchowym, schwannoma powstaje najczęściej z osłonek pozostałych nerwów czaszkowych. Rzadziej dotyczy nerwów obwodowych. Obserwowaną prawidłowością jest znacznie częstszy rozwój nerwiaka osłonkowego z neuronów czuciowych niż ruchowych (45).

Guzy rdzenia w Nf-2 stanowią problem medyczny ze względu na przebieg i powikłania oraz trudności w leczeniu. Najczęściej są to nerwiaki osłonkowe powstające z korzeni grzbietowych nerwów rdzeniowych. Wewnątrzrdzeniowo rozwijają się gwiazdziaki i wyściółczaki występujące z częstością od 5 do 33%. U większości chorych obserwuje się mnogie zmiany w rdzeniu kręgowym i/lub mózgu (33).

Oponiaki stanowią najczęstszą grupę wśród guzów mózgu u chorych z Nf-2. Wyjątkowo stwierdzano je w rdzeniu kręgowym i poza OUN (w skórze). Oponiaki, zwłaszcza mnogie, mogą stanowić pierwszą manifestację choroby w dzieciństwie (33).

Podobnie jak w przypadku Nf-1, przebieg i dynamika wzrostu nowotworów u chorych z Nf-2 jest łagodniejsza niż w populacji ogólnej. Chorzy przez wiele lat odraczani są z leczenia, najczęściej chirurgicznego. Radioterapia nie jest zalecana, bowiem po napromienianiu częściej obserwowano akcelerację wzrostu nowotworowego, niż ustępowanie zmian (33).

PODSUMOWANIE

Nowotworzenie jest nieodłączną cechą fenotypu chorych z nerwiakowłóknikowatością i to ono najczęściej stanowi podstawę podejmowania decyzji terapeutycznych. Z wyjątkiem pojedynczych prób I. i II. fazy leczenia farmakologicznego nerwiakowłókników zwojowatych, nie istnieją żadne możliwości działania przyczynowego. Najczęściej przeprowadza się zabiegi rekonstrukcyjne i kosmetyczne. U chorych z Nf-2 zachodzi konieczność protezowania narządu słuchu, włącznie z wszczepianiem implantów ślimakowych. Ze względu na wielonarządową niesprawność oraz niezdolność do podejmowania odpowiedzialnych prac, część chorych pozostaje całe życie na rencie socjalnej, a rodziny obciążone ryzykiem genetycznym dość często żyją na granicy ubóstwa. Wysokie ryzyko powtórzenia choroby w rodzinie i ograniczone rozumienie porady genetycznej, przy bardzo trudnej i kosztownej diagnostyce molekularnej, utrudnia jej profilaktykę. Szczególne znaczenia nabiera fakt wysokiego ryzyka występowania nowotworów złośliwych.

Z tego powodu na świecie tworzy się wielospecjalistyczne ośrodki referencyjne diagnostyki i leczenia chorych z nerwiakowłóknikowatością. Konieczność ich powstawania uzasadniają zarówno względy medyczne jak i społeczne, a zwłaszcza wysoka częstość występowania mutacji genowej i skomplikowanie procesu diagnostycznego, wymagającego współdziałania wielu specjalistów różnych dziedzin medycyny, psychologii, pedagogiki specjalnej i rehabilitacji.

Dlatego poza istniejącymi już dwoma wielospecjalistycznymi ośrodkami w Polsce (Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie oraz Akademia Medyczna w Bydgoszczy), ze względu na profil działalności i potrzeby społeczne, przy Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie powstał kolejny ośrodek referencyjny diagnostyki i leczenia nerwiakowłóknikowatości.

PIŚMIENNICTWO

1. OMIM: Up – to – date Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2000. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
2. The Neurofibromatoses: A pathogenic and clinical overview. Ed.: S.M. Huson and R.A.C. Hughes. London, Chapman & Hall Medical 1994.
3. Rasmussen S.A., Yang Q., Friedman J.M.: Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am. J. Hum. Genet.*, 2001, 68(5), 1110-1118.
4. Antinheimo J., Sankila R., Carpen O., Pukkala E., Sainio M., Jaaskelainen J.: Population – based analysis of sporadic and type 2 neurofibromatosis – associated meningiomas and schwannomas. *Neurology.*, 2000, 54(1), 71-76.

5. *Cnossen M.H., Smit F.J., de Goede-Bolder A., Frets P.G., Duivenvoorden H.J., Niermeijer M.F.*: Diagnostic delay in neurofibromatosis type 1. *Eur. J. Pediatr.*, 1997, 156(6), 482-487.
6. *Wolkenstein P., Durand-Zaleski I., Moreno J.C., Zeller J., Hemery F., Revuz J.*: Cost evaluation of the medical management of neurofibromatosis 1: a prospective study on 201 patients. *Br. J. Dermatol.*, 2000, 142(6), 1166-1170.
7. *Toutain A., Kaplan J., Briard M.L., Frezal J.*: Genetic counseling in neurofibromatosis. Apropos of a study of 53 families. *J. Genet. Hum.*, 1988, 36(3), 163-171.
8. NCI-CCR-01-C-0222: A Phase II Randomized, Cross – Over, Double – Blinded, Placebo – Controlled Trial of the Farnesyltransferase Inhibitor R115777 in Pediatric Patients with Neurofibromatosis Type 1 and Progressive Plexiform Neurofibromas; still open to accrual. Principal Investigator: Dr. Brigitte Widemann, Pediatric Oncology Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health; World Wide Web URL: <http://www.cancer.gov>.
9. NCI-CCR-03-C-0058: Phase I Trial of Pirfenidone in Children with Neurofibromatosis Type 1 and Plexiform Neurofibromas; still open to accrual. Principal Investigator: Dr. Brigitte Widemann, Pediatric Oncology Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health; World Wide Web URL: <http://www.cancer.gov>.
10. NCI-CCR-04-C-0080: Phase II Trial of Pirfenidone in children, Adolescents, and Young Adults with Neurofibromatosis Type 1 and Progressive Plexiform Neurofibromas, patient accrual: July 2004. Principal Investigator: Dr. Brigitte Widemann, Pediatric Oncology Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health; World Wide Web URL: <http://www.cancer.gov>.
11. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch. Neurol.*, 1988, 45(5), 575-578.
12. *Metheny L.J., Cappione A.J., Skuse G.R.*: Genetic and epigenetic mechanisms in the pathogenesis of neurofibromatosis type I. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1995, 54(6), 753-760.
13. *DeBella K., Szudek J., Friedman J.M.*: Use of the National Institutes of Health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics.*, 2000, 105(3 Pt 1), 608-614.
14. Health supervision for children with neurofibromatosis. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. *Pediatrics.*, 1995, 96(2 Pt 1), 368-372.
15. *Korf B.R.*: Malignancy in neurofibromatosis type 1. *Oncologist.*, 2000, 5(6), 477-485.
16. *Conway J.E., Hutchins G.M., Tamargo R.J.*: Lack of evidence for an association between neurofibromatosis type I and intracranial aneurysms: autopsy study and review of the literature. *Stroke.* 2001, 32(11), 2481-2485.
17. *Rosser T.L., Vezina G., Packer R.J.*: Cerebrovascular abnormalities in a population of children with neurofibromatosis type 1. *Neurology.*, 2005, 8, 64(3), 553-555.
18. *Schievink WJ, Riedinger M, Maya MM.*: Frequency of incidental intracranial aneurysms in neurofibromatosis type 1. *Am. J. Med. Genet.*, 2005, 134(1), 45-48.
19. *Zachos M., Parkin P.C., Babyn P.S., Chait P.*: Neurofibromatosis type 1 vasculopathy associated with lower limb hypoplasia. *Pediatrics.* 1997, 100(3 Pt 1), 395-398.
20. *Viana A.C., Liberatore Junior R.R., Goloni Bertollo E.M.*: Puberty and growth in children and adolescents with neuro fibromatosis type 1. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2004, 50(2), 163-166.
21. *Carmi D., Shohat M., Metzker A., Dickerman Z.*: Growth, puberty, and endocrine functions in patients with sporadic or familial neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *Pediatrics.*, 1999, 103(6 Pt 1), 1257-1262.
22. *Cnossen M.H., Stam E.N., Cooman L.C., Simonsz H.J., Stroink H., Oranje A.P., Halley D.J., de Goede-Bolder A., Niermeijer MF, de Muinck Keizer-Schrama SM.*: Endocrinologic disorders and optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics.* 1997, 100(4), 667-670.

23. *Viridis R., Sigorini M., Laiolo A., Lorenzetti E., Street M.E., Villani A.R., Donadio A., Pisani F., Terzi C., Garavelli L.*: Neurofibromatosis type 1 and precocious puberty. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2000, 13 Suppl 1, 841-844.
24. *Habiby R., Silverman B., Listernick R., Charrow J.*: Precocious puberty in children with neurofibromatosis type 1. *J. Pediatr.*, 1995, 126(3), 3640-367.
25. *Rosser TL, Packer RJ.*: Neurocognitive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1. *Curr Neurol Neurosci Rep.*, 2003, 3(2), 129-136.
26. *Yunoue S., Tokuo H., Fukunaga K., Feng L., Ozawa T., Nishi T., Kikuchi A., Hattori S., Kuratsu J., Saya H., Araki N.*: Neurofibromatosis type I tumor suppressor neurofibromin regulates neuronal differentiation via its GTPase – activating protein function toward Ras. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278(29), 26958-26969.
27. *Evans D.G., Huson S.M., Donnai D., Neary W., Blair V., Newton V., Strachan T., Harris R.*: A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. II. Guidelines for genetic counselling. *J. Med. Genet.*, 1992, 29(12), 847-852.
28. *Baser M.E., Friedman J.M., Wallace A.J., Ramsden R.T., Joe H., Evans D.G.*: Evaluation of clinical diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Neurology*. 2002, 59(11), 1759-1765.
29. *Nunes F., MacCollin M.*: Neurofibromatosis 2 in the pediatric population. *J Child Neurol.*, 2003, 18(10), 718-724.
30. *Ruggieri M., Iannetti P., Polizzi A., La Mantia I., Spalice A., Giliberto O., Platania N., Gabriele A.L., Albanese V., Pavone L.*: Earliest clinical manifestations and natural history of neurofibromatosis type 2 (Nf2) in childhood: a study of 24 patients. *Neuropediatrics.*, 2005, 36(1), 21-34.
31. *Evans D.G., Huson S.M., Donnai D., Neary W., Blair V., Teare D., Newton V., Strachan T., Ramsden R., Harris R.*: A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. I. Prevalence, mutation rate, fitness, and confirmation of maternal transmission effect on severity. *J. Med. Genet.*, 1992, 29(12), 841-846.
32. *Kluwe L., Mautner V., Parry D.M., Jacoby L.B., Baser M., Gusella J., Davis K., Stavrou D., MacCollin M.*: The parental origin of new mutations in neurofibromatosis 2. *Neurogenetics*. 2000, 3(1), 17-24.
33. *Evans D.G., Moran A., King A., Saeed S., Gurusinghe N., Ramsden R.*: Incidence of vestibular schwannoma and neurofibromatosis 2 in the North West of England over a 10-year period: higher incidence than previously thought. *Otol. Neurotol.*, 2005, 26(1), 93-97.
34. *Carroll S.L., Stonecypher M.S.*: Tumor suppressor mutations and growth factor signaling in the pathogenesis of Nf-1 – associated peripheral nerve sheath tumors. I. The role of tumor suppressor mutations. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2004, 63(11), 1115-1123.
35. *van Tilborg A.A., Al Allak B., Velthuisen S.C., de Vries A., Kros J.M., Avezaat C.J., de Klein A., Beverloo H.B., Zwarthoff E.C.*: Chromosomal instability in meningiomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2005, 64(4), 312-322.
36. *Dasgupta B., Gutmann D.H.*: Neurofibromatosis 1: closing the GAP between mice and men. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 2003, 13(1), 20-27.
37. *Xiao G.H., Chernoff J., Testa J.R.*: Nf2: the wizardry of merlin. *Genes Chromosomes Cancer.*, 2003, 38(4), 389-399.
38. *Stenson P.D., Ball E.V., Mort M., Phillips A.D., Shiel J.A., Thomas N.S., Abeyasinghe S., Krawczak M., Cooper D.N.*: Human Gene Mutation Database (HGMD): 2003 update. *Hum Mutat.* 2003, 21(6), 577-581 oraz uaktualniane na bieżąco dane publikowane pod adresem: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/>
39. *Rasmussen S.A., Friedman J.M.*: Nf-1 gene and neurofibromatosis 1. *Am J Epidemiol.*, 2000, 151(1), 33-40.
40. *Thomson S.A., Fishbein L., Wallace M.R.*: Nf-1 mutations and molecular testing. *J. Child. Neurol.*, 2002, 17(8), 555-561

41. *Wiszniewski W.*: Nerwiakowłóknakowatość typu 2 (NF2) – klasyczny przykład rodzinnego zespołu nowotworowego. *Med. Wieku Rozwoj.*, 1999, 3(1), 47-54.
42. *Arun D., Gutmann D.H.*: Recent advances in neurofibromatosis type 1. *Curr. Opin. Neurol.*, 2004 Apr, 17(2), 101-105.
43. *Gutmann D.H., Giovannini M.*: Mouse models of neurofibromatosis 1 and 2. *Neoplasia*. 2002, 4(4), 279-290.
44. *Parazzini C., Triulzi F., Bianchini E., Agnetti V., Conti M., Zanolini C., Maninetti M.M., Rossi L.N., Scotti G.*: Spontaneous involution of optic pathway lesions in neurofibromatosis type 1: serial contrast MR evaluation. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 1995, 16(8), 1711-1718.
45. *Evans D.G., Sainio M., Baser M.E.*: Neurofibromatosis type 2. *J. Med. Genet.*, 2000, 37(12), 897-904.

Marek W. Karwacki
Klinika Chirurgii Onkologicznej
Dzieci i Młodzieży Instytutu Matki
i Dziecka
ul. Kasprzaka 17a, 02-211 Warszawa
e-mail: marekwk@astercity.net