

*Stanisław Zajaczek, Thierry van de Wetering*



# **Nerwiakowłóknikowatość typu 1 (NF1, choroba von Recklinghausen)**

**Neurofibromatosis I (NF1, von Recklinghausen  
Disease)**

## **Streszczenie**

NF1 jest stosunkowo częstą chorobą autosomalną dominującą (1:3500 żywych urodzeń) o indywidualnie i wiekowo zmiennej ekspresji. Połowa przypadków jest wynikiem nowych mutacji i nie ma charakteru rodzinnego; dzieci takich osób dziedziczą chorobę z typowym ryzykiem 50%. Ze względu na znaczne rozmiary genu neurofibrominy, diagnostyka molekularna nie jest rutynowo stosowana a rozpoznanie opiera się o zdefiniowane kryteria kliniczne. Obowiązujące kryteria rozpoznawania NF1 zostały sprecyzowane w 1997 r. jako tzw. *NF1 NIH Consensus Conference Criteria*. Badania molekularne zarezerwowane są obecnie dla pacjentów, u których ocena kryteriów nie dała jednoznacznego rozpoznania (NF1 segmentowa, postaci o niepełnej ekspresji). Ekspresja poszczególnych objawów jest indywidualnie zmienna, także u członków tej samej obciążonej rodziny.

Omówiono zasady diagnostyki, opieki i poradnictwa a także oceny ryzyka nowotworowego w rodzinach obciążonych. Oprócz znanych objawów skórnych, u pacjentów pojawiają się glejaki zwłaszcza okolicy drogi wzrokowej i innych okolic mózgu oraz tzw. ogniska zwiększonej intensywności sygnału T2 w badaniu MRI; glejaki zwykle wykazują strukturę *astrocytoma pilocyticum*. Zmianom tym towarzyszyć może padaczka, dysfunkcje widzenia, zaburzenia hormonalne a także deficyty psychospołeczne. Znaczny odsetek chorych z NF1 wykazuje dysplazje i deformacje kostne. Indywidualne prognozowanie przebiegu choroby nie jest jeszcze możliwe.

NF1 zwiększa ryzyko nowotworowe, jednak precyzyjna charakterystyka ryzyka nie została jeszcze rozpoznana. Ze zwiększoną częstością występują zwłaszcza mięsaki prążkowanokomórkowe, złośliwe guzy otoczki nn. obwodowych (MPNST - *Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumours*) i białaczki. Te ostatnie opisywane są zwykle jako *Juvenile Onset Non Lymphocytic Leukemia* i w NF1 przebiegają ciężiej aniżeli podobne białaczki bez NF1 a także wykazują oporność na leczenie. Dodatkowo omówiono zespoły pokrewne, które mogą nasuwać trudności diagnostyczne a także własne doświadczenie w analizach molekularnych genu. Mutacje opisanego niedawno genu SPRED są odpowiedzialne za odrębny zespół, łączący niepełne cechy fenotypowe zespołu Noonan i NF1, poprzednio zaliczany do postaci klinicznych NF1.

**Słowa kluczowe:** choroba v. Recklinghausena, neurofibromina, kryteria diagnostyczne, opieka i poradnictwo

## **Summary**

Neurofibromatosis 1 is a relatively frequent autosomal dominant disease (1:3500 l.b). A 50% of the cases results from *de novo* mutations and thus are non-familial, but NF1 is manifested in next generations with typical 50 % risk. Due to a great span of the neurofibromin gene, molecular analyses are not routinely employed in clinical analysis and reserved primarily to cases with difficult diagnosis (f. e. so called segmental form, mosaics, not fully penetrant phenotypes, cases without full expression). Disease is routinely diagnosed by analysis of defining clinical features, précised in 1997 yr. as *NF1 NIH Consensus Conference Criteria*. Clinical expression of the signs is characterized by great individual differences, also within this same family. Here we present the principles of diagnosis, familial care and neoplasia risk determination. Despite well known skin features, patients exhibit also gliomas, localised near optic pathway and diffuse hyperintensive foci of MRI T2 signal in CNS. Gliomas may be described next as astrocytoma pilocyticum. Clinically disease may be associated also with epilepsy, visual and hormonal disturbances, psychosocial deficits. Great percent of the patients manifests skeletal dysplasias and deformations. Early individual prediction is impossible. NF1 mutations increase neoplasia's risk, but precise values are not known at this time. This high risk is particularly observed in a case of MPNST - *Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumours* and leukaemias, most frequently described as *Juvenile Onset Non Lymphocytic Leukaemia* (with hyporeactivity to therapy and bad prognosis).

Additionally, we present similar rare syndromes with difficulties in their diagnosis and our experiences in molecular analyses of the gene. Mutations of newly discovered gene SPRED are responsible for different syndrome, co-joined some single signs of Noonan S. and NF-1, previously classified as clinical form of NF1.

**Key words:** von Recklinghausen disease, neurofibromin, criteria of diagnosis, familial care, risk of neoplasia

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 tabeli 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;

**Tab. 1.** Zmiana w eksonach w genie NF1 oraz ich skutek.

	<b>Mutacja</b>	<b>Skutek</b>
Ekson 2	168C>T	Ser 56 Ser
Ekson 3	239C>A	Tyr 80 Ser
Ekson 4	342 C>T	Leu 114 Leu
Intron 4	C>T	Polimorfizm
Ekson 5	492delACTT	Frame-shift

	499delTGTT	Frame-shift
	574C>T	Arg 192 Stop
Ekson 18	2022 C>T	Ser 674 Ser
	2034 G>A	Pro 678 Pro

- 2) dwa lub więcej nerwiakowłókniaki jakiegokolwiek typu lub jeden nerwiak splotowaty;
- 3) piegi i/lub przebarwienia w niedostępnych dla światła okolicach ciała (ok. pachowe, wzgórek łonowy);
- 4) głąjak narządu 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 naskórka, 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 niewykazujących typowych dla tej choroby zmian (2).

Glejaki narządu 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 wysuwa się zwykle skolioza w odcinku piersiowym kręgosłupa (6). We własnych badaniach stwierdziliśmy, 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 mikropatologie orientacji wzrokowo-przestrzennej, dysleksje, gorsza pamięć krótkoterminowa, gorsze wyniki 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 takich 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 rodzaje 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 włókników 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 (12, 13, 14). Bywa ona poprzedzona zmianami barwnikowymi o typie *juvenile xantho-granuloma*, występującymi zazwyczaj na granicy linii włosów - nie wiadomo jednak, czy te zmiany skórne można traktować jako zapowiadające białaczkę (15). Białaczka opisywana zwykle jako *Juvenile Onset Non Lymphocytic Leukemia* w NF1 przebiega zwykle ciężiej aniżeli podobne białaczki bez NF1 i wykazuje oporność na leczenie (13, 14).

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 ultra-dźwiękową 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 spłotowatych, 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 z 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 przeciw 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 re-ombinowanego hormonu wzrostu w wyspecjalizowanym ośrodku pediatrycznym. Informa-



cje 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 mediatorzy hormonu wzrostu.

Leczenie chirurgiczne szpecących obwodowych zmian skórnych powinno być podejmowane ostrożnie ze względu na często nadspodziewanie duże ich ukrwienie a niekiedy zle 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<sup>o</sup> 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).

#### 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 mutagenezy *de novo* i mozaikowości postzygotycznej. NF1 segmentowa stanowi najtrudniejszą diagnostycznie postać tej choroby.

**Zespół 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. wieloośrodkowy 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, niewykazujących 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 1983 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).

## 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 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.

Do analizy genu neurofibrominy wdrożono również technikę MLPA. Jest ona nieco prostsza, szybsza i tańsza, co umożliwiło badanie całego genu. Techniką 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.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Friedmann JM. Neurofibromatosis type 1 Gene Clinics, <http://www.geneclinics.org/profiles/nf1/details.html>
2. Huson SM, Korf B. Phakomatoses In: Emery's and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, Churchill-Livingstone, London 2002, 3: 3162-202.
3. Riccardi VM. Von Recklinghausen Neurofibromatosis, N Engl J Med 1981, 305: 1617-27.
4. Riccardi VM. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis, 2nd Ed J Hopkins Univ Press, Baltimore 1986.
5. Gutmann DH, Consensus Group. The diagnostic Evaluation and Multidisciplinary Management of Neurofibromatosis 1 and Neurofibromatosis 2, J Am Med Ass 1997, 278: 51-7.
6. Goldberg MJ. The Dysmorphic Children - An Orthopedic Perspective: VI. Neurofibromatosis and the Historical Phakomatoses, Raven Press NY, 1987, 225-46.
7. Benjamin CM, et al. NF1: Knowledge, Experience and Reproductive Decisions of affected Patients and Families. J Med Genet 1993, 30: 567-94.
8. Friedmann JM, Birch P, Greene C, 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, et al. Specific Learning Disability in Children with Neurofibromatosis type 1: Significance of MRI Abnormalities, Neurology 1994, 44: 878-83.
11. Bernardis A. Neurofibromatosis type 1 and Ras - Mediated Signalling: Fitting in the GAP's, Bioch Bioph Acta 1995, 1242: 43-59.
12. Maris JM, et al. Monosomy 7 Myelodysplastic Syndrome and Other Second Malignant Neoplasms in Children with NF type 1. Cancer 1997, 79: 1438-46.
13. Shannon KM, et al. Monosomy 7 Myeloproliferative Disease in Children with NF Type 1: Epidemiology and Molecular Analyses. Blood 1992, 79: 1311-8.
14. Zajączek S, Peregud-Pogorzelski J, Cybulski C, Lubiński J. Juvenile Onset Chronic Myeloid Laekemia in a Girl with the Familial Form of NF-1. Clin Genet 1999, 11: 477.
15. Zvulunov A, Barak Y, Metzger A. Juvenile Xanthogranuloma, Neurofibromatosis and Juvenile Chronic Myelogenous Leukemia. Arch Dermatol 1995, 131: 904-8.
16. Brems H, et al. Germline Loss of Function Mutations In SPRED1 Cause Neurofiromatosis 1 Like Phenotype. Nat Genet 2007, 39: 1120-6.
17. Tartaglia M. Gain of Function SOS1 Mutations Cause a Distictive Form of Noonan Syndrome. Nat Genet 2007, 39: 75-9.
18. Griffiths DF, Williams GT, Williams ED. Multiple Endocrine Neoplasia Associated with von Recklinghausen Disease. Br Med J 1983, 287: 1341-3.
19. Ricciardone M, et al. Human *MLH1* deficiency Predisposes to Hematological Malignancy and NF Type I. Cancer Res 1999, 59: 290-3.
20. Wang Q, et al. Neurofibromatosis and Early Onset of Cancers in hMLH1-Deficient Childrens. Cancer Res 1999, 59: 294-7.