

Neurofibromatosis von Recklinghausen

Petrák B.¹, Plevová P.², Novotný J.³, Foretová L.⁴

¹Klinika dětské neurologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Oddělení lékařské genetiky FN Ostrava

³Institut onkologie a rehabilitace Na Pleši s. r. o., Nová Ves pod Pleší

⁴Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů, MOÚ Brno

Recenze: Bajčiová V., Bartoš J., Benešová L., Bendlová B., Bendová M., Brančíková D., Bravencová Z., Cahová S., Eckschlager T., Ganevová M., Hajdúch M., Halámková J., Hořínová V., Hrabětová P., Holubec L., Kalábová R., Kiss I., Kleibl Z., Kohoutová M., Koudová M., Krutílková V., Křepelová A., Kubecová M., Melichar B., Minárik M., Musilová D., Mrázová I., Obermannová R., Ostřížková L., Palácová M., Petráková K., Pohlreich P., Puchmajerová A., Putzová M., Slaviček L., Šachlová M., Štekrová J., Štěpánková V., Štěrba J., Vaňásek J., Vítek P., Zikán M., Zimovjanová M.

Úvod

Diagnóza Neurofibromatosis von Recklinghausen (NF) byla popsána von Recklinghausenem na konci 19. století. V 70. letech 20. století byla vyčleněna skupina pacientů s oboustrannými schwannomy (neurinomy) akustiku (n.VIII) a diagnóza byla rozdělena na typ 1 a typ 2. Že se nejedná o varianty jednoho onemocnění, ale o dvě samostatné jednotky, bylo potvrzeno v 90. letech 20. století nálezem genu pro **typ 1 (NF1)** na 17. chromozomu (17q11.2) a pro **typ 2 (NF2)** na chromozomu 22 (22q12.2). Kromě toho je odlišný také klinický obraz obou jednotek včetně věku při manifestaci onemocnění.

Poslední jednotkou vyčleněnou z původně popsaného obrazu NF je **schwannomatóza**, ale termín NF3 se neuzívá. Tato jednotka byla popsána klinicky i molekulárně geneticky na konci 90. let 20. století, a třebaže je gen lokalizován také na 22. chromozomu (22q), nespojuje s genem pro NF2. Lze předpokládat, že klinický obraz diagnózy bude dále upřesněn.

Kromě tohoto aktuálně platného dělení byl v 80. letech 20. století Riccardim publikován návrh na dělení NF podle klinického obrazu na typ I–VIII. Toto dělení se nevžilo a bylo záhy překonáno molekulárně genetickými nálezy. V současnosti se z tohoto dělení NF můžeme setkat (vedle typu I a typu II) s typem V – segmentální forma NF. Dle současných znalostí se jedná o NF1 – nejspíše v podobě mozaiky. Některé osoby s moza-

cizmem v důsledku somatické mutace v genu *NF1* mohou splňovat níže uvedená diagnostická kritéria ve smyslu výskytu 6 skvrn barvy bílé kávy, axilární pigmentace nebo neurofibromů, avšak kožní manifestace je přítomna jen v omezené části těla. Komplikace jsou u této formy onemocnění vzácné a je nižší riziko přenosu mutace na potomky.

Název onemocnění:

Neurofibromatosis von Recklinghausen typ 1 (NF1)

Synonyma: Neurofibromatóza 1. typu, periferní neurofibromatóza

Zodpovědný gen: *NF1* (17q11.2), produkt: neurofibromin

Charakter dědičnosti: autozomálně dominantní (v přibližně 40–50 % případů se jedná o mutace „de novo“)

Pracoviště poskytující analýzu genů v ČR:

1. ÚBLG FN Motol, Praha, V Úvalu 84, 150 00 Praha 5 – haplotypová analýza – Mgr. Zuzana Mušová, zuzana.mu-sova@lfmotol.cuni.cz, přímá diagnostika v rámci studie; Mgr. Šárka Bendová, sarka.bendova@lfmotol.cuni.cz

2. Odd. lékařské genetiky FN Brno – PDM, Černopolní 9, 613 00 Brno – RNDr. Jitka Kadlecová, PhD., jkadlecova@fnbrno.cz

Charakteristika onemocnění

NF1 je onemocnění s autozomálně dominantní (AD) dědičností, ale také s častým výskytem nových mutací (40–50 %). Výskyt NF1 v populaci je 1:3 000–4 000, onemocnění se většinou začíná mani-

Práce byla podporována VZ MZ 064203, 6503, MSM 6198959216, MZO MOU 2005.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE “uniform requirements” for biomedical papers.



MUDr. Petrák Bořivoj, CSc.

Fakultní nemocnice v Motole

V úvalu 84

150 06 Praha 5

e-mail: borivoj.petrak@lfmotol.cuni.cz

festovat v časném věku a další projevy diagnostických příznaků jsou (stejně jako u jiných neurokutánních syndromů) věkově vázané a s věkem jejich výskyt narůstá.

Gen pro NF1 je lokalizován na 17. chromozomu (17q11.2), obsahuje 60 exonů a představuje 350 kb genomické DNA. Jsou popisovány také mozaiky, germinální mutace. Produktem genu NF1 je protein neurofibromin (2 818 aminokyselin), který aktivací GTPázy inhibuje funkci proteinů Ras, a plní tak funkci negativního růstového regulátoru – gen je hodnocen jako tumor-suppressor gen. Ztráta neurofibrominu ve Schwann-

nově buňce jako následek ztráty funkce *NF1* genu vede ke zvýšení hladiny aktivované GTP-Ras a k urychlení růstu a proliferace této buňky (hypotéza vzniku neurofibromu, plexiformního neurofibromu). Stejný mechanismus je předpokládán u glie (hypotéza vzniku gliomu optiku) cestou inaktivace genu *p21ras*, kde aktivní forma *p21ras* je specifický růstový regulátor astrocytů.

To je potvrzeno pozorovanou ztrátou funkce *NF1* genu alespoň v některých neurofibromech, v neurosarkomech a v leukemických buňkách získaných u osob s NF1. Neurofibromin je v mozku nalézán také ve spojení s cytoplazmatickými mikrotubuly. Z toho vychází představa, že je zapojený do pochodů v centrálním nervovém systému (CNS).

Stanovení diagnózy NF1

Diagnostická kritéria byla stanovena v roce 1988 a platí dosud beze změny.

Kritéria National Institute of Health Consensus Development Conference (1988) [11] – pro diagnózu je nutná přítomnost dvou nebo více z následujících příznaků:

1. skvrny barvy bílé kávy (u dětí pět a více skvrn o průměru rovném nebo větším než 0,5 cm; u dospělých šest a více skvrn o průměru rovném nebo větším než 1,5 cm)
2. dva a více neurofibromů jakéhokoli typu nebo jeden plexiformní neurinom
3. mnohočetné axilární nebo inguinální pihy
4. dysplázie sfenoidálního křídla nebo kongenitální ohnutí nebo ztenčení kortikální části dlouhých kostí (s nebo bez pseudoartrózy)
5. gliom optického nervu bilaterálně
6. dva nebo více Lischových nodulů (hamartomů duhovky)
7. příbuzný 1. stupně s NF1 podle těchto kritérií

Z diferenciálně diagnostických důvodů je nutno zdůraznit, že u neurokutánních syndromů (včetně NF1) pracujeme s diagnostickými příznaky často se vyskytujícími hojně v celé populaci. Skvrny café-au-lait (skvrny barvy bílé kávy) na kůži se v počtu jedné a více vyskytují zhruba u 10 % veškeré populace,

obdobně je tomu i s některými dalšími příznaky. Proto je třeba dodržet pravidla stanovená pro diagnostická kritéria. Nesprávně stanovená nebo nedostatečně podložená diagnóza může způsobit významné problémy pacientovi i dalším členům jeho rodiny (viz níže – spolupráce s pacientem a jeho rodinou).

Již v novorozeneckém věku se mohou na kůži objevit skvrny café-au-lait, vzácně také plexiformní neurofibromy. Freckling se manifestuje v předškolním a časném školním období, neurofibromy před pubertou a v jejím průběhu (u žen bývá progresse neurofibromů ještě v období těhotenství), výskyt Lischových nodulů (hamartomy iris) stoupá z cca 10 % v předškolním věku na 95 % v dospělosti. Gliomy optiku se manifestují v období do 6, resp. 10 let věku, později je jejich manifestace raritní. Kostní změny bývají založeny kongenitálně. Významnou pomocí pro časné stanovení dg. NF1 do 3 let věku je rodinný výskyt NF1 u příbuzného 1. stupně. Variabilita klinického obrazu je výrazná.

Další klinické projevy NF1

Klinické projevy NF1 jsou velmi široké, významně přesahují hranice diagnostických kritérií, mají charakter nádorový i nenádorový.

Z hlediska nádorových projevů jsou nejčastější hamartomy a benigní nádory, ale objevují se i nádory maligní. Nejčastější jsou nádory centrálního a periferního nervového systému.

Kdekoliv v průběhu periferního nervu se může objevit neurofibrom, benigní nádor vycházející ze Schwannovy buňky, častý je také plexiformní neurofibrom. Neurofibromy se ale vyskytují také u osob bez dg. NF1, nejsou tedy pro NF1 specifické. U NF1 se mohou také vyskytovat schwannomy, juvenilní xantogranulomy, lipomy.

V centrálním nervovém systému (CNS) je pro NF1 charakteristický nález gliomů (neurofibromy se v CNS samozřejmě nevyskytují a schwannomy mozkových nervů se vyskytují převážně u NF2 – tedy u jiné diagnózy). Nádory jsou benigní a histologicky odpovídají pilocytickému astrocytomu grade 1. Gliomy jsou lokalizovány především v oblasti optické dráhy, a to hlavně v oblasti obou optiků a optického chiasmatu. Op-

tické gliomy je možné nalézt u 15–40 % pacientů s NF1 a naopak, 10–38 % pacientů s optickými gliomy má NF1. Oboustranné gliomy optiků jsou nalézány prakticky pouze u diagnózy NF1. Zhruba 1/2 gliomů optiku jsou – především dle prací Listernicka (90. léta 20. století) – asymptomatické, dlouhodobě stacionární, bez růstové dynamiky. V případech klinických projevů dochází ke zhoršení kvality zraku, poruše zorného pole, snížení kvality barevného vidění, proptóze, strabizmu, edému papily, atrofii optiku a nablédnutí optického disku. Předčasná puberta je pozorována u jedinců s gliomem chiasmatu, kdy je důvodem jejího rozvoje tlak na hypothalamus, a tedy zásah do systému, který tlumí hypothalamo-hypofyzárně-gonadální osu. Proto by přítomnost předčasné puberty u dětí s NF1 měla vždy vzbudit podezření na rozvoj gliomu chiasmatu. Gliomy optiku se objevují do 6, resp. 10 let věku a 75 % všech gliomů optiku je u NF1 diagnostikováno v první dekádě života. Také výskyt gliomů mozkového kmene je častější než v ostatní populaci.

Maligní transformace z hlediska celoživotního rizika je u NF1 popisována ve 2–7 % (při některých recentních údajích o NF1 a vysokém riziku MPNST (Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor) až v 15 % případů). Transformace benigního nádoru na maligní tumor je možná – nejvýznamnější riziko představuje možnost transformace benigního plexiformního neurofibromu na MPNST (2 %, ale až 10 % celoživotního rizika) a dále výskyt gliomu vyššího gradu (1,5–2 %). MPNST se vyskytuje především u dospělých osob s NF1, ale může se objevit také u dospívajících a vzácně u dětí. MPNST má špatnou prognózu. Zároveň se častěji vyskytují další maligní nádory charakteru pheochromocytomu a endokrinně aktivních nádorů (u dospělých s NF1 je popisován karcinoid zvl. v oblasti duodena), leukemie (např. juvenilní chronická myeloidní leukemie), Wilmsova tumoru, vzácně rhabdomyosarkomu (zvl. urogenitálního traktu) a nediferencovaných sarkomů a neuroblastomu. U dospělých osob s NF1 se vyskytují gastrointestinální stromální tumory (GIST).

Z hlediska nenádorových projevů NF1 je častý malý vzrůst (kolem 30 % je-

dinců s NF1) s častými abnormálními hodnotami růstového hormonu, makrocefalie (u 16–45 % dětí s NF1 je popisován obvod hlavy na 98. nebo vyšším percentilu), různé anomalie skeletu, které nesouvisí s tumory, významný je výskyt skoliózy, často progresivní. Hydrocefalus se vyskytuje u 9 % dětí s NF1, většinou je následkem expanzivního procesu CNS, vzácně vzniká následkem stenózy distální části mokovodu. Bolest hlavy je u dětí s NF1 častá a obvykle se rozvíjí bez přítomnosti strukturální léze. Migrenózní bolesti hlavy se rozvíjí u 20 až 25 % dětí s NF1. Systémová hypertenze je nejčastěji renovaskulární při stenóze (stenózách) renální arterie, na podkladě fibromuskulární dysplazie. Tyto cévní změny mohou být lokalizovány také jinde – velmi vzácný (ale popisovaný) je moya-moya syndrom s následným rizikem ischemické cévní mozkové poruchy. Vznik moya-moya syndromu je velmi často vázán na předchozí radioterapii nádoru CNS. Hypertenze se může rozvinout také následkem pheochromocytomu, který je nalézán u 1 až 4 % (dospělých) jedinců s NF1.

Mentální retardace bývá lehká (lehce pod IQ 70) a postihuje méně než 10 % jedinců s NF1. Významným problémem jsou naopak specifické vývojové poruchy učení a chování, které postihují až 60 % dětí s NF1. Tyto problémy je třeba řešit s psychologem, speciálním pedagogem a školou před zahájením školní docházky.

Epilepsie je nalézána asi u 7 % dětí s NF1 a je převážně sekundární při expanzivních procesech CNS.

Dalším velmi častým nálezem jsou hypersignální ložiska v T2 vážených obrazech na NMR vyšetření mozku až 85 % osob s NF1. Ložiska se nazývají různě – např. hamartomy, UBO, FASI. O hamartomy se ale nejspíše nejedná, jde pravděpodobně o aberantní myelinizaci (vakuolární změny myelinu), ložiska lokalizovaná především v oblasti subkortikální (temporálně), bazálních ganglií, thalamu, kmene a mozečku se do puberty z hlediska počtu a velikosti především zvětšují, v dospělosti výrazně regredují. Od low-grade gliomů se odlišují nepřítomností mass efektu, po podání kontrastu většinou neenhancují (výjimečně v oblasti bazálních ganglií). Tyto léze nesmějí být zaměněny za nádory.

Indikace k vyšetření genu *NF1*

Z diagnostického hlediska je stále na prvním místě klinická diagnostika vycházející z manifestace diagnostických kritérií a DNA analýza nepřímá i přímá je doplňkem tohoto klinického stanovení. Diagnostický význam DNA analýzy samozřejmě vzrůstá v případě familiárního výskytu *NF1* se známou mutací.

Mutační index *NF1* genu je jedním z největších v lidském genomu. Problémem pro genetickou poradu je výrazná variabilita fenotypické exprese *NF1*, je předpokládán účinek „modifikujících genů“ na fenotyp *NF1* a spektrum somatických mutací. Existuje výrazná variabilita fenotypické exprese i v rámci jedné rodiny. Při genetickém vyšetření je u informativních rodin užívána nepřímá molekulárně genetická analýza – prenatální diagnostika je možná. Přímá DNA diagnostika je rozvíjena, její úspěšnost je udávána až kolem 70 % a vzhledem k velikosti genu a počtu exonů jsou jen vzácně nalézány již dříve popsané mutace. Srovnání genotyp – fenotyp není u *NF1* nyní úspěšné a nelze použít. V případě nálezu kauzální mutace umožní přímá DNA analýza (v případě zájmu rodiny) prenatální diagnostiku také u pacientů se sporadickým výskytem *NF1* nebo zpřesní diagnostiku u informativních rodin. Dále se provádí také diagnostika zaměřená na produkt – neurofibromin.

Biopsie skvrn café-au-lait nemá z diagnostických důvodů žádný smysl. Biopsie asymptomatických kožních neurofibromů z diagnostických důvodů není u osob s jednoznačnými projevy *NF1* indikována. Vyšetřování neurofibromů, plexiformních neurofibromů a gliomů z hlediska somatických mutací je rozvíjeno.

Rodinám by mělo být nabídnuto genetické poradenství a informace o genetickém testování. Zároveň s tím musí být jasně definovány možnosti poradenství a prenatální diagnostiky, včetně nemožnosti predikce průběhu *NF1*, a tedy charakteru postižení plodu v případě prenatálního stanovení této diagnózy. Je třeba také připomenout, že neexistuje genová terapie *NF1*.

Preimplantační diagnostika je možná v závažných případech ve vybraných pracovištích po konzultaci s klinickým genetikem.

Sledování a terapie u pacientů s NF1

Postupy vyšetření a dispenzarizace

Při stanovení diagnózy *NF1* je nutný podrobný rozhovor s rodinou. Tento rozhovor má vést lékař erudovaný v oblasti neurokutánních syndromů, resp. *NF1*. Lékař vždy musí vycházet z aktuálních nálezů a jejich závažnosti u daného pacienta, z výrazné variability projevů i průběhu *NF1*. Vždy je třeba mít na paměti, že důvodem sledování pacientů s *NF1* je možnost rozvoje onkologických, neurologických, ortopedických, oftalmologických, psychiatrických, speciálně pedagogických a dalších komplikací této diagnózy. Současně je třeba zdůraznit, že významná část osob s *NF1* může být dlouhodobě nebo trvale zcela bez klinických obtíží. Velká část osob s *NF1* má zdravotní obtíže (sem lze započítat např. jedince s asymptomatickými gliomy nebo gliomy symptomatickými, ale bez další dynamiky, s plexiformními neurofibromy bez dynamiky růstu nebo s méně výraznou růstovou dynamikou, se skoliózou, hypertenzí atd.), ale bez zásadního snížení kvality života. Jen malá část má obtíže tak zásadní, že výrazně sníží kvalitu života a jsou příčinou invalidity nebo úmrtí člověka s dg. *NF1*. Vzhledem k dostupnosti informací různé kvality a charakteru na internetu je třeba vlastní informaci provést kvalitně se zřetelem k charakteristikám pacienta (u dospělých, dospívajících) i rodiny (u dětí, jejich rodičů), jinde získané informace upřesnit. Při podávání této informace je vhodné přihlídnout k tomu, zda jeden z rodičů nemocného dítěte je nositel *NF1*. To vše pomůže také lékařům při dlouhodobé spolupráci s rodinou. Pak následuje seznámení rodiny s dlouhodobým plánem sledování.

Doporučení ke sledování

- Celkové fyzikální vyšetření lékařem 1krát ročně, u dětí včetně zhodnocení psychomotorického vývoje a školních schopností, obvodu hlavy, výšky, váhy, event. abnormálního pubertálního vývoje (opozděná nebo předčasná puberta v důsledku lézí hypofýzy nebo hypothalamu), krevní tlak (feochromocytom, renální arteriální stenóza), iniciálně kardiiovaskulární vyšetření

- (kongenitální srdeční vada, zejména plicní stenóza), vyšetření kůže a páteře (skolióza, plexiformní neurofibromy).
- Kontroly zraku (iniciálně kontrola barvocitu a zorného pole v příslušném věku), oční vyšetření (včetně vyšetření štěrbinovou lampou). Není-li anamnéza gliomu – vízus, pozadí 1krát za 6 měsíců, zhodnocení barvocitu, vyšetření perimetru jednorázově a dále dle potřeby. V případě gliomu optiku zhruba 1krát za 3–4 měsíce vízus a pozadí (nebo dle potřeby), zhodnocení barvocitu dle věku a spolupráce, perimetr 1krát ročně (dle potřeby). Listernick a spolupracovníci doporučují pro určení stabilizovaného stavu gliomu optiku provedení kontrolních NMR vyšetření v odstupu 3, 9, 15, 24 a 36 měsíců od nálezu gliomu. Oftalmologické vyšetření má být provedeno ve 3., 6., 12. 18. 24. a 36. měsíci. Jak u asymptomatických dětí s NF1 ve věku do 6 let, tak u dětí s klinickými příznaky gliomu (symptomatických) je preferováno dlouhodobé sledování kvality zraku před opakovaným NMR vyšetřením. Lze předpokládat, že názory na diagnostiku a sledování se budou dále vyvíjet.
 - Ve vztahu ke gliomu chiasmatu je třeba sledovat pubertas praecox a další endokrinologické změny (ošetřující pediatr).
 - Gliomy lokalizované intraorbitálně lze sledovat sonograficky, nález je vhodné aktuálně porovnat s nálezem na NMR vyšetření a další sledování odvíjet od tohoto srovnání.
 - Monitorování krevního tlaku 2krát ročně.
 - Neurologické vyšetření 1krát ročně.
 - Ultrazvukové vyšetření břicha se zaměřením na nadledviny 1krát ročně, pečlivé sonografické vyšetření je třeba při opakovaných bolestech břicha, zde lze pak dle výsledků zvážit další zobrazení (především CT). U dospělých pacientů je při gastrointestinálních obtížích třeba diferenciativně diagnosticky zvažovat otázku GIST.
 - V případě symptomatologie susp. z feochromocytomu ultrazvuk nadledvin, vyšetření na odpady katecholaminů (adrenalin, noradrenalin, dopamin), jejich metabolitů (homovanilová a vanilmandlová kyselina) a metanefrinů (metanefrin, normetanefrin) do moči.

- Audiometrické vyšetření v případě sluchových obtíží.
- Ortopedické sledování v dětském věku a adolescenci 1krát ročně.
- U dětí psychologické vyšetření.
- Informovat **těhotné ženy** a jejich ošetřující lékaře o zvýšeném riziku hypertenze v průběhu těhotenství; stejně tak může v průběhu těhotenství dojít ke zvětšení četnosti a velikosti neurofibromů; tím může být komplikován porod.
- V jakémkoli věku je pravděpodobné, že se závažné komplikace onemocnění manifestují intervalově, mezi kontrolami. Nemocní by měli být informováni o **nutnosti informovat lékaře neodkladně o jakýchkoli neobvyklých příznacích**. Velmi pečlivě je třeba informovat mladé nemocné ve věku 16–25 let. Jedná se zejména o příznaky maligních nádorů z pochvy periferních nervů, nádorů CNS a příznaky útlaku míchy. Měli by být poučeni, aby vyhledali lékařské ošetření v případě rychle se zvětšujících kožních lézí; nově vzniklé poruchy vízu, bolesti hlavy, zejm. po ránu, akutní nebo progresivní porucha citlivosti, motorický deficit, porucha koordinace, porucha sfinkterů, ranní zvracení, porucha vědomí, ztráta sluchu nebo jiné neurologické obtíže, perzistující bolest déle než měsíc nebo bolest narušující spánek v oblasti plexiformního neurinomu, změna konzistence neurinomu z měkkého na tvrdý, rychlé zvětšení. Kožní léze by měly být pečlivě vyšetřeny včetně vyšetření CNS zobrazovacími metodami. Osoby léčené radioterapií, osoby s osobní nebo rodinnou anamnézou nádoru, gliomem optiku, delecí celého genu, mnohočetnými podkožními neurofibromy nebo neurofibromatozní neuropatií mají zvýšené riziko maligních nádorů z pochvy periferních nervů.
- Kožní neurofibromy je možné odstranit, pokud způsobují obtíže; léčba laserem může být vhodná u malých lézí, u větších lézí je dávana přednost chirurgické léčbě; je riziko hojení hypertrofičnou jizvou a rekurence neurofibromů po odstranění; léčba plexiformních neurofibromů je problematická, je v rukou plastického chirurga; radioterapie nezhoubných nádorů je kontraindikována vzhledem k riziku malignizace.

MR mozku a míchy a rutinní vyšetřování hrudníku a břicha za účelem zjištění asymptomatických nádorů není přínosné a není indikováno. Lze je indikovat při ložiskovém neurologickém nález, změně kvality zraku, pubertas praecox či jiné změně klinického stavu. Individuálně pak dle práce s rodinou pacienta. Optic Pathway Glioma Task Force ve svých závěrech upozorňuje, že NMR screening zrakové dráhy má u dětí s NF1 jen omezenou hodnotu, protože jsou často nalezeny asymptomatické nádory, které se jen vzácně zvětšují. Riccardi předpokládá, že v případě, že se na NMR vyšetření v jednom roce věku gliom optiku nezobrazí, jsou pozdější vyšetření také negativní.

V případě příznaků míšní léze doplníme NMR míchy, názory na rutinní preventivní vyšetření se různí, ale většina autorů je nedoporučuje. Míšní expanze (gliomy) jsou v dětském věku velmi vzácné, může se objevit syringomyelie.

Dlouhodobé sledování má vést lékař, který má s diagnózou NF1 zkušenosti. Zkušenosti s pacienty s dg. NF1 mají **lékaři dětských a dospělých onkologických a neurologických ambulancí fakultních a krajských nemocnic** na území ČR.

Pacient s dg. NF1 je sledován v místě bydliště **internistou, neurologem, oftalmologem, případně dle potřeby dalšími specialisty** a do specializované ambulance pro NF1 přichází v dlouhém časovém odstupu (nejčastěji 1krát ročně). V případě změny/zhoršení klinického stavu dříve.

Vyšetřovací plán a plán kontrol vychází z diagnostických kritérií a dalších (nediagnostických) klinických charakteristik (viz výše).

Pediatr i praktický lékař u pacienta kontroluje průběžné krevní tlak, možný rozvoj skoliózy. Při rozvoji hypertenze doporučí do péče specialisty, včetně vyšetření renálních arterií. Při rozvoji skoliózy další sledování a terapii řídí ortoped, výrazná progres skoliózy je možná. Pediatr navíc sleduje vzrůst dítěte.

Terapie u NF1 je symptomatická

- U neurofibromů a plexiformních neurofibromů dominuje léčba chirurgická – je zaměřena pouze na neurofibromy, které vadí svou lokalizací, bolí i v klidu, rychle rostou, ovlivňují okolí, podporují

skoliózu atd. Riziko recidivy je vysoké (u dětí s rozsáhlým plexiformním NF až 75 %). U drobnějších neurofibromů je zkoušena terapie laserem (spíše kosmetického rázu). Medikamentózní terapie (včetně chemoterapie) nebyly úspěšné, pouze ketotifen podávaný Riccardim měl částečný úspěch z hlediska ovlivnění/zpomalení růstu plexiformních neurofibromů (pravděpodobně díky vlivu na mastocyty).

- U gliomů a jiných nádorů CNS opět je pouze v indikovaných případech zvažována dle nálezu u daného pacienta chemoterapie nebo chirurgická terapie. Dle různých autorů existují rizika týkající se nebezpečí chirurgického řešení a možná rizika toxicity radioterapie – to vede k užití chemoterapie u progresivně se chovajících gliomů chiasmatu/hypotalamu. V případě rostoucího symptomatického gliomu charakteru pilocytického astrocytomu grade I je v současnosti na prvním místě chemoterapie dle protokolu SIOP pro nádory nízkého gradu (vincristin, carboplatina), případně dle lokalizace a možných následků chirurgické řešení. Radioterapie není metodou první volby pro rizika malignizace (tumor-suppressor gen), rizika dalšího vlivu na kvalitu růstu u dětských pacientů, riziko rozvoje vaskulopatií – včetně moya-moya syndromu.

Název onemocnění: Neurofibromatosis von Recklinghausen typ 2 (NF2)

Synonyma: Neurofibromatóza 2. typu, centrální neurofibromatóza

Zodpovědný gen: NF2 (22q12.2), produkt: schwannomin (synonyma: méně často merlin, vzácně neurofibromin-2)

Charakter dědičnosti: autozomálně dominantní (asi 50 % mutace „de novo“)

Pracoviště poskytující analýzu genů v ČR:

1. Odd. lékařské genetiky FN Brno – PDM, Černopolní 9, 613 00 Brno – RNDr. Jitka Kadlecová Ph.D., jkadlecova@fnbrno.cz.

Charakteristika onemocnění

Neurofibromatosis von Recklinghausen typ 2 (NF2) je onemocnění geneticky a klinicky odlišné od NF1 – nejedná se tedy o typ stejného onemocnění, ale jedná se o jinou diagnózu fenotypicky po-

dobnou. NF2 má odhadovanou incidenci 1 : 33 000 – 40 000, dědičnost je autozomálně dominantní (AD) se zhruba 50% výskytem nových mutací. Pro onemocnění je charakteristický rozvoj oboustranných vestibulárních schwannomů. Dále je typické, že se současně objevují další benigní nádory centrálního (mozkové a/nebo míšní gliomy, ependymomy, meningeomy, jinde lokalizované schwannomy) i periferního nervového systému (schwannomy, neurofibromy) a hamartomy. Gen pro NF2 byl lokalizován na dlouhých raménkách chromozomu 22 (22q12.2), genovým produktem je schwannomin (merlin), který má výrazný vztah k několika s aktinem sdruženým proteinům. Schwannomin je lokalizován v buněčné membráně a předpokládá se, že zajišťuje spojení buněčného skeletu a membrány. Slouží jako tumor suppressor tím, že hraje roli v regulaci mezibuněčné adheze a v regulaci odpočívání aktinového skeletu buňky na působení růstových faktorů a jejich vlivu na změny tvaru buňky. Výrazná je přítomnost schwannominu v mozkové tkáni. Současně téměř chybí ve všech schwannomech a v mnoha meningeomech a ependymomech, získaných od jedinců s diagnózou NF2. Bylo nalezeno velké množství mutací genu pro NF2.

Na rozdíl od NF1 jsou klinické projevy a věk při začátku onemocnění u jedné sledované rodiny podobné, ale zároveň mezi jednotlivými rodinami s NF2 jsou značné rozdíly. To by mohlo být důležité při predikci průběhu onemocnění. Oboustranné vestibulární schwannomy (neurinomy akustiku) se obecně začínají klinicky projevovat (jsou symptomatické) v pubertě nebo v období po ní. Průměrným věkem pro první projevy příznaků onemocnění je druhá dekáda života až mladý dospělý věk. Nemocní často mají v době, kdy onemocní touto AD dědičnou chorobou, již vlastní děti. Manifestujícím příznakem bývá tinnitus, ztráta sluchu. Mohou se objevit bolesti hlavy, křeče (meningeomy), syndrom koutu mostomozečkového, mozečková symptomatologie (vestibulární schwannomy, ependymomy např. IV. komory), míšní léze (často rozvoj paraparézy) při míšních nádorech.

Proti NF1 se tedy liší (kromě genetiky) pozdějším začátkem, jedná se o zhruba 10krát vzácnější diagnózu, spektrum

vyskytujících se benigních nádorů se liší, kožní nálezy skvrn café-au-lait jsou chudé (jsou přítomny u 43 % případů, ale pouze 1 % pacientů má 6 a více skvrn café-au-lait na kůži), chybí freckling, intradermální (i jinde lokalizované) neurofibromy jsou nalézány asi u 20 % jedinců s NF2. Na duhovce nejsou přítomny Lischovy noduly, již v dětském věku může být ale přítomna juvenilní subkapsulární opacita (katarakta) čočky (dle některých autorů až v 80 % případů), retinální hamartomy bývají přítomny u 22 % pacientů a mohou být přítomné také epi-retinální membrány.

Diagnóza schwannomatózy, dříve vnímaná jako varianta/součást NF2, je nyní hodnocena jako samostatná diagnóza.

Stanovení diagnózy NF2

Diagnóza NF2 je založena na klinickém základě. Diagnostická kritéria byla stanovena na National Institute of Health Consensus Development Conference (1990). Ke stanovení diagnózy NF2 je třeba splnit jedno z následujících kritérií:

1. bilaterální tumor VIII. hlavového nervu diagnostikovaný pomocí NMR s gadoliniem
2. příbuzný 1. stupně s NF2 plus jedno z následujících:
 - a) pomocí CT nebo NMR diagnostikovaný jednostranný tumor 8. hlavového nervu
 - b) plexiformní neurofibrom
 - c) neurofibrom a/nebo schwannom (dva nebo více)
 - d) gliomy (dva nebo více)
 - e) zadní subkapsulární katarakta v mladém věku
 - f) meningeom (dva nebo více)
 - g) intrakraniální nebo míšní tumor diagnostikovaný zobrazovací metodou

Evans a spolupracovníci publikovali v roce 1992 a pak v roce 1999 modifikaci diagnostických kritérií NF2, která rozšířila o „doplňkové kritérium“:

- kalcifikace mozkové tkáně

Pacient (bez rodinné anamnézy NF2) s nálezem jednostranně lokalizovaného vestibulárního schwannomu a oboustranné katarakty, nebo vícečetného (dva a více) meningeomu, gliomu, nebo schwannomu (nebo kalcifikace

mozkové tkáně) je podezřelý z diagnózy NF2. Stejně tak z diagnózy NF2 podezřelý pacient s vícečetným meningeomem a jednostranným vestibulárním schwannomem, kataraktou nebo gliomem (nebo kalcifikací mozkové tkáně).

Další klinické projevy NF2

Další klinické projevy neurologického, ORL, oftalmologického, onkologického, ortopedického a případně endokrinologického charakteru vycházejí z lokalizace, velikosti a dynamiky růstu nádorových (vícečetných) procesů. NF2 je progresivní onemocnění. Evans (1992) udává mortalitu u NF2 v průměru do 15 let od stanovení diagnózy – lze předpokládat, že se tyto údaje budou významně měnit díky časnější diagnostice a zároveň kvalitnější terapii ve specializovaných centrech.

Indikace k vyšetření genu NF2

Rodiny mají samozřejmě být informovány o genetickém riziku NF2, o genetickém poradenství, ale zároveň s tím musí být jasně definovány možnosti poradenství a prenatální diagnostiky, včetně skutečnosti, že v současné době neumíme podle nalezené mutace předpovědět průběh NF2, a tedy charakter postižení plodu v případě prenatálního stanovení této diagnózy. Je také třeba připomenout, že neexistuje genová terapie NF2.

Rodinám lze nabídnout prenatální diagnostiku v případě, že je v rodině známa kauzální mutace. Informativním rodinám s více případy onemocnění (dva a více nemocných s NF2 v rodině) je možné poskytnout nepřímou diagnostiku – vazebnou DNA studii – s možností využití pro prenatální diagnostiku.

Preimplantační diagnostika je možná v závažných případech ve vybraných pracovištích po konzultaci s klinickým genetikem.

Výskyt mozaiky je u NF2 popisován jako častý – to komplikuje DNA analýzu. Přínosné pak může být vyšetření somatické mutace (z nádoru).

Sledování a terapie u pacientů s NF2

Při stanovení diagnózy NF2 je nutný podrobný rozhovor s rodinou. Tento rozhovor má vést lékař erudovaný v oblasti neurokutánních syndromů a se znalostí

klinického obrazu NF2. Lékař vždy musí vycházet z aktuálních nálezů a jejich závažnosti u daného pacienta, musí počítat s možností výrazné variability projevů a průběhu NF2. Při podávání této informace je nutné přihlídnout k tomu, zda jeden z rodičů nemocného dítěte je nositel NF2 (viz výše). Rodina je seznámena s dlouhodobým plánem sledování, s terapeutickými možnostmi.

Dlouhodobé sledování má vést lékař, který má s diagnózou NF2 zkušenosti. Pacienti s NF2 se v ambulancích příslušných dětských specialistů objevují vzácně. Jedná se především o pacienty dospělé a jsou sledováni v neurologických, ORL a onkologických ambulancích fakultních nemocnic. Pacient s dg. NF2 je sledován v intervalu jednou ročně, v případě změny klinického stavu dříve a častěji. Pacient je vyšetřen internistou/pediatrem, neurologem, ORL specialistou, oftalmologem, případně dle potřeby dalšími specialisty.

Doporučení ke sledování

- Celkové fyzikální vyšetření lékařem 1krát ročně, u dětí včetně zhodnocení psychomotorického vývoje a školních schopností, zraku, krevního tlaku, vyšetření kůže a páteře.
- Oční vyšetření dle přítomnosti katarakty, ale jinak alespoň 1krát ročně vizus, oční pozadí. V případě gliomu optiku (u NF2 je vzácný) 1krát za 4 měsíce, zhodnocení barvocitu, vyšetření perimetru 1krát ročně (dle potřeby).
- Monitorování krevního tlaku 2krát ročně.
- NMR mozku od 16 let do 55–60 let 1krát ročně. U jedinců s podezřením na rozvoj NF2 je NMR indikováno jednou za 3 roky. Při NMR je nutno podat kontrastní látku (gadolinium) k co nejlepšímu zhodnocení přítomnosti schwannomu akustiku.
- NMR míchy v případě míšních symptomatologie a dále dle nálezu a klinické potřeby.
- Neurologické vyšetření 1krát ročně.
- Péče ORL, včetně pravidelných (zhruba 1krát ročně) kontrol kvality sluchu (audiometrie, BERA). ORL ve spolupráci s ostatními zúčastněnými specialisty indikuje postup z hlediska řešení (operačního) schwannomů akustiků, včetně případné indikace kmenového

implantátu. U jedinců s rizikem rozvoje NF2 (např. děti rodiče s prokázanou dg. NF2) mají být jednou ročně vyšetřeny audiologicky, při nálezu zhoršení sluchu následuje NMR.

- Ultrazvukové vyšetření břicha 1krát ročně.
- Ortopedické sledování v dětském věku a adolescenci 1krát ročně.
- Nemocní by měli být informováni o nutnosti oznámit lékaři neodkladně jakékoliv neobvyklé příznaky; jedná se zejm. o tinnitus, poruchu sluchu, fokální slabost, sensorické změny nebo poruchy rovnováhy, nově vzniklé poruchy vizu, bolesti hlavy, zejm. po ránu, akutní nebo progresivní porucha citlivosti, motorický deficit, porucha koordinace, porucha sfinkterů, ranní zvracení, porucha vědomí, ztráta sluchu nebo jiné neurologické obtíže.
- Pacienti s vestibulárními schwannomy by měli být opatrní při potápění a jiných podvodních aktivitách vzhledem ke zvýšenému riziku dezorientace a možnosti utopení.

Screeningová opatření by měla být nabídnuta i osobám v 50% riziku onemocnění.

Vyšetřovací plán a plán kontrol specialistů vychází z diagnostických kritérií a dalších klinických charakteristik. Při indikaci zobrazovací metody je NMR metodou volby – z důvodu rizik radiace (NF2 gen je tumor-suppressor) a z hlediska senzitivity vyšetření (malý schwannom akustiku nebývá na CT mozku zachycen).

Dle klinických průjevů NF2 je třeba doporučit příslušná režimová opatření.

Terapie je u diagnózy NF2 symptomatická: Schwannomy akustiků – léčbou první volby je chirurgické řešení – má být prováděna ve specializovaném pracovišti zkušeným otorinolaryngologem a neurochirurgem. Důležité je načasování operačního výkonu, především z hlediska možnosti zavedení kmenového implantátu a záchrany sluchového kontaktu.

Vzhledem k tomu, že gen pro NF2 má charakter tumor-suppressor genu, ustupuje se od radioterapie, včetně dříve užívaného gama-nože.

NF2 je onemocnění s progresivním charakterem, progresivně se chovajícími benigními nádory. Ostatní nádory jsou

řešeny neurochirurgem nebo chirurgem dle lokalizace a klinické potřeby. Vysoké riziko představují meningeomy a jejich možnost recidivy. V případě rozvoje hydrocefalu provedení zkratové operace.

Riziko výskytu maligních nádorů je udáváno jako nízké, zhruba kolem 0,5–1 % celoživotního rizika. Dle potřeby terapie onkologická.

Terapie neurologická antiepileptiky při sekundární epilepsii (zvl. při meningeomu).

Název onemocnění:

Schwannomatosis

Synonyma: nejsou, termín NF3 se neuzívá

Zodpovědný gen: lokalizován 22q, produkt: není zatím určen

Charakter dědičnosti: autozomálně dominantní (v přibližně 80–90 % případů se jedná o mutaci „de novo“)

Pracoviště poskytující analýzu genů v ČR: není uváděno

Charakteristika onemocnění

Tato jednotka byla popsána klinicky i molekulárně geneticky na konci 90. let 20. století, a třebaže je gen lokalizován také na 22. chromozomu (22q), nesouvisí s genem pro NF2, je lokalizován v těsné blízkosti – více proximálně, blíže k centroméře. Dominuje přítomnost mnohočetných schwannomů. Stejný obraz bývá také u NF2. Schwannomatózu od NF2 odlišuje nepřítomnost schwannomů akustiků (akustiku). Schwannomatóza může mít segmentální charakter (až u 1/3 případů), kdy jsou schwannomy lokalizovány na jedné části těla (končetiny, trup paravertebrálně).

Onemocnění je autozomálně dominantně (AD) dědičné s předpokládaným vysokým výskytem nových mutací (80–90 %). Produkt genu není zatím určen.

Stanovení diagnózy schwannomatózy

Diagnostická kritéria byla stanovena v roce 2005 (Children's Tumor Foundation International Consensus Conference

on Schwannomatosis). Ale u některých autorů se můžeme setkat také se zvážením jiných věkových limitů (starší než 18 let, mladší než 30 let a starší než 45 let věku), ale základní charakteristika mnohočetných schwannomů při absenci schwannomu akustiku zůstává beze změny.

Diagnostická kritéria (2005)

- jedinec starší než 30 let věku
- s nálezem dvou nebo více schwannomů (kromě intradermálních schwannomů – ty nejsou diagnostické), kdy alespoň jeden je histologicky potvrzený a současně u něj není NMR vyšetřením prokázán vestibulární nádor (schwannom akustiku) a současně u něj není prokázána mutace *NF2* genu
- nebo jedinec s jedním histologicky prokázaným schwannomem (nesmí se jednat o schwannom akustiku) a s příbuzným prvním stupně, který má výše uvedená kritéria (kritéria odpovídající schwannomatóze)

Segmentální schwannomatóza je diagnostikována při splnění výše uvedených kritérií na jedné z končetin nebo paravertebrálně v oblasti 5 a méně na sebe navazujících obratlů páteře.

Další klinické projevy schwannomatózy

Častým klinickým problémem je chronická bolest některé části těla – v návaznosti na přítomnost schwannomu. Klinické projevy vycházejí z lokalizace schwannomů. Schwannomy jsou benigní nádory, rizika malignizace zatím nejsou uváděna.

Lze předpokládat, že klinický obraz diagnózy bude dále upřesněn.

Indikace k vyšetření genu schwannomatózy

V případech podezření na dg. schwannomatózy je třeba vyloučit mutaci v *NF2* genu (viz výše dg. kritéria) mutaci. Spíše genetická konzultace rizik.

Sledování a terapie u pacientů se schwannomatózou

Diagnóza je otázkou dospělého věku. Nemusí výrazněji ovlivňovat kvalitu života. Postup individuální dle potřeb pacienta.

Terapie u schwannomatózy je chirurgická, resp. symptomatická dle potřeb pacienta.

Literatura

1. Baser ME, Friedman JM, Evans DGR. Increasing the specificity of diagnostic criteria for schwannomatosis. *Neurology* 2006; 66: 730–732.
2. Baser ME, Friedman JM, Wallace AJ et al. Evaluation of diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Neurology* 2002; 59: 1759–1765.
3. Evans DGR. Neurofibromatosis type 2. In: Roach ES, Miller VS (eds). *Neurocutaneous Disorders*. UK: Cambridge University Press 2004: 50–59.
4. Ferner RE, Huson SM, Thomas N et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *Journal of Medical Genetics* 2007; 44: 81–88.
5. Goldstein J, Gutmann D. Neurofibromatosis type 1. In: Roach ES, Miller VS (eds). *Neurocutaneous Disorders*. UK: Cambridge University Press 2004: 42–49.
6. Hulsebos TJM, Plomp AS, Wolterman RA et al. Germline Mutation of INI1/SMARCB1 in Familial Schwannomatosis. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 805–810.
7. Kluwe L. Schwannomatosis. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*. Dostupné z <http://AtlasGeneticsOncology.org/Kprones/SchwannomatD10122.html>.
8. MacCollin M, Chiocia EA, Evans DGR et al. Diagnostic criteria for schwannomatosis. *Neurology* 2005; 64: 1838–1845.
9. MacCollin M, Willet C, Heinrich B et al. Familial schwannomatosis: exclusion of the NF2 locus as the germline event. *Neurology* 2003; 60: 1968–1974.
10. Maria BL, Menkes JH. Neurocutaneous Syndromes. In: Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL (eds). *Child Neurology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2005: 803–828.
11. National Institute of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis: Conference Statement. *Arch Neurol Chicago* 1988; 45: 575–578.
12. NIH Conference Statement. Neurofibromatosis 1 (von Recklinghausen disease) and neurofibromatosis (bilateral acoustic neurofibromatosis). *Ann Intern Med* 1990; 113: 39–52.
13. Petrák B. Neurofibromatosis von Recklinghausen typ 1 (NF1) – současné znalosti. *Čes a slov Neurol Neurochir* 2004; 5(13): 315–320.
14. Tinschert S, Naumann I, Stegmann E et al. Segmental neurofibromatosis is caused by somatic mutation of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. *Eur J Hum Genet* 2000; 8(6): 455–459.
15. Zucman-Rossi J, Legoix P, Sarkissian H et al. NF2 gene in neurofibromatosis type 2 patients. *Hum Mol Gen* 1998; 7: 2095–2101.