

NEUROFIBROMATOZE: I. KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOZU, LIJEČENJE I MULTIDISCIPLINARNO PRAĆENJE DJECE S NEUROFIBROMATOZOM TIP 1

ZLATKO SABOL^{1,2}, ROMANA GJERGJA JURAŠKI^{2,3}, MATILDA KOVAČ ŠIŽGORIĆ^{1,2}, FILIP SABOL^{1,2}, LJILJANA KIPKE SABOL^{1,2},
VLATKA MEJAŠKI BOŠNJAK⁴, LJERKA CVITANOVIĆ ŠOJAT^{2,4}, BISERKA REŠIĆ^{2,5}, ANTUN SASSO^{2,6}, KRASANKA HAFNER^{2,7},
JELENA PETRINOVIĆ DOREŠIĆ^{2,8}, KREŠO ORŠOLIĆ^{2,9}, SANJA KAPITANOVIĆ¹⁰, NINA BARIŠIĆ¹¹

Neurofibromatoza tip 1 jedan je od najčešćih autosomno dominantnih poremećaja u čovjeka. Gen NF1 je veliki i složen gen, lokaliziran na kromosomu 17q11.2. Danas su u upotrebi brojne tehnike suvremene analize DNA kojima je moguće utvrditi specifične promjene gena NF1. Klinička dijagnoza neurofibromatoze tip 1 temelji se na NIH-dijagnostičkim kriterijima. Za djecu s neurofibromatozom tip 1 glavni aspekt interdisciplinarnog zdravstvenog zaštitnog je pravodobno otkrivanje i nadzor lječivih komplikacija bolesti. Za longitudinalno praćenje razvoja dobno ovisnih znakova i komplikacija neurofibromatoze tip 1, preporučeni protokol za dijagnozu i praćenje djece s neurofibromatozom tip 1 uključuje godišnji pregled sljedećih aspekata bolesti: genetičko savjetovanje – u vrijeme dijagnoze; povijest bolesti, tjelesni i neurološki pregled: opći razvoj (neuromotorni/kognitivni, govorno-jezični), dermatološki (pjege café au lait, pjegavost, kutani/subkutani i pleksiformni neurofibromi), koštani sustav (psedoartritoza, skolioza), očni poremećaji, praćenje rasta (niski rast, makrokranija), pubertetski razvoj (zakašnjenja/preuranjenja puberteta), mjerenje krvnog tlaka (stenozna renalna arterija) – godišnje; kardiološki pregled (prirodna srčana mana) – u vrijeme dijagnoze; oftalmološki pregled (oštrina vida, funduskopija, širina vidnog polja, tonometrija, ultrazvuk oka i orbita, pregled na Lischove nodule) – godišnje; magnetska rezonancija mozga – u vrijeme dijagnoze >2 godine, češće u slučaju prisutnosti simptoma i znakova; elektroencefalogram – u vrijeme dijagnoze, poslije prema kliničkoj indikaciji; ultrazvuk abdomena (abdominalna neurofibromatoza) – svakih 5 godina; magnetska rezonancija cijele kralježnice – u dobi od 15 godina; molekularna DNA testiranja (analiza genske povezanosti za familijarni oblik neurofibromatoze tip 1, određivanje patogene genske mutacije za sporadične slučajeve). Djecu s neurofibromatozom tip 1 trebao bi jedan put na godinu pregledati specijalist koji dobro poznaje neurofibromatoze, uz postizanje dobre suradnje s njihovim pedijatrom ili obiteljskim liječnikom. Liječenje komplikacija neurofibromatoze tip 1 je simptomatsko.

Deskriptori: NEUROFIBROMATOZA – dijagnoza, terapija; NEUROFIBROMATOZA 1; SMJERNICE

Neurofibromatoze (NF) skupina su neurokutanih nasljednih bolesti, tzv. fako-

matoza (od grč. phakos = madež, nevus), koje karakteriziraju poremećaj razvoja i diferencijacije organa s naglašenom sklonošću tumorskom rastu, osobito stanica perifernog živčanog sustava (PŽS) i središnjeg živčanog sustava (SŽS) te poremećaj kožne pigmentacije.

Na temelju suvremenih spoznaja o genetičkim i kliničkim značajkama bolesti opravdana je podjela NF-a na tri oblika: neurofibromatoza tip 1 (NF1) ili Recklinghausenova bolest (periferna ili multipla neurofibromatoza), neurofibro-

matoza tip 2 (NF2) ili bilateralni vestibularni švanomi (akustički neurinomi, centralna neurofibromatoza) te švanomatoza.

U NF-u1 razlikuje se nekoliko podtipova bolesti: segmentni ili lokalizirani NF1 (genski mozaicizam u NF-u1), fenotip s pjegama *café au lait* kao jednim znakom (engl. *CAL-only phenotype*), Watsonov sindrom, neurofibromatoza-Noonanov sindrom (NFNS) i spinalna neurofibromatoza.

NF1 nosi ime njemačkog patologa Fredericka Daniela von Recklinghausena koji je 1882. godine otkrio živčano podrijetlo tipičnih promjena bolesti - fibroznih tumora koje je nazvao neurofibromi (1). U većini populacijski temeljenih istraživanjima utvrđena je prevalencija NF-a1 u općoj populaciji

¹ Poliklinika za dječje bolesti Dr. Sabol, Zagreb

² Hrvatska udruga za neurofibromatozu, Zagreb

³ Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb

⁴ Klinika za pedijatriju, Klinička bolnica Sestre Milosrdnice, Zagreb

⁵ Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar, Split

⁶ Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar, Rijeka

⁷ Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar, Osijek

⁸ Klinika za očne bolesti, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb

⁹ Zavod za radiologiju, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb

¹⁰ Zavod za molekularnu medicinu, Institut „Ruđer Bošković“, Zagreb

¹¹ Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Prim. dr. sc. Zlatko Sabol, dr. med., Poliklinika za dječje bolesti dr. Sabol, Hrvatska udruga za neurofibromatozu, IV Cvjetno naselje 21, 10000 Zagreb, e-mail: poliklinika.sabol@zg.t-com.hr

od oko 1/3000, podjednaka u oba spola i svim etničkim skupinama (2, 3).

GENETIKA NF-A1

Bolest je jedan od najčešćih autosomno dominantnih poremećaja u čovjeka. Gen *NF1* je jedan od najvećih ljudskih gena (megagen), dužine oko 350 kb genomske DNA. Smješten je na dugom kraku 17. kromosoma na položaju 17q11.2. Sastoji se od 60 egzona s 2818 aminokiselina (4). Produkt gena – neurofibromin je citoplazmatski protein, koji u svojoj strukturi ima regiju koja je strukturno i funkcionalno homologna području GTP-a za aktivirajućeg proteina sisavaca (GAP). Ovo tzv. NF1-GAP srodno područje nalazi se u središnjem dijelu gena i obuhvaća egzone 21-27. GAP i neurofibromin važni su inhibitorni stanični regulatori koji, stupajući u interakciju s *ras* onkogenima, nadziru rast, razvoj i diferencijaciju stanica. Gen *NF1* ima u tumorogenezi ulogu supresora rasta tumora (5, 6). Učestalost de novo nastalih genetičkih promjena, koje se klinički očituju kao tzv. sporadični slučajevi NF-a1, vrlo je visoka – oko 50%.

Prema bazi podataka HGMD-a (engl. *Human Genome Mutation Database*) do-

sad je utvrđeno nekoliko stotina novih genskih mutacija gena *NF1*. Spekter genskih promjena uključuje male delecije/duplikacije ili supstitucije nukleotida (*missense* mutacije), te *splice*, *frameshift*, intragenske CNC mutacije. Oko 5% bolesnika ima potpunu deleciju gena *NF1*.

Molekularna dijagnostika NF-a1 – klinička vrijednost i rezultati testiranja

Dijagnostička, presimptomatska, prenatalna i preimplantacijska molekularna testiranja moguća su i korisna (www.genetest.org i www.gendia.net), ali se rutinski rijetko primjenjuju u svakodnevnom kliničkom radu, čak i u najrazvijenijim zemljama zbog nekoliko razloga. Klinička dijagnoza bolesti može se postaviti s visokom pouzdanosti, osobito poslije osme godine bolesnikova života, kad je u većini slučajeva završio proces penetracije gena *NF1* pa time i ne zahtijeva molekularnu potvrdu. Molekularna testiranja dokazuju postojanje bolesti, ali nemaju prediktivnu vrijednost na njezinu težinu i tijek, iziskuju dosta vremena i relativno su skupa. Međutim, molekularno DNA testiranje za utvrđivanje mutacije je korisno, jer bolesnim roditeljima omogućava prenatalnu i preimplantacijsku dijagnozu.

DNA, odnosno RNA-bazirana testiranja za NF1 rade se najčešće iz periferne krvi na leukocitima. Upotrebljavaju se različite molekularne tehnike kojima se mogu otkriti mutacije s visokom vjerojatnošću – u 80% do 95% bolesnika koji ispunjavaju kriterije za kliničku dijagnozu NF-a1. Nakon analize jednolančanih molekula DNA – SSCP (engl. *single strand conformation polymorphism*) prije umnožene DNA, metodom lančane reakcije polimerazom - PCR (engl. *polymerase chain reaction*), direktnom analizom sekvence (engl. *direct sequence analysis*) analizira se redoslijed nukleotida svakog egzona i povezane introničke regije. U slučaju da se navedenom metodom ne uspije utvrditi specifična mutacija, primjenjuju se druga testiranja kao što su PCR, real-time PCR, *long-range* PCR, MLPA (engl. *Multiplex Ligation dependent Probe Amplification*). Testiranjem MLPA metodom otkrivaju se mutacije tipa delecija i duplikacija (primjenjuje se i u Zavodu za medicinsku genetiku Klinike za dječje bolesti Zagreb). Danas postoje komercijalne probe za genske mutacije NF-a1 poput PTT (engl. *Protein Truncation Test*). Međutim, niti jedan dijagnostički molekularni test za NF1 nije potpuno pouzdan. Za većinu NF1 mutacija potrebno je primijeniti više testova, npr. uz PTT i metodu RT-PCR (engl. *reverse transcriptase polymerase chain reaction*). Genetičko molekularno testiranje u obiteljskim slučajevima NF-a1 temelji se na analizi genske povezanosti (engl. *linkage analysis*), koja ne otkriva specifičnu gensku mutaciju, ali prati nasljeđivanje mutiranog alela među članovima obitelji. Upotrebom više različitih visoko-informativnih biljega određuju se polimorfizmi gena NF1, odnosno haplotip kojim se bolest nasljeđuje u obitelji. Ista metoda rabi se za genetičku prenatalnu i presimptomsku dijagnostiku (7, 8). Metoda se upotrebljava i u Republici Hrvatskoj (Zavod za molekularnu medicinu Instituta “Ruđer Bošković” u Zagrebu).

KLINIČKA SLIKA NF-A1

Bolest zahvaća stanice tkiva praktički svih organskih sustava, uključujući kožu, PŽS i SŽS i koštani sustav te tkivo šarenica. Diferencijalna dijagnoza NF-a1, odnosno bolesti u kojima se javljaju iste ili slične promjene kao i u NF-u1, prikazane su u tablici 1 (9). Kliničke promjene u NF-u1 mogu se podijeliti u tri glavne skupine: veliki (major) znakovi s dija-

Tablica 1. Diferencijalna dijagnoza neurofibromatoze tip 1 (NF1)
Table 1. Differential diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1)

Drugi oblici NF-a1/Other forms of NF1 • Segmentni NF1 (mozaicizam u NF-u1)/Segmental (mosaic NF1) • Fenotip s autosomno dominantno naslijeđenim pjegama <i>café au lait</i> kao jednim znakom/Autosomal dominant multiple <i>café au lait</i> spots only • Watsonov sindrom/Watson syndrome • Neurofibromatoza-Noonanov sindrom/Noonan-neurofibromatosis syndrome • Spinalna neurofibromatoza/Spinal neurofibromatosis Neurofibromatoza tip 2 (NF2)/Neurofibromatosis type 2 (NF2) Švanomatoza/Schwannomatosis Druge bolesti s pjegama <i>café au lait</i> /Other diseases with <i>café au lait</i> spots • McCune-Albrightov sindrom/McCune-Albright syndrome • Sindromi popravka DNA/DNA repair syndromes • Homozigotnost za jedan od gena koji uzrokuju hereditarni nepolipozni karcinom kolona/Homozygosity for one of the genes causing hereditary non-polypoid colon cancer Bolesti s pigmentnim promjenama pogrešno zamijenjene za NF1/Conditions with pigmented macules confused with NF1 • LEOPARD sindrom/LEOPARD syndrome • Neurokutana melanoza/Neurocutaneous melanosis • Peutz-Jeghersov sindrom/Peutz-Jeghers syndrome • Piebaldizam/Piebaldism Sindromi s lokaliziranim hipertrofijama/Localised overgrowth syndrome • Klippel-Trenaunay-Weberov sindrom/Klippel-Trenaunay-Weber syndrome • Proteus sindrom/Proteus syndrome Stanja s tumorima pogrešno procijenjenim kao neurofibromi/Conditions causing tumours confused with neurofibromas • Lipomatoza/Lipomatosis • Bannayan-Riley-Ruvalcaba sindrom/ Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome • Fibromatoze/Fibromatoses • Multipla endokrina neoplazija tip 2B/Multiple endocrine neoplasia type 2B

gnostičkim značenjem, sporedni (minor) znakovi i komplikacije bolesti.

Major znakovi NF-a1 – NIH dijagnostičke promjene (kriteriji) NF-a1

Dijagnoza NF-a1 postavlja se na temelju sedam major dijagnostičkih kliničkih kriterija, utvrđenih konsenzusom 1987. godine od Američkog instituta za zdravlje (engl. *National Institutes of Health*), a koji su široko prihvaćeni u kliničkom radu kao tzv. NIH dijagnostički kriteriji (10). Klinička dijagnoza NF-a1 podrazumijeva prisutnost dvaju ili više kriterija koji su prikazani u tablici 2. Uz navedenih sedam kriterija, koji su u kliničkoj praksi prošli test vremena, unatoč njihovoj nedostatnosti u dijagnozi djece rane dobi, posebno sporadičnih slučajeva bolesti, najnovije preporuke uključuju kao osmi kriterij i određivanje specifične mutacije gena *NF1* (11).

Pjege *café au lait*

Pjege *café au lait* ili pjege boje bijele kave kožne su pigmentne ovalne makule melanocitnog podrijetla, različitih veličina od 0,5 do nekoliko desetina cm u promjeru. Najčešće su lokalizirane na trupu i ekstremitetima, nikad na koži skalpa, kapaka, dlanova i tabana. Njihova boja varira od žućkastosmeđe do jednolično smeđe boje u bijelaca do tamnosmeđe, naizgled crne boje u smeđih ili crnih osoba. U pravilu su prva manifestacija bolesti, često prisutne na rođenju ili vidljive u tijeku dojenačkog i ranog dječjeg razdoblja, do treće, četvrte godine života. Javljaju se u približno 100% bolesnika.

Aksilarna i/ili ingvinalna pjegavost

Pjegavost pazušnih i/ili preponskih regija može biti jednostrana ili obostrana. Čine ih multiple (tri ili više), male (1-3 mm u promjeru) pjege *café au lait*, koje se histološki ne razlikuju od većih makula - Croweov znak (12). Pjegavost kože može biti prisutna i na drugim dijelovima tijela – na lateralnim stranama ili oko baze vrata, kožnim naborima kod adipoznih bolesnika, inframamarno, difuzno po trupu s izraženijom pjegavošću gornjeg dijela leđa ili proksimalnih dijelova ekstremiteta. Njihova učestalost u djece je 20%-80%, ovisno o dobi.

Neurofibromi

Neurofibromi su dobroćudni tumori vretenastih stanica ovojnice malih i veli-

Tablica 2. Klinički NIH-dijagnostički kriteriji za neurofibromatozu tip 1
Table 2. Clinical NIH diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1

1. Šest i više kožnih pjega boje bijele kave (pjege <i>café au lait</i>) veličine $\geq 0,5$ cm u najvećem promjeru prije puberteta ili $\geq 1,5$ cm poslije njega Six or more <i>café au lait</i> spots of $\geq 0,5$ cm in greatest diameter in prepubertal individuals and $\geq 1,5$ cm in greatest diameter in postpubertal individuals
2. Dva ili više neurofibroma bilo kojeg tipa ili jedan pleksiformni neurofibrom Two or more neurofibromas of any type or one plexiform neurofibroma
3. Aksilarna i/ili ingvinalna kožna pjegavost Freckling in the axillary or inguinal region
4. Optički gliom Optic glioma
5. Dva i više Lischova nodula (hamartoma šarenice) Two or more Lisch nodules (iris hamartomas)
6. Različite koštane promjene kao što su displazija krila sfenoidalne kosti lica, savijenost i/ili prorijedenost korteksa dugih kostiju s pseudoartrozom ili bez nje A distinctive osseous lesion such as sphenoid wing dysplasia or thinning of the long bone cortex with or without pseudoarthrosis
7. Prvi stupanj krvnog srodstva s NF-om1 (roditelj, brat ili sestra, potomak) A first-degree relative (parent, sibling or offspring) with NF1 by the above criteria

kih perifernih živaca. Mogu se javiti na bilo kojem dijelu tijela duž živaca, od dorzalnih ganglijskih snopova do završnih živčanih izdanaka. S kliničkog motrišta najčešće se razlikuju tri oblika: kutani, subkutani (nodularni) i difuzni pleksiformni neurofibromi (13-15).

Kutani neurofibromi, smješteni između dermisa i epidermisa, mogu zahvatiti bilo koje područje glave, vrata, trupa i ekstremiteta. Obično se počinju razvijati u (pred)pubertetsko doba, a intenzivnije rastu u kasnom adolescentnom razdoblju. Na početku razvoja izgledaju poput malih (nekoliko mm u promjeru), blagih uzdignuća kože, mekane ili želatinozne konzistencije, zagasitocrvene ili ljubičaste boje, pasivno pomičnih s kožom. U starijih bolesnika s brojnim lezijama postaju papilomatozni ili pendularni (tzv. sesilni neurofibromi). Nikad se ne transformiraju u maligne tumore. Učestalost kutanih neurofibroma ovisi o bolesnikovoj dobi: oko 14% djece mlađe od deset godina, 44% u dobi od 10-19 godina, 85% između 20 i 29 godina, a čak 94% odraslih bolesnika starijih od 30 godina (15).

Subkutani neurofibromi su diskretni ili veći tumori duž perifernih živaca ili većih živčanih spletova, jasno ograničeni, ne infiltriraju okolno tkivo. Palpiraju se kao mali i čvrsti, okrugli ili sferički noduli jasnijih granica od kutanih neurofibroma – nodularni neurofibromi (14).

Pleksiformni neurofibromi su karakteristične, vjerojatno patognomonične i gotovo uvijek prirodene lezije NF-a1. Javljaju se najčešće u ranoj dječjoj dobi. Rastu duž velikih perifernih i kranijalnih živaca i spletova, na bilo kojem mjestu i

organu tijela. Najčešće se prikazuju kao veliki potkožni tumori mekane do gnjecave konzistencije, u kojima se mogu palpirati multipli čvorovi, a katkad i zadebljali živčani snopovi, jasnih rubova (tzv. *elephantiasis neuromatosa*). Koža iznad tumora obično je zadebljana, hiperpigmentirana, pojačane dlakavosti. Unutrašnji i spinalni/paraspinalni tumori otkrivaju se tehnikama slikovnih pregleda – kompjutoriziranom tomografijom (CT) i magnetnom rezonancijom (MR). Većina populacijski baziranih istraživanja upućuju na njihovu učestalost od 15% do 30%. Mogu maligno alterirati (16).

Optički gliomi

Tumori vidnih živaca – optički gliomi mogu biti ograničeni na jedan, zahvatiti oba vidna živca i/ili hijazmu te optički trakt. Prema histološkoj građi pripadaju niskodiferenciranim pilocitnim astrocitomima. Njihove učestalosti u NF-u1 kreću se od 1,5% simptomskih tumora u populacijski baziranim istraživanjima (3) do 15%-21% u bolesnika prospektivno praćenih u centrima za neurofibromatozu (17). Realna incidencija simptomskih optičkih glioma u NF-u1 je 5%-10%. Javljaju se u pravilu u djece, dvostruko češće u ženskih bolesnika. Za razliku od sporadičnih, optički gliomi u bolesnika s NF-om1 imaju vrlo spori klinički tijek. Najčešće daju simptome u dobi između 4. i 6. godine, a rijetko kasnije, do dobi 20 godina. Kliničke promjene tumora, ovisno o lokalizaciji, različite su: proptoza, smanjenje oštine vida, abnormalna pupilarna reakcija, poremećaj kolornog vida, poremećaji motiliteta očnih bulbusa, stra-

bizam, ispadi vidnog polja, hipotrofija očnog živca, nistagmus. U slučajevima zahvaćenosti hipotalamusa tumorom javlja se pravi preuranjeni pubertet (18).

Lishovi noduli šarenice (iris hamartomi, benigni tumori irisa)

Ove asimptomatske hamartomske lezije nose ime njemačkog oftalmologa L i s c h a koji je 1937. godine prvi uočio njihovu povezanost s NF-om1 (19). Javljaju se obično poslije treće godine života, unilateralno ili bilateralno kao kupolasta, blaga uzdignuća šarenica glatke površine, staklastoprozirna do žućkastosmeđe boje, veličine oko 2 mm u promjeru. Njihova učestalost raste s bolesnikovom dobi, od 19% u djece do pet godina do 95%-100% adolescenata, odnosno odraslih bolesnika (20, 21).

Koštane promjene

Iako brojne, samo tri koštane promjene imaju kliničku dijagnostičku vrijednost – displazija krila sfenoidne kosti, savijenost dugih kostiju s ili bez pseudoartroze i prorijeđenost dugih kostiju. Za NF1 je specifičan klinički znak – savijenost donje trećine ili četvrtine dugih kostiju donjih ekstremiteta, najčešće tibije, iako mogu biti zahvaćene i druge duge kosti – fibula, femur, radijus, ulna i klavikula. Učestalost pseudoartroze tibije u općoj populaciji je 1/250000 živorođene djece, a u više od 50% slučajeva povezana je s NF-om1. Ovaj tip koštanih promjena prisutan je u samo 2%-6% bolesnika s NF-om1 (3, 22).

Displazija krila sfenoidne kosti najčešće je jednostrana. Često je udružena s razvojem pleksiformnog neurofibroma koji dovodi do infiltracije, destruktivnih promjena zida orbite s posljedičnim pulsirajućim enoftalmusom i moždanom hernijacijom. Njena učestalost kreće se od 1% do 8% bolesnika s NF-om1 (23).

Prvi stupanj krvnog srodstva s NF-om1

Dijagnostički kriterij - pozitivnu obiteljsku anamnezu (prisutnost bolesti u više članova obitelji) ima oko 50% bolesnika. Bolesnik s NF-om1, kao autosomno dominantnom bolešću, ima 50% rizika za prenošenje promijenjenog gena na svoje potomstvo.

Minor znakovi i komplikacije NF-a1

Minor znakovi - hipertelorizam, makrokranija, niski rast, ljevčasta prsa (*pec-*

tus excavatum), kokošja prsa (*pectus carinatum*), iako učestaliji u bolesnika s NF-om1 nego u općoj populaciji, nisu specifični za bolest i ne mogu se upotrijebiti kao dijagnostički kriteriji. Međutim, prisutnost ovih znakova može biti od pomoći u formiranju moguće, odnosno suspektne dijagnoze NF-a1 u male djece do dobi od šest godina koja imaju pjege *café au lait* kao jedini NIH-dijagnostički kriterij (3, 24).

T2-hiperintenziteti na MR-u mozga kao rani dijagnostički znak u djece s NF-om1

Multipla područja povišenog intenziteta signala na T2-mjerenoj slici MR-a mozga ili T2-hiperintenziteti najčešće su promjene na MR-u mozga u djece s NF-om1. Javljaju se s učestalošću od 43% do 95%, ovisno o bolesnikovoj dobi. Obično su ovalnog ili okruglog oblika, lokalizirani najčešće u bazalnim ganglijama, talamusu, moždanom deblu i malom mozgu. Ne pokazuju karakteristike ekspanzivnog rasta, ne dovode do okolnog edema, a njihov intenzitet prikaza ne pojačava se nakon davanja kontrastnog sredstva. T2-hiperintenziteti su dobnog ovisne promjene, češće nazočne u djece nego u odraslih bolesnika. Spontano regrediraju s dobi (25-29). Biološka priroda ovih lezija u NF-u1 dugo je vremena bila nepoznata, pa odatle i naziv „neidentificirani svijetleći objekti“ (engl. „*unidentified bright objects*“). Suvremena istraživanja utvrdila su da je osnovni patogenetski proces u njihovom nastanku spongioformna mijelinopatija - poremećaj mijelinizacije sa stvaranjem vakuola (veličine 5-100 µm u promjeru) ili spongiotičkih promjena s povećanim sadržajem vode (30). Istraživanja povezanosti T2-hiperintenziteta s drugim promjenama u NF-u1 pokazala su visoku uzajamnu povezanost s tumorima SŽS-a, optičkim gliomima, neurofibromima i Lishovim nodulima, što podržava tezu o zajedničkom patogenetskom procesu ovih promjena (31, 32). Klinički su ove promjene povezane s kognitivnim poremećajima (33). Dijagnostička specifičnost i osjetljivost T2-hiperintenziteta na MR-u mozga su visoke, a njihova dijagnostička točnost izvrsna (27-29). Njihova dijagnostička osjetljivost kao drugog, odlučujućeg kriterija za kliničku dijagnozu NF-a1 u djece rane dobi, s multiplim pjegama *café au lait* kao jedini

NIH-dijagnostičkim kriterijem također je visoka. Dijagnostička osjetljivost i dijagnostička točnost T2-hiperintenziteta na MR-u mozga u djece značajno je viša od većine NIH-dijagnostičkih promjena, osim pjega *café au lait* (32). Naprijed navedeni rezultati upućuju na kliničku opravdanost njihovog uključivanja u major dijagnostičke kriterije, osobito za oko 3% djece rane dječje dobi (do 8 godina), u koje se ne može dijagnosticirati NF1 uz NIH-dijagnostičke kriterije (27, 32).

Komplikacije NF-a1

Dosad je opisano na stotine komplikacija NF-a1, praktički svih organskih sustava: veliki (gigantski) difuzni kožni/potkožni pleksiformni neurofibromi, neurofibromi medijastinuma, abdomena i male zdjelice (primarno ekstrapertitonealni), retroperitoneuma, kralježnične moždine. Uz ekstra i/ili intramuralni NF renalnih arterija feokromocitom je najčešći uzrok hipertenzije u NF-u1 (34-36). Učestalost spinalnih tumora procjenjuje se na oko 2% (37).

Nakon optičkih, gliomi moždanog debela drugi su po učestalosti među novotvorinama SŽS-a u NF-u1. Poput optičkih glioma, klinički tijek ovih tumora uglavnom je dobroćudan, za razliku od glioma u bolesnika koji nemaju NF1. Hidrocefalus uzrokovan stenozom akvedukta nastaje zbog proliferacije subependimalnih glijalnih stanica oko akvedukta ili razvoja pilocitičkog astrocitoma (18).

Različite promjene krvnih žila mozga u NF-u1 - stenoze/okluzije, aneurizme, arteriovenske fistule, Moya Moya sindrom procjenjuju se na oko 2% (38).

Učestalost konvulzivnih napadaja u djece s NF-om1 približno je ista ili granično veća od one u općoj populaciji – od 3% do 7%. Glavobolja se javlja u 30%-60% bolesnika i najčešće nije povezana sa strukturnim promjenama SŽS-a. Učestalost duševne zaostalosti – kvocijenta inteligencije (IQ) manjeg od 70 procjenjuje se na 4%-8%. Bolesnici s NF-om1 obično imaju normalan IQ koji tendira nižim vrijednostima - u prosjeku oko 90. Poremećaji u procesima učenja prisutni su u oko 50% djece s NF-om1, često udruženi s ADHD sindromom (engl. *attention-deficit/hyperactivity disorder*). Djeca s NF-om1 značajno češće imaju usporen i poremećen razvoj govora, čak do 80% (39).

Najčešća komplikacija koštanog sustava u NF-u1 je skolioza - 10%-28%.

Najčešće zahvaća donje cervikalne i gornje torakalne segmente. Ima izrazito rotatornu i kifotičku komponentu (kifoskolioza). Često progredira do teških deformacija, kardiorespiratornih i neuroloških komplikacija (22, 40).

NF1 kao zlučudnu bolest karakterizira učestalija pojava malignoma - angiosarkoma, malignih fibroznih histiocitoma, liposarkoma, rabdomiosarkoma, juvenilne kronične mijeloidne leukoze i dr. Najčešći je ipak neuro(fibro)sarkom, maligni švanom ili maligni tumor ovojnice perifernih živaca – MPNST (engl. *malignant peripheral nerve sheath tumour*). Općeprihvaćene su učestalosti MPNST-a u NF-u1 od 2% do 5%, za razliku od učestalosti od 0,001% u općoj populaciji. Javljaju se u mlađih bolesnika. Najčešće do zloćudne alteracije dolazi unutar pleksiformnih ili „dubokih“ nodularnih neurofibroma ili sarkomatozna degeneracija nastaje kao *de novo* komplikacija (41). Gubitak heterozigotnosti za divlji tip alela NF-a1 u okviru mozaicizma jajne stanice kao i za p53 i p16 vjerojatni je uzrok malignoj alteraciji pleksiformnog neurofibroma, uz pojačanu ekspresiju oko 30-tak ostalih gena čimbenika rasta, citokina i njihovih receptora (42).

KLINIČKI POSTUPNIK ZA DIJAGNOSTICIRANJE I PRAĆENJE DJECE S NF-OM1

Sve promjene u NF-u1 su dobno ovisne promjene. Poznavanje dobnih značajki djece za razvoj različitih promjena i komplikacija važno je za racionalnu i učinkovitu primjenu dijagnostičkih postupaka u njihovom kliničkom probiru, dijagnosticiranju i praćenju (11, 43). Dobne značajke razvoja promjena u NF-u1 prikazane su na tablici 3 (modificirano prema ref. 9, 11, 43).

U djece sa suspektom i potvrđenom kliničkom dijagnozom NF-a1 nužno je prospektivno praćenje, barem jedan fizički, neurološki i oftalmološki pregled na godinu. Cilj takvog pristupa je otkrivanje novih NIH-dijagnostičkih promjena koje će osigurati konačnu kliničku dijagnozu, odnosno razvoj komplikacija koje su u NF-u1 brojne. Klinički protokol za dijagnosticiranje, probir komplikacija i praćenje djece s NF-om1 prikazan je u tablici 4. Svakako da je prezentirani dijagnostički protokol u praktičnom radu samo bazični okvir, koji se može mijenjati i širiti prema kliničkim potrebama na

Tablica 3. NF1-klinička obilježja i dob djece u vrijeme njihovog razvoja
Table 3. NF1 clinical features and age at onset

Znak bolesti Disease feature	Učestalost (%) Frequency (%)	Dob u vrijeme početka razvoja promjene Age at presentation
Pjege <i>café au lait</i> / <i>Café au lait</i> spots	>99	0–2 godine/years
Pjegavost pazuha/prepona	67–85	3–5 godina/years
Axillary/inguinal freckling		
Lischovi noduli/Lisch nodules	90–95	≥3 godine/years
Kutani neurofibromi/ Cutaneous neurofibromas	>95 odraslih/adults	≥ 7 godina (obično u adolescenciji) ≥ 7 year (usually in adolescence)
Nodularni neurofibromi/ Nodular neurofibromas	48	rijetko <10 godina, obično u pubertetu rare <10 godina, usually in puberty
Pleksiformni neurofibromi (sve lezije) Plexiform neurofibromas (all lesions)	30	0–18 godina/years
Velike lezije glave i vrata/Large lesions of head and neck	1,2–5	0–5 godina/years
Lezije trupa/ekstremiteta s hipertrofijom/ Trunk/limbs lesions with hypertrophy	5,8	0–5 godina/years
Optički gliomi/ Optic glioma	15–20 (5% simptomatski) (5% symptomatic)	0–7 godina (moguće do 20 godina) 0–7 year (possible until 20 years)
Displazije dugih kostiju/Long bones dysplasia	3,7	0–2 godine/years
Pseudoartroza tibije/Tibial pseudoarthrosis	2	0–3 godine/years
Sfenoidna displazija/Sphenoid dysplasia	<1	kongenitalno/congenital
Skolioza (ukupno)/Scoliosis (all)	10	0–18 godina/years
Skolioza (operacijsko liječenje/Scoliosis (requiring surgery)	5	0–18 godina/years
Multipli T2-hiperintenziteti na MR-u mozga/ Multiple T2-hyperintensities on brain MRI	43–95	>2 godine/years
Makrocefalija/Macrocephaly	45	od rođenja/birth
Niski rast/Short stature	32	od rođenja/birth
Intelektualne poteškoće/Intellectual disability/ Poremećaji učenja/Learning disabilities	4–8 30–60	0–5 godina/years 0–5 godina/years
Epilepsija/Epilepsy	3–7	cijeli život/lifelong
Tumori mozga/Brain tumors	2–3	cijeli život/lifelong
Stenoza akvedukta/Aqueduct stenosis	1,5	cijeli život, <30 godina lifelong, often <30 year
Spinalni neurofibromi/Spinal neurofibromas	1,5	cijeli život/lifelong
Stenoza renalne arterije/Renal artery stenosis	2	cijeli život/lifelong
Feokromocitom/Pheochromocytoma	0,7	≥10 godina/years
Neurofibrosarkom/Neurofibrosarcoma	2–5	cijeli život, >5 godina lifelong, >5 years

brojne druge dijagnostičke metode i postupke što ovdje nisu navedeni.

Kliničke pretrage u djece s NF-om1u pravilu bi trebalo indicirati na temelju nalaza fizikalnog somatskog i neurološkog pregleda, utvrđenih nedvojbenih ili sumnjivih znakova, uz uzimanje u obzir dobne ovisnosti razvoja pojedinih neurofibromatoznih promjena. Zbog potrebe višestrukog pristupa u dijagnosticiranju, praćenju i liječenju bolesnika s NF-om1 u mnogim zemljama Europe i SAD-a osnovane su specijalizirane klinike ili centri za neurofibromatozu. U njima rade liječnici i stručnjaci različitih specijalnosti kliničkih i bazičnih struka: pedijatri, internisti, neuropedijatri/neurolozi, oftalmolozi, (neuro)radiolozi, dermatolozi, psihijatri, ortopedi, (neuro)kirurzi, dermatolozi, onkolozi, psiholozi, logopedi-defektolozi i dr. Naše dugogodišnje iskustvo s bolesnicima s NF-om1 upućuje na

stvarnu potrebu osnivanja takvih centara i u našoj zemlji (Zagreb, Rijeka, Split, Osijek). Jedan od ciljeva programa Hrvatske udruge za neurofibromatozu (www.hun.hr) baš je poticanje i potpora za njihovo osnivanje. U odsutnosti specijaliziranih klinika ili centara za NF, longitudinalno praćenje bolesnika s NF-om1 trebali bi obavljati liječnici specijalisti koji dobro poznaju prirodu i tijek bolesti. Osim praćenja složene bolesti, njihova je uloga i ostvarivanje dobre suradnje s pedijatrom ili obiteljskim liječnikom bolesnika kroz preporučivanje primjerenih dijagnostičkih i terapijskih postupaka. Edukacija o bolesti te psihološka potpora bolesniku i njegovoj obitelji također je značajan dio skrbi (9, 44, 45).

Proturječna su mišljenja među pojedincima, timovima stručnjaka i centrima za NF1 o rutinskoj upotrebi različitih kliničkih metoda u procesima probira, di-

Tablica 4. *Klinički protokol za dijagnozu i praćenje djece s neurofibromatozom tip 1*
 Table 4. *Clinical diagnostic and follow-up protocol for children with neurofibromatosis type 1*

• Povijest bolesti - rodoslovno stablo - pregled svih članova obitelji prvog stupnja srodstva (u vrijeme dijagnoze) History – family pedigree – physical examinations of first-degree relatives (at diagnosis) • Detaljan tjelesni i neurološki pregled probanda, posebno usmjeren na kožu, koštani sustav, oči, somatski/psihomotorni razvoj, obvezno mjerenje krvnog tlaka (jedan put na godinu) Detailed physical and neurological examination of the proband, particularly focused on the skin, skeletal system, eyes, and somatic/psychomotor development, obligatory blood pressure check (yearly) • Genetičko savjetovanje (u vrijeme dijagnoze) - DNA analiza genske povezanosti u obiteljskim, a određivanje genske mutacije u sporadičnim oblicima bolesti Genetic counseling (at diagnosis) – DNA linkage analysis for children with familial form of disease, analysis of gene mutation for sporadic cases • Oftalmološki pregled i ispitivanja/Ophthalmological examination and tests (yearly) • MR mozga (i orbita)*/Brain (and orbits) MRI * • MR cijele kralježnične moždine (između 15. i 18. godine, a prema kliničkoj indikaciji i ranije) Full spine MRI (between age 15 and 18 years, earlier according to clinical indication) • Rengenska ispitivanja kostiju, prsišta i drugih dijelova tijela (samo prema kliničkoj indikaciji) X-ray examinations of bones, chest and other body parts (according clinical indication only) • Ultrazvuk abdomena (u vrijeme dijagnoze, svakih 5 godina) Abdominal ultrasound (at diagnosis, every 5 years) • Ultrazvuk srca i kardiološki pregled (u vrijeme dijagnoze) Echocardiography and cardiological examination (at diagnosis) • Elektroencefalogram (u vrijeme dijagnoze, poslije prema kliničkoj indikaciji) Electroencephalogram (at diagnosis, then according to clinical indication) • Audiogram – rani evocirani slušni potencijali moždanog debla (prema kliničkoj indikaciji) Audiogram – Brain Stem Auditory Evoked Response (according to clinical indication) • Psihologijska ispitivanja i savjetovanje (u vrijeme dijagnoze, obvezno prije polaska u školu i u razdoblju puberteta /adolescencije) Psychological testing and counseling (at diagnosis, obligatory before school enrolment and during puberty/adolescence) • Logopedsko-defektološka ispitivanja (u vrijeme dijagnoze, u tijeku praćenja prema potrebi) Speech and/or special educational tests (at diagnosis, needed during follow-up) • Druge pretrage (prema kliničkim indikacijama)/Other tests (according to clinical indications)

*rutinska pretraga u našim ustanovama radi probira optičkih glioma, multiplih T2-hiperintenziteta i drugih promjena mozga (u slučajevima rane dijagnoze obavezan u dobi između 2 i 7 godina; u vrijeme dijagnosticiranja NF-a1 u djece >7 godina; u optičkog glioma pregled 1–2 puta na godinu (prema potrebi i češće)

* routine test in our institutions as screening for optic glioma, multiple T2-hyperintensities and other brain changes (in cases of early NF1 diagnosis between 2 and 7 years of age; at the time of NF1 diagnosis in children >7 years; in case of optic glioma 1-2 times a year (more often if necessary))

jagnosticiranja i praćenja komplikacija u djece s NF-om1. Najviše proturječja odnosi se na skrining optičkih glioma MR-om mozga. U oko 20% asimptomatske djece s NF-om1 koja se podvrgnu pregledu MR-om mozga može se dijagnosticirati optički gliom. Međutim, samo 5%-10% ovih bolesnika razvit će simptome, gotovo uvijek prije dobi od 6 godina, rijetko kasnije (17, 46). Nedavne NIH-preporuke za probir optičkih glioma u djece s NF-om1 nisu uključivale rutinsku upotrebu MR-a mozga, već samo cjeloviti oftalmološki pregled (oštrina vida, funduskopija, širina vidnog polja, tonometrija, kolorni vid, VEP, pregled na Lischove nodule) u jednogodišnjim intervalima do dobi od 10 godina; poslije ove dobi dovoljan je samo pregled oštine vida i širina vidnog polja. Osobno iskustvo upućuje na to da bi ultrazvuk oka i orbita, kao neinvazivna, neškodljiva, lako ponovljiva i relativno jeftina metoda, mogla biti metoda izbora za skrining orbitalne lokalizacije optičkih glioma (47). U simptomatske djece s optičkim gliomima, preporučuje se oftal-

mološko praćenje svaka 3 mjeseca u tijeku prve godine, te u 6-mjesečnim razmacima u tijeku druge godine od postavljanja dijagnoze glioma. Nakon toga se preporučuje oftalmološki i slikovni pregled MR-om jedan put na godinu (48, 49). Iskustva sa sustavnom primjenom MR-a mozga (uz oftalmološki pregled) u skriningu optičkih glioma u djece s NF-om1 do dobi od šest godina pokazala su da je MR-skrining otkrio radiološku progresiju rasta tumora prije kliničkog oftalmološkog razvoja očnih poremećaja (50). Mnoge multidisciplinske klinike širom svijeta preporučuju i provode kako rutinski oftalmološki tako i MR-slikovni probir optičkih glioma (44). Zbog poznatih poteškoća (nesuradnja, nemir, strah) u oftalmološkoj procjeni oštine vida, rijetkog javljanja simptoma optičkih glioma u djece do dobi od pet godina, visoke prevalencije optičkih glioma i drugih promjena SŽS-a te dijagnostičkog značenja T2-hiperintenziteta, i mi smo zagovornici rutinske upotrebe MR-a mozga u neurološkoj procjeni NF-a1 u dječjoj dobi (42) (tablica 4).

LJEČENJE KOMPLIKACIJA NF-A1

Liječenje u NF-u1 u pravilu je simptomatsko liječenje komplikacija. Uz kirurško uklanjanje većih neurofibroma uklanjanje laserom onih manjih može biti učinkovito (51). U ekstenzivnih, infiltrativnih i neoperabilnih pleksiformnih neurofibroma primjenjuje se liječenje ketotifenom, kemoterapijom (najčešće kombinacija vinblastina i metotreksata), cis-retinoičnom kiselinom, α -interferonom, talidomidom, PEG-interferonom (od polyethilen glycerol), inhibitorima farnesiltransferaze i pirfenidonom (52). Kirurški pristup je prvi korak i u liječenju zloćudnih neurofibrosarkoma, a slijede ga radijacijska terapija i/ili kemoterapija (53). Simptomski spinalni i pristupačni moždani tumori zahtijevaju operacijsko liječenje (katkad i kemoterapiju) (54). U slučajevima nepristupačnih tumora izbor je stereotaksijska kirurgija (55). Stav o liječenju optičkih glioma nije još usuglašen. U slučajevima agresivnog rasta neurokirurško uklanjanje glioma, s posljedičnom sljepoćom na strani tumora, je nužnost. Primjenjuju se i druge metode – radioterapija i osobito kemoterapija, pogotovo u djece mlađe od pet godina (17, 42). U ortopedskom liječenju primjenjuju se ortoze za prirodenu savijenost dugih kostiju te kompleksni kirurški tretman za pseudoartroze: presađivanje kosti pomoću graftova, postavljanje unutrašnjih fiksatora, električna stimulacija. Simptomatska sfenoidna displazija zahtijeva složene rekonstruktivno plastične zahvate. Ovisno o stupnju skolioze kralježnice, provodi se fizikalna korektivna gimnastika, nošenje ortoza, a teške zahtijevaju operacijsko liječenje (22).

Djeca s NF-om1 moraju imati sustavno praćenje psihomotornog i govorno-jezičnog razvoja od najranije dobi i prema potrebi što ranije uključivanje u rani višestrukovni rehabilitacijsko-rehabilitacijski tretman (neuropedijatar, fizijatar, radni terapeut, psiholog, logoped-defektolog). Prema intelektualnim sposobnostima djeteta i stupnju poremećaja učenja određuje se način školovanja, koji podrazumijeva individualizirani pristup, prilagođeni ili poseban program (56, 57).

PODTIPOVI NF1

Podtipovi NF1 bolesti su s kliničkim promjenama nalik na NF1. Za neke od njih danas je moguća i molekularna genetička dijagnoza.

Segmentni ili lokalizirani NF1 (genski mozaicizam u NF1)

Definirao ga je Riccardi (13) kao oblik NF-a1 u kojoj su karakteristični znaci bolesti – neurofibromi i/ili pjegice *café au lait* (s pjegavošću ili bez nje) ograničeni na jedno područje tijela. Većina bolesnika je asimptomatska, pa su vrlo često neprepoznati kao bolesnici s NF-om1, jer se njihove kožne promjene tumače kao kozmetske. Promjene su lokalizirane unilateralno, variraju u veličini, od uskog traka ili kvadranta do polovine tijela. Bolest nije česta, procjenjuje se na 1/36,000-40,000 ili 0,0025% opće populacije (58).

Segmentni NF1 rezultat je somatskog mozaicizma koji nastaje zbog mutacija što se događaju tijekom mitotičkih dioba u embriju s kasnijim klonalnim umnožavanjem stanica. Klinička posljedica somatskog mozaicizma ovisi prije svega o razvojnem stadiju kad se mutacija dogodila. Mutacija u vrlo ranom stadiju embrionalnog razvoja vjerojatno će zahvatiti mnoga somatska tkiva, te se može očekivati razvoj generaliziranog NF-a1. Suprotno, mutacije koje se javljaju kasnije mogu rezultirati u razvoju segmentnog NF-a1 (58, 59).

Premda se segmentni NF1 obično javlja sporadično, opisane su obitelji u kojima roditelji sa segmentnim NF-om1 imaju djecu s generaliziranim NF-om1. U ovim slučajevima bolest je rezultat mozaicizma zametnih stanica za mutaciju gena *NF1* koja je, uz somatske stanice kože, zahvatila i spolne stanice roditelja (60).

Fenotip s pjegama *café au lait* kao jedinim znakom (engl. *CAL-only* *phenotype*)

Ovaj oblik NF-a1 odnosi se na pojavu multiplih pjega *café au lait* (katkad udružene s pazušnom pjegavošću) kao jedinim znakom bolesti, koji se autosomno dominantno prenosi i javlja u više članova obitelji različitih generacija. Suvremena istraživanja potvrdila su genetičku osnovu ovog fenotipa (*inframe* delecija u egzonu 17 gena *NF1* i mutacija gena *SPRED1* na 15. kromosomu) (61, 62).

Watsonov sindrom

Ovaj autosomno dominantni poremećaj opisao je Watson (63) kao sindrom s multiplim pjegama *café au lait*, pulmonalnom stenozom i nižom inteligenci-

jom. Rijetki bolesnici imaju i Lischove nodule šarenica i neurofibrome. Dosad su u ovom fenotipu NF1 otkrivene tri različite mutacije tipa delecija i duplikacija na različitim egzonima gena *NF1* (64, 65).

Neurofibromatoza - Noonanov sindrom (NFNS)

Neki bolesnici s kliničkim promjenama karakterističnim za NF1 i dokazanim mutacijama u genu *NF1* pokazuju promjene karakteristične i za Noonanov sindrom (hipertelorizam s blagom ptozom, prema dolje položene palpebralne fisure, prema natrag savijene uške, *pectus excavatum*) (66, 67). NFNS najvjerojatnije nastaje kao posljedica interakcije s funkcionalnim polimorfizmom više gena odgovornih za NF1 i NS.

Spinalna neurofibromatoza

Bolesnici s NF-om1 mogu razviti neurofibrome na dorzalnim korjenovima spinalnih živaca kao jedinim znakom bolesti ili udružene s nekoliko pjega *café au lait*, a bez kutanih neurofibroma i drugih NF1 promjena (68). U osoba sa spinalnom neurofibromatozom nađen je vrlo široki spektar genskih mutacija, što upućuje na mogućnost genetičke heterogenosti u njihovoj patogenezi (69-71).

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.
Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Von Recklinghausen FD. Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuomen. 1st ed. Berlin: August Hirschwald; 1882.
2. Crowe FW, Schull WJ, Neel JV. A clinical, pathological, and genetic study of multiple neurofibromatosis. 1st ed. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas; 1956.
3. Huson SM, Harper PS, Compston DA. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south east Wales. Brain. 1988; 111:1355-81.
4. Cawthon RM, Weiss M, Xu GF, et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. Cell. 1990;62:193-201.
5. Xu GF, O'Connell P, Viskochil D, et al. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. Cell. 1990;62:599-608.
6. Carroll SL, Stonecypher MS. Tumor suppressor mutations and growth factor signaling in the pathogenesis of NF1-associated peripheral nerve sheath tumors: II. The role of dysregulated growth factor signaling. J Neuropathol Exp Neurol. 2005;64:1-9.
7. Stephens K. Clinical molecular genetics of the neurofibromatoses. U: Curatolo P, Riva D, ur. Neurocutaneous syndromes in children. 1st ed. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2006:169-77.
8. Friedman J. Updated 2/6/2009. Neurofibromatosis 1. U: Gene Reviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1996-2009. Available at <http://www.genetests.org>. accessed 12/8/2010.
9. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. J Med Genet. 2007; 44:81-8.
10. Stumpf D. National institutes of health consensus development conference. Neurofibromatosis conference statement. Arch Neurol. 1988;45:575-8.
11. Huson SM. The neurofibromatoses: classification, clinical features and genetic counselling. U: Kaufmann D. Neurofibromatoses. Monographs in human genetics, vol 16. 1st ed. Basel: Karger; 2008:1-20.
12. Crowe FW. Axillary freckling as a diagnostic aid in neurofibromatosis. Ann Intern Med. 1964; 61:1142-3.
13. Riccardi VM. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis. 2nd ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1992.
14. Huson SM, Hughes RAC. The neurofibromatoses: pathogenic and clinical overview. 1st ed. London: Chapman & Hall; 1994.
15. North KN. Neurofibromatosis in childhood. Semin Pediatr Neurol. 1998;5:231-42.
16. Korf BR. Plexiform neurofibromas. Am J Med Genet. 1999;89:31-7.
17. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. Ann Neurol. 2007;61:189-98.
18. Balestrini MR, Malgesini S, Bruzzone MG, Misciassi T. Brain tumors in neurofibromatosis type 1. U: Curatolo P, Riva D, ur. Neurocutaneous syndromes in children. 1st ed. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2006:193-205.
19. Lisch K. Über Beteiligung der Augen, insbesondere das Vorkommen von Irisknoten bei der Neurofibromatose (Recklinghausen). Z. Augenheilkd. 1937;93:137-43.
20. Lewis RA, Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. Incidence of iris hamartoma. Ophthalmology. 1981;88:348-54.
21. Ragge NK, Falk RE, Cohen WE, Murphree AL. Images of Lisch nodules across the spectrum. Eye. 1993;7:95-101.
22. Crawford AH. Neurofibromatosis in children. Acta Orthop Scand Suppl. 1986;218:1-60.
23. Jacquemin C, Bosley TM, Svedberg H. Orbit deformities in craniofacial neurofibromatosis type 1. AJNR. 2003;24:1678-82.
24. Cnossen MH, Moons KG, Garssen MP et al. Minor disease features in neurofibromatosis type 1 (NF1) and their possible value in diagnosis of NF1 in children ≤ 6 years and clinically suspected of having NF1. Neurofibromatosis team of Sophia Children's Hospital. J Med Genet. 1998;35:624-7.
25. Menor F, Marti-Bonmati L, Arana E, Poyatos C, Cortina H. Neurofibromatosis type 1 in children: MR imaging and follow-up studies of central nervous system findings. Eur J Radiol. 1998;26:121-31.
26. Gill DS, Hyman SL, Steinberg A, North KN. Age-related findings on MRI in neurofibromatosis type 1. Pediatr Radiol. 2006;36:1048-56.
27. DeBella K, Poskitt K, Szudek J, Friedman JM. Use of „unidentified bright objects“ on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. Neurology. 2000;54:1646-51.
28. Lopes Ferraz Filho JR, Munis MP, Soares Souza A, Sanches RA, Goloni-Bertollo EM, Pavarino-Bertelli EC. Unidentified bright objects on brain MRI in children as a diagnostic criterion for neurofibromatosis type 1. Pediatr Radiol. 2008;38:305-10.
29. Sabol Z, Rešić B, Gjergja Juraški R, Sabol F, Kovač Šižgorić M, Oršolić K, Ozretić D, Šepić-Gr

- hovac D. Clinical sensitivity and specificity of multiple T2-hyperintensities on brain magnetic resonance imaging in diagnosis of neurofibromatosis type 1 in children: diagnostic accuracy study. *CMJ*. 2011;52:488-96.
30. DiPaolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB, Zackai EH, Bilaniuk LT, Yachnis AT. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high signal intensity foci in the brain. *Radiology*. 1995;195:721-4.
31. Szudek J, Friedman JM. Unidentified bright objects associated with features of neurofibromatosis 1. *Pediatr Neurol*. 2002;27:123-7.
32. Sabol Z. Multipli T2-hiperintenziteti na magnetnoj rezonanciji mozga kao rani dijagnostički znak neurofibromatoze tip 1 (NF1) u djece. Medicinski fakultet: Sveučilište u Splitu; 2011.
33. Hyman SL, Gill DS, Shores EA, Steinberg A, North KN. T2 hyperintensities in children with neurofibromatosis type 1 and their relationship to cognitive functioning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:1088-91.
34. Takeda S, Miyoshi S, Kadota Y, Shiono H, Matsuda H. Posterior mediastinal mass in patients with von Recklinghausen's disease. *Respiration*. 2000;67:234-7.
35. Hartley N, Rajesh A, Verma R, Sinha R, Sandrasegaran K. Abdominal manifestations of neurofibromatosis. *J Comput Assist Tomogr*. 2008;32:4-8.
36. Kramer K, Hasel C, Aschoff AJ, Henne-Bruns D, Wuerl P. Multiple gastrointestinal stromal tumors and bilateral pheochromocytoma in neurofibromatosis. *World J Gastroenterol*. 2007;13:3384-7.
37. Thakkar SD, Feigen U, Mautner VF. Spinal tumours in neurofibromatosis type 1: an MRI study of frequency, multiplicity and variety. *Neuroradiology*. 1999;41:625-9.
38. Rosser TL, Vezina G, Packer RJ. Cerebrovascular abnormalities in a population of children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 2005;64:553-5.
39. Hyman SL, Artur Shores E, North KN. Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48:973-7.
40. Vitale MG, Guha A, Skaggs DL. Orthopaedic manifestations of neurofibromatosis in children: an update. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;401:107-18.
41. Yohay K. Neurofibromatosis type 1 and associated malignancies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9:247-53.
42. Barisic N. Neurokutane bolesti. U: Barisic N, ur. *Pedijatrijska neurologija*. 1st ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2009:671-90.
43. Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots. *Pediatrics*. 1992;90:924-7.
44. Micheli R. Diagnostic and follow-up protocols for neurofibromatosis type 1 and 2. U: Curatolo P, Riva D, ur. *Neurocutaneous syndromes in children*. 1st ed. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2006:229-38.
45. Mautner VF, Boltshauser E. Treatment and management of neurofibromatosis 1. U: Kaufmann D. *Neurofibromatoses. Monographs in human genetics*, vol 16. 1st ed. Basel: Karger; 2008:21-31.
46. Young H, Hyman S, North K. Neurofibromatosis 1: clinical and exceptions to the rules. *J Child Neurol*. 2002;17:613-21.
47. Kuzmanović B, Henč-Petrinović Lj, Sabol Z, Petrinović-Dorešić J. Echographic picture of optic nerve glioma in neurofibromatosis type-1. *Zdrav Vestn*. 2002;71:79-81.
48. Listernick R, Charow J. Knowledge without truth: screening for complications of neurofibromatosis type 1 in childhood. *Am J Med Genet*. 2004;127A:221-3.
49. Chang BC, Mirabella G, Yagev R, et al. Screening and diagnosis of optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1 by using sweep visual evoked potentials. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:2895-902.
50. Blazo MA, Lewis RA, Chintagumpala MM, Frazier M, McCluggage C, Plon SE. Outcomes of systematic screening for optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet*. 2004;127A:224-9.
51. Elwakil TF, Samy NA, Elbasouny MS. Non-excision treatment of multiple cutaneous neurofibromas by laser photocoagulation. *Lasers Med Sci*. 2008;23:301-6.
52. Rosser T, Packer RJ. Novel therapeutic approaches for plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1. U: Curatolo P, Riva D, ur. *Neurocutaneous syndromes in children*. 1st ed. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2006:207-15.
53. Grobmyer SR, Reith JD, Shahlaee A, Bush CH, Hochwald SN. Malignant peripheral nerve sheath tumor: molecular pathogenesis and current management considerations. *J Surg Oncol*. 2008;97:340-9.
54. Conti P, Pansini G, Mouchaty H, Capuano C, Conti R. Spinal neurofibromas: retrospective analysis and long-term outcome of 179 consecutively operated cases and review of the literature. *Surg Neurol*. 2004;61:34-43.
55. Lo SS, Fakiris AJ, Abdulrahman R, Henderson MA, Chang EL, Suh JH, Timmerman RD. Role of stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy in pediatric brain tumors. *Expert Rev Neurother*. 2008;8:121-32.
56. North KN, Riccardi V, Samango-Sprouse C, et al. Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 cognitive disorders task force. *Neurology*. 1997;48:1121-7.
57. Coudé FX, Mignot C, Lyonnet S, Munnich A. Academic impairment is the most frequent complication of neurofibromatosis type-1 (NF1) in children. *Behav Genet*. 2006;36:660-4.
58. Ruggieri M, Huson SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology*. 2001;56:1433-43.
59. Maertens O, De Schepper S, Vandesompele J, et al. Molecular dissection of isolated disease features in mosaic neurofibromatosis type 1. *Am J Hum Genet*. 2007;81:243-51.
60. Consoli C, Moss C, Green S, Balderson D, Cooper DN, Upadhyaya M. Gonosomal mosaicism for a nonsense mutation (R1947X) in the NF1 gene in segmental neurofibromatosis type 1. *J Invest Dermatol*. 2005;125:463-6.
61. Upadhyaya M, Huson SM, Davies Met al. A complete absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp in-frame deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970_2972 delAAT): A clinically significant genotype-phenotype correlation? *Am J Hum Genet*. 2007;80:140-51.
62. Brems H, Chmara M, Sahbatou M, et al. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis type 1-like phenotype. *Nat Genet*. 2007;39:1120-6.
63. Watson GH. Pulmonary stenosis, café-au-lait spots, and dull intelligence. *Arch Dis Child*. 1967;42:303-7.
64. Tassabehji M, Strachan T, Sharland M, et al. Tandem duplication within a neurofibromatosis type 1 (NF1) gene exon in a family with features of Watson syndrome and Noonan syndrome. *Am J Hum Genet*. 1993;53:90-5.
65. Upadhyaya M, Shen M, Cherryson A, et al. Analysis of mutations at the neurofibromatosis 1 (NF1) locus. *Hum Mol Genet*. 1992;1:735-40.
66. Opitz JM, Weaver DD. The neurofibromatosis-Noonan syndrome. *Am J Med Genet*. 1985;21:477-90.
67. Baralle D, Mattocks C, Kalidas K, et al. Different mutations in the NF1 gene are associated with Neurofibromatosis-Noonan syndrome (NFNS). *Am J Med Genet*. 2003;119:1-8.
68. Ars E, Kruyer H, Gaona A, et al. A clinical variant of neurofibromatosis type one: familial neurofibromatosis. *Am J Hum Genet*. 1998;62:834-41.
69. Messiaen L, Callens T, Williams JB, et al. Genotype-phenotype correlations in spinal NF. Poster presentation (abstract 985). Presented at: Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, October 25, 2007, San Diego, California. Available from: <http://www.ashg.org/genetics/ashg07s/index.shtml>
70. Bacci C, Sestini R, Ammannati F, et al. Multiple spinal ganglioneuromas in a patient harboring a pathogenic NF1 mutation. *Clin Genet*. 2010;77:293-7.
71. Pizzuti A, Bottillo I, Inzana F, et al. Familial spinal neurofibromatosis due to a multiexonic NF1 gene deletion. *Neurogenetics*. 211;12:233-40.

Summary

NEUROFIBROMATOSES: I CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR THE DIAGNOSIS, TREATMENT AND MULTIDISCIPLINARY MONITORING OF CHILDREN WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1

Z. Sabol, R. Gjergja Juraški, M. Kovač Šižgorić, F. Sabol, Lj. Kipke Sabol, V. Mejaški Bošnjak, Lj. Cvitanović Šojat, B. Rešić, A. Sasso, K. Hafner, J. Petrinović Dorešić, K. Oršolić, S. Kapitanović, N. Barišić

Neurofibromatosis type 1 (MIM 162200) is one of the commonest autosomal dominant disorders in man. The NF1 gene is a large and complex gene localized on chromosome 17q11.2. Several different techniques of DNA analysis have been applied to look for specific mutations in NF1 gene. Clinical diagnosis is based on NIH NF1 criteria. For neurofibromatosis type 1 in children, the main aspects of interdisciplinary care are timely detecting and controlling of treatable complications. For longitudinal monitoring of the development of age-dependent clinical neurofibromatosis type 1 signs and complications, the recommended diagnostic and follow-up protocol for children with Neurofibromatosis type 1 is having an annual review of the following aspects: genetic counseling – at diagnosis; history and physical and neurological examination: general development (neuromotor/cognitive, speech/language function), dermatological (café au lait spots, freckling, cutaneous/subcutaneous and plexiform neurofibromas), skeletal (pseudarthrosis, scoliosis), ocular symptoms, growth measurement (short stature, macrocrania), pubertal development (delayed/precocious puberty), blood pressure check (renal artery stenosis) – yearly; cardiovascular examination (congenital heart disease) – at diagnosis; ophthalmological examination (visual acuity, funduscopy, visual fields, tonometry, ultrasound of eyes and orbit, search for Lisch nodules) – yearly; brain magnetic resonance imaging – at diagnosis >2 year, more frequently only if symptoms or signs are present; electroencephalogram – at diagnosis, later according to clinical indication; abdominal ultrasound (abdominal neurofibromas) – every 5 years; full spine magnetic resonance – at age 15 years; and molecular DNA-based testing (linkage analysis for familial neurofibromatosis type 1, a pathogenic mutation in NF1 gene for sporadic cases). Children with neurofibromatosis type 1 should present on regular annual basis to a specialist familiar with neurofibromatosis in collaboration with their pediatrician or family practitioner. Treatment of complications of neurofibromatosis type 1 is symptomatic.

Descriptors: NEUROFIBROMATOSES – diagnosis, therapy; NEUROFIBROMATOSIS 1; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC

Primljeno/Received: 30. 3. 2012.

Prihvaćeno/Accepted: 30. 3. 2012.