

NEUROFIBROMATOZE: II. KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOZU, LIJEČENJE I MULTIDISCIPLINARNO PRAĆENJE BOLESNIKA S NEUROFIBROMATOZOM TIP 2 I ŠVANOMATOZOM

ZLATKO SABOL^{1,2}, FILIP SABOL^{1,2}, MATILDA KOVAČ ŠIŽGORIĆ^{1,2}, LJILJANA KIPKE SABOL^{1,2}, SVJETLANA BELA KLANCIR^{1,2},
ZDRAVKA GJERGJA^{1,2}, ROMANA GJERGJA JURAŠKI^{2,3}, LJERKA CVITANOVIĆ ŠOJAT^{2,4}, GORAN KRAKAR⁴, BISERKA REŠIĆ^{2,5},
ANTUN SASSO^{2,6}, KRASANKA HAFNER^{2,7}, KREŠO ORŠOLIĆ^{2,8}, BORUT MARN^{2,9}, JELENA PETRINOVIĆ DOREŠIĆ^{2,10}, NINA BARIŠIĆ¹¹

Neurofibromatoza tip 2 neurokutana je bolest s autosomno dominantnim načinom nasljeđivanja. Gen NF2 tumorski je supresorski gen, lokaliziran na kromosomu 22q12.1 i kodira protein merlin ili švanomin. Karakteristične promjene u NF-u 2 su švanomi kranijalnih živaca (obično bilateralno zahvaćaju VIII. kranijalni živac), spinalnih i perifernih živaca, multipli meningeomi, ependimomi te oftalmološke promjene (presenilne katarakte). Početak simptoma NF-a 2 javlja se u drugom ili trećem desetljeću života. U oko 10% i 18% bolesnika simptomi se počinju javljati u dobi prije 10. odnosno 15. godine. Danas postoje dobro usuglašeni kriteriji za dijagnosticiranje NF-2 i protokoli za prospektivno praćenje bolesnika, suspektih i rizičnih osoba za NF 2. Bolesnike s NF-2 trebao bi periodički evaluirati multidisciplinski liječnički tim koji je dobro upoznat s prirodom bolesti. Longitudinalna zdravstvena skrb uključuje: detaljnu anamnezu/genetičko savjetovanje/DNA testiranje (u vrijeme dijagnoze); kliničku dermatološku, neurološku i oftalmološku procjenu (jedan put na godinu); audiološka ispitivanja s audiometrijom i ranim evociranim slušnim potencijalima moždanog debla (svake godine); MR mozga i cijele kralježničke moždine (svake godine). Kliničko praćenje u članova obitelji prvog krvnog srodstva bolesnika s NF-2 (osobe s rizikom za NF 2) uključuje: oftalmološki pregled u prve dvije godine života (za asimptomatske kongenitalne katarakte); DNA analizu, neurološku, oftalmološku i audiološku procjenu do adolescencije; svakako MR mozga i cijele kralježnice u dobi od 15 i 30 godina. U slučaju da su rezultati pretraga normalni, može se prestati s probirom. Najvažniji vid liječenja komplikacija NF-2 je kirurško uklanjanje simptomskih tumora. Švanomatoza je treći oblik neurofibromatoze koju karakteriziraju multipli švanomi, ali nikad bilateralni vestibularni švanomi. Gen za švanomatozu, INI1/SMARCB1, lokaliziran je na kromosomu 22, blizu gena za NF2. U patogenezi bolesti najvjerojatniju ulogu imaju i gen INI1/SMARCB1 i gen NF2 te drugi još nepoznati geni. Bolest se klinički počinje ispoljavati u mlađoj odrasloj dobi.

Deskriptori: NEUROFIBROMATOZA – dijagnoza, terapija; NEUROFIBROMATOZA 2; SMJERNICE

NEUROFIBROMATOZA TIP 2

Neurofibromatoza tip 2 (NF2) (MIM 101000) ili bilateralni vestibularni švanomi (akustički neurinomi ili centralna neurofibromatoza), koju je prvi opisao škotski kirurg *Wishart* (1) 1822. godine, za razliku od drugih neurofibromatoza - neurofibromatoze tip 1 (NF1) i švanomatoze, karakterizirana je razvojem švanoma, meningeoma i ependimoma, sa

sklonošću razvoja tumora na VIII. kranijalnom živcu (2). U bolesti su česte različite očne abnormalnosti, poput ranog razvoja katarakti (obično asimptomatske), retinalnih ili pigmentnih epitelijalnih hamartoma i epitelijalnih retinalnih membrana. Od kožnih promjena bolesnici mogu imati pjege *café au lait* (značajno manje izražene nego u bolesnika s NF-1), aplanirane dermalne - tzv. NF2-plakove i nodularne subkutane švanome. Nasljeđuje se autosomno dominantno. Do sredine osamdesetih godina prošlog stoljeća u literaturi su mnogi slučajevi NF-a2 opisani kao dio Von Recklinghausenove bolesti (NF1). Otada, otkrićem različitih gena na 17. kromosomu za NF1 i na 22.

¹ Poliklinika za dječje bolesti dr. Sabol, Zagreb

² Hrvatska udruga za neurofibromatozu, Zagreb

³ Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb

⁴ Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, 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 Zavod za radiologiju, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb

⁹ Klinika za dječju kirurgiju, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Zagreb

¹⁰ Klinika za očne bolesti, Klinička bolnica Sveti Duh, 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

kromosomu za NF2, smatraju se zasebnim kliničkim i genetičkim entitetima (3-5).

Učestalost NF-a2 nije točno poznata, ali je značajno manja od NF-a1. Prema nedavnim istraživanjima utvrđene su prevalencija od 1:85000 i veća incidencija na rođenju od 1:25000 (6). Razlika između većih učestalosti na rođenju i manjih prevalencija dijagnosticiranih simptomskih slučajeva proizlazi iz činjenice da većina bolesnika ne razvije simptome i znakove bolesti do trećeg ili kasnijih desetljeća života. Mnogi bolesnici i umiru prije početka kliničkog ispoljavanja bolesti.

GENETIKA NF-A2

NF2 je autosomno dominantna genetička bolest s vrlo velikom učestalošću de novo mutacija (više od 50% bolesnika). Rizik prijenosa promijenjenog gena NF2 s bolesnika na njegovo potomstvo je 50%. Penetracija gena je približno 100% u dobi od 60 godina (7). Gen NF2 lokaliziran je na kromosomu 22q12.1, dužine oko 110 kb genomske DNA s najmanje 17 egzona. Proteinski produkt gena NF2, nazvan merlin zbog velike sličnosti sa skupinom membranskih citoskeletnih proteina ERM (**moesin-ezrin-radixin-like protein**), također poznat i kao švanomin, ponaša se kao gen supresor tumora (8, 9). Neka od brojnih mutacija gena inaktivira jedan alel (ili kopiju) gena, rezulirajući u tzv. haploinsuficijenciji za genski produkt - merlin.

DNA tehnologijom, koja uključuje više metoda molekularne dijagnostike (konzultirati www.genetest.org i www.gendia.net), moguće je utvrditi brojne genske promjene u bolesnika s NF-2. Većina njih su mutacije sa skraćanjem gena NF2 (engl. *truncating mutations*) koje dovode do manjeg i vjerojatno ne-

funkcionalnog genskog produkta. Standardnim tehnikama za određivanje mutacija kao što su SSCP (engl. *Single Strand Conformational Polymorphism*) i DGGE (engl. *Denaturing Gradient Gel Electrophoresis*) može se utvrditi između 35% i 66% patogenih mutacija. U obiteljima s više od jednog bolesnika s NF-om 2 metoda izbora za molekularno testiranje je analiza genske povezanosti (engl. *linkage analysis*). U slučajevima poznate mutacije gena u obitelji moguće je dijagnostičko, presimptomsko, prenatalno i preimplantacijsko testiranje (10, 11). Rana istraživanja (12, 13) upućivala su na to da *missense* mutacije i velike delecije uzrokuju pretežno blaži oblik bolesti, što je i potvrđeno u nedavnim većim istraživanjima genotipsko-fenotipskih korelacija u mnogim obiteljima (14). Polovica velikih genskih promjena može se otkriti citogenetičkom analizom tumora metodom FISH (engl. *Fluorescence In Situ Hybridization*) (15).

Većina široke lepeze različitih velikih genetičkih promjena danas se uspješno rutinski otkriva s MLPA-om (engl. *Multiplex Ligation dependent Probe Amplification*) koji čini oko 15% NF-a2-germinativnih promjena. Najčešće od tih promjena su delecije početnog dijela gena (egzona 1 i introna 1) ili cijeloga gena (15, 16). Među germinativnim promjenama najčešće su *nonsense* i *frameshift* mutacije te zamjena nukleotida (*splicing*), koje rezultiraju skraćanjem ili odsutnošću C-terminalnog dijela genskog produkta merlina (švanomina) (17).

DNA-temeljena dijagnoza za NF2 može se postići i analizom tumorskog tkiva bilateralnih švanoma. Ovi se tumori razvijaju iz bazičnih Schwannovih stanica koje nose inaktivirajuće somatske mutacije gena NF2. Premda je poznato da je za

razvoj švanoma nužna inaktivacija gena NF2, dosad nema izvješća koja potvrđuju 100%-tni nedostatak obiju kopija gena. To je vjerojatno posljedica različitih mehanizama inaktivacije gena. Standardnim analizama mutacija i gubitka konstitucionalne heterozigotnosti u tumorima bolesnika s NF-om 2 moguće je njihovo dokazivanje u oko 80-90% švanoma, ali obje promijenjene kopije mogu se naći u oko 50-60% slučajeva (18).

KLINIČKA SLIKA – KLINIČKI DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI NF-A2

Vodeći znak NF-a2 su bilateralni vestibularni/akustički švanomi/neurinomi koji se mogu razviti i iz drugih kranijalnih i spinalnih živaca. Drugi po učestalosti su intrakranijalni ili spinalni meningeomi, a treći niskodiferencirani moždani ependimomi i gliomi. Premda se NF2 obično ispoljava kao bolest u odraslih osoba, početni znaci i simptomi mogu se javiti i u djece.

Oko 10% i najmanje 18% bolesnika s NF-om2 ispoljavat će simptome prije 10. odnosno 15. godine života (19, 20). Veliki broj te djece imaju vrlo različit klinički tijek i mogu biti veliki dijagnostički problem, jer su većinom sporadični slučajevi u kojih prvi klinički simptomi nisu povezani s vestibularnim švanomima (10-18% imaju švanome drugih lokalizacija i multiple meningeome). Do utvrđivanja konačne dijagnoze NF-a2 često je potrebno višegodišnje prospektivno kliničko praćenje (20-22).

Takozvane NIH-kliničke dijagnostičke kriterije za NF2 konsenzusom je 1987. godine utvrdio Američki institut za zdravlje (*National Institutes of Health*), a revidirani su 1991. godine (5, 23) (tablica 1). Evans i sur. (24) revidirali su 1992. godine NIH-dijagnostičke kriterije, koji nisu primjenljivi na sve bolesnike s NF-om2, osobito one bez vestibularnih švanoma, ali s multiplim meningeomima ili švanomima koji mogu prethoditi razvoju VIII. živca tijekom dužeg razdoblja – tzv. Manchesterski kriteriji. Četvrti set dijagnostičkih kriterija za NF2 donijela je 1997. godine skupina stručnjaka koju je organizirala američka Nacionalna fondacija za neurofibromatozu – tzv. NNFF kriteriji (engl. *National Neurofibromatosis Foundation*) (25). Manchesterski i NNFF kriteriji prikazani su u tablici 2. Svi navedeni kriteriji danas su široko prihvaćeni u svakodnevnom kliničkom radu liječnika različitih specijalnosti. Iako Manchester-

Tablica 1. NIH klinički dijagnostički kriteriji za neurofibromatozu tip 2
Table 1. NIH clinical diagnostic criteria for neurofibromatosis type 2

NIH* kriteriji (1987.)/NIH* criteria (1987)
A. Bilateralni vestibularni švanomi/Bilateral vestibular schwannomas ili/or
Prvi stupanj srodstva s osobom s NF-om2 (roditelj, brat/sestra, potomak) i unilateralni vestibularni švanom ili dvije od sljedećih promjena: meningeom, švanom, gliom, neurofibrom, juvenilno stražnje subkapsularno zamućenje leće/A first-degree family relative with NF2 patient and unilateral vestibular schwannoma or any two of: meningeoma, schwannoma, neurofibroma, juvenile posterior subcapsular lenticular opacity
NIH* kriteriji (1991.)/NIH* criteria (1991)
A. Bilateralni vestibularni švanomi/Bilateral vestibular schwannomas ili/or
Prvi stupanj srodstva s osobom s NF-om2 i unilateralni vestibularni švanom ili jedna od sljedećih promjena: meningeom, švanom, gliom, neurofibrom, juvenilno stražnje subkapsularno zamućenje leće/A first-degree family relative with NF2 patient and unilateral vestibular schwannoma or any one of: meningeoma, schwannoma, glioma, neurofibroma, juvenile posterior subcapsular lenticular opacity

* Američki Institut za zdravlje/National Institutes of Health

ski kriteriji imaju najveću kliničku dijagnostičku osjetljivost, ni oni u današnje vrijeme nemaju 100%-tnu primjerenost za dijagnozu NF-a2. Dijagnostički problem i dalje su bolesnici bez bilateralnih vestibularnih švanoma, osobito oni s negativnom obiteljskom anamnezom za ovu bolest (26).

Vestibularni švanomi (akustički neurinomi)

To su po histološkoj građi dobroćudne novotvorine Schwannovih stanica koje grade mijelinske ovojnice živaca. Oko 95% vestibularnih švanoma u općoj populaciji javlja se sporadično i jednostrano. Oko 5%-7% tumora, najčešće lokalizirani obostrano, povezani su s NF-om2. Njihov početak razvoja je u vestibularnoj, a poslije zahvaća i kohlearnu granu VIII. kranijalnog živca, najčešće u blizini unutrašnjeg slušnog otvora ili u samom unutrašnjem slušnom kanalu (27). Najčešći prvi simptomi su progresivno slabljenje sluha do gluhoće, zujanje u ušima, vrtoglavica, nestabilnost u hodu. Javljaju se obično pretkraj drugog ili u trećem desetljeću, za razliku od sporadičnih unilateralnih vestibularnih švanoma koji se najčešće javljaju poslije četvrtog ili petog desetljeća života. Početak kliničkog ispoljavanja NF-a2 zbog obostranih vestibularnih švanoma može se javiti i u dječjoj dobi, čak u djece mlađe od godinu dana. U populacijski temeljenom istraživanju u Engleskoj u 18% bolesnika bolest je klinički počela prije 15. godine. Tek svako treće dijete s NF-om2 imalo je vestibularne švanome i samo 20% gubitak sluha kao inicijalni simptom bolesti, za razliku od odraslih bolesnika u kojih je to najučestaliji simptom (20).

Meningeomi

Ovi tumori potječu od arahnoidalnih stanica meninga. Javljaju se u oko polovine bolesnika s NF-om2, obično kao multiple lezije. Obično godinama progrediraju do pojave kliničkih neuroloških simptoma koji su ovisni o lokalizaciji tumora (2, 28). U pedijatrijskoj populaciji multipli meningeomi mogu biti prvi znak bolesti koji se najčešće klinički manifestiraju glavoboljama i epileptičkim napadajima (20).

Gliomi

Ove histološki benigne novotvorine (pilocitički astrocitomi i ependimomi) ne

Tablica 2. *Manchesterski i NNFF dijagnostički kriteriji za neurofibromatozu tip 2*
Table 2. *Manchester criteria and NNFF criteria for neurofibromatosis type 2*

Manchester kriteriji/Manchester criteria
A. Bilateralni vestibularni švanomi/Bilateral vestibular schwannomas ili/or
B. Prvi stupanj srodstva s osobom s NF -om2 i unilateralni vestibularni švanom ili dvije od sljedećih promjena: meningeom, švanom, gliom, neurofibrom, juvenilna stražnja subkapsularna katarakta/A first-degree family relative with NF2 and unilateral vestibular schwannoma or any two of: meningeoma, schwannoma, glioma, neurofibroma, juvenile posterior subcapsular cataract ili/or
Unilateralni vestibularni švanom i dvije od sljedećih promjena: meningeom, švanom, gliom, neurofibrom, juvenilna stražnja subkapsularna katarakta/Unilateral vestibular schwannoma or any two of: meningeoma, schwannoma, glioma, neurofibroma, juvenile posterior subcapsular cataract ili/or
Multipli meningeomi (dva ili više) i unilateralni vestibularni švanom ili dvije od sljedećih promjena: švanom, gliom, neurofibrom, katarakta/ Multiple meningeomas (two or more) and unilateral vestibular schwannoma or any two of: schwannoma, glioma, neurofibroma, cataract
NNFF* kriteriji/NNFF* criteria
A. Potvrđena (konačna) dijagnoza NF-a2/Confirmed (definite) diagnosis of NF2
1. Bilateralni vestibularni švanomi/Bilateral vestibular schwannomas
2. Prvi stupanj srodstva s osobom s NF-om2 i unilateralni vestibularni švanom prije dobi od 30 godina ili dvije od sljedećih promjena: meningeom, švanom, gliom, juvenilna katarakta/First degree family relative with NF2 patient and unilateral vestibular schwannoma at less than 30 years of age or any two of: meningeoma, schwannoma, glioma, juvenile cataract
B. Pretpostavljena (vjerojatna) dijagnoza NF-a2/Presumptive diagnosis of NF2
1. Unilateralni vestibularni švanom prije dobi od 30 godina i najmanje jedna od sljedećih promjena: meningeom, švanom, gliom, juvenilna katarakta/Unilateral vestibular schwannoma at less than 30 years of age and at least one of: meningeoma, schwannoma, glioma, juvenile cataract
2. Multipli meningeomi (dva ili više) i unilateralni vestibularni švanom prije dobi od 30 godina ili najmanje jedna od sljedećih promjena: švanom, gliom, juvenilna katarakta/Multiple meningeomas (two or more) and unilateral vestibular schwannoma at less than 30 years of age or at least one of: schwannoma, glioma, juvenile cataract

* Nacionalna fondacija za neurofibromatozu/National Neurofibromatosis Foundation

razlikuju se po prirodi i kliničkom tijeku od onih sporadičnih u općoj populaciji. Za razliku od NF-a1 (u kojemu su jedan od dijagnostičkih promjena), optički gliomi u NF-u2 ne javljaju se učestalije nego u općoj populaciji (29).

Spinalni tumori

U NF-u2 su česti i javljaju se čak u do 89% bolesnika. Većina ovih tumora su švanomi i klinički su asimptomatske lezije. Tek svaki treći/četvrti bolesnik ima simptome. Obično su multipli intraduralni i ekstramedularni tumori koji potječu iz stražnjih korjenova kraljezničke moždine (29).

Tumori perifernih živaca

Javljaju se u oko polovine bolesnika s NF-om2. Premda su i u NIH i u Manchesterske dijagnostičke kriterije uključeni i neurofibromi (isključeni u NNFF kriterijima), periferni tumori u NF-u2 u pravilu su švanomi, a ne neurofibromi (vrlo rijetko). Ova dva tipa tumora često se pogrešno procjenjuju i zamjenjuju na patohistološkoj osnovi (2, 19, 30). Kutani švanomi mogu biti prva klinička promjena NF-a2 u djece i adolescenata koja

pobuđuje sumnju na postojanje NF-a2 (19, 31, 32).

Očne promjene

Zamućenja leća (katarakte) javljaju se u više od 35% djece i do 80% svih bolesnika s NF-om2. Najčešće se prezentiraju kao juvenilna subkapsularna ili kortikalna zamućenja leće. Javljaju se prije početka rasta vestibularnih švanoma i drugih intrakranijalnih i spinalnih tumora, pa se smatraju vrijednim kliničkim dijagnostičkim znakom u rizičnih osoba za NF2. Obično su asimptomatske lezije. Slabljenje vida prisutno je u svakog četvrtog bolesnika. Oko 25% bolesnika s NF-om2 ima retinalne hamartome (2, 33).

Kožne promjene

Kutane promjene tipa pjega *café au lait* ili perifernih živčanih tumora (benigni švanomi) mogu u nekih bolesnika, osobito djece, biti prva manifestacija bolesti. Za razliku od multiplih pjega *café au lait* u NF-u1, u kojem se javljaju u gotovo 100% bolesnika, ove pigmentne promjene u NF-u2 su manje učestale (25-50% bolesnika), iregularnih rubova i svjetlije su od istih promjena u bolesnika s NF-om1.

Neki kutani ili nodularni (pleksiformni) švanomi teže se klinički razlikuju od neurofibroma. Za NF2 su karakteristični tzv. NF2-plakovi. Izgledaju kao diskretne, male, obično manje od 2 cm, dobro ograničene, blago uzdignute pigmentne kožne lezije. Histološki imaju značajke pleksiformnih švanoma (2, 29, 30).

KLINIČKI POSTUPNIK ZA DIJAGNOSTICIRANJE I PRAĆENJE BOLESNIKA, SUSPEKTNIH I RIZIČNIH OSOBA ZA NF2

Klinička dijagnoza NF-a2 temelji se na kriterijima navedenim u tablicama 1 i 2 (5, 23-25). Postupak dijagnosticiranja uključuje tim stručnjaka – otologa, neurologa/neuropedijatra, oftalmologa, neuro-radiologa, genetičara, neurokirurga i drugih stručnjaka. Posebna pozornost usmjerena je na detaljan tjelesni pregled (s posebnim osvrtnom na kožne promjene), neurološki pregled (ispadi središnjeg i perifernog sustava), otološki pregled: slušni poremećaji procijenjeni audiogramom i ranim evociranim slušnim potencijalima moždanog debla – BAER (engl. *Brain Stem Auditory Evoked Response*), očni pregled (slabljenje vida zbog katarakte) te slikovni prikaz mozga MR-om uz obveznu primjenu kontrastnog sredstva (7). Za svakog bolesnika s postavljenom dijagnozom NF-a2 vrlo je važno utvrditi je li riječ o sporadičnom slučaju s novom genskom mutacijom ili o obiteljskom obliku bolesti i provesti genetičko savjeto-

vanje s analizom rodoslovnog stabla. Obvezan je pregled roditelja probanda (ako nisu stariji od 60 godina). Nakon utvrđivanja dijagnoze, bolesnici s NF-om2 zahtijevaju pomno longitudinalno kliničko praćenje u jednogodišnjim, a prema potrebi i kraćim intervalima.

Djecu bolesnika s NF-om2 trebalo bi smatrati kao osobe sa 50% rizika za nasljeđivanje gena od roditelja, tako da probir za NF2 može početi praktički od rođenja (24, 35). Budući da su stražnje katarakte prisutne već na rođenju u većine bolesnika s NF-om2, njihovu bi djecu trebalo obvezno oftalmološki pregledati u prve dvije godine života i prema mogućnostima podvrgnuti genetičkim ispitivanjima. Međutim, negativni rezultat DNA analize ne isključuje s pouzdanosti dijagnozu NF-a2. Presimptomatska genetička dijagnoza je moguća u slučaju poznate NF2-genske mutacije u klinički asimptomatskog člana obitelji. U slučajevima isključivanja poznate mutacije u djece s rizikom za NF2 prekida se kliničko praćenje. U djece s tumorima koji upućuju na NF2 korisno je učiniti DNA analizu krvi i tkiva tumora. Mutacije se mogu naći u oko polovine analiziranih obitelji (36, 37).

U suspektih sporadičnih slučajeva NF-a2, bez pozitivne obiteljske anamneze, bolest se može isključiti kad su mutacije gena NF2 nađenog u tumorskoj DNA, ali ne i u krvi, a potvrditi kad je mutacija nađena i u tumorskoj i u krvnoj DNA.

Međutim, u slučajevima kada DNA analiza nije informativna, dijagnoza se može postaviti kasnije pomnim kliničkim praćenjem (36, 37).

Formalni klinički probir za vestibularne švanome u djece s rizikom za NF2 trebalo bi započeti od 10. godine, jer rijetko ispoljavaju simptome prije ove dobi, čak u obiteljima s teškim oblikom bolesti. Preporučuje se jedan put na godinu ispitivanje sluha, uključujući i metodu ranih evociranih akustičkih potencijala. U slučaju nalaza unilateralnog ili bilateralnih vestibularnih švanoma bolesnik se podvrgava audiološkim testiranjima i pregledu MR-om jedan put na godinu. S obzirom na stav o kirurškom liječenju tumora veličine ≥ 6 mm te na zapažanja o stopi rasta tumora u prosjeku 2 mm na godinu, preporučuje se rizičnu asimptomatsku djecu bez nalaza tumora pregledati MR-om svake dvije godine (za mlađe od 20 godina) i svake 3-5 godina (za starije od 20 godina). Preporučuje se obvezan pregled rizičnih osoba u dobi od 15, 25 i 35 godina. U tim životnim dobima normalan nalaz MR-a smanjuje rizik da je osoba naslijedila gen NF2 s početnih 50% na 30%, 10% odnosno 5% (25, 35).

Zbog visoke učestalosti spinalnih tumora u NF-u2, 60%-80%, koji su „samo“ u 25%-30% simptomski i zahtijevaju kirurško liječenje, preporučuje se detaljan neurološki pregled jedan put na godinu, a spinalni MR svake tri godine (u slučaju novih simptoma i češće). Ako je nalaz na inicijalnom MR-u normalan, čini se razumnim ponavljati ga svakih 5-10 godina (35).

Danas je u većine obitelji u zemljama razvijenog svijeta moguća primjena genetičkih testiranja, tako da klinički skrining može biti usmjeren samo na bolesnike, odnosno na asimptomatske osobe s dokazanom genskom promjenom.

Budući da su 25%-30% bolesnika s NF-om 2 mozaici, pri operaciji bi trebalo uzeti tumorsko tkivo i smrznuti ga za genetička testiranja (uz obvezni pristanak bolesnika) (35, 38). Klinički postupak za dijagnozu i prospektivno praćenje bolesnika i osoba sa sumnjom za NF2 prikazan je u tablici 3, a osoba s rizikom za NF2 u tablici 4.

LJEČENJE I ZBRINJAVANJE BOLESNIKA S NF-OM2

Liječenje i rehabilitacija bolesnika s NF-om2, zbog teškog invaliditeta (glu-

Tablica 3. Klinički postupnik za dijagnosticiranje i kliničko praćenje bolesnika s potvrđenom/suspektom neurofibromatozom tip 2 (modificirano prema ref. 35)

Table 3. Clinical diagnostic and follow-up protocol for NF2: affected/suspected NF2 patients (modified from according to ref. 35)

- Povijest bolesti – izrada rodoslovnog stabla - detaljan tjelesni i neurološki pregled probanda, posebno usmjeren na kožu*, oči**, sluh*** i neurološke ispade**** - pregled roditelja (ako nisu stariji od 60 godina) (u vrijeme dijagnoze)
Medical history – family pedigree – detailed physical and neurological examination of proband, particularly focused on the skin*, eyes**, hearing***, and abnormal neurological signs**** – physical examination of parents (if not older than 60 years) (at diagnosis)
- Genetičko savjetovanje (u vrijeme dijagnoze)/DNA analiza: analiza genske povezanosti za djecu s obiteljskim oblikom bolesti, određivanje genske mutacije (prema mogućnostima u vrijeme dijagnoze NF-a2 ili u tijeku praćenja)
Genetic counseling (at diagnosis)/DNA analysis: linkage analysis for children with familial form of disease, analysis of gene mutation for sporadic cases (if possible at diagnosis or later during follow-up)
- Klinički neurološki, dermatološki i oftalmološki pregled (jedan put na godinu)
Clinical neurological, dermatological, and ophthalmological assessment (yearly)
- Audiološki pregled (audiogram, BAER†) (jedan put na godinu)
Audiological examination (with audiometry and BAER†) (yearly)
- MR mozga i cijele kralježnične moždine (jedan put na godinu)
Brain and full spine MRI (yearly)

*pjege café au lait (<6)/café au lait spots (<6), pleksiformni švanomi/plexiform schwannomas; **funkcija vida (katarakta)/visual function (cataract); ***funkcija sluha (vestibularni švanomi/meningeomi)/auditory function (vestibular schwannomas/meningeomas); ****neurološki ispadi (multipli meningeomi, švanomi kranijalnih i perifernih živaca, spinalni švanomi, moždani gliomi)/neurological dysfunctions (multiple meningeomas, peripheral and cranial schwannomas, spinal schwannomas, brain gliomas); †rani evocirani slušni potencijali moždanog debla/brain stem auditory evoked response

hoća, neurološki ispadi, smetnje vida, psihički problemi), zahtijevaju multidisciplinarni pristup liječnika različitih specijalnosti – neurokirurga, neurologa/neuropedijatra, otolaringologa, oftalmologa, neuroradiologa, fizijatra te logopeda, radnih terapeuta, psihologa, a često i psihijatra. Simptomsko kirurško liječenje vestibularnih švanoma, meningeoma i spinalnih švanoma u bolesnika s NF-om2 preporučuje se provoditi u specijaliziranim centrima. Liječenje vestibularnih švanoma u NF-u2 teže je od istovrsnih sporadičnih unilateralnih tumora, jer su najčešće obostrani i potencijalno udruženi sa švanomima ličnog živca (39, 40). Rano neurokirurško liječenje retrosigmoidalnim pristupom omogućava potpuno uklanjanje malih vestibularnih švanoma (<1,5 cm), čiji je rast ograničen na unutrašnji slušni kanal i daje najbolje rezultate u pogledu očuvanja sluha i funkcije ličnog živca (41). Za veće tumore sa značajnijim gubitkom sluha preporučuje se translabilirntni pristup (42). U asimptomskih bolesnika s urednim sluhom ili blažim neprogresivnim simptomima preporučuje se redovito kliničko praćenje rasta tumora MR-om mozga. Kad se audiološkim ispitivanjima dijagnosticira pogoršanje sluha na jednoj strani ili se MR-om mozga pokaže naglo povećanje tumora uz zadovoljavajući sluh (prag sluha iznad 70 dB i zvučni diskriminatorni indeks od najmanje 15%) na suprotnom uhu, preporučuje se potpuno neurokirurško uklanjanje švanoma (43). Posljednja tri desetljeća sve se više u liječenju vestibularnih švanoma primjenjuju metode stereotaktičke radiokirurgije (tzv. gama-nož), kojom se postiže stabilizacija veličine tumora, odnosno nenapredovanje njegovog rasta, čime se odgađa neurokirurški zahvat (44).

U bolesnika s vestibularnim švanomima, koji su posljednjih petnaestak godina lokalizirani u unutrašnjem slušnom kanalu ili cerebelopontinom kutu, u tijeku kirurške resekcije tumora primjenjuje se implantacija multikanalnih auditornih implantanata, obično u kohleu ili lateralni recessus četvrtog ventrikla. Njima se postiže izravna električna stimulacija kohlearnog živca ili njegove jezgre u moždanom deblu (45). Metoda se primjenjuje i u našoj zemlji (46).

Radijacijsku terapiju bi trebalo razmatrati kao mogućnost liječenja u slučajevima veličine tumora do 3 cm u promjeru (44). Važno je uskladiti i uravnotežiti kirurški i radijacijski pristup u liječenju

Tablica 4. Postupak dijagnosticiranja i kliničkog praćenja za osobe s rizikom za neurofibromatozu tip 2 (modificirano prema ref. 35)

Table 4. Diagnostic and follow-up protocol for NF2: at risk subjects (modified according to ref. 35)

- Genetsko savjetovanje/DNA analiza
Genetic counselling/DNA analysis
- Oftalmološki pregled u dobi < 2 godine (kongenitalna katarakta?)
Ophthalmological examination < 2 years of age (congenital cataract?)
- Klinička neurološka, oftalmološka, dermatološka i audiološka procjena s obveznom audiometrijom i ranim auditornim evociranim potencijalima moždanog debla – BAER* (jedan put na godinu u dobi od 10 godina do adolescentnog razdoblja samo ako se pojave simptomi)
- Clinical assessment (neurological, ophthalmological, dermatological and audiological with audiometry and BAER*) (yearly from 10 years of age until the teens only if symptoms occur)
- MR mozga i cijele kralježnične moždine (u dobi od 12, 15, 25 i 30 godina: u slučaju normalnog nalaza prestati praćenje)
Brain and full spine MRI (at 12, 15, 25 and 30 years of age: if normal, stop follow-up)

* Rani evocirani slušni potencijali moždanog debla/Brain stem auditory evoked response

agresivnih tumora, posebno u slučajevima velikih rizika kirurških zahvata ili ako ih bolesnik odbija (39). Smrtnost od NF-a2 je visoka, otprilike oko 15 godina nakon postavljanja dijagnoze, a uzrokovana je u pravilu rastom vestibularnih tumora i razvojem intrakranijalne hipertenzije (47).

U posljednje vrijeme veliki je napredak postignut u razumijevanju putova djelovanja NF2 genskog produkta merlina (švanomina) te medijatora s kojima stupa u interakcije u složenim procesima tumorigeneze, što uključuju transmembranske proteine, građevne/vezivne proteine, signalizirajuće molekule/kinaze, citoskeletne proteine, različite druge proteine kao i one kojima je funkcija još nepoznata (48). Ove spoznaje bude nadu u ciljanu somatsku gensku terapiju, čiji su preliminarni rezultati s lijekovima kao što su avastin, elotinib, lapatinib i sorafenid ohrabrujući (39).

ŠVANOMATOZA

Najprije opisana u japanskih bolesnika kao neurilemomoza (neurilemmomatosis) (49-51), a koju su Purcell i Dixon (52) imenovali švanomatozom (schwannomatosis, MIM #162091), ovaj oblik neurofibromatoze manifestira se multiplim kutanim i subkutanim švanomima, tumorima SŽS-a i drugim neurološkim komplikacijama. Švanomatoza je po prirodi glavnih promjena – švanomima slična neurofibromatozi tip 2 (NF2). Za razliku od ove bolesti, bolesnici s švanomatozom nemaju multiple (bilateralne) vestibularne švanome, ependimome i očne abnormalnosti (53). Unilateralna pojava vestibularnih švanoma u švanomatozi je moguća (54, 55). Sa švanomatozom povezani švanomi često uzrokuju bol, dok švanomi u bolesnika s NF-om2 pretežno dovode do neurološkog

deficita (56). Prevalencija švanomatoze, kao najrjeđeg oblika neurofibromatoze, procijenjena je na 1:40 000 (57). Više od 90% švanomatoza su izolirani, sporadični slučajevi. Obiteljski oblici bolesti su rijetki (53, 58). Približno trećina bolesnika razvija tumore u segmentnoj distribuciji, na jednom ekstremitetu (segmentna švanomatoza) ili samo u kralježničnoj moždini (spinalna švanomatoza) (59, 60).

GENETIKA ŠVANOMATOZE

Molekularne analize otkrile su somatske akvirirane mutacije gena NF2 u švanomima bolesnika s švanomatozom (61-63). Međutim, analize genske povezanosti (engl. *linkage analyses*) u obiteljima sa švanomatozom isključile su NF2 i upućivale na lokalizaciju gena za švanomatozu na kromosomu 22, proksimalno i blizu markera D22S1174 gena NF2 (63). U ovoj je regiji gen *CABIN1*, u kojem *missense* mutacije mogu sudjelovati u patogenezi i švanomatoze i NF2 (64). Gen za švanomatozu, nazvan i *INI1/SMARCB1*, smatra se genom supresorom tumora, koji regulira stanični ciklus, rast i diferencijaciju stanica. Germinativne mutacije gena *INI1/SMARCB1* nađene su i u bolesnika s obiteljskim i sa sporadičkim oblikom švanomatoze (65, 66). Mehanizmi nastanka bolesti još su i sad nejasni, ali se pretpostavlja da u njenom razvoju ulogu imaju i geni *INI1/SMARCB1* i NF2. Na to upućuje nalaz inaktivirajućih mutacija u oba gena (67). Smatra se da u tumorigenezi švanomatoze ulogu imaju i drugi, još neotkriveni geni. Neki bolesnici s švanomatozom nemaju mutacije ni u genu *INI1/SMARCB1* niti u genu NF2, dok drugi pokazuju somatski mozaicizam za mutacije u oba gena, što podrazumijeva da u istog bolesnika neke somatske stanice imaju, a neke nemaju mutacije (62).

Tablica 5. Klinički dijagnostički kriteriji za švanomatozu
Table 5. Clinical diagnostic criteria for schwannomatosis

Konačna dijagnoza/Definitive diagnosis	
Dob > 30 godina + dva ili više kutana (neintraidermalna) švanoma, od kojih je najmanje jedan dokazan histološkim pregledom + dokaz nepostojanja vestibularnog tumora na MR-u mozga + nepostojanje konstitucionalne NF2-mutacije	
Age >30 years <i>plus</i> two or more non-intraidermal schwannomas, at least 1 with histologic confirmation <i>plus</i> no evidence of vestibular tumor on brain MRI <i>plus</i> no known constitutional NF2 mutation	
ili/or	
Jedan nevestibularni švanom potvrđen histološkim pregledom + prvi stupanj srodstva s bolesnikom koji ispunjava naprijed navedene kriterije	
One pathologically confirmed non-vestibular Schwannoma <i>plus</i> first-degree relative meeting the above criteria	
Moguća dijagnoza/Possible diagnosis	
Dob < 30 godina + dva ili više kutana (neintraidermalna) švanoma, od kojih je najmanje jedan dokazan histološkim pregledom + dokaz nepostojanja vestibularnog tumora na MR-u mozga + nepostojanje konstitucionalne NF2-mutacije	
Age <30 years <i>plus</i> two or more non-intraidermal schwannomas, at least 1 with histologic confirmation <i>plus</i> no evidence of vestibular tumor on brain MRI <i>plus</i> no known constitutional NF2 mutation	
ili/or	
Dob > 45 godina + dva ili više kutana (neintraidermalna) švanoma, od kojih je najmanje jedan dokazan histološkim pregledom + nepostojanje simptoma disfunkcije VIII. živca + nepostojanje konstitucionalne NF2-mutacije	
Age >45 years <i>plus</i> two or more non-intraidermal schwannomas, at least 1 with histologic confirmation <i>plus</i> no symptoms of 8 th nerve dysfunction <i>plus</i> no known constitutional NF2 mutation	
ili/or	
Radiološki dokaz nevestibularnog švanoma + prvi stupanj srodstva s bolesnikom koji ispunjava kriterije za konačnu dijagnozu švanomatoze	
Radiographic evidence of a non-vestibular schwannoma <i>plus</i> first degree relative meeting	
The criteria for definitive schwannomatosis	

KLINIČKA SLIKA – KLINIČKI DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI ŠVANOMATOZE

Bolest se u pravilu ispoljava u ranoj odrasloj dobi bolesnika. Švanomi su benigne novotvorine Schwannovih, glijalnih stanica koje mijeliziraju aksone živčanih stanica. Mogu se javiti generalizirano na bilo kojem dijelu tijela i ekstremiteta ili su lokalizirani na jednu regiju (1/3 bolesnika). Razvijaju se na perifernim, kranijalnim i spinalnim živcima. Tumori su često bolni, praćeni parestezijama ili svrbežom (53, 68). Klinički dijagnostički kriteriji za švanomatozu, što ih je konsenzusom definirao tim stručnjaka (58) 2005. godine, prikazani su u tablici 5.

LIJEČENJE BOLESNIKA SA ŠVANOMATOZOM

Kirurška resekcija simptomskih švanoma je terapija izbora u oko 5% bolesnika s švanomatozom. U pojedinim područjima tijela švanomi su vrlo mali i teško se lokaliziraju. U tim slučajevima preporučuje se intraoperativna sonografija, koja pomaže u njihovom pronalaženju, skraćuje vrijeme trajanja operativnog zahvata i smanjuje područje kirurške incizije (69). Mogu recidivirati nakon uklanjanja. U neoperativnih tumora konzervativna terapija boli je jedina opcija.

Stereotaksijska kirurgija švanoma može pomoći u zaustavljanju njihovog rasta (70). Budući da je većina benignih švanoma asimptomatska, načelo „praćenja i čekanja“ primjeren je za mnoge bolesnike sa švanomatozom.

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

LITERATURA

1. Wishart JH. Case of tumours in the skull, dura mater, and brain. *Edinburgh Med Surg J.* 1822; 18:393-7.
2. Evans DGR, Huson SM, Donnai D, et al. A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Q J Med.* 1992;84:603-18.
3. Seizinger BR, Rouleau GA, Ozeliuss OG, et al. Genetic linkage of von Recklinghausen neurofibromatosis to the nerve growth factor receptor gene. *Cell.* 1987;49:589-94.
4. Rouleau G, Seizinger BR, Ozeliuss LG, et al. Genetic linkage analysis of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22. *Nature.* 1987;329:246-8.
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis: conference statement. *Arch Neurol.* 1998;45:575-9.
6. Evans DGR, Moran A, King A, Saeed S, Gurusingham N, Ramsden R. Incidence of vestibular schwannoma and neurofibromatosis 2 in the North West of England over a 10-year period: higher incidence than previously thought. *Otol Neurotol.* 2005;26:93-7.
7. Evans DGR, Huson SM, Donnai D, et al. A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. I. Prevalence, mutations rate, fitness and confirmation of maternal transmission effect on severity. *J Med Genet.* 1992;29:841-6.

8. Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL, et al. A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumour suppressor. *Cell.* 1993;72:791-800.
9. McClatchey AI, Giovannini M. Membrane organization and tumorigenesis – the NF2 tumor suppressor, Merlin. *Genes Dev.* 2005;19:2265-77.
10. MacCollin M, Ramesh V, Jacoby LB, et al. Mutational analysis of patients with neurofibromatosis 2. *Am J Hum Genet.* 1994;55:314-20.
11. Kluwe L, Bayer S, Baser ME, et al. Identification of NF2 germ-line mutations and comparison with neurofibromatosis 2 phenotypes. *Hum Genet.* 1996;98:534-8.
12. Parry DM, MacCollin M, Kaiser-Kupfer MI, et al. Germ-line mutations in the neurofibromatosis 2 gene: correlations with disease severity and retinal abnormalities. *Am J Hum Genet.* 1996;59:529-39.
13. Kluwe L, MacCollin M, Tatagiba M, Thomas S, Hazim W, Haase W, Mautner VF. Phenotypic variability associated with 14 splice-site mutations in the NF2 gene. *Am J Med Genet.* 1998;77:228-33.
14. Baser ME, Kuramoto L, Woods RH, et al. The location of constitutional neurofibromatosis 2 (NF2) splice-mutations is associated with the severity of NF2. *J Med Genet.* 2005;42:540-6.
15. Tsilchorozidou T, Menko F, Lallo F, et al. Constitutional rearrangements of chromosome 22 as a cause of neurofibromatosis type 2. *J Med Genet.* 2004;41:529-34.
16. Kluwe L, Nygren AO, Errami A, Heinrich B, Matthies C, Tatagiba M, Mautner V. Screening for large mutations of NF2 gene. *Genes Chromosomes Cancer.* 2005;42:384-91.
17. Baser ME, and the contributors to the International NF2 Mutation Database. The distribution of constitutional and somatic mutations in the neurofibromatosis 2 gene. *Hum Mutat.* 2006;27:297-306.
18. Warren C, James LA, Varley JM, Ramsden RT, Evans DG. Identifying recurrent regions of chromosome loss and gain in 76 vestibular schwannomas using comparative genomic hybridisation (CGH). *J Med Genet.* 2003;40:802-6.
19. Gutman DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA.* 1997;278:51-7.
20. Evans DGR, Birch JM, Ramsden RT. Paediatric presentation of type 2 neurofibromatosis. *Arch Dis Child.* 1999;81:496-9.
21. Ruggieri M, Iannetti P, Polizzi A, et al. Earliest clinical manifestations and natural history of neurofibromatosis type 2 (NF2) in childhood: a study of 24 patients. *Neuropediatrics.* 2005;36:21-34.
22. MacCollin M, Mautner VF. The diagnosis and management of neurofibromatosis type in childhood. *Semin Pediatr Neurol.* 1998;5:243-52.
23. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Acoustic Neuroma. The Consensus Development Panel. *Arch Neurol.* 1994;51:201-7.
24. Evans DGR, Huson SM, Donnai D, et al. A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. II. Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet.* 1992;29:847-52.
25. Baser ME, Friedman JM, Wallace AJ, Ramsden RT, Joe H, Evans DGR. Evaluation of clinical diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Neurology.* 2002;59:1759-65.
26. Baser ME, Evans DGR, Gutmann DGH. Neurofibromatosis 2. *Curr Opin Neurol.* 2003;16:27-33.
27. Mattox DE. Vestibular schwannomas. *Otolaryngol Clin North Amer.* 1987;20:149-59.
28. Goutagny S, Kalamirides M. Meningeomas and neurofibromatosis. *J Neurooncol.* 2010;99:341-7.

29. Short PM, Martuza RL, Huson SM. Neurofibromatosis 2: clinical features, genetic counselling and management issues. U: Huson SM, Hughes DAC. The neurofibromatoses: pathogenetic and clinical overview. 1st ed. London: Chapman & Hall; 1994: 415-44.
30. Mautner VF, Lindenau B, Baser ME, Kluwe L, Gottschalk J. Skin abnormalities in neurofibromatosis 2. Arch Dermatol. 1997;133:1539-43.
31. Miyakawa T, Kamada N, Kobayashi T, et al. Neurofibromatosis type 2 in an infant with multiple plexiform schwannomas as first symptom. J Dermatol. 2007;34:60-4.
32. Nguyen TV, Matthews MR, Barrera FF, Browning JC. Multiple cutaneous plexiform schwannomas as initial presentation of neurofibromatosis 2 in a 9-year-old. Pediatr Dermatol. 2011 Sep 9. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01532.x.
33. Ragge NK, Baser ME, Klein J, et al. Ocular abnormalities in neurofibromatosis 2. Am J Ophthalmol. 1995;120:634-41.
34. Evans DGR, Wallace A. NF2: Mutations and Management of Disease. U: Kaufmann D, ur. Neurofibromatose. Monographs in Human Genetic, vol. 16. 1st ed. Basel: Karger; 2008:154-66.
35. 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.
36. Janse AJ, Tan WF, Majoie CBLM, Bijlsma EK. Neurofibromatosis type 2 diagnosed in the absence of vestibular schwannomas. A case report and guidelines for a screening protocol for children at risk. Eur J Pediatr. 2001;160:439-43.
37. Evans DGR, Newton V, Neary W, et al. Use of MRI and audiological tests in presymptomatic diagnosis of type 2 neurofibromatosis (NF2). J Med Genet. 2000;37:944-7.
38. Kluwe L, Friedrich RE, Tatagiba M, Mautner VF. Presymptomatic diagnosis for children of sporadic neurofibromatosis 2 patients: a method based on tumor analysis. Genet Med. 2002;4:27-30.
39. Evans DG. Neurofibromatosis type 2 (NF2): A clinical and molecular review. Orphanet J Rare Dis. 2009;4:1-11.
40. Arden-Holmes SL, North KN. Therapeutics for childhood neurofibromatosis type 1 and type 2. Curr Treat Options Neurol. 2011;13:529-43.
41. Brackmann DE, Fayad JN, Slattery WH, et al. Early proactive management of vestibular schwannomas in neurofibromatosis type 2. Neurosurgery. 2001;49:274-80.
42. Silverstein H, Rosenberg SI, Flanzer JM, Wamaker HH, Seidman MD. An algorithm for the management of acoustic neuromas regarding age, hearing, tumor size, and symptoms. Otolaryngol Head Neck Surg. 1993;108:1-10.
43. Glasscock ME, Hays JW, Minor LB, Haynes DS, Carrasco VN. Preservation of hearing in surgery for acoustic neuromas. J Neurosurg. 1993;78:864-70.
44. Rowe JG, Radatz MW, Walton L, Kemeny AA. Stereotactic radiosurgery for type 2 neurofibromatosis acoustic neuromas: patient selection and tumour size. Stereotact Funct Neurosurg. 2002;79:107-16.
45. Lustig LR, Yeagle J, Driscoll CL, Blevins N, Francis H, Niparko JK. Cochlear implantation in patients with neurofibromatosis type 2 and bilateral vestibular schwannoma. Otol Neurotol. 2006;27: 512-8.
46. Pegan B, Sollman WP, Ries T, Trotic R, Kekic B, Sindija B. First Croatian auditory brainstem implantation. J Laryngol Otol. 2000;27:41-3.
47. Barisic N. Neurokutane bolesti. U: Barisic N, ur. Pedijatrijska neurologija. 1 izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2009:671-90.
48. Hanemann CO. Function of merlin in genesis of tumours and other symptoms of NF2. U: Kaufmann D, ur. Neurofibromatose. Monographs in Human Genetic, vol. 16. 1st ed. Basel: Karger; 2008:167-76.
49. Izumi AK, Rosato FE, Wood MG. Von Recklinghausen's disease associated with multiple neurilemmomas. Arch Dermatol. 1971;104:172-6.
50. Shishiba T, Niimura M, Ohtsuka F, Tsuru N. Multiple cutaneous neurilemmomas as a skin manifestation neurilemmomatosis. J Am Acad Dermatol. 1984;10:744-54.
51. Takano Y, Hayashi N, Tshitani S, Soji T. A case of neurilemmomatosis. Jpn J Dermatol. 1989;99: 67-71.
52. Purcell S, Dixon SL. Schwannomatosis. An unusual variant of neurofibromatosis or a distinct clinical entity. Arch Dermatol. 1989;125:390-3.
53. MacCollin M, Woodfin W, Kronn D, Short MP. Schwannomatosis: a clinical and pathologic study. Neurology. 1996;66:1072-9.
54. Jia Y, Kraus JA, Reddy H, Groff M, Wong T. Polyradiculopathies from schwannomatosis. Open Neuroimag J. 2011;5:9-13.
55. Smith MJ, Kulkarni A, Rustad C, et al. Vestibular schwannomas occur in schwannomatosis and should not be considered an exclusion criterion for clinical diagnosis. Am J Med Genet. A 2012; 158A:215-9.
56. Mautner VF, Lindenau B, Baser ME, Kluwe L, Gottschalk J. Skin abnormalities in neurofibromatosis 2. Arch Dermatol. 1997;133:1539-43.
57. Melean G, Sestini R, Ammannati F, Papi L. Genetic insights into familial tumors of the nervous system. Am J Med Genet S Semin Med Genet. 2004;129C:74-84.
58. MacCollin M, Chiocia EA, Evans DG, et al. Diagnostic criteria for schwannomatosis. Neurology. 2005;64:1838-45.
59. Leverkus M, Kluwe L, Roll EM, Becker G, Brocker EB, Mautner VF, Hamm H. Multiple unilateral schwannomas: segmental neurofibromatosis type 2 or schwannomatosis? Br J Dermatol. 2003; 148:804-9.
60. Landi A, Dugoni DE, Marotta N, Mancarella C, Delfini R. Spinal schwannomatosis in the absence of neurofibromatosis: a very rare condition. Int J Surg Case Rep. 2011;2:36-9.
61. Jacoby LB, Jones D, Davis K, Kronn D, Short MP, Gusella J, MacCollin M. Molecular analysis of the NF2 tumor-suppressor gene in schwannomatosis. Am J Hum Genet. 1997;61:1293-302.
62. Kaufman DL, Heinrich BS, Willett C, Perry A, Finseth F, Sobel RA, MacCollin M. Somatic instability of the NF2 gene in schwannomatosis. Arch Neurol. 2003;60:1317-20.
63. MacCollin M, Willett C, Heinrich B, Jacoby LB, Acierno JS Jr, Perry A, Louis DN. Familial schwannomatosis: exclusion of the NF2 locus as the germline event. Neurology. 2003;60:1968-74.
64. Buckley PG, Mantripragada KK, Diaz de Stahl T, et al. Identification of genetic aberrations on chromosome 22 outside the NF2 locus in schwannomatosis and neurofibromatosis type 2. Hum Mutat. 2005;26:540-9.
65. Hulsebos TJM, Plomp AS, Wolterman RA, Robanus-Maandag EC, Baas F, Wesselin P. Germline mutation of INI1/SMARCB1 in familial schwannomatosis. Am J Hum Genet. 2007;80:805-10.
66. Hadfield KD, Newman WG, Bowers NL, et al. Molecular characterisation of SMARCB1 and NF2 in familial and sporadic schwannomatosis. J Med Genet. 2008;45:332-9.
67. Sestini R, Bacci C, Provenzano A, Genuardi M, Papi L. Evidence of a four-hit mechanism involving SMARCB1 and NF2 in schwannomatosis-associated schwannomas. Hum Mutat. 29:227-31.
68. Westhout FD, Mathews M, Paré LS, Armstrong WB, Tully P, Linskey ME. Recognizing schwannomatosis and distinguishing it from neurofibromatosis type 1 or 2. J Spinal Disord Tech. 2007;20:329-32.
69. Senchenkov A, Kriegel A, Staren ED, Allison DC. Use of intraoperative ultrasound in excision of multiple schwannomas of the thigh. J Clin Ultrasound. 2005;33:360-3.
70. Kufeld M, Wowra B, Muacevic A, Zausinger S, Tonn JC. Radiosurgery of spinal meningiomas and schwannomas. Technol Cancer Res Treat. 2012; 11:27-34.

Summary

NEUROFIBROMATOSES: II CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR THE DIAGNOSIS, TREATMENT AND MULTIDISCIPLINARY MONITORING OF PATIENTS WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE 2 AND SCHWANNOMATOSIS

Z. Sabol, F. Sabol, M. Kovač Šižgorić, Lj. Kipke Sabol, S. Bela Klancir, Z. Gjergja, R. Gjergja Juraški, Lj. Cvitanović Šojat, G. Krakar, B. Rešić, A. Sasso, K. Hafner, K. Oršolić, B. Marn, J. Petrinović Dorešić, N. Barišić

Neurofibromatosis type 2 is a neurocutaneous disease with an autosomal dominant pattern of inheritance. The NF2 gene is a tumor suppressor gene located on chromosome 22q12.1 and encodes the protein called merlin or schwannomin. Neurofibromatosis type 2 is characterized by the development of schwannomas of cranial nerves (usually bilateral involvement of the eighth nerve), spinal and peripheral nerves, multiple meningiomas, ependymomas, and ophthalmological changes (presenile cataract). The onset of neurofibromatosis type 2 symptoms occurs in the second and third decades of life. In about 10% and 18% of patients, they become evident at 10 and 15 years of age, respectively. There is currently good agreement on the criteria for the diagnosis of neurofibromatosis type 2 and follow-up protocols for neurofibromatosis type 2 affected/suspected and at risk subjects. Patients with neurofibromatosis type 2 should be periodically re-evaluated by a multidisciplinary medical team familiar with the disease. Longitudinal care includes the following: detailed medical history/genetic counseling/DNA analysis (at diagnosis), clinical assessment (dermatological, neurological, and ophthalmological (yearly); audiological tests with audiometry and brain stem auditory evoked response (BAER) (yearly); and brain and full spine magnetic resonance imaging (yearly). In first degree relatives of neurofibromatosis type 2 patients (at risk subjects), clinical monitoring includes the following: ophthalmological examination in the first two years of life (for asymptomatic congenital cataract); DNA analysis; clinical assessment (neurological, ophthalmological, and audiological) until the teens; and certainly brain and full spine magnetic resonance imaging at 15 and 30 years. If the results of these examinations are normal, follow-up can cease. The mainstay of treatment of NF2 complications is surgical removal of symptomatic tumors. Schwannomatosis is a third form of neurofibromatosis characterized by multiple schwannomas of cranial, spinal and peripheral nerves, but no bilateral vestibular schwannomas. The gene for schwannomatosis, called INI1/SMARCB1, is localized on chromosome 22 near the NF2 gene. In the pathogenesis of schwannomatosis, the most probable joint roles have INI1/SMACB1, NF2 gene, and other undetected genes. The disease begins to manifest itself clinically in young adulthood.

Descriptors: NEUROFIBROMATOSES – diagnosis, therapy; NEUROFIBROMATOSIS 2; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC

Primljeno/Received: 30. 3. 2012.

Prihvaćeno/Accepted: 30. 3. 2012.