

NEUROLOŠKE PROMJENE I KOMPLIKACIJE U DJECE S NEUROFIBROMATOZOM TIP 1 (NF1)

ZLATKO SABOL, ZDRAVKA GJERGJA, SVJETLANA BELA KLANCIR, MATILDA KOVAČ ŠIŽGORIĆ,
LJILJANA KIPKE SABOL, FILIP SABOL*

Neurofibromatoza tip 1 (NF1) jedna je od najčešćih autosomno dominantnih genetskih bolesti koja se očituje brojnim manifestacijama različitih organskih sustava. U ovom radu raspravlja se o učestalosti, kliničkom ispoljavanju i općim preporukama za liječenje brojnih promjena i komplikacija perifernog i središnjeg živčanog sustava u djece s NF1. Najčešći neurološki poremećaji NF1 u djetinjstvu su kognitivni deficiti i specifični poremećaji učenja (i do 80%). Periferni kutani /subkutani neurofibromi obično se javljaju u pubertetskom razdoblju, a pleksiformni neurofibromi kao prirođene lezije mogu prvih godina života biti nezamijećeni. Učestalost malignih tumora ovojnice perifernih živaca (neurofibrosarkoma) u NF1 je veća nego u općoj populaciji – procjenjuje se na 2%-5%. Najčešće promjene mozga su multipli T2-hiperintenziteti prikazani na MRI mozga, od 43% do 93%, ovisno o dobi. Lokalizirani su najčešće u bazalnim ganglijima, moždanom debelu i malom mozgu. Njihov klinički značaj je nepoznat, pa odatle i naziv „neidentificirani svijetleći objekti“. Optički gliomi (pilocitički astrocitomi) najčešći su tumori mozga u djece s NF1. Njihova učestalost procjenjuje se na oko 20%. Drugi po učestalosti su tumori moždanog debela. Najčešći uzrok hipertenzivnog hidrocefalusa u djece s NF1 je stenoza akvedukta. Liječenje neuroloških komplikacija u djece s NF1 ne razlikuje se od istovrsnih neuroloških promjena u djece koja nemaju NF1.

Deskriptori: NEUROFIBROMATOZA, TIP1 – dijagnostika, komplikacije, liječenje; TUMORI PERIFERNOG ŽIVČANOG SUSTAVA – etiologija, liječenje; TUMORI SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA – etiologija, liječenje; SPOZNAJNI POREMEĆAJI – etiologija, rehabilitacija

UVOD

Neurofibromatoze su jedne od najčešćih genetskih bolesti u kojima postoji osobita sklonost za razvoj promjena živčanog sustava i kože. U embrionalno doba koža i mozak razvijaju se iz iste osnove – neuralnog grebena. Zbog toga se bolesti svrstavaju u veliku zajedničku skupinu tzv. neurokutanih bolesti ili fakomatoza. Osim kože i živaca, u bolestima mogu biti promijenjena i druga tkiva – kosti i meka tkiva. S kliničkog i genetskog aspekta mogu se razlikovati tri različita oblika bolesti: neurofibromatoza tip 1 (NF1), neurofibromatoza tip 2 (NF2) ili bilateralni

akustički neurinomi ili švanomi i švanomatoza. Oko 99% slučajeva pripada NF1 (1).

Neurofibromatoza tip 1 (NF1) poznata je u široj medicinskoj i nemedicinskoj javnosti i kao periferna neurofibromatoza ili Von Recklinghausenova bolest. Potonji naziv NF1 dobila je prema njemačkom liječniku - patologu Fredericu Danielu von Recklinghausenu (1833.-1910.g.), koji je 1882. godine u svojoj knjizi objavio zapažanja o pravoj prirodi karakterističnih kožnih i potkožnih čvorića - fibroma. Zbog otkrića da svaki fibrom sadrži i mali periferni živac, nazvao ih je - neurofibromi (2). Odatle i naziv bolesti – neurofibromatoza.

Još i sad se NF1 pogrešno smatra rijetkom bolešću, ne samo među laicima već i među mnogim liječnicima. Međutim, riječ je o jednoj od najčešćih autosomno dominantnih nasljednih bolesti u čovjeka, s visokom stopom novih mutacija gena –

oko 50%. Učestalost NF1 je oko 1 : 3000 živorođene djece, podjednaka u oba spola, bez obzira na rasu, etničku i geografsku pripadnost. Bolest se rijetko dijagnosticira u neonatalnom razdoblju, pa je pravu incidenciju na rođenju teško točno odrediti. Ukupan broj bolesnika s NF1 u određenoj populaciji u određenom vremenskom razdoblju - prevalencija procjenjuje se između 1:2500 – 1:5000 stanovnika (3, 4).

Veliki napredak u razumijevanju bolesti donijelo je otkriće gena za NF1 na 17q11.2 kromosomu analizom genske povezanosti (od engl. *linkage analysis*) Barkera i sur. (5) te Seizingera i sur. (6) 1987. godine. Druga dva temeljna otkrića za daljnja izučavanja NF1 bila su 1990. g. – kloniranje gena NF1 i otkriće njegovog produkta – proteina nazvanog „neurofibromin“, koji se ponaša kao tumor supresor gen. Gen NF1 je jedan od najvećih ljudskih gena (mega-

* Poliklinika za dječje bolesti Dr. Sabol, 10000 Zagreb, IV. Cvjetno naselje 21

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

gen), dužine oko 350 kb genomske DNA (7, 8). Moguća je genetska presimptomatska i prenatalna dijagnoza bolesti. Penetrantnost gena NF1 je oko 100% u dobi oko bolesnikove pete / šeste godine života, kad kliničku dijagnozu u većini slučajeva mogu postaviti iskusni liječnici (4). Dva postojana klinička aspekta NF1 su progresivan tijek i izrazito velika različitost u kliničkom ispoljavanju bolesti, kako među članovima iste obitelji tako i među nesrođnicima (3, 9).

Ne postoji niti jedna promjena koja bi isključivo bila svojstvena NF1. Sve manifestacije bolesti (možda uz izuzetak pleksiformnih neurofibroma) mogu se kao pojedinačne promjene javiti i u uvjetno zdravih osoba opće populacije ili u nekim drugim bolestima. U NF1 karakteristične promjene se javljaju sa značajno većom učestalošću nego u osoba opće populacije. Udruženost više promjena u bolesnika s NF1 je druga karakteristika bolesti. I na poslijetku, bolest ima progresivan tijek, što znači da će bolesnik od rane dječje do kasne odrasle dobi pokazivati sve veći broj promjena.

Klinička dijagnoza NF1 postavlja se na temelju sedam tzv. glavnih („major“) dijagnostičkih kriterija što ih je dogovorno utvrdio Američki institut za zdravlje 1987. godine, a poznati su kao NIH dijagnostički kriteriji (engl. *National Institutes of Health*) (10). Da bi se postavila klinička dijagnoza NF1 bolesnik mora posjedovati dva ili više NIH dijagnostičkih kriterija: 1/ ≥ 6 kožnih pjega boje bijele kave (*café au lait* pjega) veličine ≥ 0.5 cm u najvećem promjeru prije puberteta ili ≥ 1.5 cm poslije njega; 2/ ≥ 2 neurofibroma bilo kojeg tipa ili jedan pleksiformni neurofibrom; 3/ aksilarna i/ili ingvinalna kožna pjegavost; 4/ optički gliom; 5/ ≥ 2 Lischova nodula šarenice (iris hamartoma) oka; 6/ različite koštane promjene kao što su displazija krila sfenoidalne kosti lica, savinuća i/ili prorjeđenje korteksa dugih kostiju s pseudoartrozom ili bez nje; 7/ prvi stupanj krvnog srodstva s NF1 (roditelj, brat ili sestra, potomak).

Klinička slika NF1 je vrlo raznolika. Težina NF1 može varirati od blagih slučajeva u kojima su kožne pjege *café au lait* i nekoliko kožnih ili potkožnih neurofibroma jedini znaci bolesti (mogući čak i u odraslih bolesnika) do teških slučajeva s jednom ili više složenih zloćudnih komplikacija bolesti (mogući čak i u najranijoj dječjoj dobi). Već i sam naziv – neurofibromatoza upućuje na to da su promjene perifernog i središnjeg živčanog sustava

jedno od glavnih obilježja bolesti. Međutim, predodžba i shvaćanje da su neurološke promjene i komplikacije obvezni dio fenotipa NF1 u svakog bolesnika nije opravdano, jer najnovija istraživanja pokazuju da su neurološke promjene ipak manje učestale nego kao što se prije smatralo (11, 12).

PROMJENE PERIFERNOG ŽIVČANOG SUSTAVA

Periferni neurofibromi

Neurofibromi su dobroćudni tumori malih i velikih perifernih živaca. Mogu se razlikovati četiri oblika: kožni, potkožni, nodularni i difuzni pleksiformni neurofibromi. Kožni neurofibromi prisutni su gotovo u svih odraslih bolesnika s NF1 (13-15). Na početku razvoja izgledaju poput malih, mekih, blagih uzdignuća kože, pasivno pomičnih s kožom. Poslije poprimaju oblik čvora s karakterističnom zagasito crvenom ili ljubičastom bojom. U odraslih bolesnika s brojnim kožnim neurofibromima neki su poput izraslina na peteljci – tzv. senilni papilomatozni ili pendularni neurofibromi. Lokalizirani su pretežno na trupu, ali se mogu javiti na bilo kojem dijelu tijela. Veličina im je različita, od nekoliko milimetara na početku razvoja do nekoliko centimetara nakon završetka rasta. Rijetko su bolni, a povremeno mogu uzrokovati svrbež.

Potkožni neurofibromi pipaju se kao mali, čvrsti i okrugli čvorići. Mogu biti osjetljivi ili čak bolni na pritisak. U ranoj dječjoj dobi kožni i potkožni neurofibromi su vrlo rijetki. U djece mlađe od 10 godina najčešće se javljaju kao pojedinačne promjene prisutne u svega 14% djece. Obično njihov rast počinje u predpubertetskoj (10-12 godina), a izrazitije u pubertetskoj dobi (13-15 godina). U dobi od 10 – 19 godina prisutni su u 44% bolesnika, između 20 i 29 godina u njih 85%, a poslije 30 godina u 94% (16, 17).

Nodularni neurofibromi palpiraju se kao dobro ograničene potkožne tvorbe različitih veličina. Razvijaju se iz većih korijenova perifernih živaca i mogu uzrokovati neurološke simptome u vidu senzomotorne slabosti i boli zbog pritiska na periferne živce. Njihova učestalost je oko 5% (18).

Pleksiformni neurofibromi potječu iz korijenova spinalnih ili kranijalnih živaca. Svojim rastom duž velikih živaca i živčanih spletova mogu zahvatiti opsežna područja kože i susjedna potkožna tkiva s

posljedičnom hipertrofijom organa. Opsežni pleksiformni neurofibromi trupa koji ne prelaze središnju liniju upućuju na zahvaćenost dubljih struktura u paraspinalnim prostorima, sredoprsju, zdjeličnim i retroperitonealnom prostoru. Praktički svaki organ može biti zahvaćen pleksiformnim neurofibromima. Obično su udruženi sa zadebljanjem susjednog tkiva i izgledaju kao velika potkožna zadebljanja dobro ograničenih rubova. Mekana su, gotovo gnjecave konzistencije u kojima se mogu pipati brojni čvorovi i zadebljani živčani snopovi. Različitih su veličina, od nekoliko centimetara do nekoliko desetaka centimetara kad zahvaćaju čitavu regiju tijela. Koža iznad ovih tumora je jače pigmentirana, hrapava, gruba, zadebljana i nerijetko pokrivena dlakama, nalik na slonovsku kožu – *elephanthiasis neuro-matosa* (19). Smatraju se prirođenim promjenama i obično se mogu klinički uočiti u tijeku djetetovih prvih godina života. Sporo rastu pa katkad i nekoliko godina mogu ostati klinički nezamijećeni. Njihova učestalost u prvom desetljeću života bolesnika je 15% do 30% (16,20).

Maligni tumori perifernih živaca

Maligni tumori ovojnice perifernih živaca – MPNSTs (engl. *malignant peripheral nerve sheath tumours*) jedna je od najtežih komplikacija NF1. Mogu se javiti na bilo kojem mjestu živčanog sustava. Najčešće maligno alteriraju u neurofibrosarkome unutar pleksiformnih neurofibroma ili sarkomatozna degeneracija nastaje kao de novo komplikacija (21). Učestalost neurofibrosarkoma (malignih švanoma) među bolesnicima s NF1 je višestruko veća nego u općoj populaciji, procjenjuje se na 2% - 5%. Javljaju se u mlađih bolesnika. Približno svaki četvrti – peti bolesnik s NF1 i zloćudnim tumorom mlađi je od dvadeset godina (1,22).

Intraspinalni, intramedularni i paravertebralni tumori

Učestalost spinalnih tumora – neurofibroma i ganglioglioma u NF1 bolesnika procjenjuje se na oko 2%. Najčešće su lokalizirani izvan samog spinalnog kanala – paraspinalni neurofibromi. Mogu zahvatiti spinalne korjenove od C1 spinalnog segmenta do *caudae equinae*. Češće su višestruki nego pojedinačni. Većina ekstramedularnih tumora je primarno ekstramedularna i smještena unutar povećanih intravertebralnih foramina i ima vretenast iz-

gled poput pješčanog sata. Tumori sporo rastu tijekom dužeg razdoblja. Širenjem u spinalni kanal mogu pritiskati leđnu moždinu i dovesti do neuroloških simptoma, ovisno o lokalizaciji i veličini – bolne i osjetne senzacije, motornu slabost, slabljenje ili gubitak refleksa, poremećaj funkcije sfinktera, progresivne parapareze. Najrjeđi su intramedularni tumori – oko 6% svih spinalnih tumora. Pregled magnetskom rezonancijom (MRI) metoda je izbora za ove tumore (23, 24).

PROMJENE SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA

Promjene intelektualnog funkcioniranja, govorno-jezičnog razvoja, učenja i ponašanja

Visoka je učestalost različitih kognitivnih poremećaja u djece s NF1. Oni su najčešća komplikacija koja utječe na kakvoću života ove djece. Prijašnja izvješća upućivala su na vrlo visoku učestalost duševne zaostalosti među bolesnicima s NF1 (19, 25). Novija istraživanja procjenjuju učestalost duševne zaostalosti (IQ manji od 70) u bolesti od 4% do 8% (26). Prema današnjim spoznajama, unatoč relativno dobrom općem intelektualnom funkcioniranju, postoje razlike u vrijednostima IQ bolesnika s NF1, kako u odnosu na opću populaciju tako i u odnosu na zdravu braću /sestre u istoj obitelji. Bolesnici s NF1 na Wechslerovom testu inteligencije obično imaju normalan IQ koji tendira nižim vrijednostima, između 87 i 100 (u prosjeku oko 90) (27, 28). Bolesnici su obično značajno uspješniji na verbalnim nego neverbalnim testovima, što bi moglo upućivati na poseban oblik neuropsihološkog oštećenja vizualne percepcije (29 - 31).

Poremećaje u procesima učenja (barem jedan loš rezultat na testovima čitanja, pisanja ili računanja), slabiji uspjeh u školi, odnosno postignuće u stupnjevima akademskog obrazovanja, pokazuje oko 50% djece s NF1 (32). O specifičnim poremećajima učenja govorimo kad je postignuta razina čitanja, računanja i pismenog izražavanja, mjerena pojedinačno standardiziranim testovima, značajno slabija od očekivane, s obzirom na djetetovu kronološku dob, izmjereni stupanj inteligencije (IQ) i edukaciju. Prema recentnim istraživanjima Hymana i sur. (33, 34) čak 81% djece s NF1 imalo je jedan ili više umjerenih ili teških poremećaja na planu kognitivnog funkcioniranja. Pro-

blem u učenju bio je prisutan čak u 52% djece s NF1. Međutim, samo je kod 20% djece bilo dijagnosticirano kao specifični poremećaj učenja prema naprijed navedenim kriterijima, dok je ostalih 32% djece imalo opće poremećaje učenja povezanih s njihovim slabijim intelektualnim sposobnostima. U istom istraživanju samo su dječaci imali značajan rizik za specifični poremećaj učenja - značajno slabije postignuće na verbalnim u odnosu na neverbalne testove. Također je uočena značajna povezanost specifičnih poremećaja učenja i sindroma ADHD (engl. *Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder*). Svako drugo-treće dijete s NF1 ima različiti stupanj poremećaja usmjeravanja pozornosti i motoričku hiperaktivnost (35 - 37). Bolesnici ne posvećuju pozornost detaljima, često imaju poteškoća u održavanju pozornosti optimalno vrijeme za obavljanje zadaća, problem s vremenskom organizacijom svojih aktivnosti, stalno su u pokretu sa subjektivnim osjećajem nemira. U ponašanju često ispoljavaju pretjeranu impulzivnost s burnim reakcijama. Unatoč većoj učestalosti navedenih poremećaja, bolesnici s NF1 mogu postići i najviši stupanj akademskog obrazovanja.

Djeca s NF1 značajno češće pokazuju opću motoričku nespretnost - slabije razvijenu grubu i finu motoriku u odnosu na kronološku dob. Imaju produženo vrijeme reakcije u jednostavnim motoričkim zadacima, kao i nedovoljnu motoričku koordinaciju (32).

Poremećaji govora i jezika također mogu biti povezani s problemima učenja u bolesnika s NF1 (38). Djeca s NF1 značajno češće imaju usporan rani razvoj govora, sporije obogaćivanje vokabulara, sintaktičke, semantičke i fonološke poremećaje govora u odnosu na zdravu braću (39). Osobno iskustvo pokazuje različite vrste i stupnjeve poremećaja govora i jezika u čak 82% djece s NF1 (40). Priroda govornih poremećaja u NF1 je nepoznata, jer je tek kod malog broja bolesnika ona povezana s rastom tumora orofaringolaringealne regije ili posljedica lezije kranijalnih živaca. Od poremećaja govora u osoba s NF1 najučestaliji su poremećaji glasa – rinofonija, koja je bila prisutna u 79% naših ispitanika. Na planu jezika djeca, ali i odrasli bolesnici s NF1 često će se izražavati u kratkim, po strukturi jednostavnim rečenicama. U duljim rečenicama često dolazi do gramatičnih pogrešaka. Zbog visoke učestalosti navedenih poremećaja, koji su povezani s brojnim dru-

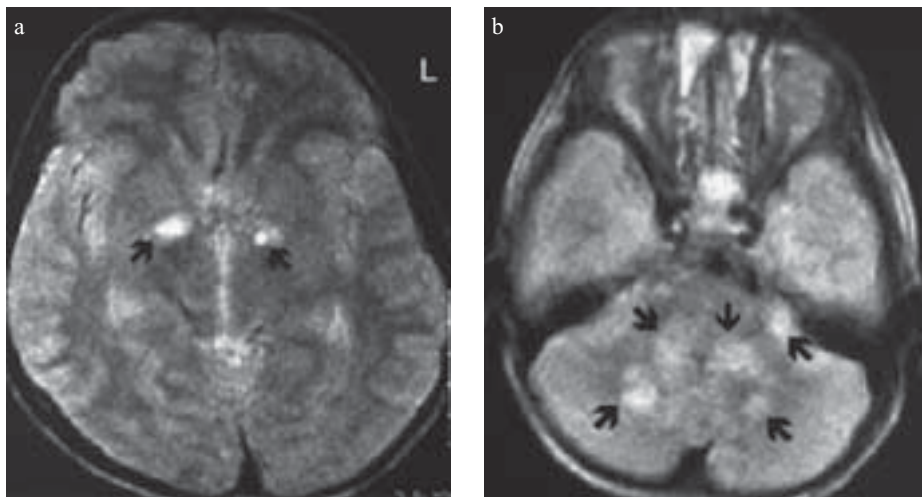
gim funkcijama i složenim procesima učenja, razvoju govora i njegovim odstupanjima trebalo bi posvetiti pozornost od najranije dobi. Stoga se pregled logopeda i psihologa preporučuju u svakog djeteta s NF1 radi procjene njegovog ranog psihoneuromotornog razvoja.

T2-hiperintenziteti na MRI-u mozga – novi dijagnostički kriterij NF1 u djece?

NIH-dijagnostički klinički kriteriji uveđeni su u kliničku praksu prije šire primjene pregleda mozga magnetskom rezonancijom kao metode pregleda i probira za različite simptomatske i asimptomatske promjene središnjeg i perifernog živčanog sustava u bolesnika s NF1. Ona se danas rabi u bolesnika s NF1 u dijagnostici tumora - posebno glioma očnog živca, orbitalnih, spinalnih/paraspinalnih neurofibroma i drugih novotvorina, malformacija te u dijagnostici epilepsija, slabijeg kognitivnog razvoja i brojnih drugih psihoneuroloških poremećaja (41).

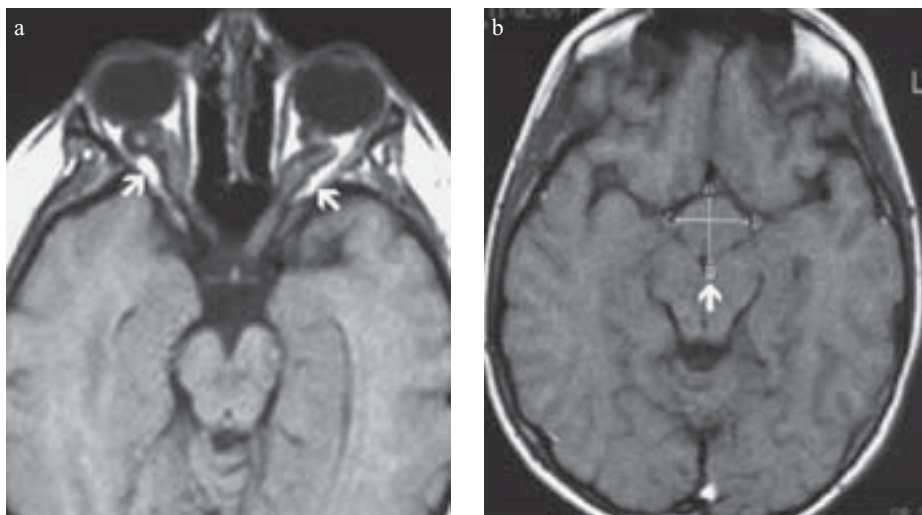
Multipla područja povišenog intenziteta signala na T2-mjerenoj slici MRI mozga (T2-hiperintenziteti) javljaju se u bolesnika s NF1 s učestalošću od 43% do 93% - ovisno o ispitanikovo dobi i upotrijebljenim tehnikama pregleda (42 - 50). Ove se promjene smatraju karakterističnim promjenama NF1 (51). Lokalizirane su najčešće u bazalnim ganglijima (najčešće u globusu palidus, talamusu, kapsuli internoj), moždanom deblu, malom mozgu i u subkortikalnoj bijeloj tvari mozgovine (slike 1 a i b). Ove klinički asimptomatske lezije ne iskazuju značajke ekspanzivnog rasta, ne dovode do okolnog edema, a njihov se intenzitet prikaza ne pojačava nakon davanja kontrastnog sredstva. Njihova je biološka priroda nepoznata, pa odatle i naziv «neidentificirani svijetleći objekti» (engl. „*unidentified bright objects*“, skraćeno UBOs). Provedena patologijska istraživanja upućuju na zaključak da je riječ o vrlo raznovrsnim promjenama: hamartomima, niskodiferenciranim gliomima, kortikalnim heterotopijama, područjima infarkcije, displazije, odnosno poremećene mijelinizacije (48). Međutim, u literaturi se navode i rezultati istraživanja u kojima – osim povećanog sadržaja vode i pojačane astroglione u području UBOs-a – nisu dokazane druge promjene u smislu displazije ili hamartoma (52, 53).

T2-hiperintenziteti na MRI mozga češće se registriraju u djece u odnosu na odrasle bolesnike s NF1. Podatci „cross-



Slika 1. (a) T2- mjerena slika u djevojčice (13 godina) pokazuje multiple T2-hiperintenzitete u oba glogusa palidusa; (b) Multipli T2-hiperintenziteti u cerebelumu (dječak s NF1, 3.5 godine)

Figure 1. (a) T2-axial MR image in a 13-year-old girl with NF1 reveals multiple T2-hyperintensities in the globus pallidus on both sides; (b) Multiple T2-hyperintensities in the cerebellum (3.5 year-old boy with NF1)



Slika 2. (a) Bilateralni optički gliomi u djevojčice s NF1 u dobi 7 godina - aksijalni presjek na T1-mjerenju sliki MRI orbita pokazuje fuziformno (nodularno) zadebljanje oba optička živca; (b) gliom hijazme u 6-godišnjeg dječaka s NF1 i preuranjenim pubertetom - aksijalni presjek na MRI mozga (T1-mjerenja slika) pokazuje difuzno tumorozno povećanje optičke hijazme

Figure 2. (a) Bilateral optic nerve glioma in a 7-year-old girl with NF1 – T1-weighted axial MRI of the orbits reveals a fusiforme (nodular) enlargement of bilateral optic nerves; (b) Chiasmal glioma in a 6-year-old boy with NF1 and precocious puberty – T1-weighted axial MR image reveals a diffuse tumorous enlargement of the optic chiasm

sectional“ analiza upućuju na činjenicu da broj T2-hiperintenziteta opada sa životnom dobi te da su lezije rijetke u trećem desetljeću života bolesnika. Prema istraživanju Itoha i sur. (47) T2-hiperintenziteti su nazočni u 93% bolesnika mlađih od 15 godina, u njih 57% u dobi 16-30 godina, a tek u 29% starijih od 30 godina. U drugom je istraživanju najveća učestalost i veličina T2-hiperintenziteta nađena u životnom razdoblju između 4. i 10. godine (43).

Klinički značaj UBOs-a još nije rasvijetljen. Ispitivanja udruženosti T2-hiperintenziteta s drugim neurofibromatoznim promjenama pokazala su visoku uzajamnu povezanost s tumorima središnjeg živčanog sustava, optičkim gliomima, subkutanim neurofibromima i Lishovim nodulima, što podržava tezu o zajedničkom patogenetskom procesu ovih promjena (46).

Dok su jedna istraživanja upućivala na njihovu moguću povezanost s poremećajima viših intelektualnih funkcija, odnosno specifičnim poremećajima učenja te poremećajima fine motorike i koordinacije (44, 54), druga nisu mogla potvrditi tu povezanost (49,55,56).

Međutim, recentna istraživanja su pokazala da T2-hiperintenziteti u bolesnika s NF1 lokalizirani u korteksu, subkortikalno i hipokampusu ne pokazuju smanjenje prevalencije s dobi, za razliku od istih promjena u bazalnim ganglijima, malom mozgu i moždanom deblu, što upućuje na mogućnost njihove različite etiopatogeneze (49, 50). Nađena je čvrsta povezanost između T2-hiperintenziteta u talamusu i neuropsiholoških poremećaja u djece s NF1 (49,56). Otprije desetak godina više istraživanja je potvrdilo visoku kliničku osjetljivost i specifičnost T2-hiperintenziteta kao dijagnostičkog kriterija za NF1 u dječjoj dobi (48,55,56).

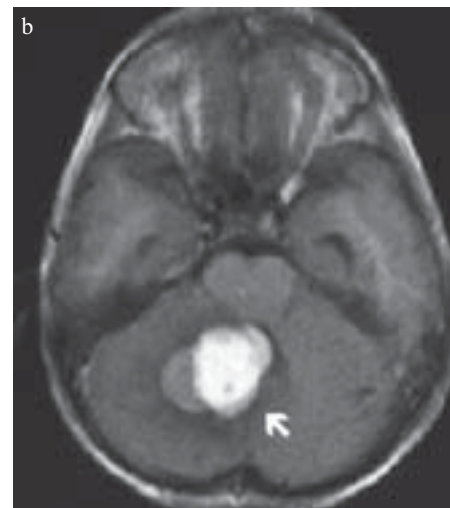
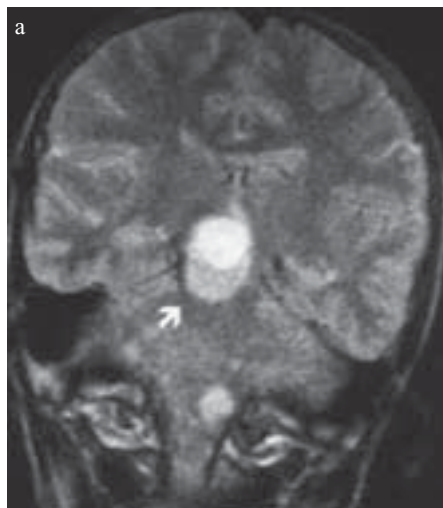
Optički gliomi

Tumori očnih živaca – optički gliomi ili pilocitički astroцитomi, najčešći su tumori središnjeg živčanog sustava u NF1 i jedan su od kliničkih dijagnostičkih promjena bolesti. Javljaju se, ovisno o načinu procjene u učestalosti od 5% (u ranim populacijski baziranim istraživanjima u kojima je kao dijagnostička metoda primijenjena kompjutorizirana tomografija mozga) do 20% (u recentnim prospektivnim probirima s MRI mozga kao dijagnostičkom metodom izbora) (57 – 60). Učestalosti su višestruko više od onih procijenjenih u općoj populaciji, gdje čine 2% do 5% svih tumora mozga, odnosno 10% do 15% supratentorijalnih novotvorina. Više istraživanja na velikim skupinama bolesnika pokazala su da je 50% do 70% optičkih glioma povezano s NF1 (61, 62). Mogu zahvatiti bilo koji dio vidnog puta – od mrežnice u oku do vidnog centra u mozgu (jedan ili oba vidna živca, optičku hijazmu, optički trakt). S vidnog se živca mogu proširiti na okolne moždane strukture – talamus, kapsulu internu ili čak uzrokovati opstrukciju cirkulacije cerebrospinalnog likvora – hidrocefalus (61). Metoda izbora za dijagnosticiranje ovih tumora je MRI mozga i orbita. Na slikama se prikazuju kao difuzno ili fuziformno proširenje, odnosno zadebljanje vidnog živca ili kao diskretna mjestimična zadebljanja, koja se uzdižu iz živca ili hijazme (slike 2a i b). Promjene se pojačavaju nakon davanja kontrasta. Po biološkoj prirodi su dobroćudni tumori koji potječu od stanica neuroglije. Javljaju se gotovo isključivo u dječjoj dobi, a njihova pojava u adolescenciji i odrasloj dobi je rijetka.

Tumori sporo rastu, pa dulje vremensko razdoblje mogu biti bez simptoma. Od 40% do 50% optičkih glioma su asimptomatski, dijagnosticirani u tijeku probira neuroradiološkim metodama pregleda. Ostali pokazuju različite vizualne i druge kliničke poremećaje, najčešće oko šeste godine života. Najčešći simptomi i znaci kod unilateralnih ili bilateralnih optičkih glioma, koji zahvaćaju intrakranijalni ili intrakranijalni dio očnog živca, su proptaza s povećanjem rezistencije očnih jabučica na pritisak uz nerijetku retrobulbarnu bol, slabljenje oštine vida, ispadi vidnog polja, poremećaji motiliteta i strabizam. Oftalmološkim pregledom očne pozadine često se dijagnosticira atrofija vidnog živca. Tumori hijazme mogu prouzročiti jednostrani ili obostrani pendularni nistagmus, jednostrano ili obostrano slabljenje oštine vida, ispade vidnog polja i atrofiju papile (63). U slučaju zahvaćenosti hipotalamusa tumorom može se razviti preuranjeni pubertet (64). Hidrocefalus i simptomi intrakranijalne hipertenzije u bolesnika s optičkim gliomima su rijetki (65). Optički gliomi u NF1 mogu spontano regresirati, često i s poboljšanjem funkcije vida (66,67).

Tumori moždanog debla

Nakon optičkih glioma, tumori moždanog debla – niskodiferencirani gliomi drugi su po učestalosti među novotvorinama središnjeg živčanog sustava u bolesnika s NF1. Na MRI mozga prikazuju se kao homogene hiperintenzivne lezije na T2-mjerenoj slici (slika 3a). Zbog svojeg izgleda diferencijalno dijagnostički mogu stvoriti zabunu prema T2-hiperintenzitetima koji ne pokazuju ekspanzivan rast, ne stvaraju okolni edem i ne pojačavaju se nakon davanja kontrasta. MR spektroskopija može biti od pomoći za razlikovanje zdravog moždanog tkiva T2-hiperintenziteta i tumorskog tkiva glioma (68). Poput optičkih glioma, klinički tijekom ovih tumora je uglavnom dobroćudan (za razliku od glioma u bolesnika koji nemaju NF1). Većina njih ne pokazuje progresivan rast. U oko 30% bolesnika potrebno je neurokirurško liječenje – ugradnja ventrikuloperitonealnog sustava za otjecanje likvora zbog hipertenzivnog hidrocefalusa uzrokovanog stenozom akvedukta. U dvije studije prosječna dob dijagnoze ovih tumora bila je između 8.4 i 9.5 godina. Većina tumora bila je lokalizirana u produženoj moždini (69, 70).



Slika 3. (a) Tumor (gliom) moždanog debla (medula oblongata) u 16-godišnjeg dječaka s NF1 (T1-mjerena slika MRI, koronarni presjek); (b) T1-mjerena slika MRI u sagitalnom presjeku pokazuje tumor (pilocitički astrocitom) u 6-godišnjeg dječaka s NF1 u lijevoj hemisferi cerebeluma

Figure 3. (a) Tumor (glioma) of the medula oblongata in a 16-year old boy with NF1 (T1-weighted MRI, coronar plane) (b) T1-weighted MRI in the sagittal plane reveals a tumor in the left cerebellar hemisphere in a 6-year-old boy with NF1

Tumori mozga drugih lokalizacija

U literaturi postoji relativno malo izvješća o tumorima mozga izvan optičkog trakta, posebno supratentorijalne lokalizacije u djece s NF1. Većina cerebelarnih (slika 3b) i hemisferalnih parenhimalnih moždanih tumora su gliomi (pilocitički astroцитomi i ependimomi) (71 – 73). Gliomi mogu imati i neobične lokalizacije, npr. oko trećeg ventrikla, infiltrirati hipotalamus i talamus (74). Osim optičkih, i gliomi drugih lokalizacija mogu spontano regresirati. Uzrok ove pojave nije jasan. Smatra se da su u procesu spontane regresije uključeni endokrinološki faktori kao odgovor na rast tumora, reapsorpcija mukozne tvari koju producira tumor, imunološkim faktorima inducirana ili posredovana nekroza, jače izražena apoptoza tumorskih stanica u tijeku tumorskog rasta (75). Maligni tumori mozga u djece s NF1 – meduloblastomi i multiformni glioblastomi opisani su u pojedinačnim slučajevima (76, 77).

Stenoza akvedukta – hidrocefalus

Hidrocefalus uzrokovan stenozom akvedukta rijetka je, ali vjerojatno karakteristična promjena povezana s NF1. U nekim slučajevima stenoza nastaje zbog proliferacije subependimalnih glijalnih stanica oko akvedukta. Tvorbe su slične fibrilarnim astrocitičkim gliomima, ali ne pokazuju progresivan tumorski rast (78). U drugim slučajevima riječ je o pravim tumorima – pilocitičkim astrocitomima

(79). Iako je većina Chiari I. malformacija mozga u NF1 asimptomatska, opisani su i slučajevi udruženi s hidrocefalusom (80,81). Slučajevi jače stenoze ili potpune opstrukcije akvedukta s razvojem hipertenzivnog hidrocefalusa zahtijevaju neurokiruršku ugradnju ventrikuloperitonealnog šanta.

Cerebrovaskularne bolesti

NF1 je povezan s različitim promjenama krvnih žila mozga – stenoze / okluzije, aneurizme, arteriovenske fistule, sindrom Moya Moya. Njihova učestalost procjenjuje se na oko 2%. Stenoza ili okluzija najčešće zahvaća unutrašnju karotidnu arteriju ili proksimalni dio prednje ili središnje karotidne arterije, a rjeđe stražnje cerebralne ili vertebralne arterije. Klinički se cerebrovaskularna bolest u djece s NF1 ispoljava, ovisno o vrsti abnormalnosti, kao moždani udar, ili glavobolje s neuralgijama ili bez njih, ili kao subarahnoidalno krvarenje. Asimptomatske promjene najčešće se dijagnosticiraju u tijeku neuroradiološkog pregleda iz drugih razloga (82).

Konvulzije i epilepsija

Pojava konvulzivnih napadaja u djece s NF1 može biti posljedica različitih organskih komplikacija središnjeg živčanog sustava kao što su tumori, hidrocefalus ili cerebrovaskularna bolest npr. ili, kao i u općoj populaciji, idiopatske prirode ili posljedica promjena koje nisu povezane s

NF1. Njihova učestalost je približno ista ili granično veća nego u općoj populaciji – od 3 – 7%. Oblici napadaja u bolesnika s NF1 su različiti, najčešće parcijalni motorni i kompleksni te primarno generalizirani, a opisani su i teški oblici kao infantni spazmi. Klinički tijek, uzrok, odgovor na terapiju i prognoza su slični epilepsijskim napadajima u općoj populaciji (1,83 – 86).

Glavobolja

Glavobolja je relativno čest neurološki simptom među djecom s NF1 – od 30% do 60% (87,88). Najčešće nije povezana s strukturnim promjenama središnjeg živčanog sustava. Slikovne pretrage – MRI mozga pokazuje u oko 18% djece s NF1 minimalne i nespecifične promjene mozgovine, koje se etiološki ne mogu povezati s njihovim glavoboljama (89). Glavobolje se mogu manifestirati kao psihogene – tenzione ili migrene. Abdominalna migrena praćena jakim abdominalnim bolovima s povraćanjem ili bez zahtijeva pomnu kliničku gastroenterološku i neuroradiološku obradu, radi isključivanja organskog uzroka (90).

LIJEČENJE I ZBRINJAVANJE DJECE S NEUROLOŠKIM KOMPLIKACIJAMA NF1

Liječenje komplikacija NF1 je simptomatsko. No kako je svako liječenje uspješnije u slučajevima kad se komplikacija otkrije u začetku, „navrijeme“, stoga je njihovo rano otkrivanje nužnost u sprječavanju težih oštećenja. Klinički protokol za djecu s NF1 uključuje kontinuirano praćenje s najmanje jednim pregledom na godinu (91). I bogato osobno iskustvo s više od 200 bolesnika s NF1 potvrđuje činjenicu da se redovitim i sustavnim kliničkim praćenjem bolesnika mogu uočiti rani simptomi brojnih komplikacija bolesti i postići bolji rezultati, ako se liječenju pristupi pravodobno.

Kirurško liječenje perifernih neurofibroma (kožnih, potkožnih, nodularnih i pleksiformnih) zahtijeva strogo selektivni pristup: zbog njihove brojnosti i praktički kontinuiranog rasta, uklanjaju se samo lezije koje su simptomatske – bolne, s posljedičnim parestezijama i/ili neuromotornom slabošću, ili unakažavajući tumori koji znače psihosocijalno opterećenje za dijete. Multipli kutani neurofibromi danas se sve više uklanjaju „neinvazivnim“ tehnikama – elektrokauterizacijom i CO₂ laserom. Ovim metodama može se ukloniti

veći broj lezija u različitim fazama razvoja, s minimalnim ožiljcima, a i sami bolesnici ih dobro prihvaćaju, jer se mogu obaviti u ambulantnim uvjetima (92,93). Terapijski problem su neurofibromi, ganglioneuromi, gangliogliomi i švanomi većih perifernih živaca i živčanih spletova (npr. brahijalnog pleksusa), koji često zahvaćaju više fascikulusa. U prošlosti se zagovarao konzervativan pristup – biopsija te u slučaju nalaza benignog tumora samo kliničko praćenje (94). Suvremeno kirurško liječenje ima za cilj potpunu resekciju s rekonstrukcijom zahvaćenog živca ili intrakapsularnu enukleaciju tumora, radi očuvanja funkcije živca (95). Potpuna resekcija opsežnih pleksiformnih neurofibroma nije moguća, jer se tumor ekstenzivno širi duž i unutar živca. U lezija koje pokazuju maligne karakteristike nužan je multidisciplinarni terapijski pristup: neurokirurški, kirurški, ortopedski i onkološki. Nakon opsežne kirurške resekcije liječenje se obično nastavlja s radioterapijom i kemoterapijom (96). Većina spinalnih tumora su izrazito dobroćudni tumori koji sporo rastu. Kirurško liječenje ovih tvorbi indicirano je samo u simptomatskim slučajevima (97).

Razvikom sofisticiranih slikovnih pretraga (CT i MRI) većina optičkih glioma se otkriva u asimptomatskih bolesnika s NF1. Budući da tumori godinama mogu biti stacionarni ili sporo rasti bez značajnijeg povećanja, u takve djece postavlja se i opravdanje i svrha rutinskog neuroradiološkog probira i praćenja. U odnosu na bolesnike s optičkim gliomima bez NF1, djeca s NF1 imaju značajno češće progresiju tumora poslije šeste godine života – čak do 47%. Stoga je opravdano i nužno višegodišnje prospektivno praćenje takve djece. (98). U male djece s NF1 preporučuje se redovito oftalmološko praćenje. Nedostatak ovog pristupa je u djece mlađe od pet godina, u kojih je objektivno ispitivanje oštine vida nepouzdan, pa postoji mogućnost da se komplikacija ispolji već u uznapredovalom stadiju. Stoga se u toj dobnoj skupini preporučuje inicijalni i kontrolni MRI mozga i orbita. Poslije pete godine djeca se oftalmološki prate u intervalima od 12 mjeseci do dobi od 10 godina, a potom svake druge godine do dobi od 25 godina. Pretrage uključuju ispitivanje oštine vida, kolorskog vida, vidnog polja, pregled očne pozadine i biomikroskopski pregled prednjeg segmenta oka. U djece s dijagnosticiranim optičkim gliomom provode se redovita oftalmološka ispitivanja i kontrolna

MRI ispitivanja u tromjesečnim, šestomjesečnim ili dvanaestomjesečnim intervalima, ovisno o stupnju očnih poremećaja. Djeca s progresivnim oštećenjem vida do sljepoće ili pojavom drugih teških komplikacija (bolna proptozna npr.) zahtijevaju liječenje (60,61,98,99). Vrsta liječenja ovisi o lokalizaciji tumora. Izolirani intraorbitalni gliomi mogu se liječiti kirurškim pristupom, zračenjem i kemoterapijom. Kod jednostranih optičkih glioma s proptozom i teškim gubitkom vida opravdana je kirurška resekcija tumora od očnog bulbusa do hijazme. Nerijetko je zahvaćen i prethijazmatski dio kontralateralnog živca, hijazma i hipotalamus. U tih bolesnika, osobito mlađih od pet godina, metode izbora su radioterapija ili kemoterapija. Suvremene tehnologije radijacijske terapije – brahiterapija (izloženost zračenju na manjim udaljenostima) trebala bi, uz poboljšanje funkcije vida i regresije tumora, u najmanju ruku bar na neko vrijeme zaustaviti progresiju rasta tumora (100). Međutim, radijacija – liječenje izbora sedamdesetih i osamdesetih godina prošlog stoljeća nosi rizik za razvoj kognitivnih, neuropsiholoških i endokrinoloških oštećenja, radijacijom induciranu malignu alteraciju i vaskulopatiju – sindrom Moya Moya (101 -103). Desetak posljednjih godina sve se više prednost u liječenju optičkih glioma daje kemoterapiji radi redukcije tumorske mase i zaustavljanje rasta tumora (104,105).

Pristupačni tumori, najčešće gliomi u hemisferama velikog i malog mozga, liječe se kirurški radi njihovog potpunog uklanjanja. Suvremenim neurokirurškim tehnologijama – stereotaksijski vođenom mikrokirurgijom, intraoperacijskom ultrasonografijom uz intraoperacijsko neurofiziološko praćenje moguće je ukloniti i duboko lokalizirane novotvorine uz prihvatljiv morbiditet (106).

Poremećaji kognicije, govorno-jezičnog razvoja, ponašanja i specifični poremećaji učenja u djece s NF1 ne mogu se svesti pod jedinstveni kognitivno-bihevioralni fenotip. Vrlo je važno rano otkrivanje mogućih poremećaja. Stoga bi se psihološka, logopedsko-defektološka i neurološka procjena razvoja trebala učiniti u svakog djeteta s NF1 prije polaska u školu. Ublažavanje ili značajno otklanjanje djetetovih problema vezanih za oštećenje kognitivnog funkcioniranja zahtijeva višestrukovni pristup i suradnju liječnika i drugih stručnjaka, nastavnika, pedagoga i roditelja - uključivanjem djece

teta u logopedsko-defektološku rehabilitaciju, individualiziranim pristupom ili prilagođenim programom u školi te pružanjem psihološke potpore djetetu i njegovoj obitelji (107).

Sprječavanje i liječenje psihosocijalnih poremećaja vrlo je značajan dio u cjelokupnom zdravstvenom zbrinjavanju djece s NF1. Psihička pozornost bolesnika s NF1 bilo koje dobi nije rijetka. Može biti složen problem i narušiti bolesnikovu kakvoću života više od tjelesnih poteškoća. Zbog vrlo raznolikog načina ispoljavanja bolesti, od vrlo blagih, jedva zamjetnih znakova do ozbiljne narušenosti zdravlja i izgleda, bolesnici s NF1 mogu imati cijeli niz različitih psihičkih poremećaja. Djeca i adolescenti s NF1 pokazuju značajno učestalije socijalne, emocionalne i psihičke probleme nego njihova zdrava braća / sestre i vršnjaci u općoj populaciji. Zbog promjena izgleda bolesnik može imati nedostatak samopouzdanja i samopoštovanja, osjećaj različitosti, stalnu zabrinutost za zdravlje s očekivanjem pogoršanja njegovih tjelesnih promjena i posljedično slabiju društvenu prilagodbu (108,109).

Za djecu s NF1 koja imaju promijenjen izgled zbog neurofibromatoznih promjena postoji realna opasnost drukčijeg stava okoline prema njima: uskraćivanje pozornosti od odgajatelja i nastavnika u vrtiću odnosno školi, pogrešnih prosudbi o njihovoj inteligenciji i sposobnostima, sažaljevanje, zadirkivanje vršnjaka itd. Sve ove negativne reakcije okoline utječu na oblikovanje djetetove osobnosti: nedostatak samopoštovanja, samopouzdanja, osjećaj različitosti od drugih, „normalnih“ osoba, osjećaj manje vrijednosti. To može dovesti do povlačenja djeteta iz društva – socijalne izoliranosti. Psihološka prilagodba na bolest je jedan od najvažnijih aspekata o kojima se mora voditi računa u zdravstvenom zbrinjavanju takvih bolesnika. Stoga je vrlo važno što ranije, čim se opaze prvi znakovi psihološke patnje djeteta ili odraslog bolesnika zatražiti pomoć psihologa ili psihijatra. Uz njihovu pomoć bolesnik, ali i članovi njegove obitelji, usvojiti će upute i savjete kako da se prilagode bolesti. Vrlo je važno i savjetovanje roditelja kako da tijekom odgoja razvijaju djetetove sposobnosti, bez nepotrebnih ograničavanja u svakodnevnim psihofizičkim aktivnostima (110).

Zbog mogućnosti brojnih teških komplikacija NF1, bolesnici i njihovi roditelji u pravilu su zabrinuti, povremeno do teške depresije i tjeskobe. Vrlo je važno da u

komunikaciji s bolesnikom i njegovom obitelji liječnik uvijek daje ispravne informacije o realnim mogućnostima, odnosno učestalostima razvoja komplikacija za koju se bolesnik zanima, kao i mogućnostima njihovog sprječavanja odnosno liječenja. Iskren odgovor pojačat će povjerenje bolesnika i roditelja bolesnog djeteta.

LITERATURA

- Riccardi VM. Neurofibromatosis. Phenotype, Natural History, and Pathogenesis. Second Ed., Baltimore, London: The Johns Hopkins University Press 1992.
- Von Recklinghausen FD. Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuomen. Berlin: Ed. August Hirschwald; 1882.
- Huson SM, Clark D, Copston DAS, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in South East Wales. I: Prevalence, fitness, mutation rate and parental transmission on severity. J Med Genet 1989;26:704-711.
- Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. Arch Dermatol 2005;141:71-74.
- Barker D, Wright E, Nguyen K i sur. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in pericentric region of chromosome 17. Science 1987;236:1100-1102.
- Seizinger BR, Rouleau GA, Lane AH i sur. Linkage analysis in von Recklinghausen neurofibromatosis (NF1) with DNA markers for chromosome 17. Genomics 1987;1:346-348.
- Vishochil D, Buchberg AM, Xu G i sur. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. Cell 1990;62:187-182.
- Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB i sur. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. Science 1990;249:181-186.
- Friedman JM. Neurofibromatosis 1: clinical manifestations and diagnostic criteria. J Child Neurol 2002;17:548-554.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis Conference Statement. Arch Neurol 1988;45:575-578.
- Créange A, Zeller J, Rostaing-Rigattieri S i sur. Neurological complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. Brain 1999;122:473-481.
- Ruggieri M, Pascual-Castroviejo I, Upadhyaya M. Neurofibromatosis type 1.U: Neurocutaneous disorder, eds. M.Ruggieri, I. Pascual-Castroviejo, C. Di Rocco. Vienna: Springer-Verlag, 2006.
- Friedman JM, Gutmann DH, MacCollin M, Riccardi V. Neurofibromatosis: phenotype, natural history, and pathogenesis. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1999.
- Listernick R, Charrow J. Knowledge without truth: screening for complications of neurofibromatosis type 1 in childhood. Am J Med Genet 2004;127A:221-223.
- Korf BR, Rubinstein A. Neurofibromatosis type 1. A family's guide. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005
- Riccardi VM. Type 1 neurofibromatosis and the pediatric patient. Current Problem in Pediatrics 1992;66-106.
- North KN. Neurofibromatosis in childhood. Semin Pediatr Neurol 1998;5:231-242.

- Huson SM. Neurofibromatosis 1: a clinical and genetic overview. U: The neurofibromatoses. A pathogenetic and clinical overview. Huson SM, Hughes RAC eds. Chapman & Hall Medical, London, 1994.
- Crowe FW, Schull WJ, Neel JV. A clinical, pathologic, and genetic study of multiple neurofibromatosis. Charles C. Thomas, Springfield (Ill), 1956.
- Korf BR. Plexiform neurofibromas. Am J Med Genet 1999;89:31-37.
- Upadhyaya M, Cooper DN. Neurofibromatosis type 1. From genotype to phenotype. Oxford: Bios Scientific Publishers, 1998.
- Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. Cancer Res 2002;62:1573-1577.
- McGaughran JM, Harris DI, Donnai D i sur. A clinical study of type 1 neurofibromatosis in North West England. J Med Genet 1999;36:197-203.
- Thakkar SD, Feigen U, Mautner VF. Spinal tumours in neurofibromatosis type 1: an MRI study of frequency, multiplicity and variety. Neuroradiology 1999;41:625-629.
- Cole WG, Myer NA. Neurofibromatosis in childhood. Aust N Z J Surg 1978;48:360-365.
- North KN, Riccardi V, Samango-Sproule C i sur. Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 cognitive disorders task force. Neurology 1997;48:1121-1127.
- Dilts CV, Carey JC, Kircher JC i sur. Children and adolescents with neurofibromatosis 1: a behavioral phenotype. Dev Behav Pediatr 1996;17:229-239.
- Ferner RE, Hughes RAC, Weinman J. Intellectual impairment in neurofibromatosis 1. J Neurol Sci 1996;138:125-133.
- Eliason MJ. Neurofibromatosis: implication for learning and behavior. Dev Behav Pediatr 1986;7:175-179.
- Legius E, Descheemaeker MJ, Spaepen A, Casar P, Fryns JP. Neurofibromatosis type 1 in childhood: a study of the neuropsychological profile in 45 children. Genetic Couns 1994;5:51-60.
- Schrimsher GW, Billingsley RL, Slopis JM, Moore BD. Visual-spatial performance deficits in children with neurofibromatosis type-1. Am J Med Genet 2003;120A:326-330.
- Hoffman KJ, Harris EL, Bryan RN, Denckla MB. Neurofibromatosis type 1: the cognitive phenotype. J Pediatr (suppl) 1994;124:S1-S8.
- Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. Neurology 2005;65:1037-1044.
- 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;48:973-977.
- Koth CW, Cutting LE, Denckla MB. The association of neurofibromatosis type 1 and attention deficit hyperactivity disorder. Child Neuropsychol 2000;6:185-194.
- Mautner VF, Kluwe L, Thakker SD, Lark RA. Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. Dev Med Child Neurol 2002;44:164-170.
- Boulanger JM, Larbrisseau A. Neurofibromatosis type 1 in a pediatric population: Ste-Justine's experience. Can J Neurol Sci 2005;32:225-231.
- Eliason MJ. Neuropsychological patterns: neurofibromatosis compared do developmental learning disorders. Neurofibromatosis 1988;1:17-25.
- Solot CB, Zackai EH, Obringer AC i sur. Communication disorders in children with neurofibroma-

- tosis type 1. U: neurofibromatosis: a Handbook for Patients, Families, and Health-Care Professionals. Rubenstein AE and Korf BR eds, Thieme, New York, Ch. 6:59-70.
40. Dembitz A, Sabol Z. Komunikacijske poteškoće kod osoba oboljelih od neurofibromatoze. Istraživanja na području defektologije 1992;117-121.
41. Listernick R, Charrow J. Knowledge without truth: screening for complications of neurofibromatosis type 1 in childhood. Am J Med Genet 2004;127A:221-223.
42. Duffner PK, Cohen ME, Seidel FG, Shucard DW. The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis. Neurology 1989;39:373-378.
43. Griffiths PD, Blaser S, Mukonoweshuro W, Armstrong D, Milo-Mason G, Cheung S. Neurofibromatosis bright objects in children with neurofibromatosis type 1: a proliferative potential?. Pediatrics 1999;104:e49.
44. Feldmann R, Denecke J, Grenzebach Mschuiener G, Weglage J. Neurofibromatosis type 1: motor and cognitive function and T2-weighted MRI hyperintensities. Neurology 2003;23:1725-1728.
45. Hyman SL, Gill DS, Shores EA, Steinberg A, North KN. T2-hyperintensities in children with neurofibromatosis type 1 and their relationships to cognitive functioning. J Neurosurg Psychiatry 2007;78:13:1088-1091.
46. Szudek J, Friedman JM. Unidentified bright objects associated with features of neurofibromatosis 1. Pediatr Neurol 2002;27:123-127.
47. Itoh T, Magnaldi S, White RM i sur. Neurofibromatosis type 1: The evolution of deep gray and white matter abnormalities. Am J Neuroradiol 1994;15:1513-1519.
48. 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;26:121-131.
49. Hyman SL, Gill DS, Shores EA, Steinberg A, Joy P, Gibikote SV, North KN. Natural history of cognitive deficit and their relationship to MRI T2-hyperintensities in NF1. Neuroradiology 2003;60:1139-1145.
50. Gill DS, Hyman SL, Steinberg A, North KN. Age-related findings on MRI in neurofibromatosis type 1. Pediatr Neurol 2006;36:1048-1056.
51. Mentzel HJ, Seidel J, Fitzek C i sur. Pediatric brain MRI in neurofibromatosis type 1. Eur Radiol 2005;15:814-822.
52. Di Paolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB, Zackai EH, Bianchi LT, Yachnis AT. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high signal intensity foci in the brain. Radiology 1995;195:721-724.
53. Nordlund ML, Rizvi TA, Brannan CI, Ratner N. Neurofibromin expression and astrogliosis in neurofibromatosis (type 1) brains. J Neuropathol Exp Neurol 1995;54:588-600.
54. North K, Joy P, Yuille D i sur. Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: significance of MRI abnormalities. Neurology 1994;44:878-883.
55. De Bella K, Poskitt K, Szudek BS, Friedman JM. Use of «unidentified bright objects» on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. Neurology 2000;54:1646-1651.
56. Lopez Ferraz Filho JR, Munis MP, Soares Souza A, Sanchez RA, Goloni-Bertelo EM, Pavarino-Bertelli EC. Unidentified bright objects on brain MRI in children as a diagnostic criterion for neurofibromatosis type 1. Pediatr Radiol 2008;38:305-310.
57. Lewis RA, Gerson LP, Axelson KA, Riccardi VM, Whitford RP. Von Recklinghausen neurofibromatosis. II Incidence of optic gliomas. Ophthalmology 1984;91:929-935.
58. Korf BR. Malignancy in neurofibromatosis type 1. Oncology 2000;5:447-485.
59. Kordić R, Sabol Z, Cerovski B, Katušić D, Jukić T. Eye disorders in neurofibromatosis (NF1). Coll Antropol 2005;29(suppl 1):29-31.
60. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. Ann Neurol 2007;61:189-198.
61. Listernick R, Louis DN, Packer RJ, Gutman DH. Optic pathways glioma in children with neurofibromatosis type 1: consensus statement from the optic pathway glioma task force. Ann Neurol 1997;41:143-149.
62. Gullamo JS, Creange A, Kalifa C i sur. Prognostic factors of CNS tumors in neurofibromatosis 1 (NF1): a retrospective study of 104 patients. Brain 2003;126:152-160.
63. Balestrini MR, Malgesini S, Bruzzone MG, Misciasci T. Brain tumours in neurofibromatosis type 1. U: Neurocutaneous syndromes children. Curatolo P, Riva D eds. John Libbey Eurotext, Montrouge 2006:193-205.
64. Nossen MN, Stam EN, Cooman LC i sur. Endocrinologic disorders and optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. Pediatrics 1997;100:667-670.
65. Pascual-Castroviejo I, Martinez Bermejo A, Lopez Martin V, Roche C, Pascual Pascual SI. Optic gliomas in neurofibromatosis type 1 (NF-1). Presentation of 31 cases. Neurologia 1994;9:173-177.
66. Parsa CF, Hoyt CS, Lesser RL i sur. Spontaneous regression of optic gliomas: thirteen cases documented by serial neuroimaging. Arch Ophthalmol 2001;119:516-529.
67. Piccirilli M, Lenzi J, Delfinis C, Trasimeni G, Salvati M, Raco A. Spontaneous regression of optic pathways gliomas in three patients with neurofibromatosis type I and critical review of the literature. Childs Nerv Syst 2006;22:1332-1337.
68. Gonen O, Wang ZJ, Viswanathan AK, Molloy PT, Zimmerman RA. Three-dimensional multivoxel proton MR spectroscopy of the brain in children with neurofibromatosis type 1. Am J Neuroradiol 1999;20:1333-1341.
69. Molloy PT, Bilaniuk LT, Vaughan SN, Needle MN, Liu GT, Zackai EH, Phillips PC. Brainstem tumours in patients with neurofibromatosis type 1: a distinct clinical entity. Neurology 1995;45:1897-1902.
70. Pollack IF, Mulvihill JJ. Special issues in the management of gliomas in children with neurofibromatosis 1. Neurooncol 1996;28:257-268.
71. Vinchon M, Soto-Ares G, Ruchoux MM, Dhellemmes P. Cerebellar gliomas in children with NF1: pathology and surgery. Childs Nerv Syst 2000;16:417-420.
72. Farmer JP, Khan S, Khan A, Ortenberg J, Freeman C, O'Gorman AM, Montes J. Neurofibromatosis type 1 and pediatric neurosurgeon: a 20-year institutional review. Pediatr Neurosurg 2002;37:122-136.
73. Riffaud L, Vinchon M, Ragragui O, Delestret I, Ruchoux MM, Dhellemmes P. Hemispheric cerebral gliomas in children with NF1: arguments for a long-term follow-up. Childs Nerv Syst 2002;18:43-47.
74. Ilgren EB, Kinnier-Wilson LM, Stiller CA. Gliomas in neurofibromatosis: a series of 89 cases with evidence for enhanced malignancy in associated cerebellar astrocytomas. Pathol Annu 1985;20:331-358.
75. Cakirer S, Karaarslan E. Spontaneous involution of a non-optic astrocytoma in neurofibromatosis type I: serial magnetic resonance imaging evaluation. Acta Radiol 2004;45:669-673.
76. Martinez-Lage JF, Salcedo C, Corral M, Poza M. Medulloblastomas in neurofibromatosis type 1. Case report and literature review. Neurocirugia (Astur) 2002;13:128-131.
77. Distelmaier F, Fahsold R, Reifemberger G i sur. Fatal glioblastoma multiforme in a patient with neurofibromatosis type I: the dilemma of systematic medical follow-up. Childs Nerv Syst 2007;23:343-347.
78. Rubinstein LJ. The malformative central nervous system lesions in the central and peripheral forms of neurofibromatosis. A neuropathological study of 22 cases. Ann NY Acad Sci 1986;486:14-29.
79. Hosoda K, Kanazawa Y, Tanaka J i sur. Neurofibromatosis presenting with aqueductal stenosis due to a tumor of the aqueduct: case report. Neurosurgery 1986;19:1035-1037.
80. Hara H, Arakawa H. Coexistence of neurofibromatosis 1 and chiari type 1 malformation: an unusual association. J Dermatol 2005;32:34-37.
81. Afifi AK, Dolan KD, Van Gilder JC, Fincham RW. Ventriculomegaly in neurofibromatosis-1. Association with Chiari type I malformation. Neurofibromatosis 1988;1:299-305.
82. Rosser TL, Vezina G, Packer RJ. Cerebrovascular abnormalities in a population of children with neurofibromatosis type 1. Neurology 2005;8:553-555.
83. Korf BR, Carranza E, Holmes GL. Patterns of seizures observed in association with neurofibromatosis 1. Epilepsia 1993;34:616-620.
84. Fois A, Tiné A, Pavone L. Infantile spasms in patients with neurofibromatosis type 1. Childs Nerv Syst 1994;10:176-179.
85. Kulkantrakorn K, Geller TJ. Seizures in neurofibromatosis type 1 (NF1). Ped Neurol 1999;19:347-350.
86. Vivarelli R, Grosso S, Calabrese F, Farnetani, Di Bartolo R, Morgese G, Balestri P. Epilepsy in neurofibromatosis 1. J Child Neurol 2003;18:338-342.
87. Clementi M, Battistella PA, Rizzi L, Boni S, Tenconi R. Headache in patients with neurofibromatosis type 1. Headache 1996;36:10.
88. DiMario FJ Jr, Langshur S. Headache in patients with neurofibromatosis-1. J Child Neurol 2000;15:235-238.
89. Wöber-Bingöl C, Wöber C, Prayer D i sur. Magnetic resonance imaging for recurrent headache in childhood and adolescence. Headache 1996;36:83-90.
90. Heuschenkel R, Kim S, Korf B, Schneider G, Bousvaros A. Abdominal migraine in children with neurofibromatosis type 1: a case series and review of gastrointestinal involvement in NF1. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;33:149-154.
91. Huson SM. Recent development in the diagnosis and management of neurofibromatosis. Arch Dis Child 1989;64:745-749.
92. Levine SM, Levine E, Taub PJ, Weinberg H. Electrosurgical excision technique for the treatment of multiple cutaneous lesions in neurofibromatosis type 1. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2008;61:958-962.
93. Moreno JC, Mathoret C, Lantieri L, Zeller J, Revuz J, Wolkenstein P. Carbon dioxide laser for removal of multiple cutaneous neurofibromas. Br J Dermatol 2001;144:1096-1098.
94. Drake CG. Diagnosis and treatment of lesions of the brachial plexus and adjacent structures. Clin Neurosurg 1963;11:110-127.
95. Russel SM. Preserve the nerve: microsurgical resection of peripheral nerve sheath tumors. Neurosurgery 2007;61:113-117.
96. 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;97:340-349.
97. Conti P, Pansini G, Mouchaty H, Capuano C, Conti R. Spinal neurinomas: retrospective analysis and long-term outcome of 179 consecutively operated cases and review of the literature. Surg Neurol 2004;61:34-43.

98. Grill J, Laithier V, Rodriguez D, Raquin MA, Pierre-Kahn A, Kalifa C. When do children with optic pathway tumours need treatment? An oncological perspective in 106 patients treated in a single centre. *Eur J Pediatr* 2000;159:692-696.
99. Listernick R, Charrow J. Knowledge without truth: screening for complications of neurofibromatosis type 1 in childhood. *Am J Med Genet* 2004;127A:221-223.
100. Suárez JC, Viano JC, Zunino S i sur. Management of child optic pathway gliomas: new therapeutic option. *Childs Nerv Syst* 2006;22:679-684.
101. Donohue B. Short- and long-term complications of radiation therapy for pediatric brain tumors. *Pediatr Neurosurg* 1992;18:207-217.
102. Dirks PB, Jay V, Becker LE i sur. Development of anaplastic changes in low-grade astrocytomas of childhood. *Neurosurgery* 1994;34:68-78.
103. Desai SS, Paulino AC, Mai WY, Teh BS. Radiation-induced moyamoya syndrome. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1222-1227.
104. Listernick R, Charrow J, Tomita T, Goldman S. Carboplatin therapy for optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1. *J Neurooncol* 1999;45:185-190.
105. Massimino M, Spreafico F, Cefalo G i sur. High response rate to cisplatin/etoposide regimen in childhood low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2004;22:4209-4216.
106. 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;8:121-132.
107. North KN, Riccardi V, Samango-Sprouse C i sur. Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 cognitive disorders task force. *Neurology* 1997;48:1121-1127.
108. Oostenbrink R, Spong K, de Goede-Bolder A, Landgraf JM, Raat H, Moll HA. Parental reports of health-related quality of life in young children with neurofibromatosis type 1: influence of condition specific determinants. *J Pediatr* 2007;151:182-186.
109. Johnson NS, Saal HM, Lovell AM, Schorry EK. Social and emotional problems in children with neurofibromatosis type 1: evidence and proposed interventions. *J Pediatr* 1999;134:767-772.
110. Roback HB, Kirshner H, Roback E. Physical self-concept changes in a mildly, facially disfigured neurofibromatosis patient following communication skill training. *Int J Psychiatry Med* 1981-1982;11:137-143.

Summary

NEUROLOGICAL CHANGES AND COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 (NF1)

Z. Sabol, Z. Gjergja, S. Bela Klancir, M. Kovač Šižgorić, Lj. Kipke Sabol, F. Sabol

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is one of the most common autosomal dominant genetic diseases with a variety of changes and complications of the peripheral and central nervous system. In this article we discuss the prevalence, clinical manifestations and general recommendations for the treatment of children with NF1. The most common neurological disturbances in NF during childhood are cognitive deficits and specific learning difficulties (up to 80 %). Peripheral cutaneous /subcutaneous neurofibromas are usually present in puberty, while plexiform neurofibromas, as inherited lesions in the first years of life, could remain unrecognized. Incidence of malignant peripheral nerve sheath tumors (neurofibrosarcomas) is higher in NF1 than in the general population, with an estimated value of 2%-5%. The most common brain changes are multiple T2-hyperintensities presented in 43% to 93% of children with NF1 age dependent. They are usually localized in basal ganglia, brainstem and cerebellum. Their clinical importance is still unknown which is why they are called „unidentified bright objects“. Visual pathway gliomas (pilocytic astrocytomas) are the most common brain tumors in children with NF1 with the prevalence of 20%. Second in the range are the brainstem tumors. Aqueductal stenosis is the most common reason for hypertensive hydrocephalus in children with NF1. The medical treatment of neurological complications in children with NF1 does not differ from the treatment of equivalent neurological changes in children without NF1.

Descriptors: NEUROFIBROMATOSIS 1 – diagnosis, complications, therapy; PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM NEOPLASMS – etiology, therapy; CENTRAL NERVOUS SYSTEM NEOPLASMS – etiology, therapy; COGNITION DISORDERS – etiology, rehabilitation

Primljeno/Received: 20. 10. 2008.

Prihvaćeno/Accepted: 17. 11. 2008.