

**MULTIDISCIPLINARNI
PRISTUP DIJAGNOSTICI,
TERAPIJI I PREVENCIJI
NEUROFIBROMATOZE TIP 1
(NF1)**



**Urednica:
Nina Canki - Klain**

**MULTIDISCIPLINARNI
PRISTUP DIJAGNOSTICI,
TERAPIJI I PREVENCIJI
NEUROFIBROMATOZE TIP 1
(NF1)**

Urednica: Nina Canki-Klain

DRUŠTVO ZA KLINIČKU GENETIKU HRVATSKE
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Hrvatski institut za istraživanje mozga
Šalata 12, 10 000, Zagreb

KOLDING

Izdavač
DRUŠTVO ZA KLINIČKU GENETIKU
HRVATSKE

Glavna urednica
Nina Canki-Klain

Grafička oprema naslovne stranice
Nina Canki-Klain
Računalni unos teksta: Astrid Milić

Tisak: **KOLDING d.o.o.,**
Berislavićeva 8, Zagreb

Tekstovi nisu lektorirani ni recenzirani
Priručnik je fotokopiran uz financijsku potporu
sponzora KOLDING d.o.o.

MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP DIJAGNOSTICI, TERAPIJI I PREVENCIJI NEUROFIBROMATOZE TIP 1 (NF1)

**Priručno štivo
Poslijediplomski tečaj stjecanja znanja s provjerom**

**Organizator
DRUŠTVO ZA KLINIČKU GENETIKU HRVATSKE**

**Voditelj tečaja
Prof.dr.sc.Nina Canki-Klain,dr. med.**

**Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Hrvatski institut za istraživanje mozga
Šalata 12, 10 000, Zagreb**

Zagreb, 7-8.12.2001.

SADRŽAJ

Predgovor

Program poslijediplomskog tečaja

Popis predavača

Popis polaznika tečaja

1.EPIDEMIOLOGIJA I GENETIKA

1

Nina Canki-Klain

2.PATOMORFOLOŠKA I MOLEKULARNA DIJAGNOSTIKA NF1

2.1.Morfologija patoloških promjena u neurofibromatozi tip 1

11

Kamelija Žarković

2.2.Molekularna genetika i dijagnostika neurofibromatoze tip 1

15

Sanja Kapitanović, Helena Kapitanović-Vidak, Tamara Čačev

3.KLINIČKA SLIKA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA NF1

3.1.Dijete i neurofibromatoza tip 1

23

Zlatko Sabol

3.2.Kožni simptomi u pacijenata s neurofibromatozom tip 1

39

Slobodna Murat-Sušić

3.3.Klinička slika i diferencijalna dijagnoza neurofibromatoze tip 1-oftalmološki aspekti

47

Neda Stiglmayer, M. Tojagić, Biljana Kuzmanović

3.4.Značaj neurofibromatoze u ortopediji

53

Vladimir Kovač

3.5.Radiološka slika NF1

57

Kristina Potočki

3.6.Klinička slika i diferencijalna dijagnoza neurofibromatoze tip 1 (NF1) u neurologiji

61

Svjetlana Šupe

3.7.Vrijednost magnetske rezonancije u analizi lezija u neurofibromatozi tip 1

69

Jurica Papa

3.8.Internistički aspekti neurofiromatoze tipa 1

71

Davor Miličić, Boško Skorić

4.KOMPLIKACIJE NF1 I NJHOVO LIJEČENJE

4.1.Komplikacije NF1 u ortopediji i njihovo liječenje

85

Vladimir Kovač

4.2.Neurološke komplikacije neurofibromatoze tip 1 kod odraslih	89
Svjetlana Šupe	
4.3.Neurokirurške komplikacije neurofibromatoze tip 1	97
Pavle Miklić	
4.4.Komplikacije NF1 i njihovo liječenje-gliom optičkih puteva-oftalmološki aspekt	109
Ljerka Henč-Petrinović	
4.5.Kirurški postupci u plastičnoj kirurgiji kod bolesnika s NF1	113
4.6.NF1 u maksilofacijalnoj kirurgiji:prikaz bolesnika s malignom alteracijom	115
Mišo Virag	
4.7.NF1 I malignomi: incidencija i terapija	117
Lijerka Markulin-Grgić	
4.8.Oštećenje kognitivnog funkcioniranja u bolesnika s neurofibromatozom tip 1	119
Marna Grubić	
 5.REHABILITACIJA	
 5.1.Rehabilitacija osoba s neurofibromatozom tip 1	125
Ida Kovač	
5.2.Govorno-jezične poteškoće kod oboljelih od NF1	133
Ana Dembitz	
5.3.Psihološki aspekti neurofibromatoze u odrasloj dobi	139
Nataša Begić-Jokić	
5.4.Pomoć psihoterapeuta bolesniku s NF1 I njegovoj obitelji	147
Gorana Tocilj-Šimunković	
5.5.Socijalna rehabilitacija bolesnika s neurofibromatozom tip	149
Milka Kvakić	
 6.PREVENCIJA BOLESTI	
 6.1.Genetsko savjetovanje	153
Nina Canki-Klain	
6.2.Neurofibromatoza tip 1 u trudnoći-prenatalna dijagnostika i ishod trudnoće	157
Vesna Košec, Branko Hodek	
6.3.Stanice plodove vode (amniociti)	165
Feodora Stipoljev	
6.4.Prenatalna molekularna dijagnostika neurofibromatoze	169
Nina Canki-Klain, Astrid Milić	

7.OSNOVE KORIŠTENJA INTERNETA ZA PRONALAZENJE INFORMACIJA	173
A.Fučić	
8.NF1 2001 RESEARCH NEWSLETTER	179

PREDGOVOR

Von Recklinghausenova bolest ili neurofibromatoza tip 1 (NF1) je jedna od najčešćih autosomnih dominantnih bolesti čovjeka, koja se javlja u oba spola, u svim etničkim grupama i u svim dobnim skupinama od novorođenčeta do odrasle dobi.

Javlja se češće od Duchenneove mišićne distrofije (DMD) i Huntingtonove bolesti (HD), a u zapadnom svijetu pokazuje prevalenciju veću od cistične fibroze (CF) t.j. javlja se u približno 1:3000 ljudi. Usprkos navedenih činjenica u medicinskoj literaturi kao i u očima javnosti privukla je mnogo manje pažnje od prije navedenih monogenских bolesti. Od mnogobrojnih razloga, čini se, da su tri naročito odgovorna za potcjenjivanje učestalosti i ne zanimanje za tu bolest: 1) Vrlo varijabilne manifestacije NF1, koje zahvaćaju mnoge različite organske sisteme i zbog toga pojedine bolesnike vidi i zbrinjava niz različitih specijalista, koje bolesnik obično traži u slučaju teških oblika bolesti ili komplikacija; 2) Do prije petnaestak godina NF1 nije imala čvrstu biološku osnovu te je slabo privlačila znanstvenike bazičnih disciplina; 3) Na kraju treba spomenuti činjenicu, da mnogi NF1 bolesnici mogu biti "samo" izobličeni bez drugih znakova bolesti, te zbog toga nisu predmet brige liječnika. Zbog toga su ti bolesnici u našem društvu, u kojem je fizička ljepota češće važnija od drugih ljudskih kvaliteta, više ili manje diskriminirani te se povlače, premda bi uz adekvatnu pomoć mogli biti korisni sebi i drugima.

Navedene činjenice navele su Društvo za kliničku genetiku Hrvatske, da organizira predloženi poslijediplomski tečaj stjecanja znanja s provjerom. Tečaj je namijenjen širokom krugu polaznika raznih struka i specijalnosti: liječnici opće medicine i specijalisti, klinički psiholozi, psihoterapeuti, djelatnici socijalne skrbi, fizioterapeuti, molekularni biolozi, medicinski biokemičari, znanstveni novaci i specijalizanti. Skup će bodovati Hrvatska liječnička komora.

Cilj tečaja nije samo prijenos znanja na mlađe generacije već i nastojanje da se što bolje informiraju, međusobno upoznaju i što uspješnije koordiniraju stručnjaci različitih profila na dobrobit bolesnika, njihovih obitelji i cijele zajednice.

Urednica i voditeljica tečaja

Prof.dr.sc.Nina Canki-Klain, dr.med.

U Zagrebu 18. studenog 2001.

MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP DIJAGNOSTICI, TERAPIJI I PREVENCIJI NEUROFIBROMATOZE TIP1 (NF1)

PROGRAM

PETAK, 7.12.2001.

I EPIDEMIOLOGIJA I GENETIKA NF1

9.00-9.15 N. Canki-Klain
Epidemiologija i genetika NF1

II PATOMORFOLOŠKA I MOLEKULARNA DIJAGNOSTIKA NF1

9.15-9.30 K.Žarković
Morfologija patoloških promjena u NF1

9.30-9.45 S.Kapitanović
Molekularna genetika i dijagnostika NF1

9.45-10.15 *Rasprava*

10.15-10.45 *Odmor*

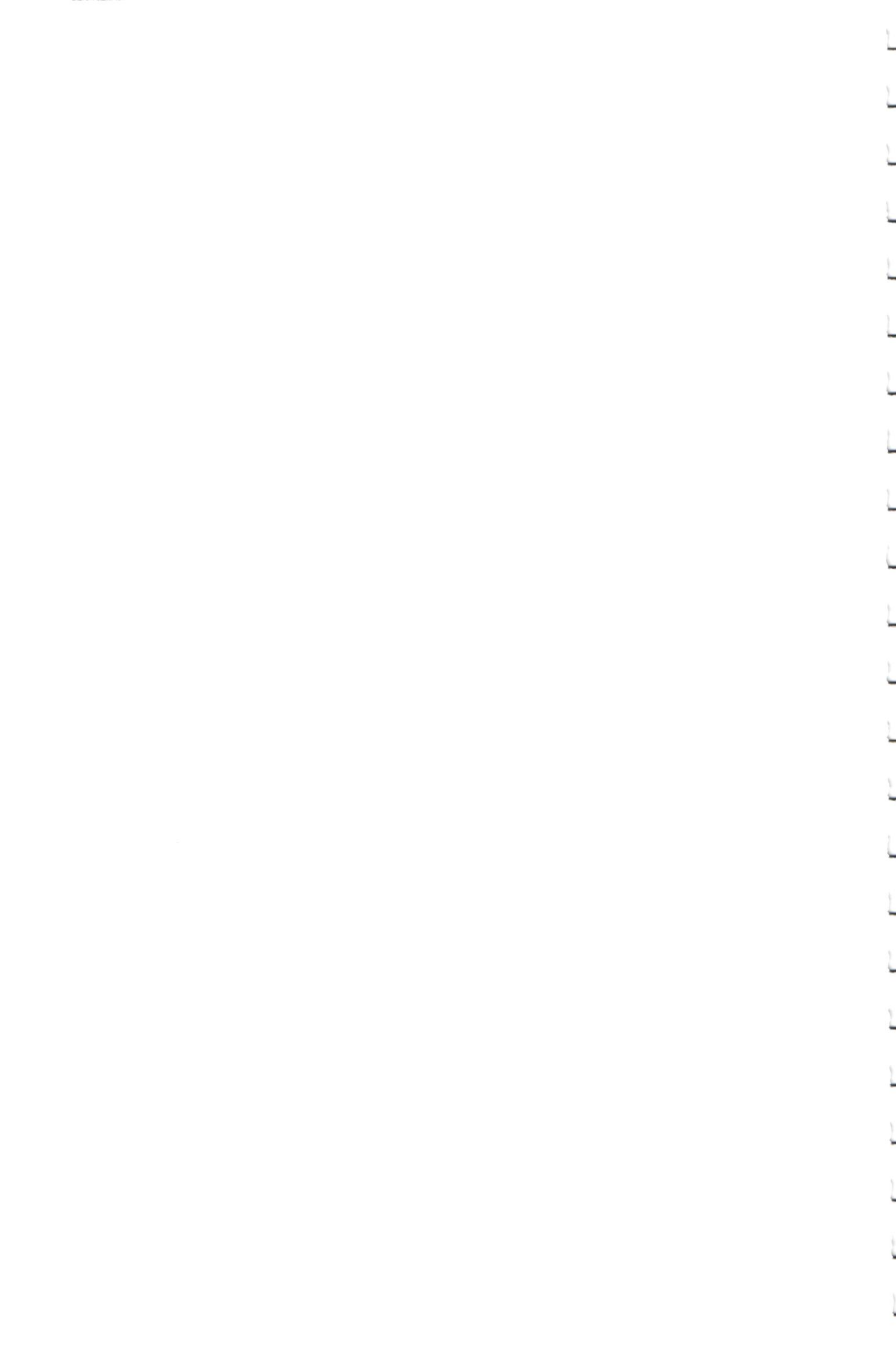
III KLINIČKA SLIKA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA NF1

10.45-11.00 Z.Sabol
Dijete i NF1

11.00-11.15 S.Murat-Sučić
Kožni simptomi u pacijenata s NF1

11.15-11.30 N.Stiglmayer
NF u okulistici

11.30-11.45 V.Kovač
Znacaj neurofibromatoze u ortopediji



11.45-12.00	K.Potočki <i>Radiološka slika NF1</i>
12.00-12.15	S.Šupe <i>Klinička slika i diferencijalna dijagnoza NF1 u neurologiji</i>
12.15-12.30	J.Papa <i>Vrijednost magnetske rezonancije u analizi lezija u NF1</i>
12.30-12.45	D.Miličić <i>Internistički aspekti neurofibromatoze tip1</i>
12.45-13.15	<i>Rasprava</i>
13.15-14.30	<i>Ručak</i>

IV KOMPLIKACIJE NF1 I NJIHOVO LIJEČENJE

14.30-14.45	V.Kovač <i>Komplikacije NF1 u ortopediji i njihovo liječenje</i>
14.45-15.00	S.Šupe <i>Neurološke komplikacije NF1 u odraslih</i>
15.00-15.15	P.Miklič <i>Neurokirurške komplikacije NF1</i>
15.15-15.30	Lj.Henč-Petrinović <i>Komplikacije NF1 i njihovo liječenje-gliom optičkih puteva-oftalmološki aspekt</i>
15.30-15.45	Z.Stanec <i>Kirurški postupci u plasičnoj kirurgiji bolesnika s NF1</i>
15.45.-16.00	M.Virag <i>NF1 umaksilofacijalnoj kirurgiji:prikaz bolesnika s malignom alteracijom</i>

-

16.00-16.15	L.Markiulin-Grguč i F.Šantek <i>NF1 i malignomi: incidencija i terapija</i>
16.15-16.30	M.Grubić <i>Oštećenje kognitivnog funkcioniranja u bolesnika s NF1</i>
16.30-17.00	<i>Rasprava</i>
17.00-17.30.	<i>Odmor</i>

V REHABILITACIJA

17.30-17.45	I.Kovač <i>Rehabilitacija osoba s neurofibromatozom tip1</i>
17.45-18.00	A.Dembitz <i>Govorno-jezične poteškoće kod oboljelih od NF1</i>
18.00-18.15	N.Begić-Jokić <i>Psihološki aspekti neurofibromatoze u odrasloj dobi</i>
18.15-18.30	G.Tocilj-Šimunković <i>Pomoć psihoterapeuta bolesniku s NF1 i njegovoj obitelji</i>
18.30-18.45	M.Kvakić <i>Socijalna rehabilitacija bolesnika s NF1</i>
18.45-19.15	<i>Rasprava</i>

SUBOTA, 8.12.2001.

9.00-9.45 *Kazuistički prikazi učesnika*

VI PREVENCIJA BOLESTI

9-45-10.00.	N.Canki-Klain <i>Genetsko savjetovanje</i>
10.00-10.15.	V.Košec <i>NF1 u trudnoći-prenatalna dijagnostika i ishod trudnoće</i>
10.15-10.30	F.Stipoljev <i>Kultura stanica amnijske tekućine</i>
10.30-10.45	N.Canki-Klain <i>Prenatalna molekularna dijagnostika NF1 i genetsko savjetovanje nakon rezultata prenatalne dijagnoze</i>
10.45-11.15	<i>Rasprava</i>
11.15-11.45	<i>Odmor</i>
11.45-12.45	S.Murat-Sučić. B.Kuzmanović. S.Blažeković-Milaković N.Canki-Klain (moderator: Z.Sabol) <i>OKRUGLI STOL: Skrb o bolesnicima i njihovim obiteljima</i>
12.45-14.00	<i>Ručak</i>
14.00-15.00	A.Fučić <i>Što se može naći i gdje na Internetu o NF1</i>
15.00-16.00	<i>Evaluacija tečaja i zaključne sjednica</i>
16.15-17.15	<i>Pismeni test ispit</i>

POPIS PREDAVAČA

Doc.dr.sc. Nataša **BEGIĆ-JOKIĆ**
KBC Zagreb
Klinika za psihološku medicinu MF
Kišpatićeva 12
10 000 ZAGREB
Tel: (01) 23 88 077
Fax: (01)
e-mail: dbegic@yahoo.com

Doc.dr.sc.Sanja **BLAŽEKOVIĆ-MILAKOVIĆ**
Škola narodnog zdravlja "Andrija Štampar"
Katedra za obiteljsku medicinu
Rockfellerova 4
10 000 ZAGREB
Tel: (01)
Fax: (01)
e-mail:

Prof.dr.Nina **CANKI-KLAIN**
KBC Zagreb
Neurološka klinika MF
Kišpatićeva 12
10 000 ZAGREB
Tel: (01) 23 88 356
Fax: (01) 24 21 846
e-mail: nina.canki-klain@zg.tel.hr

Mr.sc. Ana **DEMBITZ**, profesor logoped
KBC Zagreb
Klinika za uho,grlo i nos MF
Šalata 3
10 000 ZAGREB
Tel: (01) 45 52 333 / 255
Fax: (01)
e-mail: sandor.dembitz@zg.hinet.hr

Dr.sc. Aleksandra **FUČIĆ**
Institut za medicinska istraživanja
Ksaverska cesta 2
10 000 ZAGREB
Tel: (01) 46 86 188
Fax: (01) 46 83 303
e-mail: afucic@imi.hr

Mr.sc. Marina **GRUBIĆ**, psiholog
KBC Zagreb
Dječja klinika
Kišpatićeva 12
10 000 ZAGREB
Tel: (01) 23 88 537
Fax: (01)
e-mail: marinagrubic@zg.inet.hr

Doc.dr.Lj. **HENČ-PETRINOVIĆ**
Docent iz okulistike u mirovini
Oftalmološka ordinacija
Krešimirov trg 19/5
10 000 ZAGREB
Tel:
Fax:
e-mail:

Dr.sc. Sanja **KAPITANOVIĆ**, dr.med
Institut "Ruđer Bošković"
Zavod za molekularnu medicinu
Bijenička 54
10 000 ZAGREB
Tel: (01) 45 61 108
Fax: (01) 46 80 094
e-mail: kapitan@rudjer.irb.hr

Mr.sc. Vesna **KOŠEC**,dr.med
KB "Sestre milosrdnice"
Klinika za ženske bolesti i porode
Vinogradska cesta 29
10 000 ZAGREB
Tel: (01) 37 87 441
Fax: (01)
e-mail: vesna.kosec@kr.hinet.hr

Prim.dr.sc. Ida **KOVAČ**,dr.med
Klinički zavod za rehab. i ortop.pomagala
Odjel za fiz.medicinu i rehabilitaciju
Božidarevićeva 11
10 000 ZAGREB
Tel: (01) 23 62 330
Fax: (01)
e-mail: idakovac@hotmail.com

Prof.dr.Vladimir **KOVAČ**,dr.med
KB Dubrava
Klinika za ortopediju
Avenija G.Šuška 6
10 000 ZAGREB
Tel: (01) 29 02 571
Fax: (01)
e-mail: vladimirkovac@hotmail.com

Dr.sc. Biljana **KUZMANOVIĆ**,dr.med
OB "Sveti Duh"
Zavod za oftalmologiju
Sveti Duh 64
10 000 ZAGREB
Tel: (01) 37 45 516
Fax: (01) 37 45 556
e-mail: biljana.kuzmanovic@zg.tel.hr

Mr.sc. Milka **KVAKIĆ**,dipl.soc.rada
KBC Zagreb
Klinika za psihološku medicinu MF
Kišpatićeva 12
10 000 ZAGREB
Tel: (01) 23 88 077
Fax: (01)
e-mail:

Prof.dr.sc. Ljerka **MARKULIN-GRGIĆ**,dr.med
KBC Zagreb
Klinika za onkologiju MF
Kišpatićeva 12
10 000 ZAGREB
Tel: (01) 23 88 576
Fax: (01)
e-mail:

Prof.dr.sc. Pavle **MIKLIĆ**,dr.med
KBC Zagreb
Klinika za neurokirurgiju
Kišpatićeva 12
10 000 ZAGREB
Tel: (01) 23 88 622
Fax: (01)
e-mail:

Doc.dr.sc. Davor **MILIČIĆ**,dr.med
KBC Zagreb
Klinika za bolesti srca i krvnih žila MF
Kišpatićeva 12
10 000 ZAGREB
Tel: (01) 23 88 474
Fax: (01) 23 12 247
e-mail: dmilicic@mef.hr

Mr.sc. Slobodna **MURAT-SUŠIĆ**
KBC Zagreb
Klinika za kožne i spolne bolesti
Šalata 3
10 00 ZAGREB
Tel: (01)
Fax: (01)
e-mail:

Prof.dr. Jurica **PAPA**,dr.med
KBC Zagreb
Klinički zavod za dijag. i interv. radiologiju MF
Kišpatićeva 12
10 000 ZAGREB
Tel: (01)
Fax: (01)
e-mail:

Prof.dr.Kristina **POTOČKI**,dr.med
KBC Zagreb
Klinički zavod za dijag. I interv.
radiologiju MF
Kišpatićeva 12
10 000 ZAGREB
Tel: (01) 23 88 447
Fax: (01)
e-mail:

Mr.sc. Zlatko **SABOL**,dr.med
Poliklinika za dječje bolesti
"Dr Sabol"

10 000 ZAGREB
Tel: (01) 61 90 080
Fax: (01) 61 71 505
e-mail:

Prof.dr. Zdenko **STANEC**,dr.med
KB Dubrava
Odjel za plastičnu kirurgiju
Avenija G.Šuška 6
10 000 ZAGREB
Tel: (01) 29 02 569
Fax: (01) 28 63 695
e-mail: plkir@kdb.hr

Prof.dr. Neda **STIGLMAYER**,dr.med
KBC Zagreb
Klinika za očne bolesti MF
Kišpatićeva 12
10 000 ZAGREB
Tel: (01) 23 88 418
Fax: (01)
e-mail: nedastig@mef.hr

Mr.sc.Feodora **STIPOLJEV**
OB "Sveti Duh"
Klinika za ženske bolesti i porode
Sveti Duh 64
10 000 ZAGREB
Tel: (01) 37 12 273
Fax: (01) 37 45 534
e-mail: stipoljev@yahoo.com

Mr.sc. Fedor **ŠANTEK**,dr.med
KBC Zagreb
Klinika za onkologiju MF
Kišpatićeva 12
10 000 ZAGREB
Tel: (01)
Fax: (01)
e-mail:

Mr.sc. Svjetlana **ŠUPE**,dr.med
KBC Zagreb
Neurološka klinika MF
Kišpatićeva 12
10 000 ZAGREB
Tel: (01) 23 88 341
Fax: (01) 24 21 846
e-mail: ssupe@hotmail.com

Mr.sc. Gorana **TOCILJ-ŠIMUNKOVIĆ**,dr.med
KBC Zagreb
Klinika za psihološku medicinu MF
Kišpatićeva 12
10 000 ZAGREB
Tel: (01) 23 32 825
Fax: (01)
e-mail:

Prof.dr. Mišo **VIRAG**,dr.med
KB Dubrava
Klinika za kirurgiju lica,čeljusti i lica
Avenija G.Šuška 6
10 000 ZAGREB
Tel: (01) 29 03 444
Fax: (01) 28 64 250
e-mail: viragm@kbd.hr

Doc.dr.sc. Kamelija **ŽARKOVIĆ**,dr.med
KBC Zagreb
Zavod za neuropatologiju MF
Kišpatićeva 12
10 000 ZAGREB
Tel: (01) 23 88 360
Fax: (01) 24 21 906
e-mail:

POPIS POLAZNIKA TEČAJA

Vladimir **BAUER**, dr.med
Neurološka klinika
Pakračka 9
42 000 VARAŽDIN, HRVATSKA
Tel: 042/331 477
Fax: 042/331 477
e-mail: vladimir.bauer@vz.tel.hr

Aleksandra **BONEVSKI**, dr.med
Klinika za dječje bolesti
Klaićeva 16
10 000 ZAGREB, HRVATSKA
Tel: 01/4600 100
Fax: 01/482 6053
e-mail: baleks@usa.net

Romana **GJERGJA**, dr.med
Klinika za dječje bolesti
Klaićeva 16
10 000 ZAGREB, HRVATSKA
Tel: 01/4600 141
Fax: 01/4600 160
e-mail: romanagjergja@yahoo.com

Gordana **HORVAT-PINTERIĆ**, dr.med
SB Maribor, Neurološki odjel
Ljubljanska ulica 5
2 000 MARIBOR, SLOVENIJA
Tel: 00 386/ 2 321 1000
Fax: 00 386/ 2 331 2393
e-mail: gordana.horvatpinteric@sb-mb.si

Ervin **JANČIĆ**, dr.med
OB Karlovac
Splitska 25
47 000 KARLOVAC, HRVATSKA
Tel: 047/412 808
Fax:
e-mail: ervin.jancic@ka.hinet.hr

Mauricio **JURIČIĆ**, dr.med
Županijska bolnica Pula
Negrijeva 6
52 000 PULA, HRVATSKA
Tel: 052/508 141
Fax:
e-mail:

Biserka **KOVAČ**, dr.med
KB Osijek, Kl. Za neurologiju
Huttlerova 4
31 000 OSIJEK, HRVATSKA
Tel: 031/512 381
Fax:
e-mail:

Sanja **KOVAČIĆ**, dr.med
OB Zabok
Trg Pape Ivana Pavla II 31 (priv.)
49 246 MARIJA BISTRICA
Tel: 049/469 142
Fax: 049/500 165
e-mail: sanja.drca@kr.hinet.hr

Natalija **KRAJNC**, dr.med
Sveučilišna dječja bolnica
Klinika za pedijatriju
Vrazov trg 1
1525 LJUBLJANA, SLOVENIJA
Tel: 00 386/ 1 3003 273
Fax: 00 386/ 1 2310 246
e-mail: natalija.krajnc@mf.uni-lj.si

Astrid **MILIĆ**, dipl.ing.med..biokem.
Institut za istraživanje mozga
Šalata 12
10 000 ZAGREB, HRVATSKA
Tel: 01/4596 843
Fax: 01/4596 942
e-mail: stella24hrv@yahoo.com

Irena **SAMASTUR-KLAJNŠEK**, dr.med
SB Maribor, Neurološki odjel
Ljubljanska ulica 5
2 000 MARIBOR, SLOVENIJA
Tel: 00 386/ 2 321 1000
Fax: 00 386/2 331 2393
e-mail: i.samastur@sb-mb.si

Marijana **LISAK**, dr.med
KB "Sestre milosrdnice"
Klinika za neurologiju
Vinogradska 29
10 000 ZAGREB, HRVATSKA
Tel: 098/663 536
Fax:
e-mail: marijana.lisak@zg.tel.hr

Andreja **MUTVAR**, dr.med
"Pliva" d.d.
Vukovarska 49
10 000 ZAGREB, HRVATSKA
Tel: 01/6160 682
Fax:
e-mail: andrea.mutvar@pliva.hr

Marina **TITLIĆ**, dr.med
OB Split
Spinčičeva 1
21 000 SPLIT, HRVATSKA
Tel: 021/556 426
Fax:
e-mail:

EPIDEMIOLOGIJA I GENETIKA NF1

Prof.dr.sc. Nina CANKI-KLAIN, dr.med
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Neurološka klinika Rebro i Hrvatski institut za istraživanje mozga

UVOD

Genetika i javno zdravstvo

Vrlo velik napredak saznanja na području genetike i obznana znanstvenih otkrića putem medija čim se pojave, dok se još nije otkrila ni najmanja njihova primjena zavodi ljude, te bi mogli pomisliti da će sutra biti riješeni svi problemi nasljednih bolesti. Međutim, stvarnost je drugačija.

Namjera je ovog tečaja ukazati na primjeru neurofibromatoze tip 1, jedne od najčešćih autosomnih dominantnih bolesti u čovjeka, značenje genetskih bolesti za javno zdravstvo, kojim dijagnostičkim i preventivnim metodama raspolažemo, ukazati na organizaciju zdravstvene službe oko tih bolesti i kakvu pomoć od svega toga mogu očekivati bolesnici. Problemi javnog zdravstva općenito zahtijevaju multidisciplinarni pristup, kako bismo se samo približili složenosti fenomena. U slučaju genetskih bolesti osim medicine i molekularne biologije, potrebno je voditi računa o epidemiološkim, socijalnim i psihičkim aspektima tih bolesti. Zbog toga ću se najprije osrnuti na definicije nekih neophodno potrebnih termina:

Incidencija bolesti označava učestalost t.j. broj novih bolesnika neke bolesti u nekom vremenskom razdoblju u točno definiranoj ispitivanoj populaciji. Za razliku od incidencije, ***prevalencija*** se odnosi na broj svih bolesnika u određenoj populaciji i u određeno vrijeme. Primijenimo li te pojmove na von Recklinghausenovu bolest ili neurofibromatozu tip 1 (NF1), koja je jedna od najčešćih autosomnih dominantnih bolesti čovjeka, vidimo da je njena približna incidencija pri rođenju 1: 3000, za razliku od tipa 2 (NF2), čija je incidencija gotovo 12 puta manja, t.j. iznosi 1: 35 000, dok joj je prevalencija oko 1:200 000.

Za anomalije/bolesti, koje se mogu ustanoviti pri rođenju, češće se upotrebljava termin ***prevalencija***, budući da se selekcijom in utero eliminirao dio slučajeva prisutnih pri oplodnji, a taj bi broj trebalo poznavati, ako bi upotrijebili izraz incidencija.

Incidencija NF1

NF1 se relativno rijetko dijagnosticira pri porodu, a napose u slučaju nove mutacije, te je zbog toga teško ustanoviti točan stupanj incidencije pri rođenju. Na

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip1, HIIM, 7. i 8.12.2001.

osnovi populacijskih studija u SAD-u, Rusiji, Danskoj i Walesu, prevalencija bolesti iznosi između 1:2500 i 1:5000. Kada se uzme u obzir potcijenjeno otkrivanje i povećani mortalitet, incidencija NF1 pri porodu je vjerojatno 1:3000 (1). Ne postoje podaci, koji bi ukazivali na razlike uzrokovane etničkim grupama, što se i očekuje u slučaju bolesti s visokim procentom spontanih mutacija.

O **ponavljanju** bolesti se govori kada se rodi drugo dijete oboljelo od iste bolesti. Prema tome **rizik ponavljanja** bolesti je vjerojatnost da će se u nekoj obitelji pojaviti drugi slučaj iste bolesti, imajući na umu Mendlove zakone. Međutim samo jedan slučaj bolesti u obitelji ("sporadičan") ne isključuje genetski uzrok.

"Screening" ili "depistaža" predstavlja sustavno pregledavanje velikih grupa ljudi, radi otkrivanja neke masovne bolesti. Izvodi se pomoću kliničkih ili bioloških testova, a služi otkrivanju oboljelih osoba od ispitivane bolesti ili anomalije, koja je do tada bila neprimijećena.

Genetsko testiranje ima različito značenje za različite ljude, što može zamrsiti bilo kakvu diskusiju o njegovim praktičkim posljedicama i općim implikacijama. Postoji više definicija za pojam **"genetsko testiranje"**. Svaka od njih može biti primjerena u određenom kontekstu i bez smisla u drugom sklopu. Definicije u velikoj mjeri ovise o značenju koje se pridaje pridjevu "genetski". U raspravi o nasljednim bolestima čovjeka i pratećim medicinskim, socijalnim i etičkim pitanjima mogla bi se upotrijebiti slijedeća definicija: "Genetsko testiranje je analiza nekog specifičnog gena, njegovog produkta ili funkcije, ili neka druga analiza na razini DNK ili kromosoma." (2)

Zašto se genetsko testiranje razlikuje od ostalih medicinskih testova?

Postoje dvije osnovne razlike između pretrage, koja se osniva na ispitivanju DNK i svih ostalih bioloških ispitivanja u medicini:

1. Zloupotreba genetike u prošlosti te opasnost od sadašnje i buduće genetske diskriminacije
2. Mogućnost otkrivanja genetskog uzroka bolesti iz bilo kojeg tkiva i u bilo koje doba od trenutka začeća bez obzira na prisutnost ili odsutnost kliničkih simptoma.

Zbog tih osnovnih razlika genetsko testiranje ne izaziva iste socijalne, etičke i emocionalne probleme poput ostalih bioloških testova.

Većina etičkih i legalnih problema, koji potječu iz genetskog testiranja tiče se širenja i upotrebe dobivene informacije. "Da li je ispitanik dužan da obavijesti bliske rođake koji imaju također rizik? Što je s liječnikom? Smije li, ili mora obavijestiti bolesnikove srodnike?"

Neočekivano otkriće lažnog paterniteta ili neznanje osobe da je adoptirana nije čest, ali niti rijedak događaj pri izvođenju genetskog testiranja. Da li treba obavijestiti ispitanika prije DNK analize da bi ona možda mogla pokazati da njegovi roditelji u stvari nisu bioloških roditelji?

Društvene implikacije

Među raznim društvenim implikacijama genetskog testiranja istakla bih neke situacije: strah od stigmatizacije i diskriminacije; pritisak za testiranjem kako bi se dobilo životno ili zdravstveno osiguranje; rizik od štetnih posljedica pri otkrivanju nositelja štetnog recesivnog gena ili zbog neizvjesnosti kliničkog značenja nekih nalaza poput premutacija u miotoničnoj distrofiji ili mentalnoj zaostalosti uzrokovanoj fragilnim X.

Genetska priroda bolesti u jedne osobe može imati značajne posljedice za cijelu obitelj. Osim mogućeg stvarnog rizika za istu bolest u srodnika oboljele osobe, dijagnoza genetske bolesti u jednog člana obitelji često ima važne psihološke i socijalne implikacije za roditelje, braću i djecu bolesnika. Isto tako mogle bi se javiti štetne posljedice pri zapošljavanju i postizanju zdravstvenog i životnog osiguranja (13). Ovdje je potrebno posebno naglasiti da pridjevi **genetski i nasljedni** nisu sinonimi. Svaka nasljedna bolest je genetska, ali svaka genetska bolest nije nasljedna t.j. nije se morala naslijediti: na pr.nova mutacija autosomne dominantne bolesti poput NF1 koja u (Sl.1B) nastala je u jednoj od gameta roditelja u času oplodnje; genetske bolesti koje prati sterilitet(npr neosjetljivost na androgene; 44,X ; 47,XXY itd)

Prediktivna medicina

Činjenica da bilo kakva promjena otkrivena u DNK ostaje u pravilu nepromijenjena od začeća do smrti bez obzira na prisutnost ili odsutnost kliničkih simptoma, omogućuje da se prije pojave simptoma predvidi 10-30 godina ili čak više, da li će neka zdrava osoba razviti specifičnu bolest. Dob pri nastanku kao i težina bolesti mogu pokazivati korelaciju s veličinom i prirodom genetske mutacije. Ipak u većini slučajeva, a to vrijedi naročito za NF1, ne postoji pouzdan prognostički pokazatelj za težinu bolesti u vlastitog potomstva kao ni u srodnika.

Prediktivna medicina se osniva na otkrivanju gena čije bi poznavanje trebalo pomoći da se spriječi pojava bolesti. Etičke dileme su ogromne, naročito kada se radi o genima teških smrtonosnih bolesti koje se javljaju tek u odraslo životno doba i za koje ne postoji nikakvo liječenje. Prototip takvog testiranja predstavlja Huntingtonova bolest čija je učestalost u općoj populaciji oko 1:10 000.

Posebno treba naglasiti da primjenom iste tehnologije, ispitivanje može biti **“dijagnostičko”** (ukoliko se primjeni na rizičnu osobu, koja već ima kliničke simptome), **“presimpromatsko”** (primijenjeno na osobu bez simptoma ali s povećanim rizikom radi pozitivne obiteljske anamneze za ispitivanu bolest ili **“prediktivno”** (ako se testira zdrava nerizična osoba), što u slučaju NF1 nije za

sada moguće. Nerazumijevanje osnovnih razlika između *dijagnostičkog*, *presimptomatskog* i *prediktivnog* testa može imati nerijetko teške i dalekosežne posljedice.

Presimptomatsko testiranje je termin koji se upotrebljava u situacijama u kojima je osoba zdrava, ali na osnovi obiteljske anamneze ima povećani rizik da oboli od neke genetske bolesti kasnije u životu npr. NF1. Abnormalni rezultat testa trebao bi predvidjeti pojavu bolesti u ispitanika jednom u budućnosti, ali nikako nije moguće predvidjeti oblik i težinu simptoma.

Prediktivno testiranje se odnosi na ispitanika koji je obično zdrava osoba, premda može biti i bolesnik, koji pokazuje simptome koji se ne tiču bolesti za koju se testira. Naziv prediktivan trebao bi se upotrebljavati u situacijama u kojima rezultat testa znači da je rizik za nastanak bolesti znatno povećan (ako je rezultat testa pozitivan) ili smanjen (ako je rezultat testa negativan), ali bez ikakvog stupnja sigurnosti. Prediktivno testiranje za NF1 nije moguće.

Genetska predispozicija za neki poremećaj ili osjetljivost za multifaktorsku bolest postoji u slučaju kada neka osoba ima gen ili kombinaciju gena koji ju čine prijemljivom za bolest. U takvim slučajevima, čimbenici iz okoline zajedno s genetskim faktorima pridonose razvoju bolesti. Međutim određena osoba s genetskom predispozicijom prema nekoj bolesti ne treba nikada oboljeti ako ne postoje rizični faktori prehrane ili načina života. Testovi za genetsku predispoziciju mogu se izvoditi na razini obitelji u kojima se već pojavila bolest ili u kojima postoji neki poznati biljeg (marker) za određenu bolest, ili na razini ispitivanja (screening) određene grupe populacije. Testiranje prijemljivosti na multifaktorske bolesti poput raka, bolesti srca, šećerne bolesti i demencije momentano je suviše nepouzdan, ako govorimo o sigurnom prediktivnom riziku, kojim bi se mogli poslužiti u zaštiti zdravlja. Međutim, nagli razvoj u otkrivanju genetskih komponenti tih bolesti mogao bi promijeniti sadašnju situaciju (3). Premda bi se iz dugotrajnih genetskih studija tih bolesti mogli dobiti korisni podaci za liječenje, postoji potencijalna opasnost da biotehnoški laboratoriji ili velika poduzeća pokušaju komercijalno iskoristiti taj napredak pružajući medicinski nekontrolirano masovno testiranje ljudi bez pripreme i eventualno potrebnog stručnog (medicinskog, psihološkog, socijalnog) nadzora, što bi moglo imati nesagledive posljedice. **Genetska predispozicija** za NF1 nije poznata, međutim NF1 predstavlja povećani rizik za neke zloćudne tumore, od kojih obolijeva 2-5% NF1 bolesnika.(4, 5) Izuzevši neospornu i dragocjenu vrijednost u otkrivanju i ranom liječenju nekih zloćudnih tumora, drugu stranu medalje prediktivne medicine predstavlja stigmatiziranje s nepredvidivim posljedicama za nosioce gena.

Prevalencija genetskih bolesti

1% sve živorođenčadi nosi neku monogensku bolest (6) ali se one očituju s različitom učestalošću tijekom pre i postnatalnog života. Prema nekim autorima (7) autosomne dominantne bolesti u odnosu na X-vezane i autosomne recesivne

bolesti su najlakše ako imamo na umu njihov utjecaj na dužinu života bolesnika, njegovu sposobnost stvaranja potomstva, postotak znatnog oštećenja, te da one imaju najveći postotak blagih oštećenja.

GENETIKA NF1

Autosomno dominantno nasljeđivanje

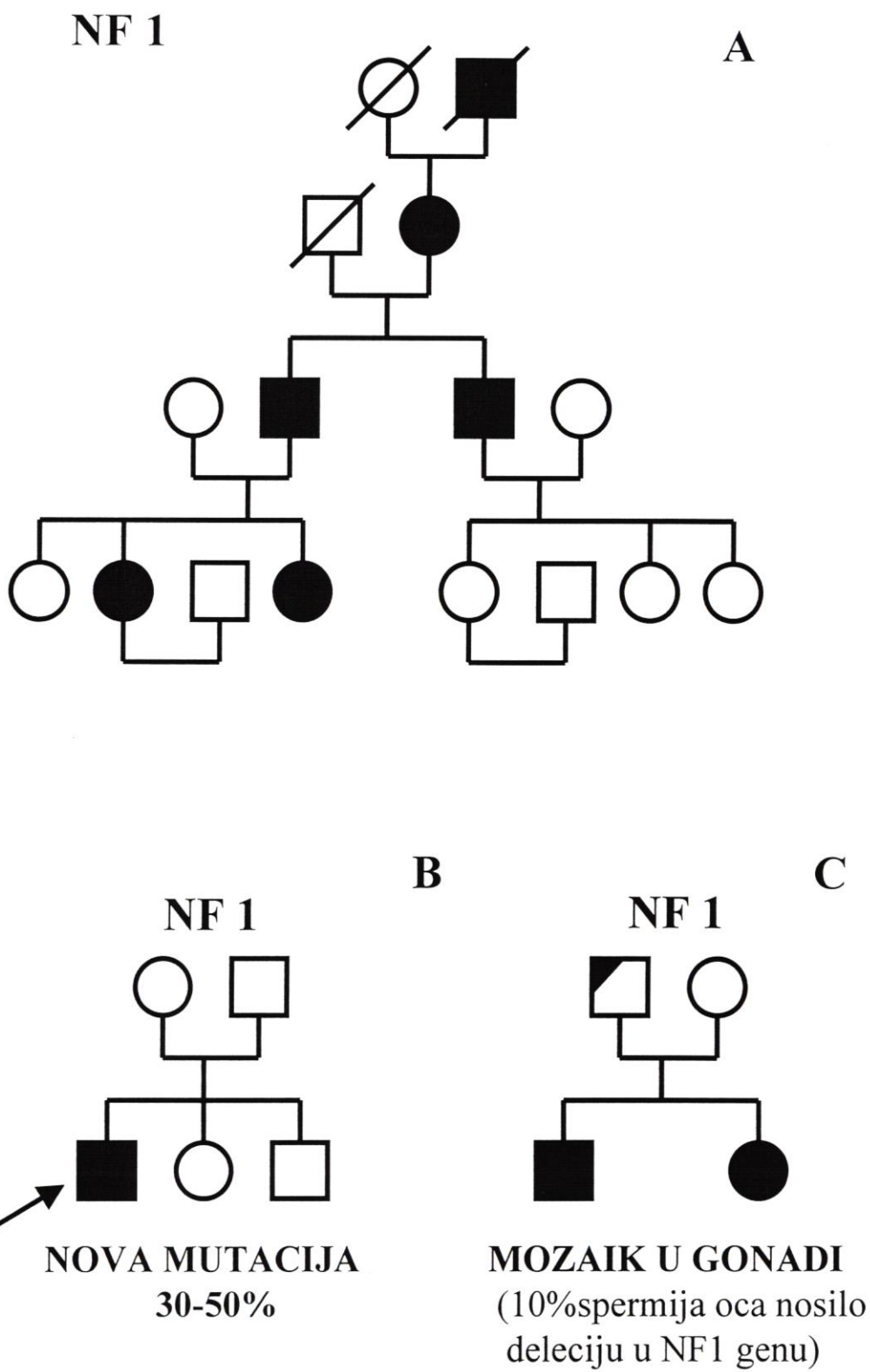
Preiser i Davenport (8) su već 1918. došli do zaključka iz podataka literature, da se neurofibromatoza nasljeđuje na autosoman dominantan način na osnovi slijedeća dva podatka: 50% djece bolesnika je imalo istu bolest, bez obzira na njihov spol, a uočili su mnogobrojna nasljeđivanja s oca na sina, što isključuje X-vezani način nasljeđivanja.

Sl.1 prikazuje tipična (A) i moguća (B i C) rodoslovlja bolesnika, koji imaju autosomnu dominantnu bolest poput NF1. U pravilu:

- Svaki bolesnik ima jednog od roditelja koji nosi istu bolest (Sl.1A); izuzetak predstavlja nova mutacija (Sl.1B) u spermiju ili jajascu ili bolest nije prepoznata u roditelja zbog nepotpune penetrantnosti, koja je u slučaju NF1 gotovo potpuna nakon 5.god.života ili jedan od oba zdrava roditelja ima gonadni mozaik (Sl.1C).
- Bolesnik ima 50% rizik da prenese mutirani alel na potomstvo
- Normalna djeca bolesnika imaju samo normalne potomke
- U istoj proporciji obolijevaju muška i ženska djeca
- Bolesnici oba spola imaju jednaku vjerojatnost prijenosa bolesti na muško i žensko potomstvo
- Uočljiv je vertikalni način prijenosa bolesti

Nove mutacije

Premda bolesnik s NF1 ima 50% rizik za bolesno potomstvo, nije nužno da svaki bolesnik ima jednog od bolesnih roditelja. U slučaju svake autosomne dominantne bolesti određeni dio bolesnika je obolio uslijed nove mutacije. Gruba procjena učestalosti mutacija iznosi 5×10^{-6} (1: 200 000) po genu i diobi. Kako se dominantna bolest ili fenotipska karakteristika očituje ako je promijenjen ili mutiran samo jedan od para alela, očekivalo bi se da 1 od 100 000 novorođenčadi nosi novu mutaciju na nekom genskom lokusu. Mnoge od tih mutacija neće oštetiti produkt mutiranog gena ili će oštetiti alel koji ima recesivnu funkciju, tako da mutacija neće biti klinički prepoznata. Druge će međutim izazvati stvaranje oštećenog genskog produkta koji će se očitovati kao dominantan znak. Roditelj u čijim je spolnim stanicama nastala mutacija klinički će biti zdrav. Potomci takve osobe u pravilu su zdravi budući da mutacija zahvaća jednu ili samo mali broj spolnih stanica. Imajući na umu način razmnožavanja spolne stanice, mutacija najvjerojatnije nastaje u jednoj od kasnijih staničnih dioba, budući da su one mnogobrojnije, ali može postojati varijabilan broj spolnih stanica koje su nastale iz



Slika 1.

jedne mutacije. Kako te mutirane spolne stanice vjerojatno ipak predstavljaju neznatnu manjinu te kako ljudi imaju malo potomaka, vjerojatnost da se ponovi bolest u braće bolesnika s novom mutacijom je vrlo mala. Ipak postoji mogućnost nastanka novih mutacija u djece istih klinički zdravih roditelja, što je danas moguće dokazati metodama molekularne biologije. Isto tako moguća je pojava iste mutacije u djece roditelja koji nemaju mutaciju u somatskim stanicama, što je opisano u slučaju osteogenesis imperfecta i Duchenneove mišićne distrofije. U nekim takvim slučajevima moguće je odrediti omjer gonadnog mozaika (SI.1C) molekularnom analizom sperme. Bolesnici, kod kojih je došlo do pojave bolesti uslijed novo nastale mutacije, imaju 50% rizik za prijenos bolesti na svoje potomstvo.

Stupanj mutacije NF1 gena

Ispitivanja velikog broja bolesnika pokazuju da 30-50% bolesnika nema bolesnog roditelja. Nakon kloniranja gena postoji više molekularno dokumentiranih dokaza o de novo nastalim oštećenjima NF1 gena. Budući da se radi o čestoj bolesti i o velikom broju bolesnika s de novo nastalim mutacijama, dolazi se do zaključka da je stupanj mutacije za taj lokus neobično visok. Podaci iz literature ukazuju na stupanj mutacije od približno 1 na 10 000 alela po diobi. Na osnovi podataka analize genetskog povezivanja, može se zaključiti da velika većina novih mutacija nastaje na očevom alelu što ukazuje da te mutacije očigledno nastaju u spermatogenezi. Još nije poznato da li se radi o oštećenju nastalom u mejozi ili mitozu, premda se nagađa da bi se moglo raditi o potonjem budući da ne postoji značajan utjecaj dobi oca.

Biološka sposobnost

Pojam pod kojim se podrazumijeva sposobnost, da bolesnik ima djecu koja dožive životnu dob da mogu imati vlastitu djecu.

Visoki stupanj mutacije NF1 gena trebao bi ukazivati na značajno smanjenu biološku sposobnost NF1 bolesnika, kako bi učestalost bolesti ostala u ravnoteži. Jedna studija napravljena u Walesu (9) je ustanovila biološku sposobnost od 0.31 za muškarce oboljele od NF1 i 0.60 za bolesne žene. Kako je očekivana vrijednost 1.0 veliki dio smanjene fertilitnosti se objašnjava odustajanjem od braka bolesnih osoba, što po svoj prilici odražava psihosocijalne posljedice bolesti.

Penetrantnost i ekspresija

Termin penetrantnost često dovodi do zablude i blagih varijacija pri upotrebi. Kada se radi o autosomnim dominantnim (AD) bolestima, penetrantnost se odnosi na omjer heterozigota s određenom mutacijom, koja se očituje s bilo kojim simptomima bolesti, koju je izazvala mutacija. Medicinski govoreći, pojam penetrantnost se može razlikovati klinički i molekularno. Pitanje penetrantnosti se postavlja kada očigledno zdravi potomak bolesne osobe želi znati vjerojatnost kojom bi ipak mogao prenijeti mutirani gen i dobiti bolesno potomstvo.

Mutirani gen nije penetrantan ako osoba koja nosi mutirani gen ne pokazuje nikakve fenotipske promjene. Kada govorimo **molekularno**, znači da možemo odrediti prisutnost ili odsutnost mutiranog gena, te se osoba bez mutiranog gena može razlikovati od osobe s mutirnim genom, koji pokazuje gubitak penetrantnosti.

Naglašavam da pri **genetskom savjetovanju** ili **medicinski gledajući**, sposobnost određivanja penetrantnosti ovisi o dijagnostičkim metodama. Npr. upotreba magnetske rezonancije bi mogla otkriti promjene, koje se prije nisu mogle otkriti u inače asimptomatskog nosioca NF1 gena.. U biološkom kontekstu, gen se može smatrati penetrantnim ako oštećuje funkciju osobe.

Penetrantnost NF1 je uglavnom 100% u odraslih osoba koje su detaljno pregledaliiskusni liječnici uključivši ispitivanje "split- lampom". Opisani su rijetki slučajevi, u kojima su zdravi roditelji dobili dva bolesna djeteta su (10) , a to bi se moglo objasniti:

- mozaikom u spolnim stanicama jednog od roditelja, premda se ne mogu isključiti bez molekularnih studija
- neovisne spontane mutacije

Ipak u takvim je slučajevima potrebno je naglasiti neophodnost detaljnog pregleda oba roditelja prije davanja genetskog savjetovanja. Osim toga treba misliti i na mogućnost :

- lažnog paterniteta

Ekspresivnost odnosno varijabilnost kliničke slike

Pojam se odnosi na lepezu fenotipskih znakova u osoba koje imaju mutirani genotip. Ta varijabilnost može obuhvaćati:

1. tip simptoma
2. težinu simptoma
3. dob pri pojavi simptoma

Čimbenici koji utječu na izostanak penetrantnosti i varijabilnu ekspresiju su slični i mogu se svrstati u tri glavne kategorije

- genotip drugih lokusa (geni modifikatori)
- egzogeni faktori ili čimbenici iz okoline

NF1 se može smatrati klasičnim primjerom autosomne dominantne bolesti s varijabilnom ekspresijom, koja u nekim slučajevima može biti dramatična. Poznata je velika varijabilnost unutar iste obitelji, što se može uspoređivati s varijabilnošću u različitim obiteljima. To ukazuje da specifična mutacija na NF1 lokusu točno ne predodređuje fenotip nekog bolesnika, budući da svi bolesnici iz iste obitelji nose istu mutaciju.

Kako bi razlikovali genetske utjecaje od faktora okoline Easton i sur. (11) su ispitivali seriju monozigotnih blizanaca, koji su bili konkordantni za NF1 i uspoređivali ih s drugim parovima bolesnih rođaka u prvom koljenu. U jednojajčanih blizanaca su zapazili značajnu korelaciju u broju mrlja boje bijele kave i neurofibroma. Korelacija je bila značajna, ali niža u rođaka iz prvog koljena, dok je gotovo nije bilo u daljih bolesnih članova obitelji. Ti podaci ukazuju, da te znakove kontroliraju drugi genetski utjecaji, dok sama specifična mutacija NF1 gena igra manje važnu ulogu. Spomenuti autori su našli podudarnost blizanaca za gliom optičkog živca, skoliozu, epilepsiju i slabosti učenja, dok to nisu ustanovili u slučaj s pleksiformnih neurofibroma. Isto tako nisu zapazili da postojanje jedne komplikacije nagovještava pojavu druge. Izuzetak je bio neurofibrosarcom, za koji se ustanovilo da se često javlja gotovo isključivo u osoba s pleksiformnim neurofibromima.

Literatura

1. Friedman
2. Harper P.S. (1997) What do we mean by genetic testing. In Harper P.S., Clarke A.J., eds. Genetics, Society and Clinical practice. BIOS Scientific Publishers, Oxford, 33.
3. Harper P.S. The abuse of genetics, past, present and future. In Harper P.S., Clarke A.J., eds. Genetics, Society and Clinical practice. BIOS Scientific Publishers, Oxford, 219-20.
4. Riccardi VM, Eicher JE. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis. 2nd ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1992
5. Hope DG, Mulvihill JJ. Malignancy in neurofibromatosis. Adv Neurol 1981; 29; 33.
6. Ayme S. Genetique et sante publique. In Feingold J, Fellous M, Solignac M, eds: Principes de Genetique Humaine, Hermann, Editeurs des Sciences et des Arts, Paris, 1998:431.
7. Costa et al. The effect of mendelian disease on human health: a measurement. Am J Med Genet 1985; 21: 231.
8. Preiser SA, Davenport CB. Multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen disease) and its inheritance. Am J Med Sci 1918; 156: 507.
9. Huson SM et al. A genetic study of von Recklinghausen's neurofibromatosis in south east Wales: Prevalence, fitness, mutation rate and effect of paternal transmission on severity, J Med Genet 1989; 26: 704.
10. Riccardi VM, Lewis RA. Penetrance of von Recklinghausen neurofibromatosis: A distinction between predecessors and descendants. Am J Hum Genet 1988; 42: 284.
11. Easton DF i sur. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type (NF1): Evidence for modifying genes. Am J Hum Genet 1993; 53: 305.

MORFOLOGIJA PATOLOŠKIH PROMJENA U NEUROFIBROMATOZI TIP 1

Doc.dr.sc.Kamelija ŽARKOVIĆ,dr.med
KBC Zagreb,Zavod za neuropatologiju, Zagreb

Neurofibromatoza tip 1 (von Recklinghausenova bolest) ubraja se u fakomatoze ili neurokutane sindrome, koji se uglavnom nasljeđuju autosomno dominantno i obilježeni su pojavom hamartoma i tumora posvuda po tijelu, napose unutar živčanog sustava i kože.

Neurofibromatoza tipa 1 (NF1) je autosomno dominantna nasljedna bolest s učestalošću 1/3.000, a očituje se pojavom neurofibroma (pleksiformni, solitarni, te kožni nodularni), gliomima optičkog živca, rabdomiosarkomima, feokromocitomima, karcinoidima, pigmentiranim hamarcijskim čvorićima šarenice koje tvore melanociti (*Lischovi čvorići*), te ovalnim kožnim pigmentiranim promjenama (*café-au-late spots*) s duljim promjerom duž perifernih živaca. Potonja jača pigmentacija odraz je veće brojnosti melanocita u bazalnom sloju epidermisa. Mutacijom ili translokacijom pogođenog tumor-supresorskog NF1 gena smještenog na dužem kraku 17. kromosoma (17q11.2) dolazi do nekontrolirane aktivacije *ras* proteina. Klinička slika u bolesnika s NF1 ponekad nije sukladna tipu mutacije gena, stoga se ova bolest očituje izuzetno različito. Tako, u nekih pojedinaca premda postoji određena mutacija ovog gena, nema kliničkog očitovanja; dok se u drugih razvije progresivna bolest s različitim stupnjem mentalne retardacije, uzrokovane najčešće mikrogirijom i ganglionarnim heterotopijama u bijeloj tvari, te koštanim poromjenama, poput malformacija sfenoidne kosti, zadebljanja kotikalnog dijela dugih kostiju, koštanim cistama, skoliozom i pseudoartrozom tibije.

Neurofibromatoza tip 2 (NF2) je, također, autosomno dominantna nasljedna bolest, no znatno rjeđa od potonje (1/50.000). Očituje se najčešće obostranim neurinomima 8. živca, te rjeđe neurofibromima, meningeomima, gliomima ili pak netumorskim promjenama poput proliferacije Schwannovih stanica u kralješničnoj moždini (schwanoza), meningoangiomatozom i glijalnim hamarcijama, napose velikog mozga. Premda postoji sličnost NF1 s NF2, to nisu inačice jedne bolesti. Tako je NF2 gen smješten na 22q12 kromosomu. Nadalje, zahvaćeni kromosom pokazuje delecije ili gubitak heterozigotnih DNK biljega.

Histološki se tumori u NF1 očituju jednakom slikom kao i kad se javljaju sporadično, neovisno o NF1. Uprkos tome u NF 1 česti su neuobičajeni histološki oblici svih nabrojanih tumora, koj su srećom uglavnom dobroćudni. Izuzetak je

tzv. *pleksiformni neurofibrom*, tumor karakterističan za NF1. Približno 5-10% pleksiformnih neurofibroma u tih bolesnika maligno alterira.

.Maligni tumor živčanih ovojnica (malignant nerve sheath tumors MNST) u 30-50 % slučajeva združen je sa NF1. Za bolesnike koji boluju od NF1 za života postoji rizik od oko 2% za razvoj MNST.

Pleksiformni neurofibrom širi se duž snopova živčanih vlakna uglavnom velikih živaca ili pak pleksusa, dok je zahvaćenost kranijalnih i spinalnih živaca rijetka u NF1. Treba napomenuti da pleksiformni neurinomi (schwannomi, neurilemomi), koji se najčešće zamjećuju u koži nisu patognomonični za NF1.

Solitarni neurofibromi rastu sporo u endoneuriju perifernih i autonomnih živca , uglavnom na njihovim krajevima u koži ili visceralnim organima (želucu i jejunumu), pa vretenasto zadebljavaju živce. Neurofibromi su neoštro ograničeni i teško se odstranjuju od pripadajućeg živca. Uglavnom su ovalni , sivi, solidni i čvrsti. Ne sadrže ciste i žučkasta područja poput neurinoma. Prekriveni su nježnim vezivnom stromom, ali ne i kapsulom.

Pleksiformni neurofibromi zahvaćaju više živaca unutar pleksusa ili fascikulusa unutar živčanog trunkusa, pa živac izgleda nepravilno, gomoljasto nabubren. Tumor je histološki građen od Schwannovih stanica, fibroblasta i pericita. Tumorska stroma je miksoidna i slabo celularna, a među valovitim snopovima fibroblasta, između kojih su često kolagena vlakna, vidljive su i tumorske Schwannove stanice. Citološki pleomorfizam i nuklearna hiperkromazija odraz su degenerativnih promjena u tumoru, a ne malignosti, dok već nalaz solitarne mitoze ukazuje na zloćudnost. Imunohistokemijski tumorske su stanice pozitivne na vimentin, i žarišno na S 100 protein, dok nazočnost pozitiviteta na neurofilament ukazuje da tumor raste u endoneuriju i razmiće aksone.

MNST uglavnom su vezani uz cervikalni i brahijalni pleksus ili peti kranijalni živac. Ako nastaju malignom alteracijom iz neurofibroma, onda se brzo povećavaju i vretenasto zadebljavaju živčani trunkus, izazivaju neurološki ispad i bol. MNST infiltriraju okolna tkiva, a često se u njima zamjećuju krvarenja i nekroze.

Histološki se uz nekroze i krvarenja zamjećuje snopičast i vrtložast poredak anaplastičnih vretenastih stanica, od kojih su brojne u mitози. Jezgre su polimorfne i krupne, dok su citoplazme oskudnije. U 10 % tumora zamjećuje se metaplazija u druge mezenhimalne sastavnice, kao npr. skeletni mišić (tritonov tumor), kost i hrskavicu. Osim kao metaplastična sastavnica u MNST, u sklopu NF1 česti su i rabdomiosarkomi. U 5% tumora zamjećuje se epitelijalna diferencijacija sa okruglim stanicama i prominentnim nukleolima ili formiranjem gnijeza i žlijezda, što može ostaviti privid da se radi o karcinomu ili melanomu. Imunohistokemijski ovi su tumori negativni na citokeratine, ali u 30- 50 % slučajeva i na S100 i Leu 7.

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip1, HIIM, 7. i 8.12.2001.

EMA je rijetko fokalno pozitivna. Ultrastrukturno 50% tumora ima jasnu diferencijaciju u Schwannove stanice.

Gliom optičkog živca, u osnovi je pilocitički astrocitom optičkog živca, koji se javlja unilateralno ili bilateralno uglavnom u 10-30 % djece s NF1. U populaciji bez NF1 optički gliom je uglavnom unilateralan i zabilježen je u 0,001 promila oftalmoloških bolesnika.

Tumo u orbitalnom dijelu optičkog živca uzrokuje površinsko vretenasto zadebljanje živca. kad tumor raste u području optičkog foramena, onda ima oblik pješčanog sata sa tumorskom masom u orbiti i intrakranijano. Iako dobroćudan, tumor infiltrira optički živac, ponekad i hijazmu te hipotalamus. Histološki je tumor građen od snopova piloidne glije uklopljene u obilnu retikulinsku masu. Krvne žile su različitih oblika i često hijalinizirane, a ponekad se tumorske stanice oko njih rozetiformno redaju. Ponekad malobrojne tumorske stanice imaju zaokružene svijetle citoplazme poput oligodendrocita. Potonja pseudooligodendroglijalna slika rijetko se zamjećuje, u većim tumorima, kao i ciste s mukopolisaharidnim sadržajem. Astrogljalna tumorska sastavnica pozitivna je na GFAP, dok je nazočnost oligodendroglijalne sastavnice dvojbeni i rijetka. Rosenthalova vlakna su brojna, a mitozu nema. Proliferacija meningeotelijalnih stanica često ostavlja utisak da je riječ o meningeomu, no nazočnost GFAP pozitiviteta u tim područjima ukazuje da je riječ o reaktivnoj hiperplaziji.

Uz gliom optičkog živca u ovih se bolesnika mogu razviti pilocitički astroцитomi i u drugim dijelovima malog, odnosno velikog mozga. U ovakvim tumorima mikroskopski je često zamjetna anaplazija, ali njezin klinički i prognosnički značaj nije definiran. Sve druge histološke vrste astrocitarnih tumora mogu biti združene sa NF1, dok su epedimomi češće združeni s NF2.

Meningeomi su benigni tumori mozgovnih ovojnica koji se kao i meningomatoza u meningama i mozgovnom tkivu zamjećuju uglavnom u sklopu NF2, dok su i NF1 rijetkost.

U sklopu NF1 česte su **malformativne lezije središnjeg živčanog sustava** koje se makroskopski očituju kao pseudotumori. U tu skupinu ubrajamo : **subependimalne glijalne fibrilarne nodule** građene od fibrilarne subependimalne glije, koja je samo ponekad jasno definirana kao piloidna astroglija. Nadalje, **hiperplastična (displastična) proliferativna glijoza** je proces koj uključuje proliferaciju fibrilarne ili piloidne astroglije u perivaskularnim prostorima u mozgovnom tkivu, sa širenjem u meke mozgovne ovojnice. **Mikronodularna vaskularna proliferacija mozgovnih arteriola i kapilara** sa stvaranjem endotelnih proliferata nalik "glomerularnim formacijama" u glioblastomu, ili pak sličnoj endotelnoj proliferaciji u visceralnim organima opisanoj u sklopu NF1. **Poremećaj citoarhitekture, mikrogirija, ganglijske heterotopije u bijeloj tvari,**

te rijetko **hidromijelija** uglavnom su združeni s mentalnom retardacijom i skeltnim deformitetima.

U NF1 zamjećuju se često **feokromocitomi** unilateralno i rijetko bilateralno. Feokromocitom je tumor kromafinih stanica srži nadbubrežne žlijezde, koji luči katecholamine. Uglavnom su to maleni tumori promjera manjeg od 1cm, iako im izuzetno promjer može biti veći od 6 cm. Makroskopski su to dobro očašurene tvorbe, koje su na prerezu spužvaste, crveno-smeđe sa žarištima krvarenja, cističnim promjenama ali i središnjim ožiljkastim područjem. Histološki je tumorsko tkivo građeno od okruglastih gnjezda tumorskih stanica, koje su polihedralne do vretenaste, a nerijetko i multinuklearne. Citoplazme su im granularne, uglavnom bazofilne, a ponekad se u njima zamjećuju i eozinofilne globule. Jezgre tumorskih stanica su vezikularne. Tumor je bogat krvnim žilama, a stroma uglavnom okružuje gnjezda tumorskih stanica ili trabekule. Anizocitoza, mitoze, nekroze i krvarenja, te kapsularna i vaskularna invazija nisu kriteriji malignosti, već biološko ponašanje, odnosno metastaziranje tumora u regionalne limfne čvorove, kosti, pluća i jetru.. U 5-10 % feokromocitoma zamjećuje se metastaziranje.

Neuroblastomi perifernog živčanog sustava su za razliku od **ganglioneuroma ili difuzne intestinalne ganglioneuromatoze rijetki**. Uz to zabilježena je združenost NF1 i **MEN2b** koji uz feokromocitome uključuje **medularni karcinom** štitnjače, koštane deformitete, te mnogobrojne **neurome** usnica, jezika i vijeđa. **Paragangliomi i neuroendokrini karcinomi** zabilježeni su rijetko.

LITERATURA

Graham D I, Lantos PL. Greenfield's neuropathology. 6th edition. London: Edward Arnold, 1997.

Ellison D, Love S, Neuropathology. 1st edition, london: Mosby international, 1998.

Rubin E, Farber JL. Pathology. Second edition. Philadelphia: J. B. Lippincott Company, 1994.

MOLEKULARNA GENETIKA I DIJAGNOSTIKA NEUROFIBROMATOZE TIP 1

Dr.sc.Sanja KAPITANOVIĆ, Helena Kapitanović Vidak, Tamara Čačev
Institut "Ruđer Bošković", Zavod za molekularnu medicinu, Zagreb

U neurofibromatoze ubrajamo nekoliko specifičnih bolesti koje se razlikuju prema dobi javljanja, zahvaćenosti pojedinih organa, sklonosti pojavi zloćudnih tumora i njihovom smještaju. Predloženo je čak osam varijanti neurofibromatoza, no na temelju genetičkih spoznaja u čovjeka su utvrđena dva zasebna tipa: neurofibromatoza tipa 1 (NF1), koja proizlazi iz promjena u genu *NF1* na kromosomu 17 te neurofibromatoza tipa 2 (NF2), koja je rezultat promjena gena *NF2* na kromosomu 22.

Neurofibromatoza spada u skupinu fakomatoza (*phakos* = nevus, madež), hamartoma tj. sindroma neurokutane displazije. To su genetički određeni sindromi obilježeni smetnjama u razvoju, odnosno diferencijaciji organa s manje ili više naglašenom sklonošću pojavi tumora, koji zahvaćaju prvenstveno živčani sustav, oči, kostur, ali i visceralne organe. Unatrag desetak godina uz ovu skupinu bolesti veže se i pojam parakrinopatija – poremećaj regulacije staničnog rasta na razini tkiva. Smatra se da bi mutacija gena mogla dovesti do poremećaja i na razini pluripotentnih embrionalnih stanica u smislu poremećenog stvaranja čimbenika rasta ili do strukturnog odnosno funkcionalnog poremećaja njihovih receptora, a što bi uzrokovalo lokalnu disregulaciju staničnog rasta i nastanak hamartoma u različitim organima.

1. Klinička slika neurofibromatoze tipa 1

Neurofibromatoza tipa 1 je jedno od najčešćih nasljednih oboljenja u čovjeka. Sinonimi za bolest su neurofibromatoza vonRecklinghausen ili periferna neurofibromatoza. Učestalost neurofibromatoze tipa 1 iznosi 1 na 2000 ljudi. NF1 se javlja kao nasljedna obiteljska bolest ili u sporadičnom obliku. Oko 50% svih slučajeva neurofibromatoze proizlazi iz pozitivne obiteljske anamneze. Glavne kliničke osobitosti bolesti su: promjene na koži ("*café au lait*" pjege, pjegavost pazušnih jama), subkutani i pleksiformni neurofibromi, promjene na kostima (sfenoidna displazija, stanjivanje korteksa dugih kostiju sa ili bez pseudoartroze, skolioza, tumori), Lisch-ovi čvorići šarenice, optički gliom. U sklopu kliničke slike mogu se javiti i zaostao rast, makrokranija (postpartalno), epilepsija, blaža umna zaostalost, specifične smetnje učenja, poremećaji u razvoju govora, endokrini poremećaji (prerani ili zakašnjeli pubertet, kongenitalna adrenalna hiperplazija). Najčešći zloćudni tumori koji se uz optički gliom javljaju u sklopu ove bolesti su

neurofibrosarkomi, zloćudni Schwanomi, astrocitomi, glioblastomi te feokromocitom. Ukoliko se razviju predstavljaju glavni uzrok smrtnosti u oboljelih od NF1.

Klinički kriteriji za postavljanje dijagnoze NF1 prikazani su u tablici 1.

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za postavljanje dijagnoze neurofibromatoze tipa 1 (prema NIH Consensus Development Conference Statement)

-
1. šest ili više "*café au lait*" pjega promjera većeg od 5 mm u predpubertetskih osoba, odnosno promjera većeg od 15 mm u postpubertetskih osoba
 2. dva ili više neurofibroma bilo kojeg tipa, ili jedan pleksiformni neurofibrom
 3. pjegavost pazušnih jama
 4. optički gliom
 5. dva ili više Lisch-ovih čvorića
 6. karakteristične promjene na kostima kao što su stenoidna displazija ili stanjivanje korteksa dugih kostiju sa ili bez pseudoartroze
 7. srodnik u prvom koljenu s dijagnosticiranom NF1 prema prije navedenim kriterijima
-

Ukoliko osoba zadovoljava dva ili više navedenih uvjeta zadovoljeni su dijagnostički kriteriji za NF1. Koji će od ovih glavnih kliničkih simptoma prevagnuti u kliničkoj slici ovisi o dobi oboljelog. Kao konatalne manifestacije mogu se uočiti pleksiformni neurofibromi (najčešće u području orbite i periorbitalno) te promjene na kostima (sfenoidna displazija, pseudoartroza ili iskrivljenje tibije). Promjene na koži boje bijele kave ("*café au lait*" pjege) mogu biti uočljive već na porodu. Njihov se broj povećava tijekom djetinjstva, dok se u starijoj životnoj dobi više ne javljaju nove eflorescencije, a mogu se s godinama i povući. Neurofibromi su, osim pleksiformnih, rijetko prisutni u djece, ali predstavljaju jednu od najčešćih kliničkih manifestacija u odrasloj dobi. Dermalni neurofibromi nastaju iz završnih živčanih ogranaka, dobro su ograničeni, kapsulirani tumori često prisutni u velikom broju, ali uglavnom dobroćudnog karaktera sa niskim mitotskim indeksom, ne infiltriraju okolinu i ne podliježu zloćudnoj promjeni. Pleksiformni neurofibromi nastaju iz subkutanih i visceralnih perifernih živaca, pokazuju sklonost infiltriranja živaca i zloćudne promjene u neurofibrosarkome.

Bolest se klinički ispoljava u vrlo različitim oblicima čak i u oboljelih u istoj obitelji. Različitost kliničkih obilježja posljedica je varijabilne ekspresije gena i do sada nije dokazana povezanost nekih od poznatih mutacija gena s određenim fenotipom u oboljelih.

2. Genetička osnova neurofibromatoze tipa 1

Poznavanje genetičke osnove ovog nasljednog oboljenja od velike je važnosti za njegovo kliničko praćenje te savjetovanje oboljelih i njihovih obitelji.

Bolest je vezana uz gen *NF1* koji je izoliran 1990. godine. Gen *NF1* je veliki gen dužine oko 350 kb s najmanje 59 eksona i u čovjeka je smješten na dugom kraku kromosoma 17 na položaju 17q21. Do danas je utvrđen velik broj (oko 227) nasljednih mutacija duž cijelog gena, ali su one zasada nađene u svega 20% oboljelih. Učestalost *de novo* mutacija vrlo je visoka (u 50% sporadičnih slučajeva ove bolesti). Stopa mutacije gena *NF1* jedna je od najviših među nasljednim bolestima čovjeka (oko 1/10 000 spolnih stanica u generaciji).

Inaktivaciju gena *NF1* uzrokuju točkaste mutacije, delecije i insercije. Mutacije nisu grupirane u nekoj posebnoj regiji i zasada nisu utvrđena specifična "vruća" mjesta s povećanom sklonošću mutacijama. U tablici 2 su navedene do sada dokazane nasljedne mutacije gena *NF1*.

Tablica 2. Nasljedne mutacije gena *NF1* (preuzeto iz The Human Gene Mutation Database Cardiff, <http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/search/120231.html>)

TIP MUTACIJE	BROJ
Zamjene nukleotida, "missense/nonsense"	56
Zamjene nukleotida, "splicing"	41
Male delecije	63
Male insercije	31
Male insercije i delecije	1
Velike delecije	29
Velike insercije i duplikacije	2
Kromosomski rearanžmani	4
UKUPNO	227

Veličine i složena organizacija odsječka genoma koji sadrži gen *NF1* dovela je do osnivanja posebnog konzorcija (NF1 Genetic Analysis Consortium, <http://www.nf.org/nf1gene/>) s ciljem prikupljanja i organiziranja saznanja o mutacijama u ovom genu.

Funkcija gena *NF1* prvi je put ispitana u zloćudnim tumorima oboljelih od NF1. Budući da je NF1 genetički dominantno oboljenje, jedan od alela se nasljeđuje mutiran, a drugi ne. Drugi hitac ili stečena mutacija u tumor supresorskom genu može se javiti u tumorskim stanicama kao LOH (od engl. *loss of heterozygosity*) ili drugi tipovi genetičkih promjena koje inaktiviraju gen.

Gubitak konstitucionalne heterozigotnosti tj. gubitak normalnog alela pri čemu ostaje samo mutirani alel primijećen je u zloćudnim tumorima oboljelih od NF1, ali ne i u benignim neurofibromima što govori u prilog mišljenju da gen *NF1* pripada skupini tumor supresorskih gena.

Proteinski produkt ovog tumor supresorskog gena je neurofibromin. Neurofibromin je citoplazmatski protein koji u svojoj strukturi posjeduje regiju homolognu katalitičkoj domeni GTPaza aktivirajućeg proteina sisavaca (GAP). To je tzv. NF1 GAP srodna domena koja se nalazi u središnjem dijelu gena *NF1* i obuhvaća eksone 21-27. Biokemijske su analize pokazale da NF1 GAP srodna domena normalnog neurofibromina ima sposobnost prevođenja aktivnog $p21^{ras}$ s vezanim GTP-om u inaktivni oblik $p21^{ras}$ na koji je vezan GDP. Ova promjena inaktivira protein Ras i zaustavlja prijenos signala u jezgru stanice. Mutirani protein neurofibromin gubi ovu funkciju. Budući da je $p21^{ras}$ jedna od ključnih signalnih molekula koja igra ulogu u kontroli staničnog rasta i diferencijacije, utvrđivanje uloge neurofibromina u regulaciji prijenosa signala u stanici ukazalo je na promijenjenu regulaciju Ras proteina u patogenezi neurofibromatoze tipa 1.

3. Indikacije za molekularno-genetičku analizu gena NF1 u oboljelih od neurofibromatoze tipa 1

Obitelji u kojima se postavi dijagnoza NF1 trebale bi biti ispitane u svrhu utvrđivanja podobnosti (informativnosti) za potencijalnu prenatalnu i presimptomatsku dijagnostiku te određivanja genotipa u klinički zdravih ali anamnestički rizičnih osoba (presimptomatsko testiranje rizične djece, dijagnostika NF1 kod osoba s minimalnom kliničkom ispoljenosti oboljenja).

4. Molekularna dijagnostika neurofibromatoze tipa 1

Kako se određivanje specifične mutacije u pojedinog oboljelog ili obitelji, u dijagnostičke svrhe, pokazalo mogućim u malom broju slučajeva (20%), danas se gensko savjetovanje u obiteljskim slučajevima temelji na neizravnoj dijagnostičkoj metodi, analizi povezanosti (engl. *linkage* analiza). U tu svrhu određuju se polimorfizmi gena NF1. U Laboratoriju za molekularnu onkologiju, Zavoda za molekularnu medicinu, Instituta Ruđer Bošković, Zagreb (<http://www.irb.hr>) (osoba za kontakt dr. Sanja Kapitanović, tel. 4561 108, E-mail: kapitan@rudjer.irb.hr) za analizu se koristi tri do pet visokoinformativnih polimorfnih biljega kojima se postiže maksimalna (95%-tna) heterozigotnost i informativnost obitelji. Princip ove metode je da se uz pomoć intragenskih biljega odredi haplotip kojim se bolest nasljeđuje u ispitivanoj obitelji. *Linkage* analiza se vrši u svrhu prenatalne dijagnostike u trudnoći, utvrđivanja podobnosti (informativnosti) obitelji za potencijalnu prenatalnu i presimptomatsku dijagnostiku te određivanja genotipa u klinički zdravih ali anamnestički rizičnih

osoba (presimptomatsko testiranje rizične djece, dijagnostika NF1 kod osoba s minimalnom kliničkom ispoljenosti oboljenja). Kao što je to slučaj sa svim dominantno nasljednim oboljenjima, potrebno je imati barem dvije oboljele osobe u dvije uzastopne generacije kako bi se mogao utvrditi haplotip povezan s nasljeđivanjem NF1 u dotičnoj obitelji.

Dok se gensko savjetovanje o NF1 u obiteljskim slučajevima temelji na polimorfnim biljezima, sporadični slučajevi su još uvijek jedan od glavnih problema. U sporadičnim slučajevima NF1 mogu se utvrditi velike delecije unutar gena *NF1* prethodno opisanom molekularnom dijagnostikom ukoliko se koristi veći broj visokoinformativnih intragenskih biljega.

Dokazivanje specifične nasljedne mutacije gena *NF1* značajno je otežano veličinom gena i nepostojanjem područja s većom učestalošću pojavljivanja mutacija (engl. *hot spots*). Danas je poznato da se najveći broj mutacija može dokazati u području NF1-GRD regije (GAP homologne regije) (eksoni 20 do 27) te u susjednim eksonima 28 i 29. Isto tako poznato je da čak 70% mutacija gena *NF1* čine "frameshift" ili "nonsense" mutacije koje kao rezultat daju protein manje molekulske mase.

Testiranje se provodi na DNA odnosno RNA izoliranoj iz limfocita periferne krvi oboljelih i članova njihovih obitelji. Odabir metode koja će se primijeniti u pojedinom slučaju ovisi o vrsti mutacije. Ukoliko se traže već poznate mutacije dio gena umnoži se metodom lančane reakcije polimeraze (PCR od engl. *polymerase chain reaction*), a potom se analizira ili metodom cijepanja uz pomoć restriktivskih enzima (RFLP od engl. *restriction fragment length polymorphism*) ili analizom heterodupleksa (delecije i insercije). Nove mutacije otkrivaju se analizom produkata PCR metodom analize jednolančanih molekula DNA (SSCP od engl. *single strand conformation polymorphism*) nakon čega slijedi određivanje redoslijeda nukleotida dijela gena (sekvencioniranje). Kako je rezultat nasljedne mutacije gena *NF1* u čak 70% slučajeva protein manje molekulske mase analize ekspresije gena *NF1* na nivou RNA (metodom RT-PCR) te na nivou proteina (PTT od engl. *protein truncation test*) pokazale su se metodama izbora u testiranju sporadičnih slučajeva neurofibromatoze tip 1.

Da bi se pravilno pristupilo molekularnoj dijagnostici neurofibromatoze tip 1 neophodan je prethodni dogovor kliničara koji vodi pacijenta te molekularnog genetičara koji će raditi molekularnu dijagnostiku. Neophodno je utvrditi da li se radi o obiteljskom ili sporadičnom slučaju NF1. Ovisno o tome odabire se način molekularnog testiranja. Prije upućivanja uzoraka na analizu naophodno je da se liječnik upozna s načinom pohrane i slanja materijala u laboratorij. Uz uzorke je neophodno priložiti obiteljsko stablo sa svim potrebnim podacima.

5. Interpretacija rezultata

Analiza povezanosti u obiteljskim slučajevima NF1 omogućuje nam da s 90-95%-tnom sigurnošću odredimo haplotip kojim se oboljenje prenosi u obitelji. Međutim svim rezultatima molekularne analize mora se pristupati oprezno. Neophodno je dobro poznavati obiteljsku anamnezu i pedigree. Sve rezultate molekularne dijagnostike trebali bi interpretirati zajedno - molekularni genetičar i dobro informirani kliničar.

Literatura

Carey JC, Viskochil DH. Neurofibromatosis type 1: a model condition for the study of the molecular basis of variable expressivity in human disorders. *Am J Med Genet* 1999; 89: 7-13.

Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet* 1999; 89: 1-6.

Kapitanović S. Molecular diagnostics of neurofibromatosis type 1. *Periodicum Biologorum* 1998; 100: 325-330.

Martinez JM, Huntsman Breidenbach H, Cawthon R. Long RT-PCR of the entire 8.5-kb NF1 open reading frame and mutation detection on agarose gels. *Genome Res* 1996; 6: 58-66.

Messiaen LM, Callens T, Mortier G, Beysen D, Vandenbroucke I, Van Roy N, Speleman F, De Paepe A. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Human Mutation* 2000; 15: 541-555.

Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Amplification of the total coding sequence of the NF1 gene from peripheral blood lymphocyte RNA. *PCR Methods Applications* 1995; 4: 311-313.

Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet* 1996; 33: 2-17.

Upadhyaya M, Ruggieri M, Maynard J, Osborn M, Hartog C, Mudd S, Penttinen M, Cordiero I, Ponder M, Ponder BAJ, Krawczak M, Cooper DN. Gross deletions of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene are predominantly of maternal origin and commonly associated with a learning disability, dysmorphic features and developmental delay. *Hum Genet* 1998; 102: 591-597.

Upadhyaya M, Shaw DJ, Harper PS. Molecular basis of neurofibromatosis type 1 (NF1): mutation analysis and polymorphisms in the NF1 gene. *Human Mutation* 1994; 4: 83-101.

Valero MC, Pascual-Castroviejo I, Velasco E, Moreno F, Hernandez-Chico C. Identification of de novo deletions at the NF1 gene: no preferential paternal origin and phenotypic analysis of patients. Hum Genet 1997; 99: 720-726.

von Deimling A, Krone W, Menon AG. Neurofibromatosis type 1: pathology, clinical features and molecular genetics. Brain Pathology 1995; 5: 153-162.

DIJETE I NEUROFIBROMATOZA TIP 1

Mr. sc. Zlatko SABOL, dr. med
Poliklinika za dječje bolesti "Dr Sabol", Zagreb

Neurofibromatosis tip 1 (NF1) ili von Recklinghausenova bolest (periferna neurofibromatoza) nije rijetka bolest. Predstavlja jednu od najčešćih nasljednih bolesti u čovjeka. **Prevalencija** se procjenjuje na 1:2500-3300 živorođene djece (1, 2), javlja se u svim etničkim grupama, podjednako u oba spola

Prvi opisi neurofibromatoznih bolesnika poznati su više od dva stoljeća (3). Bolest je nazvana u čast njemačkog patologa Fredericka Danijela von Recklinghausena koji je 1882. godine otkrio živčano porijeklo fibroznih tumora i nazvao ih neurofibromi (4).

NF1 nasljeđuje se **autosomno dominantno**, s vrlo visokom stopom novih mutacija oko 50% (1,5). Gen NF1 je 1997. godine lokaliziran na pericentromeričkoj regiji **kromosoma 17** (6,7), a 1990. godine kloniran i utvrđen njegov proteinski produkt - neurofibromin (8-10)

PATOGENEZA

NF1 je multisistemska bolest koja zahvaća stanice perifernog i središnjeg živčanog sustava, kosti, kožu i druga meka tkiva. Unatoč rezultatima brojnih kliničkih i laboratorijskih istraživanja patogenetski procesi NF1 još uvijek su nepoznati. Dosadašnja bazična biološka istraživanja upućuju na primarno neuroektodermalni poremećaj s obzirom da neke stanice promjena u bolesti kao što su café au lait pjege, neurofibromi te različiti tumori središnjeg živčanog sustava vode porijeklo od embrionalnih stanica neuralnog grebena (neurofibromatoza kao **neurokristopatija** po Bolandeu) (11). Prema ovoj teoriji manifestacije NF1 rezultat su poremećaja migracije, rasta i stanične diferencijacije primarnih (nediferenciranih) živčanih stanica embrionalnog neuralnog grebena u različitim stadijima razvoja.

Abnormalnosti parakrinih faktora rasta (neurofibromatoza kao **parakrinopatija**), poput faktora živčanog rasta mogli bi također imati ulogu u parogenezi NF1, iako su u dosadašnjim istraživanjima nađene u serumu njihove i snižene (12) i normalne aktivnosti (13).

Riccardi (5,14) smatra da je primarni poremećaj u NF1 promjena funkcije jednog ili više receptora na membranskom sustavu i receptora kompleksa endoplazmatski retikulum - Golgijev aparat u tijeku najranije interakcije stanica koje potječu od neuralnog grebena što dovodi do promjena njihovih biokemijskih aktivnosti - sinteze i sekrecije melanina, neurotransmitera i drugih tvari. Važnu ulogu u tim intercelularnim procesima imaju **mastociti**.

KLINIČKA SLIKA

Malo je bolesti s tako šarolikom kliničkom slikom odnosno brojnim različitim promjenama i komplikacijama koje se mogu javiti praktički na svim organskim sustavima kao što je NF1. Smatra se da ne postoji niti jedna patognomonička promjena za NF1 (osim možda pleksiformni neurofibromi), ali su neke promjene specifične i klinički se ispoljavaju s značajno većom učestalosti i u većem broju nego u drugim bolestima odnosno zdravih osoba.

Klinička ekspresija NF1-gena može biti vrlo različita i u korelaciji je s dobi bolesnika. Genska penetracija u potomaka osoba s NF1 je približno 100% u dobi pet godina (2, 15). Osobno kliničko iskustvo 15-godišnjeg prospektivnog praćenja 166 bolesnika (16-18) od dojenačke do odrasle dobi pokazalo je da dijagnoza NF1 može biti otežana u mlađe dječje doba (pogotovo ako se radi o sporadičkim slučajevima) u kojih su nerijetko multiple kožne promjene tipa *café au lait* pjega jedina klinička manifestacija bolesti. Neke neurofibromatozne promjene, poput *café au lait* pjega ili savinuća dugih kostiju javljaju se u najranije dječje doba kao prirođene promjene, a za razvoj drugih (optički gliomi, kožna pjegavost, Lischovi noduli, neurofibromi) potrebno je nekoliko ili desetine godina.

Major (dijagnostičke) promjene

Zadnju deceniju u svakodnevnom radu služimo se općeprihvaćenim dijagnostičkim kriterijima za dijagnozu NF1 (19) koji su prikazani na tablici 1.

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za NF1

Dijagnoza NF1 je postavljena ako bolesnik ima dvije ili više slijedećih promjena:

1. Šest ili više **CAFE AU LAIT PJEGA** veličine promjera > 0.5 cm u djece prije puberteta i promjera > 1.5 cm u osoba poslije puberteta
2. Dva ili više **NEUROFIBROMA** bilo kojeg tipa ili jedan **PLEKSIFORMNI NEUROFIBROM**
3. **PJEGAVOST** aksilarnih i/ili ingvinalnih regija
4. **OPTIČKI GLIOM**
5. Dva ili više **LISCHOVA NODULA (HAMARTOMA)** šarenice
6. Različite koštane lezije kao što su **SFENOIDNA DISPLAZIJA, SAVINUĆE DUGIH KOSTIJU S ILI BEZ PSEUDOARTROZE, PRORJEĐENJE KORTEKSA DUGIH KOSTIJU**
7. **PRVI STUPANJ KRVNOG SRODSTVA S NF1** ((roditelj, brat ili sestra, potomak)

Cafe au lait pjege (pjege boje bijele kave), iako se uz neurofibrome smatraju najstalnijim (u 100% naših bolesnika) i najkarakterističnijim promjenama nisu patognomonične za NF1 jer se mogu javiti i u drugim bolestima i potpuno zdravih osoba. Dosadašnja istraživanja pokazala su pojavu jedne ili više takvih kožnih promjena (u pravilu četiri- pet) u 10%-14% odraslih hospitaliziranih bolesnika bez NF1 (1,20), te 24% - 32.5% u populacijama zdrave djece (21,22). Klinički nije postojala razlika u izgledu pjega u bolesnika s NF1 i osoba opće populacije; značajan je povećan broj u skupini prvih.

Pjege su prva manifestacija bolesti, mogu biti prisutne na rođenju. One postaju brojnije u tijeku djetinjstva, a stacionarne ili se smanjuju u broju i stupnju pigmentacije u odraslo doba. Ove promjene imaju sigurno najveći dijagnostički značaj za pedijatra jer su u većini slučajeva prvi znak koji pobuđuju sumnju na NF1.

Pjege su melanocitičkog porijekla, mogu biti različite veličine (od 0.5 do 50 cm, većina manja od 10 cm), oblika obično ovalnog, jednoličnog intenziteta žućkastosmeđe boje bijele kave, ravnih i jasnih rubova prema okolnoj koži. Lokalizirane su na bilo kojem dijelu tijela, osim vlasišta, obrva, tabana i dlanova.

Bolesnici s NF1 mogu imati jednoličnu difuznu hiperpigmentaciju kože i/ili velike ograničene hiperpigmentacije poput divovskih cafe au lait pjega. Obično su lokalizirane na jednoj strani tijelu kao "nevus lateralis" ili u distalnom dijelu trbuha i perigenitalnoj regiji kao "nevus poput kupaćih gačica". Divovske pjege obilno pokrivaju velike kutane pleksiformne neurofibrome.

Pjegavost kože čine male (1-3 mm u promjeru) multiple cafe au lait pjege, obično u pazušnim jamama i preponama (1), ali mogu biti lokalizirane i na drugim dijelovima tijela - vratu, gornjim kapcima, kožnim naborima kod adipoznih bolesnika, inframamarno ili pak difuzno po trupu i/ili proksimalnim dijelovima ekstremiteta (5).

Aksilarna pjegavost prisutna je u 48% - 90% (23-25.), a ingvinalna oko 40% (24,25) odraslih bolesnika. Podaci o učestalosti aksilarne pjegavosti u djece s NF1 kreću se od 20% do 84% (25-28). U našoj skupini aksilarnu i/ili ingvinalnu pjegavost imalo je 71% ispitanika.

Periferni neurofibromi se klinički razlikuju kao **kutani i subkutani**. Kutani neurofibromi prisutni su u gotovo svih odraslih bolesnika s NF1, smješteni su unutar dermisa i epidermisa, doimaju se kao mali noduli veličine 0.1 do nekoliko cm u promjeru, pokretni su s kožom, mekane odnosno želatinozne konzistencije, karakteristične zagasitocrvene ili ljubičaste boje. U starijih bolesnika s brojnim lezijama postaju papilomatozni ili pendularni. Smješteni su pretežno na trupu. Riccardi (5) navodi karakterističnu lokalizaciju dermalnih neurofibroma u spolno zrelih žena na areoli i bradavici dojkebradavice. Neki bolesnici osjećaju svrbež ili laganu bolnu osjetljiv iznad lezija. U žena se umnožavaju u tijeku trudnoće.

Subkutani neurofibromi prisutni su u manjeg broja (oko 5%) bolesnika. Potječu od većih živčanih korjenova, palpiraju se potkožno kao noduli čvršće konzistencije i jasnije ograničeni od dermalnih neurofibroma. Pritisak na nodularni neurofibrom može uzrokovati parestezije.

Rast perifernih neurofibroma obično počinje tijekom djetinjstva, pretežno u predpubertetsko doba (10-12 godina), a izrazitije s nastupom puberteta. Ove lezije ima 14% djece mlađe od deset godina, 44% u dobi 10-19 godina, 85% bolesnika između 20 i 29 godina, a 94% odraslih starijih od 30 godina (28). Promjene su uočene u tijeku višegodišnjeg praćenja 46% naših ispitanika.

Pleksiformni neurofibromi su tumori koji svojim ekstenzivnim rastom duž velikih perifernih i kranijalnih živaca i spletova opsežno zahvaćaju kožu i susjedna potkožna i dublja tkiva (kost, paraspinalne strukture, medijastinum, retroperitoneum, visceralne organe). Obično su udruženi s hipertrofijom susjednog tkiva te izgledaju kao veliki potkožni tumori, mekane do gnjecave konzistencije, u kojima se mogu palpirati multipli čvorovi i povremeno hipertrofični živčani snopovi, dobro ograničenih rubova. U starijoj literaturi imenovani su kao elephantiasis neuromatosa ili fibroma pendulum (1). Difuzni pleksiformni neurofibromi trupa koji ne prelaze medijalnu liniju upućuju na zahvaćenost dubljih struktura (medijastinum, retroperitoneum, kralješnična moždina). Koža iznad pleksiformnih neurofibroma obično je promijenjena u smislu zadebljanja, hiperpigmentacije ili pojačane dlakavosti.

Dob pojave ovih lezija bitno se razlikuje od dermalnih neurofibroma. Većina velikih pleksiformnih neurofibroma može se pažljivim kliničkim pregledom otkriti u prve dvije godine života djeteta (na licu u tijeku prve godine). Kožne pleksiformne neurofibrome imalo je 50/166 (30%) naših ispitanika, a učestalost se ne razlikuje od drugih ispitivanja (24,25,28).

Optički gliomi su prema histološkoj građi nisko diferencirani pilocitički astroцитomi. Mogu biti ograničeni na jedan, zahvatiti oba vidna živca i/ili hijazmu i optički trakt.

U skupinama bolesnika s gliomima prednjeg dijela vidnog puta učestalosti NF1 kretale su se od 10 - 65% (29-31). Incidencije optičkih glioma u djece s NF1 različite su i ovisne o veličini i načinima ispitivanih populacija, (retrospektivo-prospektivno, simptomatski-asimptomatski slučajevi, pregledi komjutoriziranom tomografijom ili magnetskom rezonancijom), a kreću se od 1.55% u populacijski baziranim istraživanjima (24), 15% u skupinama bolesnika u dva referalna centra za NF1 (32,33) te 19% odnosno 21% u prospektivnim ispitivanjima (17, 34). Gotovo polovina potonjih bila je asimptomatski.

Gliomi su spororastući tumori koji godinama ostaju klinički bez simptoma. Javljaju se u mlađe djece, u prosjeku oko pete godine (33,34). Razdoblje najvećeg rizika za razvoj simptomatskih optičkih glioma u NF1 su prvih šest godina života djeteta. Većina djece u vrijeme postavljanje dijagnoze optičkog glioma pokazuje očne poremećaje koji se mogu otkriti pažljivim oftalmološkim ispitivanjima: smanjenje oštine vida, abnormalna pupilarna reakcija, poremećaj kolorskog vida ili hipotrofija/atrofija vidnog živca. Manji broj djece imaju proptozu zbog naglog povećanja intraorbitalnog tumora. Kao komplikacija optičkog glioma koji zahvaća hijazmu u oko 3% slučajeva razvije se preuranjeni pubertet (35,36).

Lischovi noduli (iris hamartomi) su asimptomatski tumori šarenice, a otkrivaju se binokularnim biomikroskopskim pregledom prednjeg segmenta oka procjepnom lampom. Nose ime autora koji je 1937. godine prvi uočio povezanost ovih promjena s NF1 (37). Noduli su avaskularni melanocitički tumori kupolastog oblika, staklasto prozirno do žućkastosmečkasti, glatke površine i želatinozne konzistencije, veličine od oko 2 mm u promjeru, a lokalizirani na bilo kojem mjestu šarenice, obično obostrano. Nalaze se u 23% - 33% djece s NF1 mladih od šest godina, a u oko 90% starijih od 10 godina (38-40). U našem prospektivnom ispitivanju takve promjene nađene su u 80% bolesnika.

Koštane promjene, kao i većina drugih neurofibromatoznih promjena su dobno ovisne. Mogu biti prirođene, prisutne na rođenju (displazija krila sfenoidne kosti, savinuće dugih kostiju) ili stečene u kasnije doba (teška kifoskolioza). Adrian (41) je još prije jednog stoljeća skrenuo na povezanost koštanih promjena i NF1, utvrdivši njihovu učestalost u samo 7% bolesnika. U kasnijim istraživanjima učestalost se procjenjuje na 40% - 80% (26,42-46).

Od svih displastičkih koštanih promjena povezanih s NF1 najčešće se navodi **displazija** (hipoplazija ili aplazija) **krila sfenoidne kosti**. Iako rijetka, učestalost se procjenjuje na manje od 1% (28), zabilježene su učestalosti u ciljanim istraživanjima i do 8% (42,43, 47,48). Obično je unilateralna. Može se javiti kao izoliran poremećaj ili povezana s neurofibromatozom orbite (Francoisov sindrom). Klinički se ispoljava pulsirajućim egzoftalmusom i mogućom hernijacijom mozga u orbitalnu šupljinu (49). Ovu promjenu dijagnosticirali smo u četvero naših bolesnika (2.4%) i u svih je bila povezana s orbitalnom ili periorbitalnom neurofibromatozom.

Prirođeno **iskrivljenje dugih kostiju s ili bez pseudoartroze** najčešće zahvaća tibiju, ali se može javiti i u fibuli, femuru, radijusu, ulni i klavikuli. Tipična pseudoartroza tibije u NF1 ispoljava se kao medijalno ili anterolateralno iskrivljenje distalne trećine ili četvrtine noge s različitim stupnjem nestabilnosti zakrivljenog segmenta koji je sklon frakturama. Može se uočiti već na rođenju ili mjesecima kasnije. Učestalost prirođene pseudoartroze tibije je 1:250000 živorođene djece od kojih 50%-90% imaju NF1 (50,51). Njena učestalost među NF1 bolesnicima procjenjuje se od 2.5% (5) do 6% (17, 52)

Cistična prorjeđenja korteksa metafiza i dijafiza dugih kostiju nastaju vjerojatno kao posljedica neurofibromatozne proliferacije unutar medularnog kanala kosti (53,54), a njihova učestalost je oko 10% (5).

Minor promjene

Gore navedena općeprihvaćena dijagnostička kriterija za NF1 nerijetko nisu dovoljna u kliničkoj procjeni mlađe djece i u bolesnika s de novo mutacijama. Ako je penetracija NF1 gena približno 100% u dobi 5 godina (2,15), dijagnostički kriteriji s major promjenama primjenljivi su s sigurnošću u djece od 6 godina (27). Zato postoji više nastojanja da se definiraju tzv. minor znaci NF1 koji bi eventualno mogli imati prediktivnu dijagnostičku vrijednost u rano doba. Riječ je o promjenama koje za razliku od major dijagnostičkih kriterija nisu ovisna o dobi, javljaju se od rođenja ili u rano dječje doba s većom učestalošću u bolesnika s NF1 nego u osoba opće populacije (55).

Makrocefalija (makrokranija) u bolesnika s NF1 prisutna je u oko 50% slučajeva (24,55).

Istraživanja su pokazala da svaki treći ili četvrti bolesnik ima **niski rast** (5, 24,55).

Deformacije prsnog koša, češće **pectus excavatum**, nego **carinatum** otkivaju se u 37,6% djece s NF1 (55).

Hipertelorizam ima čak 63,5% djece s NF1 (55).

Područja povišenog intenziteta signala (PPIS) mozgovine na T2-mjerenoj slici magnetskom rezonancijom (MR) u bolesnika s NF1 potvrdila su brojna dosadašnja istraživanja. Javljaju se kao multipla, rijetko pojedinačna mala područja povišenog intenziteta signala na T2-mjerenoj slici, a nisu vidljiva na komjutoriziranoj tomografiji mozga. Ne pokazuju karakteristike ekspanzivnog rasta, nemaju okolni edem niti se pojačavaju nakon davanja kontrasta. Najčešće su PPIS lokalizirane u bazalnim ganglijima odnosno globus pallidusu, moždanom stablu, malom mozgu i subkortikalnoj bijeloj tvari hemisfera. Njihova prava priroda je nepoznata, pa otuda i naziv "neidentificirani neurofibromatozni objekti". Neki izvještaji pretpostavljaju da se radi o hamartomima, nisko diferenciranim gliomima, kortikalnim heterotopijama, područjima infarkcije ili abnormalne mijelinizacije odnosno displazije (47,56,57). Učestalost ovih lezija u našem istraživanju od 80% sukladna je onima u drugim istraživanjima (57-61). Njihov klinički značaj je nepoznat, ali dosadašnja ispitivanja upućuju da ove lezije zbog svoje visoke prevalencije i karakteristika u bolesnika s NF1 potvrđuju dijagnozu bolesti u više od 50% suspektnih slučajeva (61).

Neke kliničke komplikacije

Zbog šarolike kliničke slike NF1 još uvijek postoji niz nejasnoća o tome koji su klinički znaci i komplikacije karakteristični i specifični, a koji tek slučajna pojava bolesti. Navođenje i rasprava o svim do sada opisanim komplikacijama NF1 prešlo bi okvire ovog članka tako da će biti riječi o komplikacijama koje su relativno česte.

Veliki pleksiformni kutani neurofibromi mogu biti lokalizirani na bilo kojem dijelu ekstremiteta, tijela, glavi i vratu. Klinički značaj ovih tumora različit je od malih kozmetičkih i funkcionalnih smetnji do velikih kozmetičkih deformiteta i potpunog gubitka funkcije jednog ili više dijelova tijela.

Neurofibromi **medijastinuma** mogu se razvijati kao primarni tumori tipa difuznih i nodularnih pleksiformnih neurofibroma ili predstavljati širenje tumora iz područja vrata, stijenke prsnog koša ili retroperitoneuma. Ova komplikacija se u pravilu javlja u djece prije kraja prve decenije života, a može biti udružena s kifoskoliozom (46). U našoj skupini otkrili smo osam takvih bolesnika (4,8%).

Retroperitonealna neurofibromatoza nastaje opsežnim rastom paraspinalnih tumora ili jednog većeg porijekla od distalnih korijenova spinalnih živaca (jedna naša djevojčica s teškom kifoskoliozom imala je ovu prezentaciju bolesti). Ponekad se može razviti direktna ili indirektna zahvaćenost neurofibromima visceralnih retroperitonealnih organa - bubrežnog parenhima i uretre s posljedičnom opstruktivnom uropatijom (62) ili renalnih krvnih žila s razvojem tvrdokorne hipertenzije (5) te pelvisa i perineuma s zahvaćanjem genitalnih organa. Jedna šestogodišnja djevojčica bila je upućena u Kliniku za pedijatriju Rebro kao dvosmisleni genital, a radilo se o pleksiformnom neurofibromu klitorisa.

Pored ekstra i/ili intramuralne neurofibromatoze renalnih arterija, feokromocitom je najznačajniji uzrok hipertenzije u odraslih bolesnika s NF1.

Pojava malignih bolesti u bolesnika s NF1 višestruko je učestalija nego u općoj populaciji. Najčešći je **neurofibrosarkom ili maligni Schwannom** koji su imale četiri naše bolesnice (učestalost 2,4%), a među 238 bolesnika u jednoj klinici za NF1 u Americi devet (3,8%) (5). Neurofibrosarkom najčešće

nastaju malignom alteracijom pleksiformnih neurofibroma, obično u djece mlađe od 10 godina.

Učestaliji su u NF1 i angiosarkomi, maligni fibrozni histiocitomi, liposarkomi, Wilmsovi tumori i rabdomiosarkomi. Podaci o značajnoj povezanosti NF1 i neuroblastoma, adenokarcinoma pankreasa, medularnog karcinoma štitnjače i drugih tumora su nesigurni. Veća je učestalost akutne mijelomonocitne i kronične mijeloičke leukoze (63).

Tumori mozga, izvan optičkog trakta nisu rijetki u djece s NF1 (4,5% u našoj skupini). Najčešće se radi o gliomima, solitarnim i multiplim meningeomima, neurofibromim, ependimomima, gangliogliomima, meduloblastomima i spongioblastomima.

Tumori leđne moždine mogu biti solitarni ili multipli, intraduralni ili ekstraduralni. Najčešće su to neurofibromi i meningeomi koji potječu od senzornih i autonomnih ganglija, korjenova spinalnih živaca koji svojim centropetalnim širenjem u kanal komprimiraju moždinu. Zbog sporog rasta najčešće se klinički ispoljavaju u starije djece i odraslih (64).

Neurološki i mentalni poremećaji. Velika neurološka odstupanja poput pareze/paralize, epilepsije, parestezija, ataksije, ispada senzibiliteta, slabljenje vida i dr. posljedica su neurofibromatoznih i drugih procesa središnjeg živčanog sustava i javljaju se ovisno o lokalizaciji i opsežnosti istih.

Djeca s NF1 značajno učestalije imaju kliničke znakove minor neurološke disfunkcije - motoričku hiperaktivnost, poremećaj pažnje, vizualno-motoričke i/ili fine motoričke koordinacije, poteškoće učenja, poremećaje govora (46,65).

Duševna zaostalost različitog stupnja, izolirana ili udružena s naprijed navedenim poremećajima javlja se više od 50% s NF1.

Različite elektroencefalografske abnormalnosti viđaju se u 15%, a epilepsija u 4%-6% bolesnika (5, 51,66).

Skolioza je najčešći koštani poremećaj u NF1. Može varirati od blagog do teškog stupnja zakrivljenosti kralješnice koje najčešće zahvaća donje cervikalne i gornje torakalne segmente i ima izrazito rotatornu i kifotičku komponentu (kifoskolioza). Često progredira do teških deformacija, kardiorespiratornih i neuroloških komplikacija (parapareza/paraplegija) (43-45,68).

KLINIČKA PROCJENA BOLESTI, OSNOVNI PRINCIPI LIJEČENJA I ZBRINJAVANJA BOLESNIKA

Kada se u djeteta postavi sumnja (na osnovi jednog major i jednog ili više minor znakova) ili utvrdi dijagnoza NF1 (obično na osnovu café au lait

pjega, kožne pjegavosti i Lishovih nodula šarenica) neophodno je dijete uputiti na bazičnu kliničku obradu s ciljem utvrđivanja konačne dijagnoze i stupnja težine bolesti. Ukoliko se radi o vrlo malom djetetu (do tri godine), a u odsustvu promjena koje upućuju na eventulane komplikacije bolesti preporučuje se kliničko praćenje od nadležnog pedijatra (jedan pregled godišnje). Rutinski protokol za bazičnu kliničku procjenu bolesti (5) prikazan je u tablici 2.

Tablica 2. Klinički bazični protokol za NF1 (5)

-
1. Detaljan klinički tjelesni i neurološki pregled probanda i svih članova prvog stupnja krvnog srodstva (rodoslovno stablo)
 2. Laboratorijske pretrage (urin, krvna slika, glikemija, urea, 24-satna ekskrecija kateholamina *)
 3. Elektronefalogram (EEG)
 4. Oftalmološka ispitivanja: visus, fundus, pregled šarenica procjepnom svjetiljkom
 5. Vidni evocirani potencijali (VEP)
 6. Magnetska rezonancija mozga (MR) ili kopjutorizirana tomografija mozga (CT)
 7. Psihologijska - logopedska ispitivanja
 8. Audiogram **
 9. rtg kostiju **
 10. intravenozna pijelografija **
 11. druge pretrage ** (UZV glave, UZV abdominalnih organa, kardiološki pregled itd)
-

* samo u odraslih bolesnika; ** prema kliničkim indikacijama

Zbog potrebe višestrukovnog pristupa u dijagnosticiranju i liječenju neurofibromatoznih bolesnika, u mnogim zdravstvenim centrima u USA i Evropi osnovane su specijalizirane klinike ili centri za neurofibromatozu (5). U njima rade pedijatri, internisti, genetičari, oftalmolozi, dermatolozi, neurolozi, kirurzi, psiholozi, logopedi, psihijatri i niz drugih stručnjaka specijaliziranih za uska područja i pojedine komplikacije bolesti. Timski rad liječnika različitih specijalnosti neophodan je za što bolju koordinaciju u liječenju komplikacija bolesti, stručno-znanstvena istraživanja i primjenjivanje najnovijih spoznaja u zbrinjavanju bolesnika.

Osobno petnaestogodišnje iskustvo upućuje na potrebu osnivanja takvih centara pri kliničkim sveučilišnim centrima i u Republici Hrvatskoj.

Težina kliničke slike NF1 klasificira se prema Riccardiju u 4 stupnja (5) i prikazana je u tablici 3. Rizik za umjereni ili teški stupanj bolesti je najmanje 25%-30% (69).

Tablica 3. Stupnjevi težine NF1 (5)

Stupanj I: najblaži (kožne promjene - cafe au lait pjege, pjegavost, nekomplikirani neurofibromi)

Stupanj II: blage komplikacije (blaga skolioza, preuranjeni pubertet, poremećaj ponašanja)

Stupanj III: umjerene komplikacije (potreba palijativnog liječenja i praćenje - hemihipertrofija, kontrolirani epileptički napadaji, intestinalna zahvaćenost)

Stupanj IV: veliki senzorni i motorički ispadi (intrakranijski, spinalni tumori, teška mentalna retardacija, teška skolioza, nekontrolirani epileptički napadaji)

Liječenje bolesnika u visokospecijaliziranim ustanovama nažalost, ograničeno je najčešće na simptomatsko (npr. kirurško odstranjivanje simptomatskih tumora, unakažujućih velikih pleksiformnih neurofibroma iz kozmetičkih razloga, konzervativno i kirurško liječenje skoliza itd.).

Kontinuirano višestrukovno kliničko praćenje s najmanje jednim pregledom godišnje (uz obavezan pregled vida) s ciljem što ranijeg otkivanja komplikacija, genetsko savjetovanje bolesnika i članova njegove obitelji te genska prenatalna dijagnoza predstavljaju najvažniji vid preventivnog zbrinjavanja ovih bolesnika.

Literatura::

1. Crowe FW, Schull WJ, Neel JV. A Clinical, Pathological, and Genetic Study of Multiple Neurofibromatosis. Charles C. Thomas, Springfield, IL 1956.
2. 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..
3. Akenside M. Observations on cancers. Medical Transactions of the College of Physicians of London 1785; 1:64-92
4. von Recklinghausen FD. Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuomen. Ed August Hirschwald, Berlin 1882.
5. Riccardi VM, Eichner JE. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History,, and Pathogenesis. 2nd ed, Johns Hopkins University Press, Baltimor 1992.
6. Barker V, Wright E, Nguyen L i sur. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. Science 1987; 236:1100-1102.
7. Seinziger BR, Rouleau GA, Ozelius LG i sur. Genetic linkage of von Recklinghausen neurofibromatosis to the nerve growth factor receptor gene. Cell 1987; 49:589-594.
8. 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.
9. Cawthon RM, Weiss M, Xu G i sur. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. Cell 1990; 62: 193-201.
10. Viskochil D, Buchberg AM, Xu G i sur. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. Cell 1990; 62:187-192.
11. Bolande Rp. Neurofibromatosis - the quintessential neurocristopathy. pathogenetic concepts and relationships. Adv Neurol 1981; 29:67-75.
12. Eldridge R. Central neurofibromatosis. Adv Neurol 1981;29:57-65.
13. Riopelle RJ, Riccardi VJ, Faulkner S,Martin MC. Serum neuronal growth factor levels in von Recklinghausen s neurofibromatosis. Ann Neurol 1984; 16:54-59.
14. Riccardi VM. Cutaneous manifestations of neurofibromatosis: cellular interaction, pigmentation, , and mast cells. Birth Defects 1981; 17:129-145.

15. Riccardi VM, Lewis RA. Penetrance of von Recklinghausen neurofibromatosis: a distinction between predecessors and descendants. *Am J Hum Genet* 1988; 42:284-289.
16. Sabol Z, Kapitanović H, Kipke - Sabol Lj, Sarnavka V, Cvitanović-Šojat Lj, Kapitanović S. Neurofibromatosis type 1 (NF1) in children: Clinical manifestations of 132 cases. 7th Annual European Neurofibromatosis Meeting, Paris 1997, December 5-6 (Abstract)
17. Sabol Z, Kipke-Sabol Lj, Bela-Klancir S, Radica A, Lukenda M, Ille J, Cvitanović-Šojat Lj, Mučić B. Neurofibromatoza tip 1 (NF1) u djece: 15-godišnje prospektivno praćenje 166 bolesnika. 4. Kongres Hrvatskog Pedijatrijskog Društva, Čakovec 2000, *Paediatr Croat* 2000; Supl. 3:117 (Abstract).
18. Sabol Z, Bela-Klancir S, Kipke-Sabol Lj. Suvremeni principi dijagnoze i zbrinjavanja djece s neurofibromatozom tip 1 (NF1), 4. Kongres Hrvatskog Pedijatrijskog Društva, Čakovec 2000, *Paediatr Croat* 2000; Supl 3: 115 (Abstract)
19. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis Conference Statement. *Arch Neurol* 1988; 45:575-578.
20. Kopf AW, Levine LJ, Rigel DS i sur. Prevalence of congenital nevus-like nevi, nevi spili, and cafe au lait spots. *Arch Dermatol* 1985; 121:766-769.
21. Whitehouse D. Diagnostic value of the cafe-au-lait spot in children. *Arch Dis Child* 1966; 41:316-319
22. Sigg C, Pelloni F, Schnyder UW. Frequency of congenital nevi, nevi spili and cafe-au-lait spots and their relation to nevus count and skin complexion in 939 children. *Dermatologica* 1990; 180:118-123.
23. Samuelsson B, Axelsson R. Neurofibromatosis. A clinical and genetic study of 96 cases in Gothenburg, Sweden. *Acta Dermatovener (Stockholm)* 1981;95:67-71.
24. Huson SM, Harper PS, Compston DAS. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in southeast Wales. *Brain* 1988;111:1355-1381.
25. McGaughan 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.
26. Kohler B. Neurofibromatose in Kinderalter. Klinik und Diagnostik von Kindern mit Morbus Recklinghausen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1990.
27. Obringer AC, Meadows AT, Zackai EH. The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under age of 6 years. *Am J Dis Child* 1989; 143:717-719.
28. North KN. Neurofibromatosis in childhood. *Seminars in Pediatric Neurology* 1998;5:231-242.

29. Hoyt WF, Baghdassarian SA. Optic glioma of childhood: natural history and rationale for conservative management. *Br J Ophthalmol* 1969; 53:793-798.
30. Borit A, Richardson EP, Jr. The biological and clinical behavior of pilocytic astrocytomas of the optic pathways. *Brain* 1982; 105:161-187.
31. Gould RD, Hilal SK, Chutorian AM. Efficacy of radiotherapy in optic gliomas. *Pediatr Neurol* 1987;3:29-32.
32. Lewis RA, Gerson LP, Axelson KA i sur. Von Recklinghausen neurofibromatosis: II. Incidence of optic gliomata. *Ophthalmology* 1984;91:929-935.
33. Listernick R, Charrow J, Greenwald MJ, Esterly NB. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 1989; 114:788-789.
34. Listernick R, Charrow J, Greenwald M, Mets M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *J Pediatr* 1994; 125:63-66.
35. Habiby R, Silverman B, Listernick R, Charrow J. Precocious puberty in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 1995; 126:364-367.
36. Cnossen MH, Stam EN, Cooman LCMG i sur. Endocrinologic disorders and optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics* 1997; 100:667-670.
37. Lisch K. Über Beteiligung der Augen, insbesondere das Vorkommen von Irisknoten bei der Neurofibromatose (Recklinghausen). *Z Augenheilkd* 1937; 93:137-143.
38. Lewis RA, Riccardi VM. von Recklinghausen neurofibromatosis. Incidence of iris hamartomata. *Ophthalmology* 1981; 88:348-354.
39. Zehavi C, Romano A, Goodman RM. Iris (Lisch) nodules in neurofibromatosis. *Clin Genet* 1986; 29:51-55.
40. Flueler U, Boltshauser E. Iris hamartomata as diagnostic criterion in neurofibromatosis. *Neuropediatrics* 1986; 17:183-185.
41. Adrian C. Über Neurofibromatosis und ihre Komplikationen. *Beitr Klin Chir* 1901; 31:1-98.
42. Hunt JC, Pugh DG. Skeletal lesions in neurofibromatosis. *Radiology* 1961;76:1-20.
43. Crawford AH. Neurofibromatosis in children. *Acta Orthop Scand* 1986; 57(Suppl):1-60.
44. Kim HW, Weinstein SL. The management of scoliosis in neurofibromatosis. *Spine* 1997;22:2770-2776.
45. Akbarnia BA, Gabriel KR, Beckman E, Chalk D. Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis. *Spine* 1992; 17(Suppl): 244-248.
46. Riccardi VM. Type 1 neurofibromatosis and pediatric patient. *Curr Probl Pediatrics / February*1992:66-106.

47. Aoki S, Barkovich AJ, Nishimura K i sur. Neurofibromatosis types 1 and 2: Cranial MR findings. *Radiology* 1989; 172:527-534.
48. Menor F, Marti-Bonmati L, Mulas F, Cortina H. Imaging considerations of central nervous system manifestations in pediatric patients with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Radiol* 1991; 21:389-394
49. Havlik RJ, Boaz J. Cranio-orbital-temporal neurofibromatosis: are we treating the whole problem ?. *J Craniofac Surg* 1998; 9:529-535.
50. Andersen KS. Congenital pseudoarthrosis of the tibia and neurofibromatosis. *Acta Orthop Scand* 1976; 47: 108-111.
51. Murrat HH, Lowell WW. Congenital pseudoarthrosis of the tibia: a long-term follow-up study. *Clin Orthop* 1982; 166: 14.
52. Crawford AH, Schorry EK. Neurofibromatosis in children: the role of the orthopaedist. *J Am Ac Ortop Surg* 1999;7:217-230.
53. Faure C, Laurent J, Schmit P i sur. Multiple and large non-ossifying fibromas in children with neurofibromatosis. *Ann Radiol (Paris)* 1986; 29:369-373.
54. Gross M, Soberman N, Dorfman H i sur. Case report 556: Multiple non-ossifying fibromas of long bones in a patient with neurofibromatosis. *Skel Radiol* 1989;18:389-391
55. Cnossen MH, Moons KGM, Pasmans NMT i sur. Minor disease features in neurofibromatosis type 1 (NF1) and their possible value in diagnosis of NF1 in children <6 years and clinically suspected of having NF1. *J Med Genet* 1998;35:624-627.
56. Bognano JR, Edwards MK, Lee TA i sur. Cranial MR imaging in neurofibromatosis. *AJR* 1988; 151:381-388.
57. Duffner PK, Cohen ME, Seidel FG, Shucard DW. The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis. *Neurology* 1989;39:373-378.
58. Hashimoto BT, Tayama M, Miyazaki M i sur. Cranial MR imaging in patients with Recklinghausen s disease (Neurofibromatosis type I): *Neuropediatrics* 1990;21:193-198
59. Di Mario FJ Jr, Ramsby G, Greenstein R i sur. Neurofibromatosis type 1: Magnetic resonance imaging findings. *J Child Neurol* 1993; 8:32-39.
60. Mukonowshuro W, Griffiths PD, Blaser S. Neurofibromatosis type 1: the role of neuroradiology. *Neuropediatrics* 1999; 30:111-119.
61. Menor F, Marti-Bonmati L, Arana E i sur. Neurofibromatosis type 1 in children: MR imaging and follow-up studies of central nervous system findings. *EJR* 1999; 26:121-131
62. Shah S, Murthy PV, Gopalkrishnan G i sur. Neurofibromatosis of the bladder and urethra presenting as an obstructive uropathy. *Br J Urol* 1988; 61:364-365.

63. Ferner RE. Medical complications of neurofibromatosis 1. U: Huson SM, Hughes RAC. The Neurofibromatose. A pathogenetic and clinical overview. Chapman and Hall Medical London 1994: 317-330.
64. Thakkar SD, Feigen U, Mautner VF. Spinal tumours in neurofibromatosis type 1: an MR study of frequency, multiplicity and variety. Neuroradiology 1999; 41:625-629.
65. Eldridge R, Denckla M, Bien E i sur. Neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen s disease): neurologic and cognitive assessment with sibling controls. Am J Dis Child 1989;143:833-837.
66. Korf BR, Carrazana E, Holmes GL. Patterns of seizures observed in association with neurofibromatosis 1. Epilepsia 1993; 34:616-20.
67. Kulkantrakorn K, Geller TJ. Seizures in neurofibromatosis 1. Ped Neurol 1998; 19: 347-350.
68. Crawford AH. Neurofibromatosis in children: The role of the Orthopaedist. J Am Acad Orthop Surg 1999; 7: 217-229.
69. Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. N Engl J Med 1981; 305:1617-1627.

KOŽNI SIMPTOMI U PACIJENATA S NEUROFIBROMATOZOM TIP 1

mr. sc. Slobodna MURAT-SUŠIĆ, dr. med.
KBC Zagreb, Klinika za kožne i spolne bolesti, Zagreb

Neurofibromatoza tip 1 (NF-1) je genetski determinirana bolest obilježena različitim kutanim, neurološkim, koštanim i neoplastičkim simptomima. Neki su simptomi bolesti progresivnog karaktera i mogu dovesti do značajnog morbiditeta i mortaliteta. Genetski defekt za ovu bolest nalazi se na kromosomu 17.

Godine 1987. utvrđeni su kriteriji za NF-1 koji su prikazani na tablici 1 (1).

Kožne promjene u pacijenata s NF-1 karakterizirane su pojavom različitih pigmentnih lezija, najčešće pjegama boje bijele kave, te tumorima koji odgovaraju neurofibromima. Od ukupno navedenih sedam kriterija za postavljanje dijagnoze tri se očituju promjenama na koži. Osim toga, prvi se simptomi bolesti najčešće očituju na koži, pa je njihovo poznavanje važno za pravovremeno postavljanje dijagnoze.

PROMJENE PIGMENTACIJE KOŽE

Pjege boje bijele kave ili “café-au-lait” pjege (CAL) su svijetlo do tamno smeđe, oštro ograničene makule koje se javljaju u 99% bolesnika s NF-1 (2). U većine je pacijenata ovo prvi simptom bolesti i prethodi pojavi neurofibroma. Svojom veličinom mogu varirati od svega nekoliko milimetara do veličine muškog dlana pa i veće. Najčešće su prisutne već pri porodu ili se razvijaju rano, obično prije treće godine života djeteta. Oštro su ograničene od okolne zdrave kože, glatkih rubova a boja je jednakomjerno svijetlo do tamno smeđa. Opisane lezije, međutim, mogu imati i nepravilne, “nazubljene rubove”.

Veličina CAL pjege prati rast i rastezanje kože, ali moguć je i brži rast tijekom prvog desetljeća života.

One mogu nastati bilo gdje na tijelu osim na vlasištu, obrvama, dlanovima i tabanima, a vrlo se rijetko pojavljuju na glansu penisa.

Jedan od osnovnih kriterija za postavljanje dijagnoze NF-1 je prisustvo 6 ili više CAL makula u promjeru većem od 5 milimetara prije puberteta, odnosno 6 ili više CAL makula promjera većeg od 15 milimetara poslije puberteta.

Potrebno je naglasiti da se u 10-20% zdrave populacije na koži mogu naći 3 CAL makule (3). U nekim je slučajevima, stoga, definitivnu dijagnozu moguće postaviti tek dugotrajnijim praćenjem pojedinaca (4).

Drugi simptom na koži bolesnika s NF-1 je pjegavost. Pjegavost možemo definirati kao prisustvo grupiranih, sitnih, 1-3 mm u promjeru hiperpigmentiranih makula slične boje kao i CAL pjege. Pjegavost u području aksila prisutna je u 80% odraslih bolesnika s NF tip1 (5). Nadalje viđa se pjegavost ingvinalne regije, vrata, gornjih kapaka ali može biti i difuzna po trupu i proksimalnim dijelovima ekstremiteta (6).

Pjegavost obično nije prisutna pri porodu već se razvija postupno tijekom djetinjstva ili tek u odrasloj dobi. U nekih bolesnika nalazimo je na svim mjestima gdje dolazi do trenja kože o kožu ili odjeću pa se pretpostavlja da povišena temperatura, vlaga i mehanička trauma imaju ulogu u nastanku navedenih promjena.

Pacijenti s NF-1 često imaju i difuzno tamnije pigmentiranu kožu. Ovakva se tamnija pigmentacije može uočiti kada se boja kože komparira s bojom kože osoba u srodstvu s bolesnikom. Ona može biti jedan od simptoma kojim već na prvi pogled u jednoj obitelji možemo razlikovati zahvaćene članove od zdravih pojedinaca.

Osim spomenutih, hiperpigmentacije na koži bolesnika javljaju se iznad pleksiformnih neurofibroma. Ova vrsta hiperpigmentacija obično je tamnija u usporedbi s bojom CAL pjega i može prethoditi klinički uočljivoj pojavi pleksiformnog neurofibroma. Mada je pleksiformni neurofibrom urođen, klinički može postati uočljiv tek nakon nekoliko mjeseci ili godina. U slučajevima gdje hiperpigmentacija iznad pleksiformnog neurofibroma prelazi središnju liniju ona može biti znak da tumor zahvaća leđnu moždinu (7, 8). Karakteristična je i hipertrichoza iznad pleksiformnih neurofibroma koja je obično udružena s hiperpigmentaciom. Na koži osoba s NF-1 opisane su i hipopigmentirane makule te mjestimična područja atrofične kože. Česta je i pojava ksantogranuloma čija je učestalost 3-4% u djece s NF-1 (3, 8).

NEUROFIBROMI

Neurofibromi su benigni tumori živčanog i vezivnog tkiva koji nastaju iz manjih ili većih živaca a sastoje se od Schwannovih stanica, fibroblasta te relativno brojnih perineuralnih, endotelijalnih i živčanih stanica te mastocita.

To su tumori koji mogu zahvatiti samo jedan segment kože ili mogu biti brojni te zahvatiti gotovo čitavo tijelo. Osim na koži oni mogu nastati i na visceralnim organima te krvnim žilama, a zbog svoje lokalizacije mogu interferirati s funkcijama zahvaćenih organa. Veličina neurofibroma varira od malih, 2-3 mm u promjeru, do gotovo monstruozno velikih tumora. Neoštro su ograničeni od okolne kože, nemaju čahuru odnosno kapsulu te imaju sklonost infiltriranja okolnog tkiva.

Razlikujemo tri vrste neurofibroma.

Kutani ili dermalni neurofibromi su tumori smješteni u koži. Najčešće se radi o papulama boje kože, ružičaste ili lividno-smeđkaste boje. Mogu biti plošni, konični,

sesilni ili na peteljci. Mekani su na palpaciju za razliku od "klasičnih" fibroma koji su tvrde konzistencije. Često ih je moguće izravnati na pritisak, ili utisnuti kroz otvor u koži kroz koji prominiraju. Navedeni simptom naziva se "button hole" fenomen. Ovo može ponekad biti koristan znak za diferencijaciju od nekih drugih površnih tumora npr. multiplih lipoma. Kutani neurofibromi uglavnom nisu bolni ali mogu izazivati svrbež.

Druga vrsta su subkutani neurofibromi koji su solidni, pomični čvorovi, najčešće vezani za periferne živce a ne za kožu. Obično su tvrde, elastično-gumaste konzistencije. Mogu biti bolni na pritisak te iznimno izazvati slabost mišića koji je inerviran zahvaćenim komprimiranim živcem.

Pleksiformni neurofibromi po građi su sastavljeni od različitih elemenata koji se nađu u Schwannomima, s karakteristikama kutanih i subkutanih neurofibroma. Oni formiraju tumoroznu masu koja podsjeća na isprepleteni konopac ili se opisuje poput "torbe pune crva". Ovi tumori mogu enormno narasti, dovesti do zadebljanja zahvaćenih dijelova tijela, odnosno do elefantijaze. Zahvaćaju kožu, potkožno tkivo te dublje strukture odnosno infiltriraju okolno tkivo. Mogu zahvatiti kraniofacijalne strukture, medijastinum, retroperitoneum, gastrointestinalni trakt ili druge lokalizacije.

Kao što je ranije navedeno, na površini pleksiformnih neurofibroma koža je obično tamnije pigmentirana, a često se zapaža i hipertrichoza.

Neurofibromi areole javljaju se u oko 90% žena s NF-1 starijih od 21 godinu. Uzrok ovakve učestale pojave nije jasan (8).

Svrbež je čest popratni simptom bolesti i javlja se u oko 15-20 % bolesnika s NF-1 (8). Može prethoditi razvoju neurofibroma, pratiti njegov rast, ili perzistirati nakon što je tumor prestao rasti. Neki se bolesnici žale i na osjećaj pečenja te boli u području neurofibroma.

Za postavljanje dijagnoze NF-1 potrebno je da pacijent ima 2 ili više neurofibroma ili jedan pleksiformni neurofibrom.

Važno je naglasiti da kutani i subkutani neurofibromi nastaju najčešće postupno tijekom života bolesnika s NF-1. Oni se uglavnom pojavljuju prije puberteta, a njihov broj i veličina naglo rastu tijekom adolescencije i rane mladosti. U kasnijoj dobi ovakav brzi i nagli rast se usporava. Opaženo je i naglo povećanje broja te veličine neurofibroma tijekom trudnoće. Pleksiformni neurofibromi, s druge strane, uglavnom su prisutni pri porodu.

Komplikacije

Osim kozmetičkih problema koje pacijentu uzrokuje pojava CAL pjega i neurofibroma, kao što je prethodno naglašeno, neurofibromi mogu uzrokovati lokaliziranu i/ili segmentalnu hipertrofiju pojedinog dijela tijela. Zbog svog rasta i

infiltracije okolnih struktura mogu interferirati s radom pojedinih organa te iznimno dovesti do neuroloških simptoma uzrokovanih kompresijom pojedinih živaca (9).

Bolesnici s NF-1 imaju znatno veću učestalost tzv. malignog tumora perifernih živčanih ovojnica. Ovaj naziv podrazumijeva pojavu tumora prethodno nazivanih neurofibrosarkom, neurogeni sarkom, maligni neurilemom i maligni Schwannom. Radi se o malignom tumoru koji raste iz perifernih živaca u osoba s neurofibromatozom tip 1. Ovi su tumori izrazito agresivni i prikazuju se kao bolna tumorozna masa najčešće na pojedinom ekstremitetu te uzrokuju slabost mišića kojeg inervira zahvaćeni živac. Mogu se dijagnosticirati NMR a zahtijevaju agresivni kirurški tretman (10, 11). Učestalost ovog malignog tumora je u općoj populaciji izrazito niska. Oko 50% ovih tumora javlja se u bolesnika s NF-1 (12).

Površni kutani neurofibromi čini se rijetko maligno alteriraju za razliku od dublje smještenih neurofibroma. Pojava naglog rasta ili boli u neurofibromu koji je do tada bio bezbolan, te pojava lokalnih neuroloških ispada trebaju pobuditi sumnju na malignu alteraciju. Maligni tumori perifernih živčanih ovojnica u pacijenata s NF-1 mogu međutim nastati i de novo.

Liječenje se sastoji od kirurške ekscizije jer su to tumori koji vrlo slabo reagiraju na zračenje i kemoterapiju.

Postavljanje dijagnoze

Unatoč dobrom poznavanju simptoma NF-1 postavljanje dijagnoze nije jednostavno kod svih bolesnika. Brojni od navedenih kožnih i drugih simptoma javljaju se postupno. Određene teškoće predstavljaju i slučajevi gdje se radi o novoj mutaciji u kojih je obiteljska anamneza negativna. Klinička ekspresija bolesti, osim toga, vrlo je varijabilna čak i u pojedinih bolesnika unutar jedne te iste obitelji. U djece simptomi mogu biti "blagi" te je potrebna detaljna evaluacija i dugogodišnje praćenje kako bi se dijagnoza postavila.

Liječenje

U onih bolesnika u kojih su postavi dijagnoza NF-1 potrebne su redovite kontrole. Operativno odstranjivanje neurofibroma u pacijenata s NF-1 nije rutinski indicirano. Međutim ne smijemo zaboraviti da kozmetički nedostaci koji su posljedica rasta neurofibroma mogu uzrokovati duboke psihičke traume i u nekim slučajevima indiciraju operativno odstranjenje. Općenito može se uzeti da je kirurška terapija indicirana u onih bolesnika u kojih neurofibrom urokuje bol, zatim kada su promjene kozmetički neprihvatljive (zbog njihove lokalizacije ili veličine), te u slučaju brzog rasta i sumnje da se radi o malignoj alteraciji neurofibroma.

Osim kirurške ekscizije za odstranjivanje neurofibroma vrše se i ekscizije CO₂ laserom (13).

Pjege boje bijele kave koje su za pacijenta kozmetički neprihvatljive mogu se ublažiti upotrebom Q-switched ruby ili Q-switched Nd:YAG lasera (14).

Svrbež, koji je popratni simptom rasta nekih neurofibroma ili je konstantan simptom u nekih bolesnika može se umanjiti primjenom inhibitora degranulacije mastocita, odnosno ketotifenom. Ima izvještaja da se ovaj lijekovi pokazao koristan i u usporavanju rasta neurofibroma te je indiciran kod nekih bolesnika (15).

Diferencijalna dijagnoza

Pjege boje bijele kave viđaju se u oko 10% zdrave djece (16). Njihov je broj kao i veličina manji u odnosu na bolesnike s NF-1. Potrebno je, nadalje, razlikovati CAL pjege od nevus spilusa. U nekim slučajevima simptomi bolesnika s NF-1 mogu se poklapati s različitim drugim stanjima, prvenstveno onima koje se očituju različitim pigmentacijama na koži udruženim s drugim malformacijama. Neke od tih bolesti navedene su u tablici 2 (3, 14).

Tablica 1.

Dijagnostički kriteriji za NF-1 (1)

Kriteriji za neurofibromatozu tip 1 (nužna dva ili više od slijedećih znakova):

1. Šest ili više pjega boje bijele kave promjera >5 mm u osobe prije puberteta ili >15 mm u osobe nakon puberteta
2. Dva ili više neurofibroma bilo kojeg tipa ili jedan pleksiformni neurofibrom
3. Pjegavost aksila ili ingvinalne regije
4. Gliom optičkog živca
5. Dva ili više Lisch-ova čvorića
6. Karakteristične koštane promjene kao sfenoidalna displazija ili stanjenje korteksa dugih kosti s ili bez pseudoartroze
7. Prvi stupanj srodstva (roditelj, braća ili dijete) s osobom u koje je postavljena dijagnoza NF-1 prema gore navedenih kriterijima

Tablica 2.

Diferencijalna dijagnoza NF-1

1. Neurofibromatoza tip-2 (neurom akustičkog živca, meningeom, katarakta, Schwannom)
2. Watson sindrom -vjerojatno alelna varijanta NF-1 (CAL makule, pulmonalna stenoza, niski rast, mentalna retardacija)
3. Sindromi multiplih lentiga (multipla lentiga, pulmonalna stenoza, različite abnormalnosti)
4. Carney syndrome (mrljaste hiperpigmentacije, miksomski koži i srca, Schwannomi, endokrina hiperaktivnost)
5. McCune-Albright sindrom (CAL pjege, fibrozna displazija kosti, endokrini poremećaji)
6. Bannayan-Riley-Rulvalcaba sindrom (makrosomija, megalencefalija, lipomi, intestinalni polipi)
7. Sindrom epidermalnog nevusa (sistematizirani epidermalni nevus udružen s različitim malformacijama CNS-a, koštanog sustava, očiju i drugih organskih sustava)
8. Tuberozna skleroza (hipopigmentirane makule, CAL pjege, kutani angiofibromi, tumori CNS-a, hamartomi retine, renalne ciste i angiomiolipomi)
9. Proteus sindrom (hemihipertrofija, makrodaktilija, subkutani tumori, skolioza, hiperostoze)

LITERATURA:

1. Neurofibromatosis Conference Statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol 1988; 45: 575-8.
2. Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. N Engl J Med 1981; 305: 1617-27.
3. Braun-Falco, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Malformations and genetic disorders. U: Braun-Falco, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. Second, completely revised edition. Berlin: Springer-Verlag, 2000: 833-54.
4. Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple cafe au lait spots. Pediatrics 1992; 90: 924-6.
5. Roos KL, Muckway M. Neurofibromatosis. Dermatol Clin 1995; 13: 105- 11.
6. Riccardi VM, Eichner JE. Neurofibromatosis: phenotype, natural history and pathogenesis. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1986.
7. Riccardi VM. Pathophysiology of neurofibromatosis. IV. Dermatologic insights into heterogeneity and pathogenesis. J Am Acad Dermatol 1980; 3: 157-66.

8. Riccardi VM. Neurofibromatosis and Albright's syndrome. *Dermatol Clinics* 1987; 5: 193-203.
9. Filipović V, Lipozenčić J, Šitum M. Recklinghausen's disease. *Acta Dermatovenerol Croat* 1998; 6: 195-200.
10. Wanebo JE, Malick JM, VandenBerg SR, i sur: Malignant periferal nerve sheath tumors. *Cancer* 1993; 71: 1247-53.
11. Leroy K, Dumas V, Martin-Garcia N i sur. Malignant peripheral nerve sheath tumors associated with neurofibromatosis type 1. *Arch Dermatol* 2001; 137: 908-13.
12. Braun-Falco, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Mesenchymal and neural tumors. U: Braun-Falco, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. ed. *Dermatology*. Second, completely revised edition. Berlin: Springer-Verlag, 2000: 1553- 1601.
13. Becker DW Jr. Use of the carbon dioxide laser in treating multiple cutaneous neurofibromas. *Ann Plast Surg* 1991; 26: 582-6.
14. Eichenfield LF, Levy ML, Paller AS, Riccardi VM. Guidelines of care for neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 625-30.
15. Riccardi VM. Mast-cell stabilisation to decrease neurofibroma growth. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1011-6.
16. Whitehouse D. Diagnostic value of the cafe-au-lait spots in children. *Arch Dis Child* 1966; 41: 316-9.

KLINIČKA SLIKA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA NEUROFIBROMATOZE TIP 1 - OFTALMOLOŠKI ASPEKTI

Prof.dr.sc. Neda STIGLMAYER,dr.med , M. Tojagić, Biljana Kuzmanović
**KBC Zagreb, Zavod za bolesti orbite, oftalmološku plastičnu kirurgiju,
neurooftalmologiju i glaukom, Klinika za očne bolesti, Zagreb**

Fakomatoze ili neurokutani sindromi su po definiciji grupa bolesti karakterizirana multiplim lezijama građenim od jednog ili više histoloških tipova, koje se nalaze u dva ili više organska sustava, uključujući kožu i/ili živčani sustav. Neurofibromatoza je jedna od četiri najčešće fakomatoze s kojima se susrećemo.

Lezije oka i adneksa se u pacijenata s neurofibromatozom tip-1 dijele na melanocitne i neuroglijalne, stanice kojih su porijeklom iz neuralnog grebena. Nazivaju se hamartomima, iako je ta definicija u ovom slučaju upitna obzirom da se radi o lezijama koje se najčešće ne nalaze prisutne kod rođenja nego se razvijaju kasnije, a histološki se teško mogu razlikovati od tumora niske malignosti porijeklom iz istih tkiva.

MELANOCITNE LEZIJE

Melanocitne lezije su café-au-lait pjege koje, iako rijetko mogu zahvatiti i kožu vjeđa i/ili spojnicu, Lischovi noduli šarenice, te hiperpigmentirane lezije žilnice. Sve melanocitne lezije u NF-1 nemaju klinički značaj osim za uspostavu dijagnoze te bolesti. Ne ugrožavaju vidnu oštrinu kao niti zdravlje oka u cijelosti.

Lischovi noduli se rijetko vide prije 3 godine života. Uglavnom se pojavljuju između 5-10 godine života, a nalaze se u gotovo 100% odraslih s NF-1. Prisutnost dva ili više Lischovih nodula je dijagnostički kriterij za NF-1. Kupolaste su to, smeđe, glatke, želatinozne lezije, ili kod nekih pacijenata solidne, bradavičaste, ne veće od 1 mm. U jako pigmentiranih šarenica jasno se ističu na baršunastoj tamnoj površini. No, u slabije pigmentiranih šarenica (plavo li zeleno oko) Lischovi noduli se izgube u recesusima čipkastog šareničnog tkiva, te ih je teško uočiti čak i pregledom na procijepnoj svjetiljci (špalti). Histološki su građeni od uniformnih vretenastih stanica koje sadrže melanin i ne mogu se razlikovati od šareničnih nevusa ili low-grade spindle-cell melanoma. Diferencijalno dijagnostički ih je nužno odijeliti od malih grudica normalnog pigmentiranog tkiva (nevusi šarenice), koji su vrlo česti, neoštro ograničeni, plosnati, žuti do crno-smeđi, te varijabilni po obliku, broju i veličini. Razlikovanje je posebice teško u mlađe djece kad je nevusa svega nekoliko, a pregled na špalti je zbog nemira djeteta otežan. Xanthogranuloma juvenile je primarno kutani poremećaj s predilekcijom za glavu i vrat. Ove vaskularne šarenične lezije se mogu javiti kao žućkasto-narančasti noduli

ili kao difuzna infiltracija šarenice koja rezultira heterokromijom. Za razliku od Lischovih nodula to je najčešće bolest djece već u prvoj godini života, vrlo rijetko u odraslih, a noduli su nešto ograničeni, te izazivaju spontana krvarenja u prednju sobicu (hifema).

Žilnične hiperpigmentacije se vide u 1/3-1/2 odraslih s NF-1. U ravnini su žilnice, neoštro ograničene, hiperpigmentirane u odnosu na ostatak očne pozadine, ali im boja može varirati od žuto-bijele do tamno-smeđe. Veličine su 1-2 papilarna promjera i ne rade funkcionalne smetnje. Histološki nalaz ovih lezija je nepoznat, ali se pretpostavlja da predstavljaju lokaliziranu nakupinu melanocita. Za osobe oboljele od NF-1 se drži da češće dobivaju uvealne melanome (kao uostalom i druge maligne neoplazme) iako je učestalost istih mala. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze druge pigmentirane lezije žilnice kao što su nevus ili maligni melanom žilnice.

NEUROGLIJALNE LEZIJE

Najčešće neuroglijalne lezije su kutani i subkutani neurofibromi koji zahvaćaju i vjeđe. To su meki papulonoduli, često pendulirajući, a boja im varira od normalne boje kože do ljubičaste. Tipično se pojavljuju u kasnom djetinjstvu i broj im raste u adolescenciji i odrasloj dobi. Gotovo svi odrasli s NF-1 imaju barem nekoliko pa do preko stotinu ovih lezija koje, posebice na licu, mogu dovesti do teških disfiguracija.

30% osoba s NF-1 ima pleksiformni neurofibrom koji se vrlo rijetko vidi izvan ove bolesti. Klinički se ponaša kao ekstenzivna subkutana oteklina nejasnih granica. Koža iznad njega je često hiperpigmentirana, praćena hipertrihozom, dok okolno meko tkivo i kost hipertrofiraju (regionalni gigantizam). Meke je konzistencije i teško ga je palpatorno razlikovati od normalnih mekih tkiva. Često korištena usporedba njegove konzistencije s "vrećom crva" može se primijeniti samo u nekolicini slučajeva. Pleksiformni neurofibromi se javljaju ranije od ostalih neurofibroma i to već u infantilnoj dobi. Rastu tijekom vremena i mogu izazvati izrazitu disfiguraciju i funkcionalni deficit zahvaćenih tkiva. To posebice vrijedi za 10% pacijenata kod kojih se pleksiformni neurofibrom javlja na licu i to pretežito na gornjoj vjeđi i orbiti. U početku je zahvaćena vjeđa zadebljana i blago ptotična. Lezija zahvaća punu debljinu vjeđe i njezina unutarnja površina može prelaziti preko ruba donje vjeđe kad je oko zatvoreno. Tipično više temporalno zahvaćanje vjeđe daje joj izgled poput slova S. Dobije se dojam da je gornja vjeđa "prevelika za oko". Raste u djetinjstvu i adolescenciji, iako rijetko prelazi preko medijalne linije lica. Regionalni gigantizam na gornjoj vjeđi i prodor u orbitu rezultiraju ptozom, mehaničkim entropijem, dislokacijom očne jabučice, strabizmom, astigmatizmom, slabovidnošću i u gotovo polovini slučajeva, glaukomom.

Kompletna ekscizija pleksiformnog neurofibroma vjeđe nije moguća obzirom da ga je nemoguće izdvojiti iz "normalnog" tkiva koje u cijelosti prožima. Liječenje je

*Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip 1, HIIM, 7. i 8.12.2001.

usmjereno u smislu redukcije simptoma iritacije oka, kao npr. lokalna primjena umjetnih suza, gela ili masti za ublažavanje osjećaja grebanja u oku. Ponekad je nužna resekcija promijenjene i kronično upaljene spojnice. Hitna kirurška intervencija je potrebna kod mehaničkog entropija kad je ugrožena prozirnost rožnice, kod ptoze kod koje gornja vjeđa prekriva zjenicu u cijelosti, te kod dislokacije očne jabučice prodorom u orbitu koja rezultira slabovidnošću i sekundarnim glaukomom. Entropij se rješava stanjenjem vjeđe u svrhu smanjenja mehaničkog pritiska na oko, horizontalnim skraćanjem kad postoji labavost kantanih tetiva i/ili horizontalna labavost vjeđe, te evertiranjem ruba. Kad gornja vjeđa prekriva zjenicu u cijelosti nužno je što ranije (prije 2 godine života) kirurško stanjenje vjeđe uz suspenziju na ipsilateralni m. frontalis kako bi se izbjegla vidna deprivacija, te razvili potrebni optomotorički refleksi za binokularni vid. Orbitalna dekompresija reducira proptozu i njezine posljedice. Treba imati na umu da je ove zahvate potrebno ponavljati, jer rastom djeteta raste i lezija, te je učinak operacija samo privremen. Diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir druge bolesti dječje dobi koje zahvaćaju vjeđe i/ili izazivaju proptozu: maligne neoplazme: rabdomiosarkom, metastatski neuroblastom, leukemija, Burkittov limfom i dr.; benigne lezije: kapilarni hemangiom, limfangiom, optički gliom, meningeom; fibrozna displazija, osificirajući fibrom, juvenilna fibromatoza, eozinofilni granulom; infekcije: celulitis, mukokela, pseudotumor; trauma: hematoma, strano tijelo, karotiko-kavernozna fistula, encefalokela; koristomi: dermoidna i epidermoidna cista, teratom, ektopična lakrimalna žlijezda.

Najčešći među njima su kapilarni hemangiomi i dermoidne ciste. 30% kapilarnih hemangioma je prisutno već kod rođenja, a u 95% slučajeva se javi prije 6 mjeseci života. U početku su mali, ali počinju naglo rasti u prvih nekoliko mjeseci života. Maksimalnu veličinu dostižu između 6 i 12 mjeseci života, a nakon toga, tijekom druge godine života započinje spontana involucija. Kompletna regresija se javi u 40% djece do 4, a u 80% djece do 8 godine života. Upravo česta lokalizacija na vjeđama, izgled subkutano smještenog hemangioma koji je glatke čvrste površine, lagano plavičaste diskoloracije, te nagli rast čine teškoće u diferencijalnoj dijagnostici prema pleksiformnom neurofibromu. Dermoidna cista je jedna od najčešćih periorbitalnih masa koja se vidi u djetinjstvu. Radi se o abnormalnoj sekvestraciji površnog ektoderma ispod kože tijekom embrionalnog razvoja, s taloženjem deskvamiranog materijala. Tipično izrastaju s vanjske strane orbitalnog ruba u superotemporalnom kvadrantu. Vide se već u prvoj godini života kad su velike oko 1 cm i sporo rastu. Tvrdе su, bezbolne, fiksirane za periost, dok je koža nad njima pomična.

Glijalna hipertrofija rožničnih živaca ih može učiniti vidljivima, što se vidi u 20% pacijenata. Proliferacija Schwanovih stanica oko perifernih aksona žilnice čini tzv. ovoidna tjelešca. Rijetko se može razviti i lokalizirani neurofibrom u orbiti.

Potencijalno opasna komplikacija NF-1 jeste gliom optičkih puteva. Simptomatski tumori (gubitak vida, proptozu) se javljaju u 1-5% osoba s NF-1. Međutim

screening CT-om i MRI-om asimptomatske populacije s NF-1 je pokazao učestalost glioma optičkih puteva od 15%. Raste vretenasto, te elongira optički živac koji se, da bi stao u zatvoreni prostor orbite, svija i vijuga, što je diferencijalno dijagnostički važno prema meningeomu (puno rjeđi tumor od glioma u NF-1) i orbitalnoj cisticerkozi. Na gliom optičkih puteva se u prednje 2/3 orbite može posumnjati već ultrazvukom, koji i služi za screening. No za dijagnozu je neophodan MRI, koji ujedno i otkriva eventualno zahvaćanje hijazme i/ili hipotalamusa tumorom. CT je rezerviran za preoperativnu dijagnostiku. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze meningeom, koji se također može javiti u NF-1, ali rjeđe, i to uglavnom u odrasloj dobi, te orbitalna cisticerkoza, prisutna u endemičnim krajevima, npr Indija.

DRUGE LEZIJE

U NF-1 se rijetko nađu i stanja koja se ne mogu objasniti abnormalnom proliferacijom stanica porijekla iz neuralnog grebena. To su benigni tumori oka ili kože: juvenilni ksantogranulom i kapilarni hemangiom; maligni tumori: leukemija, rabdomiosarkom i Wilmsov tumor. Zatim su to koštani defekti: skolioza, pseudoartroza, te bolesti središnjeg živčanog sustava: makrocefalija, epilepsija, manji intelektualni deficit. U oftalmološkom smislu tu je najvažniji glaukom, s incidencijom od 1-2% osoba s NF-1. U najvećem broju slučajeva je udružen s ipsilateralnim pleksiformnim neurofibromom, te ektropijem uveje. Patogeneza ovog glaukoma je nepoznata. Liječenje je kirurško, no zadovoljavajući vidni ishod je rijedak.

Oftalmološki pregled pacijenata s NF-1 treba uključivati:

- pregled vidne oštine i raspoznavanje boja
- ispitivanje zjenične reakcije, posebice evaluaciju aferentnog pupilarnog defekta (zahvaćenost optičkog živca)
- pregled biomikroskopom (špaltom) (hiperpigmentacije spojnice, rožnica kod kongenitalnog glaukoma, Lischovi noduli na irisu, katarakta)
- oftalmoskopiju (identifikacija atrofije ili edema papile vidnog živca, žilnične lezije)
- mjerenje očnog tlaka (glaukom)
- ultrazvuk oka i orbite s mjerenjem promjera optičkog živca
- vidno polje i VEP, MRI mozga (lezija optičkih puteva)

LITERATURA

1. Basic and Clinical Science Course 1996-1997 Pediatric Ophthalmology and Strabismus. American Academy of Ophthalmology 1996:145-75.
2. Gutmann DH. Recent insights into neurofibromatosis type 1: clear genetic progress. Arch Neurol 1998;55(6):778-80.
3. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement on Neurofibromatosis. Arch Neurol 1988;45:575-80.
4. Shields JA, Shields CL. The systemic hamartomatoses ("Phacomatoses"). In: Mannis MJ, Macsai MS, Huntley AC eds. Eye and skin disease. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996:367-80.
5. Lewis RA, Riccardi VM. von Recklinghausen neurofibromatosis: Incidence of iris hamartomata. Ophthalmology 1981;88:348-54.
6. Deborah Pavan-Langston. Manual of Ocular Diagnosis and Therapy. 4th ed. Boston New York Toronto London: Little, Brown and Company, 1996:185.
7. Yanoff M, Perry HD. Juvenile xanthogranuloma of the corneoscleral limbus. Arch Ophthalmol 1995;113:915-7.
8. Collin JRO. A Manual of systemic eyelid surgery. 2nd edition. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989.
9. Tyers AG, Collin JRO. Colour Atlas of Ophthalmic Plastic Surgery. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1995.
10. Shields JA, Shields CL eds. Eyelid&Conjunctival Tumours. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 1999.
11. Kuenzle C, Wissert M, Roulet E, Bode H, Schfer S, Huisman T, Landau K, Boltshauser E. Follow-up of optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. Neuropediatrics 1994;25(6):295-300.
12. Henderson JW. Orbital Tumors 3rd ed. New York: Raven Press, 1994:244-52.
13. Spencer WH: Tumors of the optic nerve. In: Spencer WH (ed): Ophthalmic Pathology, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1986:2429-51.
14. Malik SRK, Gupta AK, Choudhry S. Ocular cysticercosis. Am J Ophthalmol 1968;66:1168-71.

ZNAČAJ NEUROFIBROMATOZE U ORTOPEDIJI

Prof.dr.sc. Vladimir KOVAČ
KB Dubrava, Odjel ortopedije, Zagreb

Multipli neurofibromi, kao glavna značajka von Recklinhausen-ove bolesti, zahvaćaju i koštani sistem. Na perifernom se skeletu očituju kao koštane ciste i pseudartroze, dok u predjelu kralješnice dovode do složenih deformacija čije liječenje zahtijeva multiple operacijske zahvate praćene visokim neurološkim rizikom.

Subperiostalna lokalizacija tumora dovodi do lokalne koštane resorpcije, dok podražaj periosta istovremeno dovodi do stvaranja nove periostalne kosti koja obuhvaća tumor. Na taj način nastaje subperiostalna koštana cista.

Endostalna lokalizacija nema opisanih tipičnih koštanih promjena unutar koštanog tkiva. Dakako promjene unutar kosti očituju se time da kost postaje porotična i plastična te pojačano raste u duljinu. Rjeđe se susreće usporenje rasta, vjerojatno zbog tumorske inhibicije epifizne zone rasta.

Učestalost skeletalnih promjena kod neurofibromatoze varira od 30-50%(1).

Intraspinalna lokalizacija. Tumor u obliku pješčanog sata koji polazi sa spinalnog korijena proširuje intervertebralni foramen, pritiskom na trup kralješka dovodi do ovalnih erozija odnosno udubljenja (scalloping). Rast samog tumora može dovesti do neurološkog deficita ali sam tumor rijetko dovodi do paraplegije.

Deformacije kralješnice. Predstavljaju najčešću skeletalnu manifestaciju neurofibromatoze. Patogeneza deformacije nije poznata. Kratka, angularna skolioza, praćena često i angularnom kifotičnom deformacijom može dovesti do teških neuroloških ispada koji mogu rezultirati i paraplegijom.

Lokalizacija na dugim kostima. Najčešća je lokalizacija u distalnom dijelu potkoljenice gdje se uklapa u sindrom kongenitalne pseudartroze tibije(2). Stoga treba imati na umu da svaka prirođena anterolateralna deformacija potkoljenice, udružena sa neurofibromatozom, predstavlja visok rizik teško rješive pseudartroze u slučaju indicirane korekcijske osteotomije(3).

LIJEČENJE

Problemi lokalizacije na dugim kostima. Najznačajniji problem na dugim kostima svakako je problem deformacije (anterolateralna angulacija) tibije, te pojava promjene strukture kosti i medularnog kanala sa ili bez pojave cističnih promjena, te sa ili bez pojave patološkog prijeloma i pseudartroze(3).

Strategija liječenja usmjerena je kod blažih slučajeva na prevenciju deformacije primjenom plastične ortoze koja obuhvaća i stopalo. Takvo profilaktičko liječenje može spriječiti ili odložiti pojavu prijeloma sa posljedičnom pseudartrozom. Takve se ortoze nose godinama, a medularni kanal se polagano razvija tijekom 5-10 godina. Ukoliko se postigne korekcija deformacije, razvoj medularnog kanala, te odgovarajuća debljina kortikalne kosti, ortoza se može napustiti sa razvojem koštane zrelosti. Forsirana opterećenja potkoljenice treba izbjegavati(4).

Kod izraženih promjena te u slučaju pojave ciste i patološkog prijeloma indicirano je operacijsko liječenje. Smisao liječenja je kiretaža ciste, postizanje solidne koštane fuzije, korekcija deformacije, te izjednačavanje duljine ekstremiteta. Opisane metode liječenja su: kiretaža i spongioplastika, spongioplastika i osteosinteza, elektrostimulacija, mikrovaskularna transplantacija kosti, vanjska fiksacija sa sistemom Ilizarov, te amputacija. Čini se da metoda mikrovaskularne transplantacije kosti i metoda vanjske fiksacije po Ilizarov-u nude najbolje rezultate. Mikrovaskularna transplantacija podrazumijeva da se predio resektiranog patološkog tkiva nadomjesti vaskulariziranim koštanim transplantatom koji ima znatno bolju mogućnost koštanog urastanja. Tu metodu danas plastični kirurzi koriste više od ortopeda. U ortopedskoj se praksi češće koristi "transport koštanog segmenta" uz pomoć vanjskog fiksatora po Ilizarov-u. Postupak se sastoji također u resekciji patološkog tkiva, uz dodatnu osteotomiju duge kosti u zdravom dijelu. Na taj način se dobije slobodni vaskularizirani segment duge kosti, koji se uz pomoć vanjske fiksacije pomiče u smislu "zatvaranja koštanog defekta" i konačno kompresije zdravih krajeva kosti. Segment kosti se pomiče otprilike 1 mm dnevno. Na taj način na mjestu osteotomije nastaje koštani defekt, međutim zbog polagane distrakcije na tom mjestu nastaje nova kost koja ispunjava defekt i omogućuje na tom mjestu spontano cijeljenje. Prednosti vanjske fiksacije sastoje se i u tome što se istim zahvatom postiže fiksacija, izjednačavanje duljine ekstremiteta, te korekcija angularne deformacije.

Problemi lokalizacije na kralješnici.

Intraspinalna lokalizacija.

Solitarni tumor se preporučuje odstraniti pri čemu je najčešće potrebno kombinirati prednji i stražnji pristup na kralješnicu. Dugačke je laminektomije potrebno

izbjegavati zbog opasnosti postlaminektomijske kifoze, tim više što je kifoskolioza često i dominantna deformacija kod neurofibromatoze.

Deformacije kralješnice.

Skolioza je najčešća skeletalna manifestacija NF-1. Podatke o stvarnoj učestalosti skolioze je vrlo teško dobiti zbog brojnih bolesnika sa minimalnim manifestacijama NF-1 koji najčešće prođu nedijagnosticirani. Mišljenja variraju sa izvještajima koji variraju od 10-60%.

Skolioza se najčešće susreće u dva oblika. Jedan je nemoguće razlikovati od uobičajene idiopatske skolioze. Pojavljuje se najčešće u ranijoj dobi (<10 god.) Vjerojatne neurološke abnormalnosti uzrokovane neurofibromtomom mogu ipak uzrokovati varijabilnosti koji tip deformacije razlikuje od tipičnog idiopatskog tipa.

Distrofični tip skolioza je karakteriziran kratkim, oštrokutnim krivinama koje su "tipične" za NF-1. Druge distrofične promjene uključuju "scalloping" trupova kralješaka, proširenje foramina, naglašenu rotaciju apikalnog kralješka. Uočeno je da skolioze koje su tijekom djetinjstva karakterizirane kao idiopatske, mogu u odrasloj dobi poprimiti distrofičnu kliničku sliku, sa posljedičnom progresijom skolioze i u odrasloj dobi. Progresivna kifoza, ili izrazito rotirana skolioza može rezultirati teškim neurološkim komplikacijama.

Liječenje skolioze "idiopatskog tipa" provodi se po istim principima važećim za idiopatske skolioze. Kod distrofičnih skolioza potreban je detaljan preoperacijski prikaz spinalnog kanala, te dekompresije spinalnog kanala prije početka korekcije deformacije. Dakako, katastrofalne kifoze su opisane nakon laminektomija kod NF-1. Nadalje, zbog distrofičnih promjena trupova kralješaka, potrebno je kombinirati stražnju instrumentaciju kralješnice sa prednjom fuzijom, kada je potrebno rekonstruirati distrofične promjene trupova. Današnje mogućnosti unutrašnje fiksacije u najvećem broju slučajeva eliminiraju potrebu postoperacijske vanjske fiksacije gipsom ili ortozom. Principi korekcije i fiksacije su jednaki kao i kod liječenja kifotičnih i skoliotičnih deformacija drugih etiologija. Primjenom metalnih implantata u obliku vijaka, kuka, te metalnih šipki, nasilno se korigira deformacija dok se koštanom fuzijom kralješaka trajno zadržava postignuti položaj. Takvi se korekcijski implantati mogu postaviti sa prednje strane (transtorakalno i transabdominalno) ili pak sa stražnje strane kralješnice. Kako kod neurofibromatoze češće susrećemo distrofične promjene na trupovima kralješaka, strategija liječenja je da se korekcijski implantati postave sa stražnje strane i izvrši stražnja fuzija malih zglobova kralješnice, a da se zatim još učini i prednja fuzija između trupova kralješaka te korekcija distrofičnih promjena kralješaka. Potrebno je međutim imati na umu da osnovna bolest može usprkos takvoj "cirkumferentnoj fuziji" bilo kada tijekom života dovesti do

pseudartroze i do ponovnog pogoršanja krivine. Stoga su ortopedske kontrole nužne tijekom cijelog života.

LITERATURA:

1. Turek LS. Congenital neurofibromatosis. in: Turek LS editor. Orthopaedics, Principles and their application. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 1989: 722-8.
2. Boyd HB. Pathology and natural history of congenital pseudarthrosis of the tibia. Clin Orthop 1982; 166:5.
3. Morrissy R. Congenital pseudarthrosis of the tibia. Factors that affect results. Clin. Orthop 1982; 166:21.
4. Thompson GH. Angular deformities of the lower extremities. In: Chapman WM, editor. Operative Orthopaedics. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott; 1993: 3131-64.

RADIOLOŠKA SLIKA NF1

Prof.dr.sc. Kristina POTOČKI, dr.med

KBC Zagreb, Klinički zavod za dijagnostičku intervencijsku radiologiju,
Zagreb

Neurofibromatoza zahvaća veći broj sustava na različite način, pripada grupi fakomatoza i može zahvatiti sva tri germinativna sloja.

Koštane promjene - **kraniogram** - karakteristični je nalaz unilateralnog defekta malog ili velikog krila sfenoidne kosti¹. Nedostatak postero-superiornog zida orbite može uvjetovati pulzirajući egzoftalmus zbog temporalne meningokele ili herniacije temporalnog lobusa kroz postojeći defek kosti. Drugi defekt kosti može nastati na spoju parijeto-mastoidne i okcipito-mastoidne suture², na lijevoj strani lubanje u lambdoidnoj suturi. Na istoj strani nastane uvećanje srednje lubanjske baze ili orbitalne fisure, zadebljanje supero-lateralnog orbitalnog mišića sa medialnim pomakom n. optikusa, istostrani mastoid je slabije razvijen, hipoplastičan je maksilarni i etmoidalni sinus³. Najčešće su zahvaćene mandibula, maksila, zigomatična kost i meka okolna tkiva što dovodi do stvaranja deformiteta lica.

Kralješnica - je uglavnom zahvaćena tako da u 60% bolesnika sa neurofibromatozom nalazimo promjene na kralješnici⁴. Najčešće je to skolioza sa i bez kifoze, skolioza može imitirati idiopatske zavoje kralješnice ili se formira oštro anguliran kratki segment kifoskolioze^{5,6} nekoliko segmenata donje torakalne kralješnice i progresivnog je toka. Trupovi su rotirani uz lateralnu subluksaciju, klinasto formirani i nazubljenog dorzalnog ruba, erozivno promijenjenih pedikla, uvećanih foramina, stanjenih i ušiljenih transverzalnih nastavaka i rebra.

Promjene kod neurofibromatoze vide se na **lubanji, kralješnici, rebrima, zdjelici, te dugim kostima**, koje su savijene nastaju frakture i pseudoartroze defektnog kalusa i zarastanja. Najčešće je zahvaćena tibia uz stanjenu i hipoplastičnu fibulu, što dovodi do statičkih smetnji i slabljenju funkcije zglobova⁷.

Uzrok pseudoartrozi nije potpuno jasan, smatra se da je stvoreni kalus defektan, ali ne nedostaje. Mikroskopski se koštani fragmenti nalaze okruženi fibroznim matriksom, hijalinom i fibroznom hrskavicom što imitira fibrozu displaziju, a predstavlja veliki problem za ortopedske postupke⁸.

Promjene na kostima opisuju se kao **cistične** i to subperiostalne i intraosalne⁹. Intraosalne cistične lezije predstavljaju nazubljena i impresije kortikalne površine koje nastaju mehaničkim pritiskom okolnih neurogenih stanica, te fokalnim

hemoragijama pod slabo priljubljen i displastični periost. Intraosalne cistične lezije nastaju direktnom invazijom periosta, korteksa i Haversovih kanala neurofibromatoznim stanicama.

Tumori su češći kod populacije bolesnika sa neurofibromatozom¹⁰, i to ne samo tumori neurogenog porijekla (npr. neuroblastomi i feokromocitom, melanom) nego i mijelogena i mielomonocistična leukemija.

Nastaju promjene u rastu uvjetovane prematurnim zatvaranjem epifiznih ploča ili prevelikim rastom kostiju i mekih tkiva¹¹. Te promjene mogu nastati svaka za sebe ili zajedno u različitim kombinacijama, do elefantskog rasta cijelog ekstremiteta ili jednog dijela uz normalne kosti ili čak hipoplastične.

Pravovremeno prepoznavanje raznih podgrupa bolesti važno je jer uz genetsko i prenatalno ispitivanje pruža nove kirurške i terapijske mogućnosti.

LITERATURA:

1. Crowe FW, Schull WJ, Neel JV: A Clinical, Pathological and Genetic Study of Multiple Neurofibromatosis. Springfield, Ill, Charles C Thomas, 1956.
2. Burrows EH: Bone changes in orbital neurofibromatosis. Br J Radiol 36:549, 1963.
Hunt JC, Pugh DG: Skeletal lesions in neurofibromatosis. Radiology 76:1, 1961. Seaman WB, Furlow LT: Anomalies of the bony orbit. AJR 71:51, 1954.
3. Klatte EC, Franken EA, Smith JA: The radiographic spectrum in neurofibromatosis. Semin Roentgenol 11:17, 1976.
4. Leeds NE, Jacobson HG: Spinal neurofibromatosis. AJR 126:617, 1976.
Meszaros WT, Guzzo F, Schorsch H: Neurofibromatosis. AJR 98:557, 1966.
5. Crawford AH Jr, Bogamery N: Osseous manifestations of neurofibromatosis in childhood. J Pediatr Orthop 6:72, 1986.
6. Benedict PH, Szabo G, Fitzpatrick TB, et al: Melanotic macules in Albright's syndrome and in neurofibromatosis. JAMA 205:618, 1968.
7. Gregg PJ, Price BA, Ellis HA, et al: Pseudoarthrosis of the radius associated with neurofibromatosis. Clin Orthop 171:175, 1982.
Ostrowski DM, Eilert RE, Waldstein G: Congenital pseudoarthrosis of ulna: Cases and review of literature. J Pediatr Orthop 5:463, 1985.
8. Morrissy RT: Congenital pseudarthrosis of the tibia. Clin Orthop 166:14, 1982.
9. Kullmann L, Wouters HW: Neurofibromatosis, gigantism, and subperiosteal haematoma. Report of two children with extensive subperiosteal bone formation. J Bone Joint Surg [Br] 54:130, 1972.
Locht RC, Huebert HT, McFarland DF: Subperiosteal hemorrhage and cyst formation in neurofibromatosis. Clin Orthop 155:141, 1981.
10. Warkany J: Congenital Malformations: Notes and Comments. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1971.

Clark RD, Hutter JJ Jr: Familial neurofibromatosis and juvenile chronic myelogenous leukemia. Hum Genet 60:230, 1982.

Weiner MA, Harris MB, Siegel RB, et al: Ganglioneuroma and acute lymphoblastic leukemia in association with neurofibromatosis. Am J Dis Child 136:1090, 1982.

11. Challis J: Hereditary transmission of talonavicular coalition in association with anomaly of the little finger. J Bone Joint Surg [Am] 56:1273, 1974.

KLINIČKA SLIKA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA NEUROFIBROMATOZE TIP 1 (NF1) U NEUROLOGIJI

Mr.sc. Svjetlana ŠUPE, dr.med.
KBC Zagreb, Neurološka klinika, Zagreb

Neurofibromatoza tip I (von Reclinghausenova bolest) je najčešća genetski determinirana nasljedna bolest kod koje je primarno oštećen rast i razvoj stanica neuralne kriste što dovodi do hiperplazije, neoplazije i displazije neuroektodermalnih elemenata i njihovih pratećih struktura, do njihove poremećene migracije i lokalizacije, a time i do povećanog rizika razvoja benignih i malignih tumora.

NF I je autosomno dominantna bolest, incidencija joj se kreće od 1 na 2700 do 3500 ljudi, sa 50 % de novo nastalih mutacija (češće kod majčina kromosoma, 76 %) , zastupljena je podjednako u svim rasama, sa tek neznatno većom prevalencijom u muškoj populaciji .

Gen odgovoran za njen razvoj lociran je na dugom kraku 17 kromosoma, blizu centromere (q 11,2) ,a njegov genski produkt je veliki i kompleksni protein nazvan **neurofibromin** .

Dio tog proteina ima domenu homolognu GAP proteinima (guanosin trifosfataza-aktivirajući protein) koji ubrzavaju inaktivaciju ras-a sa funkcijom tumorskih supresora. . Defekt u neurofibrominskoj ekspresiji kod oboljelih od N F I rezultira akitivacijom ras-a što dovodi do celularne proliferacije , rasta tumora te maligne transformacije (u slučajevima postojanja dvije i više mutacija alela).

Klinička slika

Neurofibromatoza I je progresivna bolest koja može zahvatiti gotovo svako tkivo i tjelesni organ,a karakteriziraju ju multipli tumori perifernog i centralnog živčanog sistema,kožne promjene sa hiperpigmentacijom, promjene na očima,kostima,te krvnim žilama sa karakterističnom proliferacijom intime i angiodisplazijom.Klinička slika je izrazito varijabilna čak i kod članova iste obitelji a najkarakterističniji znakovi koji se javljaju sa učestalošću većom od 90% su kožne promjene tipa "cafe au lait",neurofibromi i Lischovi noduli .

Dijagnostički kriteriji za NF I postavljeni od National Institute of Health 1987 god.podrazumijevaju prisutnost dva ili više navedenih simptoma:

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip1, HIIM, 7.i 8.12.2001

- šest i više “café au lait” promjena većih od 5 mm u promjeru kod prepubertetskih, a većih od 15 mm u promjeru kod odraslih osoba
- dva ili više neurofibroma ili jedan plexiformni neurofibrom
- hiperpigmentacija axilarne i preponske regije
- gliom n.opticusa
- dva ili više Lischova čvorića
- različite koštane lazije poput displazije krila sfenoidne kosti, razrijeđenje koštanog kortexa sa ili bez razvoja pseudoartroze
- bliski rođak sa NF I po gore postavljenim kriterijima

- **Kutane** hiperpigmentacijske promjena tipa “café au lait” te hiperpigmentacija tipa **lentiginos** u intertrigijskim područjima (axila, preponska regija) najčešća su klinička manifestacija NF I

- **Lischovi nodulusi** (hamartoma) irisa-druga su po učestalosti kl.manifestacije

- **abnormaliteti i razne promjene skeleta** visoko su zastupljeni kod pacijenata oboljelih od NF I. Čest je nalaz nižeg stasa (short stature) sa teškim deformirajućim **kifoskoliotičkim promjenama** distrofičkog tipa osobito cervikalne i torakalne kralježnice (po nekim autorima preko 32% do 49% djece), koje dovode do oštećenja posture i hoda pacijenta. Nerijetko se nađe **basilarna impresija**, duralne ektazije sa razvojem prednje i lateralne meningocoele kao rezultante oštećenja dure, **disgeneza sfenoidne** kosti sa posljedičnim razvojem pulzirajućeg egzoftalmusa. **Makrocefalija** je vrlo čest nalaz kod djece (nikada mikrocefalija), čiste kostiju sa patološkim frakturama i razvojem **pseudoartroza**, hiperplazija kostiju jednako kao i razrijeđenja kostiju zbog subperiostalnih neurofibroma mogu se razviti u kralješcima, kostima glave ili zdjelice (najčešće ilijačnoj kosti). Extremni su primjeri i razvoja parapareze uslijed teške displastičke skolioze sa pomakom rebara prema spinalnom kanalu i kompresijom medule.

- **promjene na krvnim žilama** sa tipičnim nalazom **subintimalne proliferacije** i razvoja **angiodisplastičkih** promjena, vrlo česte na renalnim arterijama, dovodeći do njihove stenoze i renalnog uzroka arterijske hipertenzije, potom na krvnim žilama uha, što dovodi do progresivnog razvoja gluhoće. Nađu se stenoze pulmonalne arterije, te koarktacije aorte.

Cerebrovaskularna bolest je uvjetovana također stenookluzivnim promjenama uslijed angiodisplastičkih promjena sa proliferacijom intime i najčešće su zahvaćene supraklinoidne regije arterije carotis interne i njezini glavni ogranci, ponekad i aneurizmatiska proširenja, mada je najčešći angiografski prikaz cerebralnih arterija nalik nalazu kod moy-moya bolesti. Takve promjene rezultiraju lakunarnim i hemisferalnim infarktima, te rjeđe subarahnoidalnom hemoragijom sa popratnom neurološkom simptomatologijom.

Meningeomatoza je lokalizirana fokalna (ponekad multifokalna) promjena uvjetovana leptomeningealnom i meningovaskularnom proliferacijom (nešto je češća

kod NG 2), može uzrokovati refrakterne epileptičke atake različitog tipa, najčešće parcijalne, žestoke glavobolje, te subarahnoidalno krvarenje

-endokrinološki poremećaji razvijaju se u sklopu razvoja **pubertas praecox**, potom **feokromocitoma**, te kod klijazmatski lokaliziranih glioma sa kompresijom na hipofizu i konsektivnim hormonalnim promjenama, te neurološkim simptomima kompresije.

-Periferni kutani tumori locirani u dermisu i epidermisu, često su tipa pedunkularnih molusculom fibrosum, povećava im se broj i veličina s godinama te kod starijih pacijenata postaju papilomatozni, nerijetko i po nekoliko cm u promjeru

-Tumori perifernih živaca tipa subkutanih **neurofibroma** i **schwanoma** (neurinoma) u tijeku perifernih živaca, najčešće n.radialis i n.ulnaris. Ti tumori često izazivaju vrlo **bolne senzacije** uslijed kompresije na živac, a nerijetko i simptome lezije zahvaćenog živca sa razvojem **perifernog tipa kljenuti**.

Takvi simptomi su osobito izraženi kod **plexiformnih neurinoma** (la tumeur royale), koji su često izuzetno dobro prokrvljeni i invazivni, sa predilekcijskim mjestima prominencije u periorbitalnoj regiji, cervikalnoj (iz cervikalnog i brahijalnog spleta) te torakoabdominalnoj regiji, dovode do hipertrofije i deformiteta jednog ili više ekstremiteta, zbog kompresije do defekata orbite i razvoja egzoftalmusa, destrukcije drugih kostiju glave i ekstremiteta. Kada se hiperpigmentacija kože nađe iznad plexiformnog neurofibroma i širi se ka sredini tijela, može se iščekivati i intraspinalni tumor tom nivou.

-Tumori se takodje mogu razviti i unutar **živaca autonomnog živčanog sustava** zahvaćajući razne visceralne organe, a najčešće želudac, jezik, crijeva, medijastinum i adrenalnu medulu i najčešće su tipa ganglioneurinoma. sa pratećom kliničkom simptomatologijom od učestalih bolova, konstipacije i sl.

-Intraspinalni tumori, najčešće neurofibromi, te neurinomi, su sporo progredirajući tumori, često multipli, locirani **extraduralno** ili **intraduralno extramedularno**, rijetko **intramedularno** (gliomi, astrocytomi) U kliničkoj slici dovode do bolnih senzacija u leđima sa širenjem ka ekstremitetima, najčešće unilateralno u segmentalnoj distribuciji, praćene parestezijama, osjećajem slabosti, a u progresiji zbog kompresije medule dovode do smetnji kontinencije.

Dva se tipa neurološkog deficita mogu naći kod intraspinalno lokaliziranih tumora: prvi koji je rezultanta segmentalnog zahvaćanja sive tvari leđne moždine i živčanih korjenova sa slabošću, atrofijom, hiporefleksijom i senzornim promjenama, te drugi kod kojeg su zahvaćeni dugački putevi sa spasticitetom, senzornim deficitom i smetnjama sfinktera.

Extramedularni tumori i uz njih često povezan nalaz **siringomijelije**, mogu dovesti do kliničke slike **Brown-Sequardova** sindroma (homolateralna kljenut, spasticitet, ataksija i kontralateralni gubitak osjeta boli i temperature). Intramedularno locirani tumori obično dovode do simetričnog razvoja kljenuti tipa **parapareze ili paraplegije**

te atrofije u zahvaćenom segmentu, te takođe do hemisekcijskog spinalnog sindroma tipa kompletnog ili inkompletnog B.-Seguardova sindroma.

Zbog svog rasta, spinalni tumori mogu dovesti i do **kompromitacije cirkulacije arterije spinalis anterior** te do naglog nastanka ireverzibilne paraplegije.

Ponekad periodična pojava abdominalne boli može biti jedan od prvih simptoma intramedularno, rjeđe extramedularno lociranog tumora u torakalnoj regiji.

-Gliomi n.opticusa najčešća su intrakranijska lokalizacija gliomskih tumora, svojim rastom mogu dovoditi do unilateralne ili bilateralne sljepoće, a njihova incidencija se povećava sa dobi oboljelih (u studijama Husona incidencija je 2,4%, dok je u Holtovoj seriji nađen kod 23% ispitanika).

-Intrakranijski tumori mogu biti locirani infra i supratentorijalno, najčešće su gliomi, meningeomi, te astrocitomi. Nađu se u cerebelumu, moždanom deblu (neurinomi n.acusticus- mada češće i obično bilateralno kod NF 2), te u frontalnom i temporalnom režnju.

Rijetki su slučajevi kod djece pojava disembrioplastičkih neuroepitelijalnih tumora, koji su uvijek povezani sa refrakternim epileptičkim atakama, te u malignoj transformaciji nalaz pleomorfnih xantoastrocitoma, glioblastoma.

Najčešći simptom intrakranijski lokaliziranih tumora su glavobolje, epileptičke atake (parcijalne, kompleksne ili generalizirane), dovode kompresijom do razvoja hidrocefalusa i fokalnih neuroloških simptoma s razvojem motoričkog deficita, disfazije, smrtnji sluha, vida, koordinacije, posture.

- Kongitivni poremećaji i intelektualno oštećenje relativno je čest nalaz kod oboljelih od NF1, mada su rijetki slučajevi teže mentalne retardacije.

Najčešće su izražene poteškoće u učenju, govorno-jezični problemi, dispraksija, hiperaktivnost. Prema nekim podacima (Ferner i sur.), IQ niži od 70 nađe se kod 8-10 % oboljelih, dok je umjerena mentalna retardacija sa poteškoćama kongitivnog nivoa, svladavanja gradiva i komunikacijskim odstupanjima prisutna kod 30-50 % djece (čak do 82 % u ispitivanju Dembitz i sur.). Neka istraživanja su ukazala (Ferner) da makrocefalija, sociodemografski faktori, spol niti dob ne igraju značajniju ulogu u neurokongitivnom deficitu, dok drugi autori navode povezanost makrocefalije i intelektualnih teškoća.

Neuroradiološka ispitivanja, posebno MR mozga kod pacijenata s NF1 su ukazala na visoku zastupljenost (74- 86 % pacijenata) hiperintenzivnih lezija u T2 slici u području bazalnih ganglija, talamusa, hipotalamusa, moždanog debla i cerebeluma (tzv. UBO lezije – unidentified bright objects), ali za koje se nije moglo sa sigurnošću reći da doprinose intelektualnoj disfunkciji, koja je pak bila znatno oštećena kod pacijenata s verifikiranom kortikalnom disgenezom i drugim oštećenjima arhitekture cerebralnog korteksa.

Temeljem navedenih šarolikih oblika kliničke manifestacije neurofibromatoze tip I, posebno kod odraslih pacijenata, razvidno je da se u diferencijalnoj dijagnozi mora pomišljati na čitav niz entiteta koja aficiraju periferni i centralni živčani sustav – od raznih oblika polineuropatija, kompresivnih radikulopatija, kompresivnih i degenerativnih procesa sa zahvaćanjem spinalnog kanala i leđne moždine, do raznih oblika heredodegenerativnih upalnih, demijelinizacijskih, vaskularnih i spaciokompresivnih procesa centralnog živčanog sustava.

Riccardi je dao prikladnu tablicu stupnjevanja NF1 ovisno o težini kliničke prezentacije promjena kod pacijenata oboljelih od neurofibromatoze tip I.

I stupanj (blaže promjene)

- nekolicina cafe au lait promjena, bez kozmetske reprekusije
- makrocefalija
- mali broj neurofibroma, manje veličine
- Lišovi noduli

II stupanj (umjerene promjene)

- cafe au lait pigmentacije s manjim estetskim promjenama
- neurofibromi s manjim kozmetskim promjenama
- neurofibromi s manjim funkcionalnim deficitom
- manje poteškoće u učenju bez mentalne retardacije
- blaže promjene ponašanja
- umjerene glavobolje
- blaže oštećenje sluha
- benigna skolioza

III stupanj (teške promjene)

- cafe au lait sa većim estetskim promjenama
- neurofibromi s težim funkcionalnim deficitom
- problemi učenja s intelektualnom deficijencijom, IQ oko 80
- smetnje ponašanja
- skraćena statura
- epileptičke atake (terapijski kupirane)
- srednje teška oštećenja sluha
- skolioza srednjeg stupnja
- pseudoartroze s ortopedskim konzekvencama
- asimptomatski pleksiformni neurinomi
- glim chiazme tip I
- neurofibromatoza viscera
- pubertas praecox

IV stupanj (velo teški poremećaji)

- kutane hiperpigmentacije s aizrazitim kozmetskim reprekusijama

- kutani neurofibromi s teškim estetskim promjenama
- neurofibromi s izrazitim funkcionalnim poremećajima
- mentalna retardacija s IQ ispod 80
- teški psihološki poremećaji
- epileptičke krize, nekurabilne
- ireverzibilni teški poremećaji sluha
- teška skolioza
- teške pseudoartroze
- simptomatski pleksiformni neurinomi
- tumor medule spinalis ili cerebralni tumor
- gliom chiazme stadij II ili III
- maligna alteracija tumora

Neurofibromatoza tip I je relativno česta bolest sa širokom paletom kliničke prezentacije od strane svih tjelesnih sustava, ponekad asimptomatskog tijeka sve do odrasle dobi, kada se prve kliničke manifestacije mogu iskazati simptomatologijom afekcije centralnog ili perifernog živčanog sustava predstavljajući veliki dijagnostički i terapijski problem. Stoga je pomno uzeta anamneza, obiteljska anamneza, precizan klinički pregled, adekvatna neuroradiološka, neuropsihologijska i laboratorijska obrada uključivši i precizne genetske analize, uz suradnju čitavog tima medicinskih stručnjaka od presudne važnosti u dijagnosticiranju, praćenju, liječenju, spriječavanju komplikacija i genetskom savjetovanju oboljelih od neurofibromatoze tip I.

Literatura:

Adams and Victor: Principles of Neurology-Seventh edition, Medical publishing division, McGraw_Hill, 2001: 1071-1078

Arthuis M, Pinsard N, Ponsont G: Neurologie Pédiatrique, Médecine, Flammarion 1990 France: 50-58
Creange A, Zeller J, Rostaing-Riggateri S: Neurological complications of neurofibromatosis type I in adulthood, Brain 1999 Mar; 122(pt3): 473-481

Elmaci L, Kurtkaya O, Boran B: Gliosarcoma associated with neurofibromatosis type I: a case report, Tumori 2001 Jan-Feb; 87(1): 60-63

Huson SM, Harper PS: Von Recklinghausen neurofibromatosis, a clinical and population study in South-East Wales, 1988 Brain; 111, 1355-1381

Kotagal P, Rothner AD: Epilepsy in the setting of neurocutaneous syndromes, Epilepsia 34, 1993 Suppl 3: 171-78

Li C,Cheng Y,Gutman DA: Differential localization of the NF I gene product Neurofibromin,with the F actin or microtubule cytoskeleton during differentiation of telencephalic neurons, Brain resDev,oct 24,2001,130(2):231-248

Leroy K,Dumas V:Malignant peripheral nerve sheath tumor associated with neurofibromatosis type I: a clinicopathologic and molecular study of 17 patients, ArchDermatol 2001 Jul;137(7):908_913

Menkes J.H.:Textbook of Child neurology- Fourth edition,Philadelphia-London 1990,558-564

North K:Neurofibromatosis type I,Am J Med genet 2000 Summer, 97(2):119-127

Riccardi VM:Neurofibromatosis :past,present and future,N Engl.J Med 1991,324:1283-1285

Weibe S,Munoz DG:Meningeomatosis :A comprehensive analysis of clinical and laboratory features,Brain 122(4),April 1999:709-726

Wolkenstein P,Zeller J: Clinical diagnosis of neurofibromatosis type I,Presse med 1999 Dec 11;28(39):2174-80

VRIJEDNOST MAGNETSKE REZONANCIJE U ANALIZI LEZIJA U NEUROFIBROMATOZI TIP 1

Prof.dr.sc. Jurica PAPA, dr.med

**KBC Zagreb, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju,
Zagreb**

Magnetska rezonancija (MR) je radiologijska metoda izbora za analizu i praćenje promjena u mozgu i kralježničnoj moždini u bolesnika s neurofibromatozom. Najčešći tumor u neurofibromatozi je gliom optičkog živca. U magnetskoj rezonanciji prikazuje se kao izointenzivni ili hipointenzivni tumor u T₁ mjerenoj slici i hiperintenzivni u T₂ mjerenoj slici, a može se vidjeti u jednom ili oba vidna živca. Nakon intravenskoga injiciranja kontrastnoga sredstva dolazi do slabe difuzne, trakaste ili krpičaste imbibicije tumora. Magnetska rezonancija prikazuje tumor u cijelosti, uključujući i područje optičkog kanala kao i prehiazmatski dio vidnog živca i samu hijazmu. U trećine bolesnika s neurofibromatozom mogu se naći neurofibromi. Prikazuju se kao vretenasto zadebljanje najčešće prve grane petog živca, a često su udruženi s displazijom ili aplazijom velikog krila sfenoidne kosti i arahnoidnom cistom u području srednje lubanjske jame. U 20% bolesnika javljaju se u kralježničnom kanalu duž spinalnih živaca. Neurofibromi prate tijekom živca i izrazito su hiperintenzivni u T₂ mjerenoj slici, a pokazuju imbibiciju nakon intravenskoga injiciranja kontrastnoga sredstva. U oko 80% bolesnika vide se žarišta hiperplastične ili displastične glialne proliferacije kao benigne parenhimske lezije u bazalnim jezgrama, optičkoj radijaciji, mozgovnom deblu i cerebralnim pediklima. Ovi hamartomi prikazuju se kao hiperintenzivne žarišta u T₂ mjerenoj slici, ne imbibiraju se nakon injiciranja kontrastnoga sredstva, ne pokazuju kompresijski efekt a pokazuju tendenciju smanjivanja nakon 10 godina života. Neki od hamartoma pokazuju kompresijski efekt i mogu se imbibirati nakon injiciranja kontrastnoga sredstva, te pokazuju karakteristike pilocitičnog astrocitoma. MR spektroskopija može biti od pomoći u razlikovanju takvih hamartoma od tumora.

LITERATURA

1. Castillo M, Green C, Kwok L et al. Proton MR spectroscopy in patients with neurofibromatosis typ 1: evaluation of hamartomas and clinical correlation. AJNR 1995;16:141-144
2. Braffman B, Naidich TP. The phakomatosis part 1. Neurofibromatosis and tuberous sclerosis. Neuroimaging Clinics of North America 1994;4:299-302

3. Lisernich R, Charrow J, Greenwald M, Mets M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *J Pediatr* 1994;125:63-67
4. Di Paolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB, Zackai EH, Bilaniuk LT, Yachnis AT. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain. *Radiology* 1995;195:721-723

INTERNISTIČKI ASPEKTI NEUROFIBROMATOZE TIPA 1

Doc.dr.sc Davor MILIČIĆ, dr.med.* , Boško Skorić, dr.med. * *

*Odjel za koronarnu intenzivnu skrb, aritmije i elektrostimulaciju srca, Klinika za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb, Rebro, ** Klinika za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb

UVOD

Neurofibromatoza tip 1 (NF 1) prepoznata je kao entitet davne 1882 g, ali još uvijek predstavlja medicinski izazov za specijaliste brojnih kliničkih struka. Bolest se može očitovati šarolikom kliničkom slikom u rasponu od benignih, kozmetičkih promjena, pa sve do teških komplikacija koji umanjuju kvalitetu i skraćuju trajanje života. Autor prvog opisa ove bolesti u medicinskoj literaturi bio je dr. Friedrich Daniel von Recklinhausen, pa se ona još naziva i von Recklinghausanova bolest (1).

Neurofibromatoza tip 1 (NF 1) je genetski uvjetovana i ubraja se u skupinu bolesti koje se svrstavaju pod naziv fakomatoze (grčki "phakos" = pjega). Njima je svojstveno da uz raznolike razvojne abnormalnosti kože postoji i sklonost nastanku tumora živčanog tkiva. Ovi poremećaji prenose se po autosomno dominantnom tipu nasljeđivanja uz različitu izraženost penetracije abnormalnih gena. U fakomatoze se uz neurofibromatozu tip 1 ubrajaju neurofibromatoza tip 2 (NF 2), tuberozna skleroza (mb. Bourneville) i von Hippel-Lindauov sindrom. Kod bolesnika se nalaze različite kožne promjene među kojima dominiraju neurofibromi, tzv. *cafe au lait* pjege, te tamne pigmentacije kože poput sunčanih pjega koje nastaju na neosunčanim intertriginoznim područjima tijela, kao što su pazuha ili prepone. Pored navedenoga, moguće su brojne oftalmološke, neurološke, ortopedske, vaskularne, hematološke i onkološke komplikacije. Ove kliničke manifestacije su izrazito varijabilne, kao i vrijeme njihova nastanka (2, 3). U blagom obliku bolesti nalaze se samo multiple *café-au-lait* pjege s nekoliko neurofibroma, dok u slučaju kompliciranog tijeka nastaje jedna ili više ozbiljnih komplikacija. Nema nažalost načina da se sa sigurnošću predvidi klinički tijek, pa stoga u praćenju ovih bolesnika valja imati u vidu široki raspon patoloških promjena, kako bi se one mogle navrijeme prepoznati radi otklanjanja ili ublažavanja njihovih posljedica. Oko 50% osoba s NF 1 ima blagi oblik bolesti, dok trećina bolesnika iskusi teške komplikacije u sklopu NF 1 (4). Većina ozbiljnih komplikacija vidljiva je već pri rođenju ili se razvija do adolescencije (kongenitalni defekti kostiju, skolioza, optički gliomi, poteškoće učenja, mentalna retardacija itd.). Kod bolesnika s NF 1 kod kojih nije došlo do očitovanja ovih komplikacija do odrasle dobi, postoji tek neznatan rizik od njihove kasnije pojave.

U daljnjem tekstu prvenstveno će se razmatrati internistički aspekti NF 1, pri čemu je međutim neizbježno ne obuhvatiti do određene mjere cjelokupnu kliničku pojavnost ove bolesti. Internist se, naime može ponekad naći u prilici i prvi postaviti dijagnozu NF 1, pri čemu je nužno povezati moguće tegobe koje su posljedica zahvaćenosti unutarnjih organa s ostalim tipičnim simptomima i znakovima neurofibromatoze. Isto tako, cjelovito sagledavanje svih aspekata NF 1 neophodno je za ispravni tj. multidisciplinarni pristup u praćenju i liječenju ovih bolesnika. Uvidom u najpoznatije svjetske internističke udžbenike, proizlazi da je u njima ova bolest u pravilu opisana šturo i nedostatno odnosno podaci o različitim aspektima bolesti razasuti su po drugim poglavljima. Stoga je prvotna namjena ovog teksta objediniti podatke potrebne internistima u praćenju i liječenju bolesnika s NF 1.

EPIDEMIOLOGIJA

Neurofibromatoza tip 1 jedna je od najčešćih dominantno nasljednih genetskih bolesti. Učestalost javljanja iznosi oko 1 : 4000 (2). U polovice slučajeva bolest se nasljeđuje od roditelja, a ostatak je posljedica *de novo* mutacije gena za NF1. Nema razlike u učestalosti pojavljivanja NF 1 u odnosu na spol, etničku pripadnost ili rasu. Nedavno je međutim utvrđeno da u Afroamerikanaca oboljelih od NF 1 postoji manji rizik nastanka glioma optikusa u odnosu na bijelu i hispansku populaciju (5).

ETIOLOGIJA

Za nastanak bolesti odgovoran je defekt NF1 gena koji se nalazi na dugom kraku kromosoma 17 (6). Gen je kloniran 1990.g. i nađeno je da sadrži 60 eksona i 350 kb genskog materijala (1). U podlozi ovih defekata najčešće se nalaze točkaste mutacije i delecije gena (7). Poznato je više od 250 tipova mutacija. Teži klinički oblici bolesti povezuju se s kompletnom delecijom odgovornog gena (5). Ovaj gen djeluje kao tumor supresor gen koji kodira sintezu neurofibromina, proteina koji modulira jačinu signala u *ras* GTPaza signalnom putu. Naime normalna aktivnost ovog gena omogućuje dostatnu supresiju *ras* onkogen. U bolesnika sa NF1, uslijed nedostatne supresijske aktivnosti dolazi do hiperekspresije *ras* onkogen, a kao posljedica nastaje pojačana proliferacija stanica i angiogeneza.

KLINIČKA SLIKA

A) Pjege i neurofibromi

- Karakteristične promjene u ovih bolesnika su višestruki **neurofibromi**. To su benigni tumori gumaste konzistencije koji tipično rastu na koži ili u potkožju, ali mogu nastati na različitim dijelovima tijela. Tako su primjerice opisani neurofibromi stijenke mokraćnog mjehura (8), koledokusa (9) i testisa (10).

Mogu se razviti u bilo kojoj životnoj dobi, ali je njihov broj prije puberteta obično mali. Ukupan broj ovih tumora u odraslih varira od svega nekoliko do čak oko tisuću. Kod žena je opisan i porast broja neurofibroma za vrijeme trudnoće (11). Pojedinačni neurofibromi se ponekad nalaze i u ljudi koji nemaju neurofibromatozu. Razlikuju se dermalni i pleksiformni neurofibromi. Dermalni neurofibromi su čvorasti površinski tumori, dok pleksiformni neurofibromi rastu difuzno pod površinom kože ili u dubljim dijelovima tijela. Pleksiformni neurofibromi mogu pokazivati lokalno invazivan rast ponekad povezan sa erozijom kosti i bolovima. Oni mogu urastati i razarati strukturu različitih unutarnjih organa, npr. crijeva, mokraćnog mjehura i sl. Koža iznad pleksiformnih neurofibroma može biti tamnije pigmentirana ili pojačane dlakavosti. Zloćudna preobrazba u neurofibrosarkom može se u pleksiformnih neurofibroma javiti vrlo rijetko, a kod dermalnih se neurofibroma praktički ne nalazi. (12). Osim kozmetskog oštećenja, neurofibromi dakle mogu izazivati različite simptome ovisne o eventualnom širenju ili tumorskom pritisku na koštanomišićne strukture i različite unutarnje organe (ishemija, disfunkcija, razaranje organa u sklopu tumorskog prodora) Katkada nastaje svrbež, koji se objašnjava pojačanim otpuštanjem histamina. Na mjestima (nepotpunog) kirurškog odstranjenja mogu se javiti infekcije ili recidivi tumora. Bolovi nastaju uslijed kompresivnog učinka na anatomske osjetljivim lokalizacijama, npr. na intervertebralnim otvorima, gdje neurofibromi mogu izazvati kompresivnu radikulopatiju ili neuropatiju.

- **Café-au-lait pjega** najčešća su promjena kod neurofibromatoze. To su ravne, pigmentirane mrlje na koži koje se tako nazivaju radi svoje svijetlo-žućkastosmeđe boje (boja bijele kave). U tamnije pigmentiranih ljudi pjege su tamnije od okolne kože. Bolesnici sa NF1 gotovo uvijek imaju šest ili više pjega. Treba međutim imati na mu da i osobe bez neurofibromatoze mogu na koži imati nekoliko ovakvih pjega. Čak oko 10% ljudi u populaciji imaju jednu ili dvije *café-au-lait* pjege. Veličina pjege iznosi najmanje 5 mm u djece, odnosno 15 mm u odraslih. Pjege su obično nazočne već kod rođenja ili nastaju do druge godine života. Pjege kod djece mogu biti vrlo svijetle, a tipično je da s dobi postaju tamnije. Broj im se može povećavati u djetinjstvu, te ponekad i kasnije u odrasloj dobi. Neurofibromi u pravilu ne nastaju tamo gdje su prisutne *café-au-lait* pjege.
- **Sunčane pjege** (efelidi) u intertriginoznim područjima (Croweov znak). U ovih bolesnika često se mogu naći i manje, pigmentirane pjege koje je izgledom teško razlikovati od sunčanih pjega. Međutim, dok se u osoba bez neurofibromatoze sunčane pjege nalaze na površinama kože izloženima suncu, u bolesnika s neurofibromatozom sunčane pjege i "*café-au-lait*" pjege nastaju na drugim površinama, uključujući pazuha, prepone i submamarne površine u žena. Pazušne sunčane pjege se ne nalaze u svih ljudi s NF 1, ali kada su nazočne potvrđuju dijagnozu. Efelidi intertriginoznih regija su u djece s NF 1 druge po učestalosti kožne promjene, odmah iza *café-au-lait* pjega (13).

B) Očna patologija.

- **Šarenični madeži**, također poznati pod nazivima *Lischovi noduli* i šarenični hamartomi su grumeni pigmenta lokalizirani u šarenici. U bolesnika s neurofibromatozom obično se pojavljuju oko puberteta. Mogu se naći u više od 95% oboljelih od NF 1 iznad 10 godina starosti. Od šareničnih sunčanih pjega, koje se viđaju kod ljudi bez NF razlikuju se jednostavnim pregledom oka pomoću biomiskoskopa. Šarenični nevusi ne uzrokuju smetnje vida, ali mogu pomoći u potvrđivanju dijagnoze NF 1.
- U bolesnika sa NF 1 opisuje se i povećana učestalost **glioma vidnog puta** (14). Optički gliom je zapravo tumor vidnog živca. Ovaj tumor je srećom vrlo rijedak, a javlja se obično u djetinjstvu kada dolazi do slabljenja vida ili egzoftalmusa (15, 16). Stoga se kod djece s NF1 preporučuju rutinski oftalmološki i neurološki pregledi (17). Zanimljiv je podatak da je u nekoliko bolesnika s NF1 opisana spontana regresija glioma sa oporavkom vidne funkcije (18).

C) Promjene na kostima

- **Skolioza** je česta pojava u bolesnika sa NF1 i u većini slučajeva je blaga. Obično se javlja u djetinjstvu, a simptomatska postaje u adolescenciji kada se može i pogoršati. Teže kliničke oblike nalazimo češće u djevojaka i bolesnika kod kojih se skolioza manifestirala prije desete godine života (5). Nastanak ove komplikacije dovodi se u vezu s deficitom neurofibromina u kosti (19).
- **Prirođeni defekti kostiju** manifestni su već pri rođenju. Defekti mogu zahvatiti bilo koju kost, ali se najčešće javljaju na kostima lubanje i udova. Tako, primjerice, prirodni nedostatak orbitalnih zidova može uzrokovati lagano oteknuće kože oko oka. Prirodna displazija tibije očituje se stanjivanjem, savijanjem, frakturama i pseudoartrozama ove kosti (20). Opisane su također i prirodne pseudoartroze kostiju podlaktice (21).

D) Neuološke i cerebrovaskularne manifestacije

- **Makrocefalija** je česta pojava u djece sa NF1, ali ne bi smjela izazivati veću zabrinutost osim kada se serijskim mjerenjima opsega glave dokaže brzi prijelaz u više percentile rasta glave. U podlozi ove abnormalnosti može biti stenoza akvedukta. Pretraživanja magnetskom rezonancijom (MR) pokazala su da svi bolesnici sa NF1 imaju određeni stupanj moždanih abnormalnosti, ali su one izrazitije slučajeva s makrocefalijom (22).
- **Kognitivne smetnje**. Većina osoba sa NF1 imaju zadovoljavajući kvocijent inteligencije, iako su prosječni rezultati testova intelektualnih funkcija nešto manji od prosjeka (23, 24). Tek manji postotak bolesnika sa NF1 ima stvarni kognitivni deficit u vidu blage do umjerene mentalne retardacije. Smetnje učenja sa ili bez sindroma nepažnja – hiperaktivnost (*Attention Deficit -*

Hyperactivity Disorder, ADHD) vidaju se približno u 40% bolesnika sa NF 1 (5).

- **Tumori središnjeg živčanog sustava.** U bolesnika s NF1 postoji nešto veći rizik nastanka rijetkih malignih tumora mozga i leđne moždine. U tom kontekstu opisani su multipli kalcificirani meningeomi, astrocitomi hemisfera velikog mozga i piloidni astrocitomi moždanog debla (25). Stoga bi kod promjene svojstava, povećanja intenziteta i učestalosti glavobolje ili općenito promjena neurološkom ili psihološkom statusu u ovih bolesnika trebalo učiniti snimanje mozga metodom magnetske rezonancije (MR)(5).
- **Cerebrovaskularne komplikacije** klinički se očituju najčešće kao moždani udar, kojemu je u podlozi krvarenje ili pak ishemijska kao odraz patoloških procesa na krvnim žilama središnjeg živčanog sustava. Većinom je riječ o stenozama ili aneurizmatским proširenjima cerebralnih arterija, te rjeđe vertebralnim arterijsko-venskim fistulama i malformacijama (26). Ove probleme valja razmatrati i u kontekstu mogućih komplikacija na perifernim krvnim žilama, budući da je riječ o praktički istim patološkim procesima u okviru jedne te iste osnovne bolesti.
- **Epilepsija** je rijetka neurološka komplikacija koja se javlja u do 1% bolesnika s NF1.

E) Komplikacije u sklopu zahvaćenosti perifernih krvnih žila

- **Arterijska suženja i/ili aneurizme** najčešće su patološke promjene na krvnim žilama u bolesnika s NF 1, koje mogu uzrokovati različite komplikacije, ovisno o lokalizaciji zahvaćenih žila. Riječ je dakako o degenerativnim ali definitivno ne-aterosklerotskim vaskulopatijama koje mogu zahvaćati različite organske sustave i uzrokovati širok raspon kliničkih problema – od ishemijskog infarciranja), do ruptura aneurizmatски proširenih arterijskih stijenki uslijed njihove oslabljele statike.

Vaskularna se patologija, ovisno o lokalizaciji, klinički može očitovati vrlo raznoliko.

Plućna hipertenzija može nastati u sklopu difuzne zahvaćenosti plućnih arteriola koncentričnim, proliferativnim, stenozirajućim promjenama (27). Opisana je i pojava **peptičkog želučanog vriijeda** uslijed mišićne fibrodisplazije arterijskih stijenki (28), a također i **iznenadne smrti** uslijed intramiokardijalne vaskulopatije (29). Ozbiljne komplikacije sve do iskrvarenja mogu potjecati od **aneurizmatских arterijskih proširenja sa sklonošću rupturama**, primjerice u području međurebranih arterija, (30) ili koronarnih arterija na kojima su opisane multiple aneurizme(31). **Krvarenja** u bolesnika sa NF1 nastaju i na mjestima bez aneurizmatских žilnih deformacija, vjerojatno uslijed pojačane fragilnosti stijenki krvnih žila. Opisana su spontana krvarenja u unutarnjim organima, krvarenja nakon kirurških zahvata i subperiostalna krvarenja nakon tupih trauma (33, 34, 35, 36, 37). U slučaju bolesnika s NF 1 i arterijskom hipertenzijom potrebno je

isključiti **renovaskularnu hipertenziju**. Ona nastaje uslijed fibromuskularne displazije stijenki bubrežne arterije i, premda se ne pojavljuje odviše često, jedna je od tipičnih internističkih komplikacija nerofibromatoze (32). **Arterijska hipertenzija** je inače česta u bolesnika sa NF 1 i može se pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi. U većini slučajeva riječ je međutim o esencijalnoj, primarnoj arterijskoj hipertenziji. **Sekundarna je hipertenzija** međutim češća u bolesnika s NF 1 u odnosu na "normalnu" populaciju. Osim hipertenzije uzrokovane stenozom renalne arterije na koju osobito valja misliti u djece hipertoničara s NF 1 (12), među uzrocima sekundarne hipertenzije potrebno je isključiti još i feokromocitom (5).

Neuroendokrini tumori

U bolesnika sa NF 1 zapažena je povećana učestalost neuroendokrinih tumora: već spomenutog feokromocitoma, te neuroendokrinih tumora gastrointestinalnog sustava i gušterače: karcinoida, somatostatinoma, inzulinoma i gastrinoma. Slična sklonost postoji i u drugim fakomatozama. Do 12% bolesnika sa NF 1 razvije karcinoid koji se

karakteristično javlja u periampularnoj regiji duodenuma i relativno često uzrokuje simptome karcinoidnog sindroma (zarumen, proljev, valvularna bolest srca, bronhalna

astma, paroksizmalna hipotenzija). Tek manji dio somatostatinoma je funkcijski aktivan i tada uzrokuje karakterističan trijas: dijabetes melitus, kolelitijazu i proljev. Vrlo rijetko se u bolesnika sa NF1 može naći inzulinom, koji uzrokuje simptome hipoglikemije, te gastrinom sa slikom Zollinger-Ellisonova sindroma (38).

Ostali (maligni) tumori

Leukemije, osobito kronična mijeloična leukemija i limfomi javljaju se u djece s NF 1

nešto češće od očekivane učestalosti (39). Učestalost rabdomiosarkoma je također blago uvećana u odn osu na kontrolnu populaciju (12).

Plućne komplikacije

Massaro i Katz još su 1966. opisali intersticijsku plućnu fibrozu (fibrozirajući alveolitis) u bolesnika s NF 1 za koje se smatra da jedan od uzroka sklonosti ovih bolesnika plućnoj hipertenziji (40).

F) Poremećaji rasta i razvoja:

Djeca s NF 1 su u prosjeku niža od zdrave braće (12). Preuranjeni i zakašnjeli pubertet

moгуće su komplikacije razvoja u ove djece. Kod djece sa preuranjenim pubertetom treba isključiti leziju optičke kijazme kao mogućeg uzroka disfunkcije hipotalamohipo-fizne osi. Spektar mogućih manifestacija tj. komplikacija NF 1 prikazan je sažeto na tablici 1.

Tablica 1. Spektar kliničkih manifestacija/komplikacija NF 1

organski sustav	manifestacije
- koža - tumori - pigmentacija - ostalo	<i>neurofibromi, pleksiformni neurofibromi</i> <i>café-au-lait mrlje, efelidi</i> <i>svrbež, zarumen</i>
oko	<i>Lischovi čvorići, slabost vida, sljepoća,</i> <i>glaukom, hipertelorizam</i>
koštanomišićni sustav	<i>skolioza</i> <i>sfenoidna displazija sa egzoftalmusom</i> <i>pseudoartroza tibije i radijusa, stanjenje</i> <i>korteksa dugih kostiju</i>
solidni tumori	<i>neurofibromi</i> <i>gliom optikusa, meningeom, neurom aku-</i> <i>stikusa, adenom paratiroidne žlijezde,</i> <i>karcinoid, feokromocitom, somatostatinom,</i> <i>gastrinom, inzulinom</i> <i>neurofibrosarkom, rabdomiosarkom</i>
krvotvorni sustav	<i>juvenilna kronična mijeloična leukemija,</i> <i>limfomi</i>
središnji živčani sustav	<i>makrocefalija, glavobolje, mentalna retar-</i> <i>dacija, smetnje učenja, CVI, epilepsija</i>
kardiovaskularni sustav	<i>esencijalna hipertenzija, okluzivna bolest</i> <i>arterija (renovaskularna hipertenzija,</i> <i>koronarna bolest), aneurizme, valvu-</i> <i>larne bolesti</i>
respiratorni sustav	<i>intersticijska bolest pluća, plućna hiper-</i> <i>tenzija, papilarni adenomi, astma</i>
genitourinarni sustav	<i>zakašnjeli ili preuranjeni pubertet, hiper-</i> <i>trofija klitorisa</i>
gastrointestinalni sustav	<i>trbušni bolovi, opstipacija, proljev,</i> <i>kolelitijaza, Zollinger-Ellisonov sindrom</i>

Dijagnostički kriteriji

Kriteriji za postavljenje dijagnoze NF 1 utvrđeni su 1987. g. (*National Institutes of Health Consensus Development Conference*) (41). Da bi se postavila dijagnoza NF 1, moraju biti zadovoljena dva ili više od sljedećih kriterija:

1. šest ili više café-au-lait makula većih od 5 mm u najvećem promjeru ako se radi o
djeci do puberteta, ili većih od 15 mm ako se radi o odraslima
2. dva ili više neurofibroma bilo kojeg tipa ili jedan pleksiformni neurofibrom
3. sunčane pjege u pazusima ili preponama
4. optički gliom
5. dva ili više Lischovih čvorića
6. specifične koštane lezije poput sfenoidne displazije ili stanjenja korteksa dugih kostiju sa ili bez pseudoartroze
7. pozitivna obiteljska anamneza na NF 1 kod rođaka u prvom koljenu (roditelj, brat, sestra, dijete) postavljena prema gore navedenim kriterijima

DIJAGNOSTIČKE METODE

A) Metode molekulske biologije. Postavljanje dijagnoze NF 1 i dalje se temelji na kliničkoj slici. Uporabom gore navedenih kriterija dijagnozu je sa sigurnošću moguće postaviti u velikoj većini slučajeva. Rutinska identifikacija mutacija odgovornih za nastanak bolesti u pojedinaca je ograničena veličinom NF1 gena i raznolikošću njegovih mutacija. Zbog navedenog, molekulska analiza bolesnika sa NF 1 zahtjeva nekoliko tehnika u svrhu temeljite pretrage velikog segmenta DNA u potrazi za specifičnom mutacijom. Stoga u većine bolesnika ovi postupci iziskuju suviše vremena i novaca. Međutim, u određenim slučajevima je ova analiza opravdana a o tome će biti više govora u poglavlju VI: PREVENCIJA BOLESTI. Napominjemo, da bi svaki bolesnik trebao dobiti iscrpnu genetsku informaciju. Ovo se osobito odnosi na buduće roditelje u čijim obiteljima ima dvoje ili više oboljelih od NF 1 (12).

Nedavno je za komercijalnu analizu mutacija gena za NF 1 razvijena metoda koja se temelji na tzv. PT-testu (*PTT - Protein Truncation Test*) (42). Zbog velike učestalosti lažno pozitivnih nalaza potrebno je dodatno izvesti izravno sekvencioniranje DNK, da bi se sa sigurnošću potvrdilo postojanje nađene mutacije (12). Nažalost, rezultati ovih testiranja ne mogu se koristiti u predviđanju daljnjeg kliničkog tijeka bolesti, te su stoga i ograničene koristi u prenatalnom planiranju.

B) Slikovne dijagnostičke metode.

- **Rtg snimanje kostiju** - može otkriti različite promjene koštanih struktura povezane s kliničkom slikom NF 1, kao što su deformacija dugih kostiju, pseudoartroze, erozije, skolioza itd.
- **Magnetska rezonancija (MR) i kompjutorizirana tomografija (CT)** - u najnovije vrijeme ove se pretrage preporučuju samo uz postojanje kliničkih znakova neurološke bolesti ili pojave preuranjenog puberteta u djece (5, 43). Neki kliničari međutim preferiraju da se kod postavljanja dijagnoze NF 1 učini bazični CT ili MR središnjeg živčanog sustava, a kasnije ponavljanje ovih pretraga opravdano je samo u slučaju nastanka neuroloških smetnji (5). Dijagnostikau svrhu otkrivanja glioma optičkog živca u asimptomatskoj fazi nema kliničkog opravdanja jer ne utječe na terapijski stav (5). U slučaju patološkog porasta opsega glave u djece sa NF 1 potrebno je također učiniti CT ili MR- pregled mozga da se utvrdi veličina moždanih klijetki.

MR je također korisna u evaluaciji postojanja medijastinalnih masa, tumora ledne

moždine, dubokih pleksiformnih neurofibroma i neurofibroma brahijalnog ili sakralnog plexusa. U djece sa smanjenim kvocijentom inteligencije i poteškoćama u učenju nađeni su na MR- snimkama mozga tzv. neidentificirani svijetli objekti (*UBOs* - *Unidentified Bright Objects*) (44). Slična studija

pokazala je

povezanost navedenih neuropsiholoških poteškoća s postojanjem *UBOs* u talamusu, ali ne i u drugim moždanim regijama (45).

- **Mijelografija** – unatoč vrijednosti pretraživanja kralješnične moždine s pomoću MR, katkada je neophodna mijelografija radi utvrđivanja proširenosti tumora kralješnične moždine.

C) Oftalmološki pregled koji uključuje uporabu biomikroskopa, može dati ključne dijagnostičke informacije u djece i odraslih koji imaju samo jedan klinički kriterij za postavljanje dijagnoze NF 1, npr. samo multiple *café-au-lait* pjege. Ispitivanje očne pozadine, vidnog polja i vidnih evociranih potencijala od neprocjenjive su koristi u otkrivanju i praćenju oftalmoloških komplikacija glioma vidnog živca.

D) Elektroencefalografija (EEG) je indicirana u bolesnika sa NF 1 i sumnjom na epilepsiju.

U dijagnostici ranije spomenutih internističkih komplikacija rabe se standardne laboratorijske, ehografske, angiografske i ostale dijagnostičke metode koje čine dio dijagnostičkih algoritama za pojedine entiteta koji mogu biti udruženi s NF 1.

PREGLEDI I PRAĆENJE BOLESNIKA S NF1

Prvi pregled bolesnika s NF 1 trebao bi obuhvatiti slijedeće:

- detaljna anamneza - pažnju treba obratiti na simptome koji mogu biti povezani s ozbiljnim komplikacijama NF 1 (bol, smetnje vida, kognitivni ili psihomotorni deficiti, epilepsija itd.)
- obiteljska anamneza - treba obuhvatiti rođake prvog i drugog koljena
- fizikalni pregled
- pretrage – usmjerene kliničkim nalazom u pojedinog bolesnika
- savjetovanje – upoznavanje bolesnika s naravi bolesti i mogućim tijekom, rizikom

od nasljeđivanja bolesti u vlastite djece, te psihosocijalno savjetovanje (46).

Kontrolni pregledi odraslih osoba s NF 1 nekomplikiranog tijeka trebaju se obavljati redovito jednom godišnje. Ovi pregledi obuhvaćaju detaljan pregled kože, mjerenje krvnog tlaka, pregled vida i sluha i status lokomotornog sustava. U

obradi se po potrebi koriste specifične dijagnostičke metode. Za skrb bolesnika potreban je multidisciplinarni pristup (kirurg, neurolog, oftalmolog, internist, onkolog, psiholog itd.). Kontrolni pregledi djece s NF 1 bez komplikiranog tijeka

obavljaju se redovito u intervalima od 6 do 12 mjeseci. Ovi pregledi obuhvaćaju

mjerenje tjelesne težine i visine, pregled lokomotornog sustava, mjerenje opsega

glave, detaljni pregled kože, mjerenje krvnog tlaka, ispitivanje vida i sluha, razvoj

spolnih obilježja, uočavanje eventualne pojave poteškoća u učenju i hiperaktivnosti. Specifične pretrage indicirane su u pravilu samo u slučaju pojave

komplikacija. Međutim, neki autoriteti savjetuju da rutinski pregledi djece trebaju

obuhvaćati i psihološko testiranje, MR orbita i mozga, EEG, audiogram i/ili evocirane potencijale moždanog debla (47).

LIJEČENJE

Multiorganske promjene u bolesnika sa NF 1 zahtjevaju multidisciplinarni pristup u liječenju ovih bolesnika (kirurga, neurokirurga, neurologa, oftalmologa, ortopeda, pedijatra, internista, dermatologa, otorinolaringologa, genetičara itd).

Medikamentno liječenje:

Do danas nije nađena specifična medikamentna terapija od koristi za bolesnike sa NF 1. U tom smislu provedeno je nekoliko ispitivanja lijekova koji bi usporili ili zaustavili rast neurofibroma. Neuspjelo je i nedavni pokušaj uporabe derivata retinoične kiseline u pokušaju usporavanja rasta pleksiformnih neurofibroma (5). Bolesnicima s NF 1 i svrbežom zbog kožnih neurofibroma, osim preporuke o izbjegavanju vrućih kupki i tuširanja vrućom vodom, preporuča se uporaba antihistaminika (5). Nedavna ispitivanja kemoterapije karboplatinom i vinkristin sulfatom su pokazala učinkovitost u kontroli rasta simptomatskih glioma optikusa. U liječenju ovih tumora rijetko se primjenjuje zračenje (48). Liječenje arterijske hipertenzije, epilepsije, moždanog udara, leukemije i ostalih komplikacija jednako je liječenje navedenih stanja u bolesnika bez neurofibromatoze.

Kirurško liječenje:

- Kožni neurofibromi - neurofibromi koji pritišću na vitalne strukture, brzo rastu, oštećuju vid ili se nalaze na anatomske osjetljivim lokalizacijama (vrat, pojasna regija, skalp itd.) odstranjuju se. Ako se nalaze na kozmetički osjetljivim mjestima potrebna je konzultacija plastičnog kirurga. Razvoj laserske tehnologije omogućio je precizno odstranjenje malih kožnih neurofibroma.
- Pleksiformni neurofibromi - mogu narasti do enormnih veličina i nagrditi izgled pacijenta ili pritiskati okolne strukture. Kirurški zahvat je često neuspješan zbog tijesnog prijanjanja i isprepletenosti ovog tumora živcima, kao i zbog sklonosti recidiviranju nakon odstranjenja tumora
- Tumori leđne moždine - iako ih je teško kirurški odstraniti, zahvat je često potreban da bi se spriječila ili ublažila progresivna paraplegija ili kvadruplegija. Uspješnost zahvata je veća ako mu se pristupi odmah kod pojave neuroloških simptoma.
- Koštane komplikacije - ortopedski zahvati su nužni kod brzo progresivne skolioze i težih koštanih defekata. Liječenje blažih oblika skolioze moguće je i nekirurškim postupcima.

PROGNOZA

Većina bolesnika s NF 1 vodi relativno dug i zdrav život, iako očekivano trajanje života može biti smanjeno čak i za petnaest godina (5). Osnovni uzroci povećanog mortaliteta su arterijska hipertenzija, posljedice oštećenja leđne moždine i malignomi. Upravo rano prepoznavanje i liječenje mogućih komplikacija NF 1 mogu bitno umanjiti ukupni morbiditet i mortalitet u ovih bolesnika.

LITERATURA:

1. Sakai A. Characterisation of the neurofibromatosis type 1 gene and neurofibromin's role in cells. *Nippon Rinsho* 2000 Jul; 58(7):1426-9
2. Rubenstein AE, Korf BR. Neurofibromatosis: a handbook for patients, families, and health-care professionals. New York: Thieme Medical Publishers, 1990.
3. Riccardi VM. Neurofibromatosis: phenotype, natural history, and pathogenesis. 2nd ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1992.
4. Health supervision for children with neurofibromatosis. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. *Pediatrics* 1995;96(2 Pt 1):368-72.
5. Pletcher BA. *e Medicine Journal*, October 23 2001, Vol. 2, Number 10.
6. Barker D, Wright E, Nguyen K, et al. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. *Science* 1987 May 29; 236(4805):1100-2.
7. Serra E, Ars E, Ravella A et al. Somatic NF1 mutational spectrum in benign neurofibromas: mRNA splice defects are common among adults point mutations. *Hum Genet* 2001;108:416-29.
8. Aygun C, Ilteris Tekin M, Tarhan C, Ozdemir H, Peskircioglu L, Ozkardes H. Neurofibroma of the bladder wall in von Recklinghausen's disease. *Int J Urol* 2001;8:249-53
9. Taylor MA, Loughrey MB, Toner PG, Regan MC. An unusual cause of biliary stricture in a patient with neurofibromatosis type 1. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:199-201.
10. Kume H, Tachikawa T, Teramoto S, Isurugi K, Kitamura T. Bilateral testicular tumor in neurofibromatosis type 1. *Lancet* 2001;357:395-6.
11. Weissman A, Jakobi P, Zaidise I, Drugan A. Neurofibromatosis and pregnancy: an update. *J Reprod Med*. 1993;38:890-896.
12. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC et al. Diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997;278:51-7.
13. Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple café-a-lait spots. *Pediatrics*. 1992;90:924-927.
14. Sippel KC. Ocular findings in neurofibromatosis type 1. *Int Ophthalmol Clin* 2001;41:25-40.
15. Balcer LJ, Liu GT, Heller G et al. Visual loss in children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: relation to tumor location by magnetic resonance imaging. *Am J Ophthalmol* 2001;131:442-5.
16. Listernick RA, Darling C, Greenwald M, Strauss L, Charrow J. Optic pathway tumors in children: the effect of neurofibromatosis 1 on clinical manifestations and natural history. *J Pediatr*. 1995;127:718-722.

17. Ng YT, North KN. Visual-evoked potentials in the assessment of optic gliomas. *Pediatr Neurol* 2001; 24:44-8.
18. Parsa CF, Hoyt CS, Lesser RL et al. Spontaneous regression of optic gliomas: thirteen cases documented by serial neuroimaging. *Arch Ophthalmol* 2001;119:516-29.
19. Abdel-Wanis ME, Kawahara M. Etiology of spinal deformities in neurofibromatosis 1: new hypotheses. *Med Hypotheses* 2001;56:400-4.
20. Neitzschman HR, Costelloe CM, Willis RB, De Mouy EH. Radiology case of the month. Congenital bone disorder associated with deformity, fracture and pseudoarthrosis. Congenital tibial dysplasia – neurofibromatosis type 1 (NF1). *J La State Med Soc* 2001;153:119-21.
21. Ramelli GP, Slongo T, Tschappeler H, Weis J. Congenital pseudoarthrosis of the ulna and radius in two cases of neurofibromatosis type 1. *Pediatr Surg Int* 2001;17:239-41.
22. Steen RG, Taylor JS, Langston JW et al. Prospective evaluation of the brain in asymptomatic children with neurofibromatosis type 1: relationship of macrocephaly to T1 relaxation changes and structural brain abnormalities. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:810-7.
23. Hofman KJ, Harris EL, Bryan NB, Denckla MS. Neurofibromatosis type 1: the cognitive phenotype. *J Pediatr* 1994;124:S1-8.
24. Legius E, Descheemaeker MJ, Spaepen A et al. Neurofibromatosis type 1 in childhood: a study of the neuropsychological profile in 45 children. *Genetic Counseling* 1994;5:51-60.
25. Poeck K. *Neurologija*. 1th ed. Zagreb: Školska knjiga;1994. p 448.
26. Rodriguez-Jadraque R, Martinez-Salio A, Garcia de Alvaro MT, Porta-Etessam J, Torres-Mohedas J, Mateos-Beato F. Arteriovenous malformation in neurofibromatosis type 1. A case report and review of the literature. *Rev Neurol* 2000;31(11):1043-45.
27. Aoki Y, Kodama M, Mezaki T et al. Von Recklinghausen disease complicated by pulmonary hypertension. *Chest* 2001;119:1606-8.
28. Vuong PN, Le Bourgeois P, Houissa-Vuong S, Martin P, Berrod JL. Intimal muscular fibrodysplasia responsible for an ischemic gastric ulcer in a patient with a von Recklinghausen's disease: a case report. *J Mal Vasc* 2001;26:65-8.
29. Hamilton SJ, Allard MF, Friedman JM. Cardiac findings in an individual with neurofibromatosis 1 and sudden death. *Am J Genet* 2001;100:95-9.
30. Kipfer B, Lardinois D, Triller J, Carrel T. Embolization of a ruptured intercostal artery aneurysm in type 1 neurofibromatosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:721-3.
31. Trevelyan J, Been M, Patel R. Multiple coronary aneurysms in a patient with neurofibromatosis type 1: case report and intravascular ultrasound of aneurysm. *Postgrad Med J* 2001;77:45-7.
32. Nakhoul F, Green J, Angel A, Ofer A, Ben-Izhak O, Lewin M. Renovascular hypertension associated with neurofibromatosis: two cases and review of the literature. *Clin Nephrol* 2001;55:322-6.

33. Wolkenstein P, Mitrofanoff M, Lantieri L et al. Bleeding: a complication of neurofibromatosis 1 tumors. *Arch Dermatol* 2001;137:233-4.
34. Morello F, Shah P, Dowling K, Siskin G. A hemorrhagic complication of neurofibromatosis. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:773-4.
35. Ohta H, Ottomo M, Nakamura T. A case of the spinal subdural hematoma formation following ventriculoperitoneal shunting for von Recklinghausen's disease associated with aqueductal stenosis. *No Shinkei Geka* 2001;29:53-7.
36. Steenbrugge F, Poffyn B, Uyttendaele D, Verdonk R, Verstraete K. Neurofibromatosis, gigantism, elephantiasis neuromatosa and recurrent massive subperiosteal hematoma: a new case report and review of 7 cases reports from the literature. *Acta Orthop Belg* 2001;67:168-72.
37. Steenbrugge F, Verstraete K, Poffyn B, Uyttendaele D, Verdonk R. Recurrent massive subperiosteal hematoma in patient with neurofibromatosis. *Eur Radiol* 2001;11:480-3.
38. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. *Harrison's principles of internal medicine*. 13th ed. New York: McGraw-Hill Inc; 1994, pp 1535-42.
39. Hope DG, Mulvihill JJ. Malignancy in neurofibromatosis. *Adv Neurol* 1981;29:33-56.
40. Massaro D, Katz S. Fibrosing alveolitis: its occurrence, roentgenographic and pathologic features in von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Am Rev Respir Dis* 1966;93(6):934-42.
41. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988;45(5):575-8.
42. Heim RA, Silverman LM, Farber RA, Kam-Morgan LNW, Luce MC. Screening for truncated NF1 proteins. *Nat Genet* 1994;8:218-9.
43. National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. *Neurofibromatosis* 1988;1:172-8.
44. North K, Joy P, Yuille D et al. Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: significance of MRI abnormalities. *Neurology* 1994;44:878-83.
45. Moore BD, Slopis JM, Schomer D, Jackson EF, Levy BM. Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis. *Neurology* 1996;46:1660-8.
46. Neurofibromatosis. NIH Consensus Statement Online 1987 Jul 13-15 [cited 2001 Nov 9th];6(12):1-19.
47. Truhan AP, Filipek PA. Magnetic resonance imaging: its role in the neuroradiologic evaluation of neurofibromatosis, tuberous sclerosis and Sturge-Weber syndrome. *Arch Dermatol* 1993;129(2):219-26.
48. Packer RJ, Lange B, Ater J et al. Carboplatinum and vincristine for recurrent and newly diagnosed low-grade gliomas of childhood. *J Clin Oncol* 1993;11:850-6.

KOMPLIKACIJE NF1 U ORTOPEDIJI

I NJIHOVO LIJEČENJE

Prof.dr.sc. Vladimir KOVAČ
KB Dubrava, Odjel ortopedije, Zagreb

Komplikacije liječenja ekstremitetne lokalizacije NF-1, obuhvaćaju uglavnom izostanak solidne koštane fuzije, infekcija te uobičajene komplikacije vezane za liječenje pseudartroza metodom vanjske fiksacije, kod NF-1 stoga se ne opisuju specifične ortopedske komplikacije vezane upravo uz tu bolest.

U liječenju deformacija kralješnice možemo definirati četiri grupe komplikacija, od kojih je po vlastitom iskustvu samo jedna specifična za neurofibromatozu, a to je pojava atipičnog intraoperacijskog ili postoperacijskog neurološkog ispada.

Nespecifične komplikacije liječenja deformacije kralješnice kod NF-1 obuhvaćaju:

1. liječenje deformacija u ranoj dječjoj dobi
2. problemi vezani uz korekciju kifoskoliotične krivine
3. komplikacije vezane uz dislokaciju implantata i pseudartroze zbog slabe kvalitete koštanog tkiva.

Liječenje deformacija u ranoj dječjoj dobi

Deformacije se najčešće javljaju prije pubertetskog zamaha rasta. Primjena koštane fuzije prema tome podrazumijeva zaustavljanje rasta zahvaćenog segmenta kralješnice, te se primjenjuje samo kada ostale mogućnosti liječenja podbace. Stoga se u liječenju tih bolesnika primjenjuju metode koje se koriste i kod ostalih "early onset" skolioza (infantilne idiopatske, kongenitalne i sl.). Kod takvih se bolesnika koriste metode konzervativnog liječenja ortozom, subkutane fiksacije bez fuzije, segmentalna fiksacija bez fuzije, te parcijalna kratka fuzija. Komplikacije su: respiracijska insuficijencija zbog dugotrajnog nošenja ortoze, pucanja i dislokacije implantata zbog "umora materijala", i specifične su za taj oblik liječenja i kod drugih vrsta skolioza.

Problemi vezani uz korekciju kifoskoliotične krivine

Oštrokutne kifoskoliotične su zbog svoje morfologije vezane uz pojavu kasnog neurološkog ispada bez obzira na etiologiju (kongenitalne, posttraumatske), a

trodimenzionalnost deformacije čini korekciju tehnički teško izvedivom i neurološki rizičnom, posebno u cervikotorakalnom predjelu.

Komplikacije vezane uz dislokaciju implantata i pseudartroze zbog slabe kvalitete koštanog tkiva

Kombinacija rigidne krivine i slabog koštanog uporišta instrumentacije predstavlja problem, kako kod neurofibromatoze, tako i u liječenju osteoporotičnih deformacija, deformacija kod sistemskih bolesti, i sl. Češće su stoga reinstrumentacije, gubici korekcije te pseudartroze. Često je potreban izbor atipičnih i rizičnih oblika instrumentacije.

Neurološke komplikacije tipične za NF-1

Neurološke komplikacije kod neurofibromatoze su dobro poznate a uključuju uglavnom kompresiju u spinalnom kanalu uzrokovanu tumorom ili pak oštrokutnom deformacijom. Stoga u principu ne predstavljaju tipične neurološke komplikacije za neurofibromatozu.

U vlastitoj kazuistici, potrebno spomenuti tri slučaja paraplegije:

1. Bolesnica od 45 god. U roku od 2 tjedna od pojave prvih bolova u predjelu kifoskoliotične krivine razvija se paraplegija. 1983 primljena na Kliniku za ortopediju na Šalati. Nakon "Halo" trakcije dolazi do neurološkog oporavka. Fiksacija učinjena Harringtonovom šipkom i segmentalnom sublaminarnom fiksacijom. Nekoliko dana po operaciji dolazi do dislokacije implantata, gubitka korekcije te paraplegije koja perzistira i nakon reinstrumentacije. Ranije izvršena, preventivna fuzija bi vjerojatno spriječila pojavu paraplegije.
2. Bolesnik 19 god. operiran zbog lordoskoliotične krivine. Izvršena je stražnja instrumentacija sa dvije šipke i sublaminarnom serklažom. Pet godina po operaciji dolazi zbog pojave slabosti u nogama. Postavi se sumnja nakon učinjene mijelografije na kompresiju kranijalnih kuka u spinalnom kanalu. Učini se odstranjenje alenteze, ne nađe se znakova kompresije kanala, učini se laminektomija kranijalno od postavljene instrumentacije zbog suspektne stenoze kanala. Usprkos opetovanim zahvatima kod dječaka dolazi do postepenog progredijentnog neurološkog ispada, sa konačnom paraplegijom. Uzrok paraplegije nije razjašnjen.
3. Bolesnik od 14 god. Tijekom djetinjstva višestruki operacijski zahvati (dekompresija na C6 zbog komprimirajućeg neurofibroma, odstranjenje opsežnog neurofibroma iz toraksa zbog kompresije bronha. Subkutana instrumentacija lordoskoliotične krivine sa opetovanim redistrakcijama

tijekom rasta. Nastupom puberteta se nakon "Halo" trakcije učini stražnja "multi-hook-rod" instrumentacija, koju dječak dobro podnosi. Par mjeseci po operaciji neposredno nad instrumentaciji razvija se cervikotorakalna kifoza, sa dislokacijom kranijalnih kuka. Indicira se manji operacijski zahvat korekcije cervikotorakalne kifoze. Po završetku operacije pri okretanju bolesnika na leđa, dolazi do naglog pada tlaka, bolesnik postaje hemodinamski nestabilan. Iako je operacijski zahvat učinjen kaudalno do Th 2, bolesnik se budi iz anestezije sa znacima kompletne paraplegije od nivoa Th6-7. Imedijatna ascendentna mijelografija ne ukazuje na kompresiju kanala. Tek nakon cca 1 mj. opaženi su prvi pokreti u predjelu lijeve noge, te je uspostavljena funkcija sfinktera uretre. Prognoza neurološkog oporavka je neizvjesna, uzrok neurološkog ispada nije razjašnjen.

Iz navedenih se prikaza slučajeva može zaključiti da se kod NF-1 radi o sistemskoj bolesti koja do neuroloških ispada može dovesti i na potpuno atipičan način.

Može se zaključiti da je:

1. Neophodna bolja preoperacijska neurološka dijagnostika
2. Neophodan intraoperacijski neuromonitoring
3. Evtl. procjena stanja vaskularizacije leđne moždine

NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE NEUROFIBROMATOZE TIP I KOD ODRASLIH

mr.sc. Svjetlana ŠUPE, dr.med
KBC Zagreb, Neurološka klinika, Zagreb

Neurofibromatoza tip I (N F I) je genetski determinirana autosomno dominantna bolest sa širokom paletom neuroloških manifestacija u kliničkoj ekspresiji uz mogući razvoj komplikacija koje uz to mogu zahvatiti bilo koji tjelesni organ i sustav, bilo u djetinjstvu ili u odrasloj dobi.

Neurološke komplikacije N F I ne proizilaze samo iz prirode samog oboljenja već nastaju takođe zbog malformacija i tumora CNS , medule spinalis i perifernih živaca te sekundarnih promjena uvjetovanih deformitetima kostiju glave i tijela. Budući se tegobe i poremećaji uvjetovani neurofibromatozom tip I povećavaju u odrasloj dobi u odnosu na djetinjstvo, ukazujući na progresivni karakter bolesti uz skraćenje očekivanog trajanja života, u detekciji, praćenju i liječenju pacijenata oboljelih od N F I se treba uspostaviti multidisciplinarni pristup i suradnja čitavog tima stručnjaka : neonatologa, pedijatar, neuroradiologa, dermatologa, internista, okulista, ortopeda, fizijatar, onkologa te neurologa i neurokirurga.

U djetinjstvu se dijagnoza N F I predominantno bazira na specifičnim dermatološkim simptomima tipa više od 6 “café au lait” promjena (98% u studiji Overwega 1997 g)) i hiperpigmentacija intertrigijskih regija (92%) uz specifične oftalmološke promjene sa Lišovim hamartomima irisa (93 %), dok se kutani neurofibromi obično ne razvijaju prije adolescentnog doba uz povećavanje njihova broja sa starošću, te postupnim smanjivanjem “café au lait” promjena.

Neurološke komplikacije nađu se već u ranoj dobi tipa akveduktalne stenoze, makrocefalije, meningocoele, displazije krila sfenoidne kosti uz mogući razvoj egzoftalmusa, teške skolioze te tumora mozga, najčešće optičkih glioma, ali i drugih intracerebralno i intraspinalno lokaliziranih, čija progresija i mogućnost maligne alteracije (po nekim studijama i do 10 %) raste sa dobi oboljelih.

Tablica 1- Neurološke komplikacije kod oboljelih od NFI

Cerebralne

Mentalna retardacija
Makrocefalija
Glavobolja (često migrena)
Epilepsija

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip I, HIIM, 7. i 8.12.2001.

Cerebralni tumori
Akveduktalna stenoza i hidrocefalus
Displazija krila sfenoidne kosti
Okluzivna vaskularna bolest i hipertenzivna vaskularna bolest
Mogući razvoj multiple skleroze

Kranijalni živci

Gliom n.opticusa
Neurofibromi kranijalnih živaca

Spinalni kanal

Neurofibrom spinalnih korijenova
Intraspinalni tumor
Lateralna torakalna meningocela
Kifoskolioza

Periferni živci

Neurofibromi
Plexiformni neurofibrom
Maligni Schwanoma-neurofibrosarcoma
Peronealna mišićna atrofija
Radikulopatije
Polineuropatije

Psihijatrijske konsekvence

“neurofibromatozna neuroza”
depresija i anksioznost

1)Intelektualno oštećenje i kognitivni poremećaji

Rijetki su slučajevi teške mentalne retardacije (8-lo % sa IQ nižim od 70),dok su umjerene smetnje učenja,govora i ponašanja relativno čest nalaz (30-50% po nekim studijama), a za većinu takvih poremećaja se smatra odgovornim poremećaj kortikalne citoarhitektonike.

2) Epilepsija

Epileptičke atake javljaju se kod oboljelih sa dva puta većom prevalencijom (4,2%) u odnosu na opću populaciju,mada su neku autori našli i veću incidenciju javljanja epileptičkih ataka (i do 11,7% u studiji Fernera i Hughesa, 8% u studiji Samuelsona).

Najčešće su to generalizirane kloničko-toničko krize,ali se javljaju i parcijalne kompleksne atake te unilateralni parcijalni Jacksonovi napadi,mada je poznata i pojava hipsaritmija.

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip 1, HIIM, 7. i 8.12.2001.

Makroskopski poznati abnormaliteti koji dovode do ataka su razni tumori (hamartomi, meningeomi, gliomi), meningeomatoza, hidrocefalus uz akveduktalnu stenozu, infarkti.

Kod dijela tzv. genuinih epileptičkih ataka suvremenim neuroimaging metodama (MR i MR spektroskopijom) verificirane su kortikalne displazije sa poremećenom arhitektonikom te neuronalne heteropije uslijed oštećene migracije.

3. Glavobolja

Glavobolje različitog tipa i uzroka su relativno čest klinički simptom oboljelih od NF I. Tu se ubrajaju tenziona glavobolje, kronične idiopatske glavobolje, "analgetic-abuse" glavobolje te migrena, koja se po nekim studijama javlja prevalencijom od 1-19% muškaraca te 3-29% žena (Blau). Ostali uzroci glavobolja su simptomatski, uvjetovani cerebralnim tumorom, hidrocefalusom, malignim plexiformnim neurinomom koji zakvaća područje glave, potom kod feokromocitoma sa pratećim hipertenzivnim krizama te vaskularnim okluzivnim promjenama krvnih žila mozga.

4) Hidrocefalus

Hidrocefalus se nađe najčešće kao posljedica akveduktalne stenozе, koja se može javiti kod malformacija tipa Arnold-Chiari ili uslijed fokalne proliferacije subependimalnih glija stanica oko akvedukta, mada ima slučajeva idiopatske akveduktalne stenozе. Poznat je slučaj pilocističkog astrocitoma koji je izrastao iz akvedukta uzrokujući hidrocefalus, kao i tumora u području moždanog debla te cerebeluma koji kompresijom dovode do razvoja hidrocefalusa.

U kliničkoj prezentaciji obično se javlja se žestoka glavobolja sa simptomima povećane intrakranijumske presije, te razvojem motoričkih deficita uz alteraciju svijesti, mada su poznati i asimptomatski slučajevi kao nuznalaz pri neuroradiološkoj obradi.

5) Cerebrovaskularna bolest

Pacijenti sa NF I imaju promjene krvnih žila sa subintimalnom proliferacijom, uz angiодisplaziju što može već u dječjoj dobi dovoditi do stenookluzivnih promjena na krvnim žilama i razvoja infarkta. Najčešće su zahvaćeni supraklinoidni dijelovi art. carotis interne i njeni veći ogranci, uz razvoj ekstenzivne kolateralne pseudoangiomatozne kaplirane mreže a angiografski se nađu promjene nalik moya-moya bolesti. Pojačani protok u kolateralnim arterijama oko mjesta okluzije može dovesti do aneurizmatškog proširenja krvne žile i biti uzrokom subarahnoidalnog krvarenja. Moždani infarkti te hipertenzivni intracerebralni hematomi uz navedeno mogu biti i posljedica arterijske hipertenzije uvjetovane stenozom renalnih arterija ili postojećim feokromocitomom.

Meningoangiomatoza također može biti uzrokom subarahnoidalnog krvarenja, kao i simptomatskih epileptičkih ataka.

6) Cerebralni tumori

- a) Gliom n.opticusa-najčešći je pojavni oblik intracerebralno lokaliziranih tumora i po nekim se studijama javlja kod 15% pacijenata, ali uz simptomatsku pojavnost tek kod 1,5%, uzrokujući ambliopiju, unilateralnu proptozu. Svega 5% tumora ima progresivan tijek, šireći se ka kiazmi ili na kontralateralni optički trakt, odnosno posteriorno prema cerebralnim hemisferama, uz mogućnost razvoja hidrocefalusa ili razvoja kontralateralnog motornog i senzornog hemisindroma zahvaćajući talamus i kapsulu internu.
- b) Ostali tumori CNSa – javljaju se incidencijom koja se kreće od 0,7%-3% oboljelih od NF I, mogu se javiti infra i supratentorijalno, a najčešće su to meningeomi, astrocitomi, gliomi, ponekad multifokalni, nadju se ependimomi, izrazito rijetko meduloblastomi. U kliničkoj prezentaciji obično se javljaju fokalni neurološki znakovi ovisno o regiji (motorička slabost, senzorni hemisindromi, smetnje ravnoteže, vrtoglavica, tinitus uz oštećenje sluha) uz opće simptome tipa glavobolje, indukcije epileptičkih ataka ili povećanja intrakranijumskog tlaka zbog razvoja hidrocefalusa uslijed kompresije na akvedukt. Poznati su slučajevi razvoja pubertas praecox kod neke djece uslijed razvoja glioma optičkog trakta sa abnormalnom aktivacijom hipotalamo-hipofizarno-adrenalne osovine. Maligna alteracija je relativno rijetka i obično u odrasloj dobi, a po nekim studijama (Huson et al.) se javlja frekvencijom od 2,2-2,9 %, najčešće sa pojavom astrocytoma tip II i III, gliosarcoma, glioblastoma predstavljajući onkološki i neurokirurški supstrat.
- c) Tumori medule spinalis ponekad se nađu i kod oboljelih od NF I (mada se češće javljaju kod NF tip II), obično su to astrocitomi, gliomi ili ependimomi, sporije se razvijaju i u kasnijoj životnoj dobi od intracerebralnih tumora, a kod više od polovine slučajeva su multipli. U kliničkoj slici prezentiraju se progresivnim razvojem quadrapareze ili parapareze, oštećenjem osjeta boli i temperature, smetnjama kontinencije te gubitkom refleksa u nivou rasta tumora, ponašajući se kao "intrinsic" tumori i treba ih razlikovati od simptoma uzrokovanih kompresijom medule uslijed rasta neurofibroma spinalnih korijenova ili uslijed siringomijelije.

7) Intraspinalni neurofibromi

Neurofibromi spinalnih korijenova mogu komprimirati sam korijen iz kojeg rastu te leđnu moždinu, locirani su najčešće ekstraduralno i ekstramedularno, nerijetko formirajući karakterističan oblik "bisaga" prolaskom kroz intravertebralni foramen. Mogu se pojaviti u svakom nivou od C1 do kaude equine, dajući kliničku simptomatologiju ovisno od nivoa na kojem vrše kompresiju, a najčešći pojavni simptom je bol nalik radikularnoj boli uvjetovanoj protruzijom diska, koja se pojačava kašljem ili ležanjem. Mogu dovesti do razvoja kl.slike Brown-Sequardova sindroma, a svojim rastom mogu dovesti do kompromitacije spinalne cirkulacije nastanka infarkcije medule spinalis sa ireverzibilnim neurološkim deficitom. Poznati su

bizarni slučajevi multiplih neurofibroma kranioćervikalnog prijelaza koji su doveli do atlantoaxijalne subluksacije ,uz prisutnost bilateralne arteriovenske fistule.

8) neurofibromatoza i peronealna muskularna atrofija

Rijetki slučajevi progresivne senzomotorne periferne neuropatije su nađeni kod neurofibromatoze,no ta se dijagnoza mora s velikim oprezom postaviti budući akumulacija multiplih lezija korijenova može dati kliničku sliku nalik peronealnoj muskulatnoj atrofiji.Kod nekih slučajeva,peronealna muskularna atrofija je bila povezana sa neuropatijom,nazvanom “neurofibromatozna neuropatija” (Thomas 1990)

9) Neurofibromi perifernih živaca

Mada su najčešći neurofibromi kod NF I kutani koji izrastaju iz dermisa kao tipične multiple sesilne ili pendularne formacije,često se nađu dublje lokalizirani subkutani neurofibromi,obično u tijeku perifernih živaca (nodularni neurofibromi,neurinomi,scwanomi).Mogu rasti u tijeku bilo kojeg perifernog živca,ali su ipak najčešći u cervikalnoj regiji (dovodeći do faciopareze),potom u tijeku živaca ekstremiteta (n.radialisa,n.ulnarisa),u torakolumbalnoj regiji.Javljaju se češće u odrasloj dobi,rijetko daju kliničke simptome,a ako se jave,obično su to bol te ledirana funkcija aficiranog živca zbog kompresije.Ti tumori mogu zahvatiti i živce perifernog autonomnog živčanog sustava, sa predilekcijskim mjestima rasta u želucu,medijastinumu,jeziku,debelom crijevu i jeziku.

10)Maligna alteracija perifernih tumora

Maligni tumori perifernih živaca su vrlo agresivne neoplazme koje se mogu javiti na bilo kojem dijelu perifernog živčanog sustava,ali se najčešće razvijaju iz plexiformnih neurofibroma,a histološki to su neurofibrosarkomi,maligni Scwanomi,angiosarkomi te maligni Scwanomi sa rhabdomioblastičkom diferencijacijom, nazvani “Tritonovi tumori”.Maligna alteracija se dešava u 2 do 5% oboljelih,ali je češća kod odraslih i na nju se mora pomisliti kod pojave izrazitije bolnosti ,ekstenzivnijeg rasta tumora sa pojavom motoričkog deficita i jedan su od najčešćih uzroka smrtnosti kod oboljelih osoba .

Tablica 2:

Najčešće komplikacije NF I prikazane od nekoliko grupa istraživača

Grupa	Creanage 1999(N158)	Huson 1988(N135)	Riccardi 1992(N 953)	Friedman 1997(N1728)
NF Komplikacije(%)				
Plexiformni NF	43,0	30	39	27,6
Smetnje učenja	67,1	33	67	39,6
Pseudoartroza	2,5	3,7	3	2

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip 1, HIIM, 7. i 8.12.2001.

Feokromocitom	1,3	0,7	0,1	0,1
Xantogranuloma	1,3	0,7	2	2,5
Neurol. komplik. (%)				
Glavobolja	18	2	10	23,4
Hydrocefalus	4	1	2	3,6
Epilepsija	3,8	1	5	6
Cerebr.tumor	3,1	3	1	1,9
Maligna alter.p.t.	3,8	1,5	3,7	-
Intraspinalni NF	1,9	1	5	-
Gliom optikusa	12,6	4	15	3,8

Literatura:

- Abdel_Wanis ME,Kawahara N: Aetiology of spinal deformities in neurofibromatosis I:New Hypotheses, Med hypotheses 2001 Mar;56(3): 400-404
- Alshail E,Rutka JT,Becker LE: Optic chiasmatic-hypotalamic glioma (Review),Brain Patol. 1997;7:799-806
- Adams and Victor:Principles of neurology_Seventh edition,Medical publishing division,McGraw_Hill,2001: 1071-1078
- Brown R.W,Tornos C ,Evans H.L.:Angiosarcoma arising from malignant Schwannoma in a patient with neurofibromatosis, Cancer 70;1141_1142
- Creange A,Zeller J,Rostaing_Rigatteri: neurological complications of neurofibromatosis type I in adulthood, Brain 1999 Mar;122(Pt3):473-481
- Elmaci L,Kurtkaya O,Boran B: Gliosarcoma associated with neurofibromatosis type I: a case report, Tumori 2001 Jan feb;87 (1):60_63
- Ferner RE,Hughes RA,Weinman J: Intellectual impairment in neurofibromatosis I, J neurol Sci 1966 Jun;138(1-2): 125-133
- Hirsch NP,Murphy A,Radcliffe JJ: Neurofibromatosis:Clinical presentations and anesthetic implications, Br J Anesth 2001 Apr;86(4) 555_564
- Huges RAC: Neurological complications of neurofibromatosis I,In :Huson SM,Huges RAC: The Neurofibromatosis :A patogenetic and Clinical Overview,Chapman and Hall,London 1994:208_230
- Huson S.M.,Harper P.S.;Von Recklinghausen neurofibromatosis, A Clinical and Population Study in South-East Wales,Brain 1988;111: 1355-1381
- Korf BR,Carazzana E,Holmes GL:Patterns of seizures observed in association with neurofibromatosis I, Epilepsia 1993 Jul-Aug;34(4):616-620
- Kotagal P,Riothner AD: Epilepsy in the setting of neurocutaneous syndroms, Epilepsia 1993, 34 Suppl 3; S71-78
- Kulkantrakorn K,Geller TJ : Seizures in Neurofibromatosis type I PediatrNeurol1998 Nov;19(5):347-350,

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip 1, HIIM, 7. i 8.12.2001.

Menkes J.H:Textbook of Child Neurology- Fourth edition,Philadelphia-London 1990, 558-564

National Institutes of Health Consensus Development Conference (1988),Neurofibromatosis, Archives of neurology ,Chicago,45: 575_578

North K: Neurofibromatosis type I, Am J Med Genet 2000 Summer;97 (2):119-27

Riccardi V.,M:Neurofibromatosis:past,present and future,N EnglJ Med 1991;324:1283-1285

Rosenbaum T,Engelbrecht V,Krolls W: MRI abnormalities in neurofibromatosis type I (NF I) : a study of men and mice,Brain Dev 1999 Jun;21(4):268-273

Weibe S,Munoz DG: Meningeomatosis:A comprehensive analysis of clinical and laboratory features,Brain 122(4),April 1999,709-726

Wolkestein P;Zeller J: Clinical diagnosis of neurofibromatosis type I,Presse Med 1999 Dec 11;28(39):2174-2180

WolkensteinP,Freche B,Zeller J: Usefulness of screening investigations in neurofibromatosis type I.A study of 152 patients, Arch Dermatol,1977 May;133(5):655_656

NEUROKIRURŠKE KOMPLIKACIJE NEUROFIBROMATOZE TIP 1

Prof.dr.sc. Pavle MIKLIĆ
KBC Zagreb, Klinika za neurokirurgiju, Zagreb

Žarišna područja povećanog T 2 signala

Daleko najčešća abnormalnost u bolesnika sa NF 1, koja se otkriva MR pregledom mozga, su žarišta pojačanog signala u T2 slikama bez ekspanzivnog djelovanja, promjene u T1 slikama, i kontrastna imbibicija. Ova žarišta javljaju se u 60 do 80% djece sa NF 1,¹⁻⁴ mogu biti pojedinačna, višestruka, ili konfluirajuća, i najčešće se javljaju u bazalnim ganglijima unutrašnjoj kapsuli, mozgovnom deblu i malom mozgu. Obzirom na veliku učestalost ovih lezija u bolesnika sa NF 1, ima prijedloga da se prisutnost ovih promjena uvrsti u dijagnostičke kriterije neurofibromatoze tip 1. Obzirom da se histološka analiza ovih promjena u pravilu ne provodi, predložena su različita spekulativna objašnjenja ovih takozvanih neidentificiranih svijetlih objekata (NSO) koja uključuju gliome niskog stupnja, hamartome, heterotopije i abnormalnu mijelinizaciju.¹⁻⁴ Nedavno su Sevic i sur.⁴ i Itoh i sur.³ izvijestili na temelju longitudinalnog MR praćenja individualnih bolesnika da se žarišta abnormalnosti T2 signala povećavaju brojem i učestalošću u ranom djetinjstvu, a kasnije regrediraju. Ovi podaci govore u prilog koncepciji da T2 lezije predstavljaju abnormalnosti mijelinizacije tijekom rasta i razvitka. U nekim istraživanjima^{5,6} uočena je korelacija prisutnosti i opsežnosti T2 lezija i poteškoća u učenju (izraženih u 25% NF1 bolesnika), koju druga istraživanja⁷ nisu potvrdila.

Obzirom da ove lezije imaju tipični dobroćudni tijek,^{3,4} njihovo je liječenje konzervativno. Otkriće ovih lezija u inače asimptomatskog djeteta ne predstavlja indicaciju za česte kontrolne MR preglede. Ovaj konzervativni pristup MR praćenja ne može se primijeniti za atipične MR promjene u djece sa NF 1 (T1 promjene, promjene koje upijaju kontrast i promjene sa ekspanzivnim djelovanjem), promjene udružene sa žarišnim neurološkim simptomima i nove promjene u starije djece. U svim tim slučajevima prirodna prognoza je nesigurna.

Lezije vidnog puta

Druga najčešća MR abnormalnost u bolesnika sa NF 1 su optičko hipotalamički gliomi, koji se javljaju u najmanje 15% bolesnika sa NF 1.^{1,8-10} Javljaju se brojne karakteristične lezije pojedinačno ili u kombinacijama. Najblaža abnormalnost javlja se u obliku zadebljanja jednog ili oba vidna živca.^{1,8} Većina ovih zadebljanja su gliomi niskog stupnja, ali pojedina mogu predstavljati samo hiperplaziju

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip1, HIIM, 7. i 8.12.2001.

ovojnice vidnog živca. U drugih bolesnika javljaju se kuglasta zadebljanja vidnih živaca i kijazme koja mogu biti praćena T2 nepravilnostima prema straga, duž vidnog puta ili prema gore u područje hipotalamusa. Biopsija takvih lezija najčešće potvrđuje gliom niskog stupnja.^{9,11-14} Konačno, mali postotak bolesnika prezentira se velikim procesima koji zahvaćaju optičku kijazmu, i hipotalamus, mogu se širiti prema gore u treću kljetku, prema lateralno u srednju jamu, prema naprijed ispod čeonog režnja i prema straga u perimezencefaličko područje.

Optimalno liječenje ovih lezija je kontroverzno. Prije uvođenja suvremene CT i MR dijagnostike, tumori vidnog puta otkrivani su tek nakon razvoja kliničkih znakova pogoršanja vida, hipotalamo-hipofizarne disfunkcije i znakova povišenog intrakranijskog tlaka što se javlja u malom postotku bolesnika i jasno zahtijeva liječenje.^{1,9}

Međutim, razvitkom sofisticiranih tehnologija oslikavanja, većina lezija se sada otkriva u asimptomatskih bolesnika u kojih su prirodna prognoza i indikacija za liječenja manje jasni. Pri tome se informacije prikupljene u liječenju simptomatskih bolesnika ne mogu izravno primijeniti na asimptomatske bolesnike. Više suvremenih istraživanja izvješćuju o rezultatima ekspektativnog praćenja bolesnika sa NF 1 i tumorima vidnog puta, koji su bili asimptomatski ili minimalno simptomatski sa blagim oštećenjem vida ili prijevremenim pubertetom.^{9,11,15,16} Hofman i sur. našli su u seriji od 15 takvih bolesnika koji nisu imali terapiju osim dijagnostičke biopsije stabilno stanje u 13 bolesnika u dugotrajnom praćenju.¹¹ Slično su, Listernak i sur. našli u grupi od 33 asimptomatska i oligosimptomatska bolesnika sa tumorima vidnog puta progresivni rast tumora i pogoršanje vida samo u trojice tijekom srednjeg praćenja od 28 mjeseci. Dosadašnja iskustva pokazuju da lezije vidnog puta u bolesnika sa NF 1, koja se otkriju MR pregledom u asimptomatskih i oligosimptomatskih bolesnika ne zahtijevaju neposredno liječenje, jer samo 10 do 20% tih lezija pokazuje progresivni rast ili kliničko pogoršanje unutar nekoliko godina nakon postavljanja dijagnoze. U cilju točnijeg i sigurnijeg definiranja prirodne prognoze neoplazmi vidnog puta u bolesnika sa NF 1 potrebna su dalja istraživanja sa dužim periodima praćenja.

Obzirom da je većina lezija vidnog puta u bolesnika sa NF 1 asimptomatska i pokazuje nisku frekvenciju značajnijeg povećanja u periodu od nekoliko godina, uloga rutinskog neuroradiološkog praćenja je problematična. Sa jedne strane u male djece sa NF 1 preporučaju se redoviti MR kontrolni pregledi jednom godišnje, a sa druge strane ograničavaju se MR pregledi samo za bolesnike sa novonastalim ili sa progresijom prethodnih simptoma i znakova, kao što su monokularni nistagmus i strabizam. gubitak vida, ispadi vidnog polja, prijevremeni pubertet, zaostajanje u rastu, diencefalički sindrom, glavobolja i drugi simptomi povišenog intrakranijskog tlaka. Za stabilne bolesnike preporuča se klinička i neurooftalmološka evaluacija u jednogodišnjim intervalima.

Nedostatak ovog pristupa je da pogoršanje u djece mlađe od pet godina postaje uočljivo tek kada je jako napredovalo, jer je objektivno testiranje vida u toj dobnoj skupini nepouzđano. Stoga se u djece sa NF 1, mlađe od pet godina obavezno provodi početni i kontrolni MR pregled, a nakon te dobi obično je moguća potpuna oftalmološka obrada. Kontrolna MR snimanja provode se nakon toga samo u djece sa novim ili progresijom već postojećeg oštećenja vida i u djece sa značajnim abnormalnostima na početnom MR pregledu. Starija djeca prate se redovitim kliničkim pregledima u razdobljima 6 do 12 mjeseci, pri čemu pregled uključuje detaljno ispitivanje oštine vida i vidnog polja, kontrolu somatskog, neurološkog i neuroendokrinološkog statusa. U praćenju bolesnika sa blagim oštećenjima vida korisno je ispitivanje evociranih vidnih potencijala.¹⁷

Navedene smjernice ne primjenjuju se u djece sa teškim oštećenjem vida. Bolesnici sa teškim oštećenjem vida imaju visoki rizik daljeg pogoršanja vida i zahtijevaju intenzivno praćenje (napr. svaka tri mjeseca) ili neposredno liječenje. Nadalje, djeca sa velikim simptomatskim lezijama općenito zahtijevaju neodložno liječenje.

U bolesnika koji pokazuju progresiju bolesti, mogućnosti liječenja i rezultata slični su kao i u bolesnika bez NF1. Simptomatski klijazma-hipotalamički tumori u NF1 bolesnika imaju u većini istraživanja^{10,11,13,18} povoljniju dugoročnu prognozu nego uspoređivi tumori u bolesnika bez NF1. Hoffman i sur. zabilježili su samo jedan smrtni ishod u grupi od 23 bolesnika sa NF1 i optičko-hipotalamičkim gliomom i sedam u grupi od 39 bolesnika bez NF1.¹¹ Deliganis i sur. našli su da je vrijeme od postavljanja dijagnoze do progresije simptoma značajno duže u grupi bolesnika sa optičkim gliomom i NF1 nego u bolesnika sa sporadičkim tumorima (8,4 godina naprama 2,4 godine).¹⁹ U tijeku prosječnog praćenja od 10,2 godina, samo 5 od 16 bolesnika sa NF1 imalo je progresiju bolesti.¹⁹

Sa povećanim razumijevanjem prirodne prognoze lezija vidnog puta u bolesnika sa NF1, suzile su se indikacije za kirurško liječenje. Obzirom da je histološki identitet lezija rijetko upitan, dijagnostičke biopsije najčešće nisu potrebne. U pojedinačnih bolesnika u kojih je optički gliom jednostran, sa jakom proptozom i teškim gubitkom vida, opravdana je kirurška resekcija tumora od očnog bulbusa do klijazme.. Ovakvi su slučajevi međutim izrazito rijetki, jer većina bolesnika na MR pregledu ima zahvaćanje klijazme i kontralateralnog optičkog živca. U tih bolesnika prednost imaju radio- i kemoterapija. Ovakve slučajeve također treba razlikovati od povremenih bolesnika sa orbitalnim pleksiformnim neurofibromom, koji se proteže iza očnog bulbusa do kavernoznog sinusa, u kojih je opravdana radikalna resekcija. Kirurško je uklanjanje nadalje može biti opravdano u djece sa velikim tumorima klijazme koji imaju egzofitički rast.^{11,20} Ipak, ostaje nesigurno da li dugoročni rezultati u smislu stabilnosti bolesti i kvalitete života postignuti radikalnom kirurgijom predstavljaju poboljšanje u odnosu na rezultate postignute nekirurškim liječenjem.²¹

Nasuprot do sada opisanih tumora, u kojih kirurško liječenje dolazi u obzir, većina kijazmatičko-hipotalamičkih glioma nisu kandidati za eksciziju zbog njihovog difuznog zahvaćanja vidnog puta i hipotalamusa. Radijacijsko liječenje bilo je dugo vremena glavna nada u liječenju tih inoperabilnih tumora^{14,18,22} Radijacijskom terapijom postiže se stabilizacija bolesti, a povremeno i regresija sa poboljšanjem vida. Tako Pierce i sur. izvještava šestogodišnje preživljavanje bez progresije u 88% i desetogodišnje opće preživljavanje u 100% u grupi od 24 djece sa simptomatskim kijazma gliomima koji su primili 4500 cGy radioterapije. Vid se popravio u sedam i ostao stabilan u 14 bolesnika.¹⁴ Međutim, radijacija je povezana sa rizicima kognitivnih i endokrinoloških oštećenja,^{14,23} radijacijom inducirane maligne alteracije²⁴ i vaskulopatija kao što je moyamoya sindrom.²⁵

Kemoterapija ima sve važniju ulogu u liječenju ovih tumora, posebice u bolesnika mlađih od pet godina,^{26,27} u kojih je rizik dugoročnih, radioterapijom induciranih kognitivnih i endokrinoloških oštećenja posebice visok, i velika važnost izbjegavanja, ili barem odlaganja radioterapije. Primjenjuju se različiti protokoli kemoterapije sa stopom odgovora 20 do 80% i stopom odgovora i stabilizacije 75 do 80%.²⁶⁻²⁸ Packer i sur. primijenili su šest osmotjednih ciklusa aktinomicina D i vinkristina u 24 bolesnika. Petnaest bolesnika ostali su stabilni tijekom srednjeg praćenja od tri godine, a u preostalih 9 došlo je u tom periodu praćenja do progresije tumora.²⁷ Preliminarni rezultati novijih istraživanja primjene karboplatin-vinkristina²⁸ i kombinacije 6-tiogvanina, prokarbazina, dibromdulcitola, cikloheksilnitrozouree (CCNU) i vinkristina²⁶ izgledaju ohrabrujuće, iako je period praćenja za sada prekratak da bi se odredilo da li će se srednje preživljavanje bez simptoma značajnije produžiti. Odgovor na kemoterapiju djece sa NF1 izgleda da se ne razlikuje od odgovora djece bez NF1.²⁸

Cerebralni i cerebelarni gliomi

Mali postotak bolesnika sa NF1 razvija rastuće lezije u hemisferama velikog i malog mozga koje se razlikuju od neidentificiranih svijetlih objekata (NSO). Većina takvih lezija su gliomi,, pokazuju ekspanzivno djelovanje, imaju sniženi signal u T1 slikama i nakupljaju kontrast jednoliko, prstenasto, u obliku muralnog nodusa ili nikako. U usporedbi sa kijazmatičko-hipotalamičkim gliomima, hemisferalni gliomi su u bolesnika sa NF1 bitno rjeđi tako da im je u literaturi posvećeno bitno manje pažnje. Ilgren i sur. u opsežnom pregledu simptomatskih tumora mozga analizirali su literaturu prije uvođenja MR dijagnostike i pronašli 43 glioma u području vidnog puta u usporedbi sa 11 cerebralnih i 17 cerebelarnih tumora. Više od polovice neoptičkih tumora bili su histološki maligni, značajno viši postotak nego u djece bez NF1.²⁹ Pristupačne lezije u hemisferama velikog i malog mozga liječe se kirurški sa ciljem potpunog uklanjanja. Suvremena neurokirurška tehnologija kao što je stereotaksijski vođena mikrokirurgija, intraoperacijska ultrasonografija i intraoperacijski neurofiziološki monitoring omogućuje uklanjanje duboko smještenih lezija sa prihvatljivim morbiditetom.

Poslijeoperacijsko liječenje zavisi od histopatološke dijagnoze. Gliomi niskog stupnja nakon radiološki verificiranog potpunog uklanjanja ne zahtijevaju drugo liječenje. U bolesnika sa neresektabilnim tumorima i u bolesnika sa recidivnim tumorima provodi se radioterapijsko i kemoterapijsko liječenje. U pažljivo selekcioniranih bolesnika sa dobro definiranim tumorima koji nisu pristupačni radikalnom kirurškom uklanjanju, stereotaksijska kirurgija može imati terapijsku ulogu kao i u slučajevima: 1. nepotpunog kirurškog uklanjanja, 2. recidivnih tumora i kao 3. «terapija spasa» u bolesnika sa progresijom bolesti nakon multimodalnog konvencionalnog liječenja.³⁰ Stereotaksijska radiokirurgija minimalizira izlaganje okolnog mozga radijaciji što je od posebne vrijednosti u bolesnika sa NF 1, koji tijekom života mogu razviti višestruke tumore mozga.

Bolesnici sa NF1 koji razvijaju maligne gliome, liječe se na isti način kao i bolesnici bez NF1 u odsutnosti podataka koji bi ukazivali na prognostičke razlike ove dvije grupe. U bolesnika starijih od tri godine nakon kirurške maksimalno moguće redukcije provodi se kombinacija radioterapije i kemoterapije. U bolesnika ispod tri godine nakon kirurškog liječenja provodi se kemoterapija u cilju odlaganja radioterapije. Proučavani su različiti protokoli kemoterapije Children's Cancer Group, Pediatric Oncology Group i protokoli drugih institucija. Iako je kemoterapija djelotvorna u pojedinim malignih glioma,^{31,32} optimalna kombinacija i doze ostaju nesigurni. Nažalost, čak i sa maksimalnom terapijom većina bolesnika umire zbog progresije bolesti.³³ U tijeku su istraživanja kojima se ispituju novi protokoli, kombinirani u nekim slučajevima sa transplantacijom koštane srži u cilju poboljšanja razočaravajuće prognoze djece sa ovim tumorima.

Gliomi mozgovnog debla

Gliomi mozgovnog debla u bolesnika sa NF1 su heterogena grupa koja se biološki značajno razlikuje od usporedivih lezija u bolesnika bez NF1. Najčešća abnormalnost je difuzno područje uvećanja mozgovnog debla udruženo sa pojačanim signalom u T2 slikama.^{4,7} Iako su u nekim istraživanjima ove lezije grupirane sa NSO, pojava i ponašanje ovih lezija različita je zbog više razloga. Ove lezije su veće nego tipični NSO, često pokazuju ekspanzivno djelovanje i imaju promijenjeni signal u T1 slikama. Konačno ove lezije nemaju tendenciju regresije i često su udružene sa neurološkim deficitom. Patohistološka dijagnoza ovih žarišta najčešće ostaje nepoznata; u onih u kojih je provedena biopsija nađeni su gliomi niskog stupnja,^{34,35} pa ipak njihovo ponašanje je čak indolentnije nego što bi se očekivalo od tipičnih glioma niskog stupnja, jer često ostaju mirni godinama bez liječenja. Stoga se postavlja pitanje da li bi ove lezije bilo točnije klasificirati kao glijalne hamartome. Bez obzira na njihovu točnu prirodu, općenito dobroćudno ponašanje ovih lezija opravdava konzervativni pristup u liječenju. Dakle, iako ove lezije mogu nalikovati difuznim intrinzičnim gliomima bolesnika bez NF1, njihova prognoza bitno se razlikuje od ovih biološki zloćudnih tumora.^{29,34,35}

Druga grupa lezija mozgovnog debla u bolesnika s NF1 su čvorići koji upijaju kontrast sa ili bez udruženih cističkih područja.^{35,37} Iako se na temelju MR karakteristika pretpostavlja da su to pilocitički astrocitomi niskog stupnja, histološka potvrda ove pretpostavke je ograničena. Biološko ponašanje ovih lezija općenito je dobroćudno, ali nepredvidivo. Kirurško liječenje poduzima se u djece u koje je progresivno povećavanje tumora povezano sa ekspanzivnim djelovanjem ili sa razvojem progresivnih neuroloških simptoma. Iako se viđaju male intrinzične lezije koje se povećavaju bez simptoma i koje u adolescenciji spontano regrediraju, egzofitički tumori obično imaju agresivniji tijek i stoga zahtijevaju kirurško liječenje. Obzirom da je prirodna prognoza ovih lezija nesigurna, bolesnici koji se tretiraju konzervativno trebaju biti kontinuirano klinički i neuroradiologijski praćeni.

I posljednja vrsta lezija mozgovnog debla u bolesnika sa NF1 su periakveduktalni gliomi. Ove lezije tipično se manifestiraju kasnim razvitkom akveduktalne stenoze i triventrikularnog hidrocefalusa. Pretpostavlja se da se radi o gliomima niskog stupnja ili o glijalnim hamartomima, iako su biopsijske potvrde ograničene.³⁸ Ovi tumori imaju dobroćudni tijek, najčešće ostaju mirni godinama bez liječenja i ne razlikuju se od sličnih dobroćudnih tektalnih tumora u bolesnika bez NF1. Najčešći razlog neurokirurškog liječenja je razvitak triventrikularnog hidrocefalusa koji se kontrolira endoskopskom ventrikulocisternostomijom ili ekstrakranijskom drenažom likvora. U slučaju progresije tumora dolazi u obzir biopsijska histološka verifikacija i onkološka terapija.

Neurofibromi

Paraspinalni i periferni neurofibromi jedan su od najkarakterističnijih znakova NF1, i javljaju se u najvećeg broja bolesnika. Iako su se ovi tumori ranije kategorizirali zajedno sa neurilemomima, koji su karakteristični za NF2, ove dvije grupe tumora lako se razlikuju histološkim pregledom.³⁹ Neurilemomi karakteristično imaju naizmjenična područja stanične arhitekture (Antoni A) sa palisadno poredanim vretenastim stanicama orijentiranim u Verokijeva tjelešca i Antoni B arhitekture sa rijetkim redovima vretenastih stanica u mucinoznoj pozadini. Za razliku od toga, neurofibromi su građeni od vretenastih stanica u miksomatoznoj stromi koje okružuju mijelinizirane i nemijelinizirane aksone, koji se rijetko vide u neurilemoma.

Ove lezije najbolje se prikazuju MR pregledom kojim se uz tumor vide i susjedni živci i njihov međusobni odnos.^{40,41} U bolesnika sa paraspinalnim lezijama MR pregled daje informaciju o foraminalnom i intraspinalnom širenju tumora, a u bolesnika sa visceralnim lezijama o odnosu između tumora i okolnih kritičnih struktura. Temeljem MR izgleda ove lezije mogu se kategorizirati prema parametrima rasta kao fuziformne koje zahvaćaju ograničeno područje živca i pleksiformne neurofibrome koji pokazuju difuzni rast i zahvaćaju široko jedan ili više živaca.⁴⁰

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip1, HIIM, 7. i 8.12.2001.

Sa dijagnostičkog i terapijskog stanovišta ove lezije obično se dijele na subkutane neurofibrome, neurofibrome perifernih živaca, plexus neurofibrome, paraspinalne neurofibrome, kraniofacijalne i visceralne neurofibrome.

Potkožni neurofibromi mogu se javiti kao izolirane vretenaste lezije, ili kao plexiformna izraslina koja polazi od sitnih kožnih živaca. Ove lezije obično započinju kao ispupčene potkožne mase, koje uvećavanjem mogu postati pendulirajuće, poput čvora na peteljci. Iako se ovi tumori mogu ukloniti, indikacija za uklanjanje je upitna jer se u pravilu brzo razvijaju nove lezije. Važan je selektivni pristup: uklanjanju se lezije koje uzrokuju bol, koje dovode do naruženja ili bolesnika smetaju na drugi način. Maligna alternacija (neurogeni sarkom) je rijetka i manifestira se ubrzanim rastom, crvenilom i egzulceracijom.

Neurofibromi perifernih živaca, ako su simptomatski uzrokuju neurološku disfunkciju u distribuciji zahvaćenog živca sa bolom, parestezijama i mišićnom slabošću. Za razliku od neurilemoma koji tipično zahvaćaju samo jedan fascikulus dok su ostali fascikulusi rastegnuti preko površine tumora, neurofibromi često zahvaćaju više ili sve fascikuluse. Liječenje ovih lezija je kontroverzno: neki autori preporučaju biopsiju i opservaciju,⁴² a drugi resekciju sa rekonstrukcijom zahvaćenog živca⁴³, ili intrakapsularnu enukleaciju. U mnogim slučajevima moguće je resecirati sve zahvaćene fascikuluse bez značajnijeg oštećenja funkcije⁴⁰; pri tome je ključno da se fascikulusi prikažu proksimalno i distalno od tumora da bi se mogli identificirati fascikulusi koji ulaze u tumor i koji se mogu resecirati. U identifikaciji funkcionalnih i afunkcionalnih fascikulusa korisne su tehnike intraoperacijske stimulacije. U nekim slučajevima potpuna resekcija nije moguća bez rizika neurološkog pogoršanja, pa dolazi u obzir subtotalna resekcija. U slučajevima subtotalne resekcije rezidualni tumor treba redovito kontrolirati, jer 15% tih tumora maligno alterira.⁴² U lezija koje pokazuju maligne karakteristike operacijska i poslijeoperacijska strategija uključuje multidisciplinarni pristup: neurokirurški, kirurški, ortopedski i onkološki.⁴⁴

Totalna resekcija u plexiformnih tumora nije moguća, jer se tumor širi ekstenzivno duž i unutar zahvaćenog živca. Ako je zahvaćen samo jedan živac, moguća je teoretski «en bloc» resekcija i rekonstrukcija živca slobodnim živčanim transplantatom. Plexiformni neurofibromi koji zahvaćaju brahijalni ili lumbosakralni živčani splet obično imaju indolentni tijek tako da radikalno kirurško liječenje dolazi u obzir samo u malignih lezija, lezija koje uzrokuju nepodnošljivu bol i kompresiju okolnih struktura. Takvi bolesnici su dobri kandidati za NFL kemoterapijske protokole, kao što su protokoli sa 13-cis retinoičnom kiselinom ili interferonom-2a. Istraživanja sa ovim protokolima pokazala su efikasnost u stabilizaciji progresivne bolesti.⁴⁵

Paraspinalni neurofibromi obično su vretenasti tumori koji tipično zahvaćaju korijenove moždinskih živaca u području intervertebralnih otvora. U nekim slučajevima multiplih spinalnih neurofibroma, neurofibromi različite veličine

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip1, HIIM, 7. i 8.12.2001.

zahvaćaju većinu spinalnih živaca od vratnog do sakralnog područja. Većina spinalnih neurofibroma su izrazito dobroćudni tumori, rastu sporo tako da je kirurško liječenje indicirano u tumora koji svojom veličinom uzrokuju aktualni ili prijeteci spinalni neurološki deficit. Intraspinalne lezije uklanjaju se putem laminotomije. Ekstraspinalni dio tumora može se ukloniti transforaminalno, ako je mali i lokaliziran medijalno, ali veće lezije zahtijevaju poseban, više lateralno usmjeren pristup. Veliki ekstraspinalni tumori u vratnom području mogu se ukloniti koristeći ekstremni lateralni pristup ili njegovu modifikaciju pri čemu treba paziti na opasnost ozljede vertebralne arterije. Cervikotorakalne lezije uklanjaju se stražnjim subskapularnim pristupom na brahijalni pleksus. Za uklanjanje neurofibroma u prsnom dijelu kralješnice dolaze u obzir stražnji pristup (laminektomija), lateralni pristup (kostotransverzektomija) i prednji pristup (transtorakalni intra- ili ekstrapleuralni) zavisno od veličine i lokalizacije lezije.⁴⁶ Neurofibromi lokalizirani u slabinskom dijelu kralješnice mogu se ukloniti stražnjim i lateralnim pristupom ako se nalaze u kanalu kralješnice, a neurofibromi sa opsežnim paraspinalnim širenjem zahtijevaju prednji retroperitonealni pristup. U cilju potpunog uklanjanja neurofibroma često je potrebno resecirati tumorom zahvaćeni živčani korijen, što često prolazi bez težeg neurološkog pogoršanja.^{47,48} Nakon operacija spinalnih neurofibroma u poslijeoperacijskom praćenju važno je kliničko i radiologijsko praćenje statusa kralješnice u cilju ranog otkrivanja i korekcije poslijeoperacijskog deformiteta, jer u djece sa NF1 postoji predispozicija za razvoj skolioze.⁴⁹

Literatura

1. DiMario FJ, Ramsby G, Greenstein R, i sur. Neurofibromatosis type 1: Magnetic resonance imaging findings. *J Child Neurol.* 1993; 8:32-39.
2. Goldstein SM, Curless RG, Post MJD i sur. A new sign of neurofibromatosis on magnetic resonance imaging of children. *Arch Neurol.* 1989; 46:1222-1224.
3. Itoh T, Magnaldi S, White RM, i sur. Neurofibromatosis type-1 – The evolution of deep gray and white-matter MR abnormalities, *Am J Neuroradiol.* 1994; 15:1513-1519.
4. Sevicik RJ, Barkovich AJ, Edwards MSB i sur. Evolution of white matter lesions in neurofibromatosis type 1: MR findings. *AJR.* 1992; 159:171-175.
5. Denckla MB, Hofman K, Mazzocco MMM, i sur. Relationship between T2 weighted hyperintensities (unidentified bright objects) and lower IQs in children with neurofibromatosis. *Am J Med Genet. (Neuropsych Genet).* 1996;7:98-102.
6. Varnhagen CK, Lewin S, Das JP i sur. Neurofibromatosis and psychological processes. *Dev Behav Pediatr.* 1988;9:257-265.
7. Ferner RE, Chadhuri R, Bingham J i sur. MRI in neurofibromatosis 1, The nature and evolution of increased T2 weighted lesions and their relationship to intellectual impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56:492-495.
8. Listernak R, Charrow J, Greenwald MJ Esterly NB. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type I. *J Pediatr.* 1989;114:788-792.

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip1, HIIM, 7. i 8.12.2001.

9. Lewis RA, Gerson LP, Axelson KA, i sur. Von Recklinghausen neurofibromatosis: II. Incidence of optic gliomata. *Ophthalmology*. 1984;91:929-935.
10. Stern J, DiGiacinto GV, Housepian EM. Neurofibromatosis and optic glioma: Clinical and morphological correlation. *Neurosurgery*. 1979;4:524-528.
11. Hoffman HJ, Humphrey RP, Drake JM i sur. Optic pathway/hypothalamic gliomas: A dilemma in management. *Pediatr Neurosurg*. 1993;19:186-195.
12. Dutton JJ. Gliomas of the anterior visual pathway. *Surv Ophthalmol*. 1994;38:427-452.
13. Jenkin D, Angyalfi S, Becker L, i sur. Optic nerve glioma in children-Surveillance, resection or irradiation. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 1993;25:215-225.
14. Pierce SM, Barnes PD, Loeffler JS, i sur. Definitive radiation therapy in the management of symptomatic patients with optic glioma. Survival and long term effects. *Cancer*. 1990;65:45-52.
15. Listernick R, Charrow J, Greenwald M, Mets M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type-1. A longitudinal study. *J Pediatr*. 1994;125:63-66.
16. Housepian EM, Chi TL. Neurofibromatosis and optic pathways glioma. *J Neurooncol*. 1993;15:51-55.
17. North K, Cochineas C, Tang E, Fagan E. Optic gliomas in neurofibromatosis type-1. Role of visual evoked potentials. *Pediatr Neurol*. 1994;10:117-123.
18. Alvord EC Jr, Lofton S. Gliomas of the optic nerve or chiasm. Outcome by patient's age, tumor site, and treatment. *J Neurosurg*. 1988;68:85-98.
19. Deliganis AV, Geyer JR, Berger MS. Prognostic significance of type 1 neurofibromatosis in childhood optic glioma. *Neurosurgery*. 1996;38:1114-1119.
20. Wisoff JH, Abbott R, Epstein F. Surgical management of exophytic chiasmatic-hypothalamic tumors in childhood. *J Neurosurg*. 1990;73:661-667
21. Sutton LN, Molloy PT, Seryak H i sur. Long-term outcome of hypothalamic-chiasmatic astrocytomas in children treated with conservative surgery. *J Neurosurg*. 1995;83:583-589.
22. Rodriguez LA, Edwards MSB, Levin VA. Management of hypothalamic gliomas in children: an analysis of 33 cases. *Neurosurgery* 1990;26:2342-247.
23. Donahue B. Short- and long-term complications of radiation therapy for pediatric brain tumors. *Pediatr Neurosurg*. 1992;18:207-217.
24. Dirks PB, Jay V, Becker LE i sur. Development of anaplastic changes in low-grade astrocytomas of childhood. *Neurosurgery*. 1994;34:68-78.
25. Kestle JR, Hoffman HJ, Mock AR. Moya moya phenomenon after radiation for optic glioma. *J.Neurosurg*. 1993;79:32-35.
26. Petronio J, Edwards MSB, Prados M, i sur. Management of chiasmal and hypothalamic gliomas of infancy and childhood with chemotherapy. *J Neurosurg*. 1991;74:701-708.
27. Packer RJ, Sutton LN, Bilaniuk LT i sur. Treatment of chiasmatic-hypothalamic gliomas of childhood with chemotherapy: An update. *Ann Neurol*. 1988;23:79-85.

28. Packer RJ, Ater J, Allen J i sur. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 1997;86:747-754.
29. 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 Ann.* 1985;20:331-357.
30. Grabb PA, Lunsdorf LD, Albright AL i sur. Stereotactic radiosurgery for glial neoplasms of childhood. *Neurosurgery.* 1996;38:696-702.
31. Sposto R, Ertel IJ, Jenkin RDT i sur. The effectiveness of chemotherapy for treatment of high-grade astrocytoma in children: results of randomized trial. *J Neurooncol.* 1989;7:165-177.
32. Finlay JL, Boyett JM, Yates AJ i sur. Randomized phase III trial in childhood high-grade astrocytoma comparing vincristine, lomustine, and prednisone with eight drugs in 1 day regimen. *J Clin Onc.* 1995;13:112-123.
33. Campbell J, Pollack IF, Schultz BL, Martinez AJ. Prognostic factors in the management of pediatric malignant gliomas. *Neurosurgery.* 1996;38:258-264.
34. Cohen ME, Duffner PK, Heffner RR i sur. Prognostic factors in brain stem gliomas. *Neurology.* 1986;36:602-605.
35. Raffel C, McComb JG, Bodner S, Gilles FE. Benign brain stem lesions in pediatric patients with Neurofibromatosis: case report. *Neurosurgery.* 1989;25:959-964.
36. Molloy PT, Bilaniuk L, Needle M i sur. Brain stem mass lesions in neurofibromatosis type 1. A distinct clinical entity. *Ann Neurol.*(abstr.)1994;36:549
37. Mapstone TB. Neurofibromatosis and central nervous system tumors in childhood. *Neurosurg Clin North Am.* 1992;3:771-779.
38. Pollack IF, Pang D, Albright AL. The long term outcome in children with late onset aqueductal stenosis resulting from benign intrinsic tectal tumors. *J Neurosurg.* 1994;80:681-688.
39. Halliday AL, Sobel RA, Marutza RL. Benign spinal nerve sheath tumors: the occurrence sporadically and in neurofibromatosis types 1 and 2. *J Neurosurg.* 1991;74:248-253.
40. Donner TR, Voorhies RM, Kline DG. Neural sheath tumors of major nerves. *J Neurosurg.* 1994;81:362-373.
41. Burke DL Jr, Brunberg JA, Kanal E i sur. Spinal and paraspinal neurofibromatosis: surface coil MR imaging at 1.5 T1. *Radiology.* 1987;162:797-801.
42. Drake CG. Diagnosis and treatment of lesions of the brachial plexus and adjacent structures. *Clin Neurosurg.* 1963;11:110-127.
43. Stevens JC, Davis DH, MacCarty CS. A 32-year experience with the surgical treatment of selected brachial plexus lesions with emphasis on its reconstruction. *Surg Neurol.* 1983;19:334-345
44. Bruckner HW, Gorbaty M, Lipsztein R, i sur. Treatment of large high-grade neurofibrosarcoma with concomitant vinblastine, doxorubicin, and radiotherapy.

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip1, HIIM, 7. i 8.12.2001.

Mt Sinai J Med. 1992;59:429-432.

45. Schneider G, Korf B. Update on the experimental treatment trials. NNFF Worldwide NF Clinic Newsletter. 1996;3:1.

46. McCormick PC. Surgical management of dumbbell and paraspinal tumors of the thoracic and lumbar spine. Neurosurgery. 1996;38:67-75.

47. Schultheiss R, Gullotta G. Resection of relevant nerve roots in surgery of spinal neurinomas without persisting neurological deficit. Acta Neurochir (Wien). 1993;122:91-96.

48. Kim P, Ebersold MJ, Onofrio BM, i sur. Surgery of spinal schwannoma. Risk of neurological deficit after resection of involved root. J Neurosurg. 1989;71:810-814.

49. Seppala MT, Haltia MJJ, Sankila TJ, i sur. Long-term outcome after removal of spinal neurofibroma. J Neurosurg. 1995;82:572-577.

KOMPLIKACIJE NF 1 I NJIHOVO LIJEČENJE – GLIOM OPTIČKIH PUTEVA-OFTALMOLOŠKI ASPEKT

Doc.dr.sc.Ljerka HENČ-PETRINOVIĆ, dr.med
Oftalmološka ordinacija, Zagreb

Gliom je abnormalna proliferacija neuroglije i fibrilarnih astrocita. Oblik tumora je određen okolinom, te je npr. u zatvorenom prostoru orbite elongiran ili poput dlake (pilocitični). Može nastati bilo gdje u živčanom sustavu, uključujući optičke puteve. Gliom optičkih puteva (GOP) zahvaća optički živac i/ili hijazmu i optički trakt. Nalazi se u 15% neselektiranih pacijenata s NF-1 kod kojih se učini CT ili MRI orbita i mozga. Simptomatski GOP se javlja u 1-5% pacijenata s NF-1. 9,5-62% pacijenata s GOP ima NF-1.

Ukoliko postaju simptomatski, to je prije 10 godine života, obično nakon kratkog perioda rasta. Klinički se manifestiraju protruzijom, padom vidne oštine i/ili poremećajem motiliteta. Mogu spontano ući u fazu mirovanja i bez liječenja. Tijek bolesti, liječenje i prognoza ovise o lokalizaciji duž optičkih puteva u vrijeme postavljanja dijagnoze. Ukoliko tada zahvaćaju samo optički živac, mogu se kasnije proširiti i na hijazmu, ali vrlo rijetko nastaju ekstrasuralne ili udaljene metastaze. Mortalitet je praktički nula. Preporuča se kompletna ili subtotalna ekscizija transfrontalnim pristupom. Oni GOP koji u vrijeme dijagnoze već zahvaćaju hijazmu rezultiraju bilateralnim gubitkom vida i hipotalamičkom disfunkcijom (preuranjeni pubertet, hipopituitarizam, hidrocefalus). Mortalitet je 50%. Megavoltna radijacijska terapija (5000 cGy) može dovesti do zaustavljanja rasta. U svrhu izbjegavanja komplikacija zračenja mozga u ranom djetinjstvu uvodi se kemoterapija kao alternativna metoda.

MRI je najvažnija metoda za postavljanje dijagnoze GOP, koja sama ili u kombinaciji s CT-oma pruža visok stupanj točnosti kliničke dijagnoze (gotovo 100%). Orbitalni dio optičkog živca pokazuje cilindrično ili vretenasto proširenje. Uska jezgra se razlikuje po gustoći na MRI i CT od ostatka tumora zbog karakterističnog rasta tumora, naime najveća celularna proliferacija se zbiva u perineuralnom intraduralnom prostoru. (arachnoidal gliomatosis) i udružena je s produkcijom obilnog mucinoznog materijala koji daje signal karakteristika onog od vode. Elongacija optičkog živca unutar zatvorenog orbitalnog prostora rezultira njegovim svijanjem tj daje mu sinusoidni izgled ("kinking"). GOP je dobro ograničen zahvaljujući duralnoj ovojnici.

CT i MRI su nužne za detekciji GOP apeksa orbite, hijazme i optičkog trakta. Međutim za detekciju glioma retrobularnog dijela optičkog živca ehografija je jeftina, sigurna, pouzdana metoda koja se može često ponavljati. Koristi se

standardizirana A-scan tehnika, 30° test i B-scan (aksijalni, transverzalni i longitudinalni presjek).

Retrobulbarni promjer optičkog živca je povećan (normalno promjer iznosi do 3,5 mm dok je u naših pacijenata s gliomom iznosio od 4,4-8,5 mm). Transverzalni presjek istog pokazuje tamnu, ovalnu, a kako se ide više okomito na živac, okruglu hipoehogenu zonu. Usmjerenjem ultrazvuka prema apeksu orbite zona postaje vretenasta. Ovojnice optičkog živca su također proširene. Dominiraju iregularnost i porast reflektiviteta unutarnjih odjeka živca. Kalcifikacije duž ovojnice se ne nalaze. Transverzalni presjek kroz GOP daje "inverse doughnut" znak. Vanjski hiperehogeni prsten predstavlja proširene ovojnice oko hipoehogenog tkiva GOP. Razlog tome je karakteristični rast glioma. Longitudinalni presjek pokazuje kako se papila nastavlja u proširen optički živac. 30° test je negativan.

U dijagnostici i praćenju GOP-a nužna je i redovita kontrola vidne oštine, kolornog vida, pregled očne pozadine, vidno polje i VEP.

Diferencijalno dijagnostički kod GOP u obzir dolazi meningeom, optički neuritis i orbitalna cisticerkoza. Meningeom se rjeđe javlja u pacijenata s NF-1 od glioma i rijedak je u dječjoj dobi. Imaging značajke koje gliom razlikuju od meningeoma su: gliom je vretenast za razliku od okruglog meningeoma, nema kalcifikacije toliko karakteristične za meningeom, gliom ne radi sklerozu okolne kosti (hiperostoza), u dugotrajućem gliomu nastaju cistične degeneracije, gliom ima tipičnu razliku jezgra/ostatak tumora te "kinking" živca.

Optički neuritis se manifestira naglim padom vidne oštine, na ultrazvuku i MRI se pokazu proširen živac i njegove ovojnice, a 30° test i "doughnut sign" su pozitivni. Cysticercosis je infestacija *cysticercus cellulosae*, larve *Tenia solium*. Javlja se endemičnim područjima kao npr. Indija.

LITERATURA:

1. National Institute of Health Concensus Development Conference Statement on Neurofibromatosis. Arch Neurol 1988;45:575-80.
2. Basic and Clinical Science Course 1996-1997 Pediatric Ophthalmology and Strabismus. American Academy of Ophthalmology 1996:169-75.
3. Shuper A, Horev G, Kornereich L, Michowiz S, Weitz R, Zaizov R, Cohen IJ. Visual pathway glioma: an erratic tumour with therapeutic dilemmas. Arch Dis Childhood 1997;76(3):259-63.
4. Guthoff R. Ultrasound in ophthalmologic diagnosis. New York: Thieme Medical Publishers, Inc., 1991.
5. Atta HR. Ophthalmic Ultrasound. A practical guide. New York Edinburgh London Madrid Melbourne San Francisco and Tokyo: Churchill Livingstone, 1996: 105-10.

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip1, HlIM, 7. i 8.12. 2001.

6. Cnossen MH, Stam EN, Cooman, et al. Endocrinologic disorders and optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type-1. *Pediatrics* 1997;100(4):667-70.
7. Adams C, Fletcher WA, Myles ST. Chiasmal glioma in neurofibromatosis type 1 with severe visual loss regained with radiation. *Ped Neurol* 1997;17(1):80-2.
8. Packer RJ, Sutton LN, Bilaniuk LT, et al. Treatment of chiasmatic-hypothalamic gliomas of childhood with chemotherapy: an update. *Ann Neurol* 1988;23:79-85.
9. Spencer WH: Tumors of the optic nerve. In: Spencer WH (ed): *Ophthalmic Pathology*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1986:2429-51.
10. Wright JE, McNab AA, McDonald WI. Optic nerve glioma and the management of optic nerve tumours in the young. *Br J Ophthalmol* 1989;73:967-74.
11. Malik SRK, Gupta AK, Choudhry S. Ocular cysticercosis. *Am J Ophthalmol* 1968;66:1168-71.
12. Bosquet CF, Dufour TFL, Derome PCE. Retrobulbar optic nerve cysticercosis –case report. *J Neuro Surg* 1996;84:293-6.

KIRURŠKI POSTUPCI U PLASTIČNOJ KIRURGIJI KOD BOLESNIKA S NF1

Prof.dr.sc.Zdenko STANEC, dr.med
KB Dubrava, Klinika za kirurgiju, Odjel za plastičnu kirurgiju, Zagreb

Uvod

Kožne promjene kod neurofibromatoze najčešće su vezane uz ime von Recklinghausena iako on nije prvi opisao kliničku sliku, već je to učinio 1793.godine Wilhelm Tilius koji je opisao sve patognomonične znakove. Crowe 1956.godine unapređuje naša znanja o neurofibromatozi i objavljuje knjigu o klinici, patologiji i genetičkom studiju multiple neurofibromatoze. Danas se prema Riccardi neurofibromatoza dijeli na sedam tipova.

Počeci kranofacijalne kirurgije također su vezani uz neurofibromatozu jer su te promjene na glavi kirurški liječili Tessier, Munro, Jackson i Marchac. Osnovni cilj kirurškog postupka kod neurofibromatoze je sačuvati funkciju (motoriku i senzibilitet) gdje se radi o benignim promjenama. Sami postupci rekonstrukcije ovise o tipu neurofibromatoze kao i o veličini i lokalizaciji promjena.

Kirurški postupci

Najčešće promjene koje zahtijevaju kirurško liječenje su pleksiformni oblik neurofibroma, kožne pedunkularne promjene i rijede pigmentirane promjene po tipu nevusa boje bijele kave. Indikacija za operaciju donosi se potpuno individualno za svakog pacijenta ovisno o dobi, vrsti promjena, lokalizaciji promjene kao i o očekivanom postoperacijskom rezultatu. Apsolutne indikacije za operaciju su:

- Bolan brzo rastući tumor na bilo kojoj lokalizaciji na tijelu
- Izolirana promjena koja ne uključuje vitalne funkcije pacijenta
- Promjene koje ugrožavaju pacijenta u području glave i vrata te otežavaju disanje
- Orbitofacijalne promjene

Promjene na glavi i vratu nalaze se u oko 20% bolesnika i optimalno vrijeme za kiruršku rekonstrukciju je vrlo rano. Pacijent i obitelj moraju razumjeti da kirurgija ne liječi bolest i da su česti recidivi i potrebe za ponovnom operacijom.

Manje tumorske tvorbe koje se najčešće javljaju na koži moguće je odstraniti jednostavnom eliptičnom ekscizijom i direktnim šavom rane. Kod većih promjena primjenjuju se svi postupci u plastičnoj kirurgiji:

- Pokrivanje defekta slobodnim kožnim transplantatom
- Primjena lokalnog režnja
- Primjena tkivnih ekspandera i režnja
- Udaljeni režnjevi-mikrokirurški prijenos tkiva

Osnovni princip kod rješavanja tumorskih tvorba je ne biti preradikalan i sačuvati funkciju. Kada se tumorske tvorbe pojavljuju unutar samog živca potrebna je mikrokirurška epineurektomija i odstranjenje ograničene količine tumorske mase kako bi ostalo dovoljno živčanih vlakana za funkciju.

Obzirom da pleksiformni neurofibrom najčešće dovodi do povećanja površine kože vrlo često je dovoljna eliptična ekscizija i moguć je direktni šav rane. U slučaju postoperacijskog gubitka funkcije živca, kao gubitak mimike, funkcije šake ili stopala indicira se rekonstrukcija živca prijenosom *n.suralisa*.

Postoperacijski tijek isti je kao i kod svih bolesnika na plastičnoj kirurgiji. Potrebno je kontinuirano praćenje bolesnika obzirom na učestalost recidiva i potrebu za dodatnim plastično-rekonstrukcijskim postupcima.

Literatura

1. Montero NL, Jurkiewicz MJ: Hemihypertrophy, Hemifacial atrophy and neurofibromatosis u Plastic surgery: Principles and Practice ur: MJ Jurkiewicz, Th. J.Krizek, St.J.Mathes. Mosby 1990, str.161-169
2. Gonzales-Darder JM, Pseudo-Martinez JV. Surgical treatment of multiple neurofibroma of ulnar nerv in Segmental neurofibromatosis. J. neurosurg. 1999; 90(6):1173-1140

**NF1 U MAKSILOFACIJALNOJ KIRURGIJI:
PRIKAZ BOLESNIKA S MALIGNOM ALTERACIJOM**

Prof.dr.sc. Mišo VIRAG
KB Dubrava, Klinika za kirurgiju lica, čeljusti i usta, Zagreb

NF1 I MALIGNOMI: INCIDENCIJA I TERAPIJA

Prof.dr.sc. Ljerka MARKULIN-GRGIĆ, dr.med
Mr.sc. Fedor ŠANTEK, dr.med

OŠTEĆENJE KOGNITIVNOG FUNKCIONIRANJA U BOLESNIKA S NEUROFIBROMATOZOM TIP 1

**Mr.sc. Marina GRUBIĆ, psiholog
KBC Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zagreb**

Poznato je da je neurofibromatoza tip 1 povezana sa različitim, potencijalno značajnim, kognitivnim oštećenjima. U zadnja dva desetljeća, priroda tih oštećenja se sve više razjašnjava, ali još uvijek smo daleko od potpunog razumijevanja neuropsiholoških posljedica te bolesti.

OPĆE INTELEKTUALNO FUNKCIONIRANJE

Prijašnja izvješća o kognitivnom funkcioniranju bolesnika sa NF1 ukazivala su da je nesrazmjerno veliki postotak bolesnika duševno zaostao (Crowe et al.,1956; Cole i Myer 1978). Novija istraživanja pobijaju te nalaze pripisujući ih uvjerenjima i lošoj identifikaciji blažih slučajeva. Ta rana istraživanja su se oslanjala na subjektivne mjere mentalne retardacije, kao što su školske klasifikacije ili izvješća roditelja, prije nego na objektivno testiranje. Najnoviji podaci govore o 4% do 8% bolesnika sa NF1 kojima je intelektualno funkcioniranje na nivou mentalne retardacije (IQ < 70) (North et al.,1997). Iako je to približno dva puta više nego u općoj populaciji, još uvijek je to mala učestalost u odnosu na ostale genetske bolesti koje zahvaćaju središnji živčani sustav.

Unatoč relativno dobrom općem intelektualnom funkcioniranju, zamijećene su razlike u vrijednostima kvocijenta inteligencije, kako u odnosu na opću populaciju, tako i u odnosu na zdravu braću u istoj obitelji. Prosječni globalni kvocijent na Wechslerovom testu inteligencije, na osnovu rezultata brojnih studija, je između 87 i 100, rezultati se grupiraju oko 90 (Denckla et al.,1996; Dilts et al., 1996; Eldridge et al.,1989; Eliason 1986; Ferner et al., 1996; Hofman et al., 1994; Joy et al.,1995; Legius et al., 1994; Mazzocco et al.,1995; Moore et al.,1994; North et al.,1994.) Još uvijek nije jasno da li je taj pomak u prosječnoj vrijednosti kvocijenta inteligencije ujednačen ili je bimodalan. Nedavna istraživanja ukazuju na bimodalnu distribuciju kvocijenta inteligencije, s jednim vrhuncem na 85 i drugim na 100 (North et al.,1994) , što pokazuje da postoje dvije različite grupe djece sa NF1, jedni s kognitivnim oštećenjem i drugi bez njih.

Samo nekoliko istraživanja je našlo značajnu razliku između rezultata na verbalnim i neverbalnim testovima (Eliason 1986; Legius et al., 1994), dok je većina ne nalazi (Bawden et al., 1996; Dilts et al.,1996; Hofman et al.,1994; Joy et al.,1995; Mazzocco et al., 1995; Moore et al.,1994; 1996; North et al., 1994;

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip 1 , HIIM, 7.i 8.12.2001.

Stine i Adams 1989). Istraživanja koja su pronašla razliku pokazuju da su bolesnici značajno uspješniji na verbalnim testovima, što je doprinos pretpostavci da je jedna od mogućih komplikacija u NF1 posebni oblik neuropsihološkog oštećenja vizualne percepcije.

VIZUALNA PERCEPCIJA

Jedan od prvih autora koji su ukazali na poremećaj vizualne percepcije u bolesnika sa NF1 je Eliason (1986). On je opisao da 20 od 23 djece ima poteškoće u vizualnoj percepciji. Stine i Adams (1989) su pronašli da je učinak na testovima vizualnomotorne percepcije i integracije oko dvije standardne devijacije ispod populacijskih normi i jednu i pol standardnu devijaciju ispod globalnog QI bolesnika. Ovi nalazi su potvrđeni u brojnim kasnijim istraživanjima koja su koristila različite testove vizualne percepcije. Oštećenje je dokazano u odnosu na zdravu braću (Dilts et al.,1996; Hofman et al.,1994; Mazzocco et al., 1995), na uzorak s psihijatrijskim poremećajima (Zoller et al., 1997) i u odnosu na opću populaciju (Bawden et al.,1996; Moore et al.,1996). S druge strane, nekoliko istraživanja ne nalazi navedene poteškoće, kao što je ono Northa (1994) koji je pronašao manju razliku u odnosu na kontrolnu grupu zdravih i u odnosu na opću razinu intelektualnog funkcioniranja bolesnika, ali ne i značajno oštećenje. Zaključno se ipak može reći da postoji jasna tendencija povezanosti NF1 s oštećenjem vizualne percepcije.

JEZIČNO IZRAŽAVANJE

Jezične sposobnosti nisu u potpunosti sačuvane u bolesnika sa NF1, iako se poremećaji najčešće javljaju kod bolesnika koji imaju smetnje vizualne percepcije (Mazzocco et al.,1995; Dilts et al.,1996). Eliason (1986) je pronašao da 4% bolesnika iz njegovog uzorka ima samo poremećaj jezičnog izražavanja, dok ih je 30% s dijagnosticiranim poremećajem percepcije i poremećajem jezičnog izražavanja. Slabiji uspjeh na testovima ekspresivnog i receptivnog govora prati uočeno sniženje općeg intelektualnog funkcioniranja (Moore et al., 1996; North et al., 1994), što ukazuje da ne postoji značajan deficit u jezičnim sposobnostima, koji se ne bi očekivao obzirom na nivo inteligencije. Gore navedena istraživanja ne razjašnjavaju dilemu da li se radi o poremećaju koji je posljedica bolesti same po sebi ili opće sniženih intelektualnih sposobnosti. Iako su rezultati testova koji ispituju jezične sposobnosti blago sniženi u odnosu na opću populaciju, to ne dolazi do izražaja u tolikoj mjeri u kojoj su prisutni poremećaji vizualne percepcije.

MOTORIČKE SPOSOBNOSTI

Djeca sa NF1 pokazuju značajno više poteškoća u gruboj i finoj motorici (Eldrige et al.,1989; Hofman et al., 1994). Produženo vrijeme reakcije u jednostavnim motoričkim zadacima, kao i nedovoljna motorička koordinacija mogu se smatrati dodatnim aspektom oštećenja kognitivnog funkcioniranja (Ferner et al.,1996.).

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip 1, HIIM, 7.i 8.12.2001.

Međutim, obzirom da navedena istraživanja ne kontroliraju istovremeno utjecaj intelektualnog nivoa, još uvijek smo daleko od pouzdanih zaključaka.

AKADEMSKA USPJEŠNOST

Specifični poremećaji učenja, koji uključuju poremećaj čitanja, matematičkih sposobnosti i poremećaj pismenog izražavanja, javljaju se kod 30 do 45 % djece s NF1, a što je tri do četiri puta češće nego u općoj populaciji. Poremećaj učenja se dijagnosticira kad je dostignuta razina čitanja, matematičkih sposobnosti ili vještine pisanja, mjerena individualno primijenjenim standardiziranim testovima, bitno slabija od očekivane za kronološku dob osobe, izmjereni stupanj inteligencije i edukaciju primjerenu dobi (DSM- IV).

U literaturi se spominju poremećaji čitanja (Eldridge et al., 1989; Hofman et al., 1994), pisanja (Hofman et al., 1994) i računanja (Eldridge et al., 1989) izraženih u odnosu na nivo intelektualnog funkcioniranja bolesnika sa NF1. Druga istraživanja nisu uzimala u obzir razliku između razine intelektualnog funkcioniranja i uspješnosti u školi, ali su pronašla značajno slabiji uspjeh u čitanju, pisanju i računanju u odnosu na zdrave vršnjake (North et al., 1994) i u odnosu na braću (Dilts et al., 1996; Mazzocco et al., 1995).

Na osnovu navedenih rezultata istraživanja može se zaključiti da bolesnici s NF1 osim ove tri skupine specifičnih poremećaja učenja imaju i takozvane neverbalne poremećaje koji su karakterizirani slabijim uspjehom u matematici, perceptivnoj organizaciji, finoj motorici i grafomotorici, uz sačuvane verbalne sposobnosti. Kognitivni profil NF1 upravo se smatra najbližijim onom koji je karakterističan za neverbalne poremećaje učenja. Zbog učestalosti ovih smetnji, kao i njihovog utjecaja na akademsku uspješnost, zahtijevaju posebnu pažnju u praćenju bolesnika sa neurofibromatozom.

IZVRŠNE FUNKCIJE

Posljednja neuropsihološka domena relevantna za kognitivni fenotip NF1 su izvršne funkcije. To su sposobnosti usmjerene ka cilju, odgovorne za efikasnost kognitivnog funkcioniranja. Uključuju volju, samokontrolu, samoregulaciju, planiranje, pažnju, fleksibilnost, organiziranost i kritičnost. Deficit izvršnih sposobnosti se često vidi u osoba s oštećenjem frontalnog korteksa (Duncan, 1986). Stine i Adams (1989) su zamijetili poteškoće u organizaciji i distraktibilnost na njihovom uzorku bolesnika. Bawden et al. (1996) opisali su uratke svojih bolesnika kao «izrazito dezorganizirane», dok je North (1995) istaknuo poteškoće u sposobnosti organizacije i pronalaženju adekvatnih strategija rješavanja problema.

Deficit pažnje/hiperaktivni poremećaj se također često spominje u NF1 (Anderson, 1992; Eliason, 1986; Legius et al., 1994; Moore et al., 1994; Stine i Adams, 1989.).

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip 1, HIIM. 7. i 8.12.2001.

a što je jedna od posljedica poremećaja izvršnih funkcija. Uključuje simptome nepažnje, hiperaktivnosti i impulsivnosti (DSM-IV). Bolesnici ne posvećuju pažnju detaljima, često imaju teškoća u održavanju pažnje pri obavljanju zadaća, te probleme s organiziranjem zadataka i aktivnosti. Često pretjerano trče i imaju teškoća ako se očekuje da ostanu na mjestu, ili imaju subjektivni osjećaj nemira. Impulsivnost se očituje teškoćama s čekanjem reda, čestim prekidanjem i ometanjem drugih.

ZAKLJUČAK

Neurofibromatoza tip 1 povezana je s oštećenjima u različitim područjima kognitivnog funkcioniranja, koja utječu na akademsku ili radnu uspješnost te opću socijalnu prilagodbu.

Ta činjenica ukazuje na potrebu ranog otkrivanja mogućih poremećaja i pravovremenih intervencija. Od ranog djetinjstva dijete s neurofibromatozom zahtijeva praćenje psihomotornog odnosno intelektualnog razvoja, uz poseban naglasak na utvrđivanje mogućih smetnji pažnje, motoričkih sposobnosti i jezičnog izražavanja. Prije polaska u školu, bolesnike treba uputiti na neuropsihologijsko ispitivanje, kako bi se što ranije otkrili mogući poremećaji u općem intelektualnom funkcioniranju, specifični poremećaji učenja ili deficit izvršnih funkcija. Poteškoće vezane uz oštećenje kognitivnog funkcioniranja mogu se spriječiti ili ublažiti individualiziranim ili prilagođenim školskim programom, dodatnim defektološkim tretmanom kao i pružanjem psihološke podrške bolesniku i njegovoj obitelji.

LITERATURA

1. Anderson BW. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder and NF1. *Am J Psychiatry* 1992;149:148-149.
2. Bawden H, Dooley J, Buckley D, Camfield P, Gordon K, Riding M, Llewellyn G. MRI and nonverbal cognitive deficits in children with neurofibromatosis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996;18:784-792.
3. Cole WG, Myer NA. Neurofibromatosis in childhood. *Aust N Z J Surg* 1978;48:360-365.
4. Crowe FW, Schull WJ, Neel JV. A clinical, pathological and genetic study of multiple neurofibromatosis. Springfield Ill.: Charles C. Thomas. 1956.
5. Denckla MB, Hofman K, Mazzocco MMM, Melhem E, Reiss AL, Bryan RN, Harris EL, Lee J, Cox CS, Schuerholz LJ. Relationship between T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) and lower IQs in children with neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet* 1996;67:98-102.
6. Dilts CV, Carey JC, Kircher JC, Hoffman RO, Creel D, Ward K, Clark E, Leonard CO. Children and adolescents with neurofibromatosis 1: a behavioral phenotype. *Dev Behav Pediatr* 1996; 17:229-239.
7. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje – DSM-IV, Četvrto izdanje, Međunarodna verzija, Jastrebarsko: Nakalda Slap, 1996.

8. Eldridge R, Denckla MB, Bien E, Myers S, Kaiser-Kupfer MI, Pikus A, Schlesinger SL, Parry DM, Dambrosia JM, Zasloff MA, Mulvihill JJ. Neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease). *Am J Dis Child* 1989; 143:833-837.
9. Eliason MJ. Neurofibromatosis: implications for learning and behavior. *Dev Behav Pediatr* 1986; 7:175-179.
10. Ferner RE, Huges RAC, Weinman J. Intellectual impairment in neurofibromatosis 1. *J Neurol Sci* 1996; 138:125-133.
11. Hoffman KJ, Harris EL, Bryan RN, Denckla MB. Neurofibromatosis type 1: the cognitive phenotype. *J Pediatr (Suppl)* 1994; 124:S1-S8.
12. Joy P, Roberts C, North K, DeSilva M. Neuropsychological function and MRI abnormalities in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 906-914.
13. Legius E, Descheemaeker MJ, Spaepen A, Casaer P, Fryns JP. Neurofibromatosis type 1 in childhood: a study of the neuropsychological profile in 45 children. *Genetic Couns* 1994;5:51-60.
14. Mazzocco MMM, Turner JE, Denckla MB, Hofman KJ, Scanlon DC, Vellutino FR. Language and reading deficits associated with NF1: evidence for not-so-nonverbal learning disability. *Dev Neurosci* 1995; 11: 503-522.
15. Moore BD, Ater JL, Needle MN, Slopis J, Copeland DR. Neuropsychological profile of children with neurofibromatosis, brain tumor, or both. *J Child Neurol* 1994; 9:368-377.
16. Moore BD, Slopis JM, Schomer D, Jackson EF, Levy BM. Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis. *Neurology* 1996; 46:1660-1668.
17. North K, Joy P, Yuille D, Cocks N, Mobbs E, Hutchins P, McHugh K, deSilva M. Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: significance of MRI abnormalities. *Neurology* 1994; 44:878-883.
18. North KN, Riccardi V, Samango-Sprouse C, Ferner R, Moore B, Legius E, Ratner N, Denckla MB. Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 cognitive disorders task force. *Neurology* 1997; 48: 1121-1127.
19. Stine SB, Adams WV. Learning problems in neurofibromatosis patients. *Clin Orthop* 1989; 245: 43-48.
20. Zoller MET, Rembeck B, Backman L. Neuropsychological deficits in adults with neurofibromatosis type 1. *Acta Neurol Scand* 1997;95: 225-232.

REHABILITACIJA OSOBA S NEUROFIBROMATOZOM TIP I

Prim.dr.sc. Ida KOVAČ, dr.med

KBC Zagreb, Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedska pomagala, Zagreb

UVOD

Rehabilitacija osoba koje boluju od neurofibromatoze (NF) tip I, obuhvaća čitav niz postupaka i terapijskih mjera koje su usmjerene na olakšanje posljedica bolesti, postizanje maksimalno moguće neovisnosti kao i kvalitete življenja. Individualno je planirana i orijentirana, temeljena je na kliničkom statusu i tegobama bolesnika te usmjerena ka poboljšanju funkcije i ublažavanju funkcionalnog deficita. Naglasak u rehabilitaciji je na smanjivanju utjecaja oštećenja koje dovodi onesposobljenja (disability) i pojave nesposobnosti i ometenosti (handicapa).

Idealno zamišljeni cilj u rehabilitaciji je "vratiti" bolesnika na stupanj i kvalitetu življenja kao prije početka bolesti ili ozljede, što je ponekad teško ili nemoguće postići kod bolesnika s neurofibromatozom tip I. U kliničkoj praksi je realnije postaviti za cilj postići što veći stupanj neovisnosti i poboljšanje funkcionalnih sposobnosti bolesnika te u konačnici- podizanje kvalitete života bolesnika sa dobrom psihosocijalnom adaptacijom i reintegracijom bolesnika. Kompleksna rehabilitacija obuhvaća medicinsku, psihološku i socijalnu komponentu.

Program medicinske rehabilitacije obuhvaća postupke i procedure fizioterapije, radne i okupacijske terapije, primjene pomagala za kretanje, primjene ortoza za stabilizaciju udova i poboljšanje funkcije ili ortoze trupa, psihološka podršku kao i edukaciju bolesnika i obitelji, prilagodbu stambenog prostora i okoliša sa uklanjanjem arhitektonskih barijera, primjenu tehničkih pomagala (liftovi, rampe i sl.) i primjena pomagala za samozbrinjavanje (hvataljke, adaptirani pribor za jelo i sl.). Trebala bi se provoditi timski i interdisciplinarno.

Poznato je da neurofibromatozu tip I karakterizira pojava multiplih, polipno lokaliziranih benignih ili malignih tumoroznih tvorbi, koje prezentiraju različite kliničke simptome, ovisno o njihovim lokalizacijama kao i patohistološkim karakteristikama.

U kliničkoj praksi, rehabilitacija započinje pregledom fizijatra koji ocjenjuje onesposobljenost bolesnika, zatim se utvrđuje cilj rehabilitacije i planira tijek rehabilitacije a potom slijedi primjena terapijskih djelatnosti.

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip I, HIIM, 7. i 8.12. 2001.

Važan klinički problem, s aspekta fizijatra, je problem neuroloških deficita tj. mišićne slabosti, pareze ili plegij udova koja može biti rezultat oštećenja gornjih, centralnih motoneurona kao i oštećenja perifernih motoneurona. Definiranje vrste neuromotoričkog deficita na bazi kliničkog pregleda, nalaza dijagnostičke obrade koja uključuje i elektromioneurografsku analizu, određuje postupke rehabilitacije. Svrha fizioterapije je restitucija normalne motoričke funkcije.

U tretmanu mišićne slabosti odnosno periferne kljenuti s lezijom donjeg motoneurona primjenjuje se ciljana kinezioterapija i elektroterapija. Ovisno o stupnju kljenuti provodi se individualno programirana, od pasivnih, aktivno potpomognutih, aktivnih vježbi ili vježbi s adekvatnim opterećenjem i otporom. Cilj kinezioterapije je poboljšanje mišićne snage i izdržljivosti kao i održavanje pokretljivosti zglobova radi prevencije i/ili tretmana kontraktura. Također se provodi elektrostimulacija mišića ili živca kojom se usporava atrofija mišića, poboljšava cirkulacija i metabolički procesi mišića te podraživanjem živca provocira brža reinervacija, bilo izravno ili preko refleksnih mehanizama. Značajno mjesto u motornoj reedukaciji ima i biofeed back ciljana kinezioterapija.

Osim vježbi za poboljšanje ili održavanje mišićne snage i izdržljivosti izuzetno su važne vježbe za održavanje pokretljivosti zglobova. Kod kljenuti mišića koja nejednoliko zahvaća okozglobne mišiće, dolazi do relativne prevlasti jačih i bolje očuvanih mišića sa posljedičnim nepravilnim položajem i kontrakturom zglobova koji se, u početku još može korigirati pasivno ali uskoro postaje fiksiran, bez mogućnosti korekcije. Kontraktura zglobova nogu bitno otežavaju pravilan položaj nogu i stabilnost pri hodu što rezultira težim funkcionalnim poremećajima i patološkim obrascem u kinematici hoda, padanjem, šepanjem i sl. Na gornjim udovima se smanjuje spretnost i snaga šaka to sa aspekta grube i fine motorike a posljedično manipulativnost ruku u cjelosti.

Kod kljenuti koje su posljedica oštećenja centralnih, gornjih motoneurona primarnu ulogu ima primjena kinezioterapijskog tretmana koji je usmjeren na inhibiciju spastičnosti, narušene kordinacije pokreta, a vrlo često i ravnoteže uz motornu i senzornu reedukaciju. Neurokinezioterapijske tehnike i vještine obuhvaćaju specifične i različite programe kao npr. program neuromuskularne facilitacije, vježbe po Bobathu, Vojti i dr.

Fizioterapeut provodi kinezioterapiju ali istodobno i educira bolesnika ili člana obitelji te kasnije nadzire vježbanje bolesnika. Terapija je individualna radi zahtjevnosti i kompleksnosti bolesnika. Intenzitet i trajanje vježbi je dozirano i prilagođava se aktuelnom stanju bolesnika. U obzir se uzima i eventualni komorbiditet kao što su npr. kardijalne tegobe, respiratorne smetnje i dr.

Hidrokinetioterapija u bazenu ima posebno značenje jer se kinezioterapija provodi u vodi gdje uzgon omogućava izvođenja antigravitacijskih pokreta i onda kada to nije moguće izvan vode uz istodobno korištenje toplinskog učinka vode.

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip1, HIIM, 7. i 8.12. 2001.

Kod skolioza u neurofibromatozi tip I je fizioterapija tj. kinezioterapija i hidrokinezioterapija samo adjuvantna terapija primarnog ortopedskog liječenja. Poboljšava se snaga, izdržljivost i elastičnost mišićne trupa, ramenog i zdjelice pojasa, respiracijski kapacitet kao i općenito posture, držanje bolesnika.

Radnom terapijom koju provodi radni terapeut, bolesnik se osposobljava za samostalno provođenje aktivnosti svakodnevnog života i samozbrinjavanja i što veće funkcionalne neovisnosti, pri čemu se koriste sva dostupna tehnička i ortopedsko-rehabilitacijska pomagala. Također je vrlo važna adaptacija stambenog prostora bolesnika kako bi bolesnik mogao, sa što manje napora i na siguran način, provesti sve aktivnosti samozbrinjavanja i aktivnosti svakodnevnog života održavanje higijene, obavljanje fizioloških funkcija mokrenja i defekacije , oblačenja, priprema hrane i hranjenje, rekreacijske aktivnosti..)

Glavna indikacija za primjenu ortoza na donjim udovima je potreba za poboljšanjem hoda ili stabilizacije i stajanja bolesnika. Kod pareza stopala, gdje je insuficijentna dorzifleksija ili plantarna fleksija stopala, s narušenom kinematikom i biomehanikom hoda , primjenjuju se ortoze za stabilizaciju stopala i gležnja tzv AFO (Ankle Foot Orthosis). Najčešće se primjenjuju one izrađene od plastičnih materijala koje se umeću u obuću ili u obliku metalnih šipki koji su spojene na obuću. Ukoliko je motorički deficit i slabost mišićne trupa izražena i na natkoljenu mišićnu, apliciraju se individualno izrađene ortoze za stabilizaciju koljena i stopala i gležnja KAFO tipa (Knee Ankle Foot Orthosis). Kod pareza, kljenuti na donjim udovima koji su posljedica oštećenja centralnih motoneurona se mogu, kod nekih bolesnika, primijeniti i tzv. elektronska pomagala. To su ortoze s terapijskim učinkom, kod kojih je primijenjena funkcionalna električna stimulacija (FES). Jednokanalnom ili višekanalnom električnom stimulacijom restituira se pokret ekstenzije koljena i potkoljenice ili dorzifleksija stopala , sinhronizirano s pojedinim fazama normalnog ciklusa hoda te time bitno poboljšava kinematika hoda. Najčešća klinička primjena je kod pareze stopala, u okviru hemipareze.

Primjena ortoza za šake i to oponske ortoze ili ortoza za stabilizaciju radiokarpalnog zgloba omogućavaju poboljšanje manipulativnih sposobnosti šake tj. hvat šake a time i obavljanje svih aktivnosti samozbrinjavanja (hranjenja, oblačenja, održavanja higijene) i ostalih aktivnosti svakodnevnog života.

Kod manjih poteškoća u hodu sa bržim zamorom ili povećanim naporom u hodu radi pareza nogu primjenjuju se pomagala za kretanje tipa štapa, štaka ili hodalice. Kada je stupanj kljenuti donjih udova težeg stupnja i to dominantno sa zahvaćenošću proksimalnih mišića nogu i zdjelice / glutealno natkoljenu kao i mišića trupa te je hod vrlo otežan ili nemoguć u slučaju plegije nogu, indicirana je primjena kolica. Kolica mogu biti standardna, na ručni pogon ili elektromotorna a upravljanje može biti šakom, stopalom ili pomacima glave, u slučaju tetrapareze ili

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip I, HIIM, 7. i 8.12. 2001.

tetraplegije. Moraju osigurati siguran prijenos, transport bolesnika sa stabilnim i udobnim položajem bolesnika, pa je izbor adekvatnog tipa kolica i ergonomske karakteristike kolica, vrlo važan. Trebalo bi se provoditi timski kroz suradnju više stručnjaka u rehabilitacijskom timu (fizijatar, ortoped, neurolog, fizioterapeut, radni terapeut, ortopedski tehničar...).

Kod rijetkih stanja, gdje je radi pojave maligno promijenjenih neurofibroma učinjena amputacija dijela ili čitavog uda, indicirana je rana primjena pomagala tj, proteze s provedbom rane protetičke rehabilitacije. Savladavaju se aktivnosti s protezom, restitucija hoda kod amputacije donjih udova a hvat šake i aktivnosti samozbrinjavanja, ako je amputirana ruka. Poželjno je da s protetičkom rehabilitacijom započne čim ranije nakon amputacije, čim sanira postoperacijski ožiljak a to je obično nekoliko tjedana nakon amputacije. Suvremena protetička tehnologija omogućava izradu, funkcionalno i estetsko, zadovoljavajućih proteza.

U kompleksnoj rehabilitaciji osoba s NF tip I značajno mjesto ima psihološka procjena kognitivnih poremećaja i tretman istih s psihološkom podrškom, logopedski tretman poremećaja jezika, govora i gutanja kao i angažman socijalnih radnika koji pomažu u prevladavanju finansijskih i drugih socijalnih problema nakon onesposobljenja uzrokovanih neurofibromatozom.

ZAKLJUČAK

Medicinska rehabilitacija prati i prilagođava se aktuelnom kliničkom stanju bolesnika odnosno njegovih posljedica na neuromuskularni i lokomotorni sustav s pratećom onesposobljenošću, sa svom kliničkom varijabilnošću i kompleksnošću problema. Planira se individualno i holistički, obuhvaćajući sve potrebe i probleme bolesnika. Prati bolesnika u svim fazama liječenja, osobito nakon operativnih zahvata, neurokirurških ili ortopedskih, kada se treba intenzivirati jer operacijski zahvati često pružaju nove potencijale oporavka neuroloških deficita ili korekcije skeletnih deformacija.

Adekvatna medicinska rehabilitacija, zajedno s psihosocijalnom rehabilitacijom, treba omogućiti što bolju kvalitetu življenja i dobru socijalnu integraciju bolesnika u njegovoj zajednici.

LITERATURA

1. Lee Kirby R. Impairment, Disability, and Handicap u: U DeLisa JA, ed. *Rehabilitation Medicine: Principles and Practice*. Philadelphia: Lippincott Company, Second edition, 1993: 40-49.
2. H. Gutmann, A. Aworth, J. C. Carey, B. Korf, J. Marks, R. E. Pyeritz i dr. *The Diagnostic Evaluation and Multidisciplinary Management of Neurofibromatosis 1 and Neurofibromatosis 2* : JAMA. 1997; 278:51-57
3. Jelić M, Kovač I. Ortopedska pomagala od indikacije do primjene. Knjiga sažetaka Simpozija Uloga i mjesto fizikalne terapije i rehabilitacije u modernoj medicini. Vela Luka, 26.-29.6.1997: *Fiz med i rehab*. 1997: 15 (1): 14.
4. Kovač I, Jelić M. Ortopedska pomagala u rehabilitaciji neuroloških bolesnika. Knjiga sažetaka Simpozija Uloga i mjesto fizikalne terapije i rehabilitacije u modernoj medicini. Vela Luka, 26.-29.6.1997: *Fiz med i rehab*. 1997: 15 (1): 7.
5. Kovač I, Horvat K, Abramović M. Funkcionalna električna stimulacija udova - dio kompleksne rehabilitacije bolesnika sa motoričkim deficitima centralna geneze (vlastita iskustva). U: *Neurologia Croatica 2000 (Suppl.3/2000)* : 49: 46-47
6. Kovač V, Franjić M, Kovač I. Neuromuskularne deformacije kralježnice – mogućnosti operacijskog liječenja. U: *Neurologia Croatica 2000 (Suppl.3/2000)* : 49: 81
7. Jelić M, Kovač I. Some problems concerning the conservative treatment of scoliosis and kyphosis. U: *Review of Abstracts 12th Biennial Symposium on Scoliosis and Kyphosis with international participation Zagreb: May 15-18, 1991*: 26-27.
8. Jajić I. i sur. *Fizikalna medicina i opća rehabilitacija (drugo izdanje)*. Medicinska Naklada, Zagreb, 2000.
9. Jelić M, Kovač I. Rehabilitacija osoba s amputacijom udova. U: Bobinac Georgijevski A, Domljan Z, Martinović-Vlahović R, Ivanišević G, ur. *Fizikalna medicina i rehabilitacija u Hrvatskoj*. Zagreb. Hrvatsko društvo za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju. 2000:123-141.
10. Kovač I. Rehabilitacija osoba s živčanomišićnim bolestima. U: Bobinac Georgijevski A, Domljan Z, Martinović-Vlahović R, Ivanišević G, ur. *Fizikalna medicina i rehabilitacija u Hrvatskoj*. Zagreb. Hrvatsko društvo za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju. 2000: 110-122.
11. Fowler WM Jr. Management of musculoskeletal complications in neuromuscular diseases: weakness and the role of exercises. *Phys Med Rehabil* 1988: 296-316.
12. Urtizberea J A. Perspectives du diagnostic genetique dans les maladies neuromusculaires. U : *Les maladies neuromusculaires. De la genetique a la readaptation* ur. Pellisier J, Urtizberea J A. Masson Paris, 1996: 50-55.

13. Fowler W M, Goodgold J. Rehabilitation management of neuromuscular diseases U: Googold J ed. Rehabilitation medicine. St. Luis: CV Mosby Company , 1988: 298- 316.
14. Bach JR, Lieberman JS. Rehabilitation of the patient with disease affecting the motor unit . U DeLisa JA, ed. Rehabilitation Medicine: Principles and Practice.Philadelphia: Lippincott Company , Second edition, 1993: 1099-1110.
15. Sinaki M. Motor Neurone Disease U: Sinaki M. Basic Clinical Rehabilitation Medicine. BC Decker INC Toronto Philadelphia : 1987: 153- 164.
16. Illis LS, Sedgwick EM, Glanville HJ. Rehabilitation of the Patient with Chronic Neuromuscular Disease U: Rehabilitation of the Neurological Patient. Blackwell Scientific Publicationa Oxford ,1982: 312-340.
17. Taylor R.G, JS Lieberman. Rehabilitation of the Patient With Diseases Afecting the Motor Unit U: DeLisa JA ed. Rehabilitation medicine: Principles and Practice, Second Edition., J.B.Lippincott Company Philadelphia , 1993: 811- 820.
18. Sage F.P. Neuromuscular disorders . U : Campbell*s operative orthopaedics , Mosby Year Book Edit., St. Luis USA , 1991: 2469-2476.
19. Moe JH, Winter RB, Bradfort DS. Lonstein JE. Neuromuscular deformities U : Scoliosis and other spinal deformities .Philadelphia, W.B.Saunders Co., 1978: 203-238.
20. Dobousset J. Spinal deformities in neuromuscular diseases: analysis and treatment U : Les maladies neuromusculaires. De la genetique a la readaptation ur. Pellisier J, Urtizberea J A. Masson Paris , 1996: 203- 214.
21. Kovač V, Pećina M. Segmentalna fiksacija kralježnice u korekciji defomacija kralješnice. Acta Iugosl. 1985: 16(3) : 78-83
22. Joynt R.L.,Findley T.W, Boda W, Daum M.C. Therapeutic Exercise. U J. De Lisa: Rehabilitation medicine: Principles and Practice, Second Edition., J.B.Lippincott Company Philadelphia , 1993: 526-551.
23. Cusick B D. Splints and Casts. Managing Foot Deformity in Children with Neuromotor Disorders . Phys Ther 68(12): 1903 - 1912.
24. Karacoloff L.A., Hammersley C.S., Schneider F.J.: Lower extremity amputation. A Quide to Functional Outcomes in Physical Therapy Manegement. The Rehabilitation Institute of Chicago Procedure Manual Second Edition.. Aspen Publischers Gaithesburg Maryland, 1992.
25. Jelić M. Ortopedska pomagala U: M. Pećina (ed). Ortopedija. Zagreb:Naprijed ,1996: 117-127.
26. G. Mench , P. M.Ellis : Physical Therapy Manegement of Lower Extremity Amputation. An Aspen Publication. Rockville, Maryland, 1986.
27. M. Sinaki: Basic clinical rehabilitation medicine: B.C.Decker Inc. Toronto Philadelphia, 1987.
28. Engstrom B., Van de Ven C. Physiotherapy for amputees, sec.ed.: Churcill Livingstone. Edinburg, 1993.
29. Peat M : Current physical therapy : B.C. Decker Inc, 1988.

30. Engstrom B., Van de Ven C.: Physiotherapy for amputees, sec.ed.: Churchill Livingstone ,1993.
31. Peat M : Current physical therapy : B.C. Decker Inc, 1988.
32. Murdoch G : Amputation Surgery and Lower Limb Prosthetics : Blackwell Scientific Publicationes Oxford London itd., 1988.
33. Malone JM, Fleming LL, Robertson J et al: Immediate, early and late postsurgical manegement of upper-limb amputations. J Rehabil Res & Devel May 1984: 21(1): 33-41
34. Trombly CA, Scott AD: Ocupational Therapy for Physical Dysphunction. Baltimore, Williams& Williams Co, 1977.
35. Lake C. Effects of prosthetic Training on Upper Extemity Prosthesis Use. J Prosthet Orthot Winter 1997: 91: 3-9
36. Lehmann J.F, De Lateur J.B. Lower Extemity Orthotics U: Kottke F.J, Lehmann J.F. Krusen's Handbook of Physical medicine and Rehabilitation.W.B.Saunders Philadelphia 1990: 602-646.

GOVORNO-JEZIČNE POTEŠKOĆE KOD OBOLJELIH OD NEUROFIBROMATOZE TIP 1

mr.sc. Ana DEMBITZ prof. logoped
KBC Zagreb, Klinika za uho, grlo i nos, Zagreb

1. UVOD

Govor je oblik ponašanja, osnovna spona ljudske komunikacije koji se u pojedinca razvija usvajanjem jezika njegove govorne okoline. Govor funkcionira u kontekstu individualne svijesti, dok je jezik objektivna društvena tvorevina. Govor i jezik nisu istovjetni, ali su duboko povezani i nikada ne isključuju jedan drugoga. Jezik se kao društveno-povijesna tvorevina realizira u govoru unutar internog i eksternog neverbalnog konteksta koji označuje utjecaj individualne svijesti na govornu funkciju odnosno utjecaj situacije u kojoj se on odvija. Učeći jezik dijete razvija svoje govorne sposobnosti. Jezik je niz riječi koje su povezane pravilima gramatike, a u govoru govornik primjenjuje taj lingvistički materijal na temelju svojih potreba, u svrhu komunikacije. Elementi govora su: fonacija, suprasegmentalne strukture, i artikulacija, a elementi jezika su: leksika, semantika, morfologija, gramatika i sintaksa. Govorni razvoj je složeni proces u kojem se različiti modaliteti fizioloških, govornih i jezičnih procesa susreću i objedinjuju. Mnogo je poznatih i nepoznatih čimbenika koji mogu dovesti do sporijeg ili drugačijeg razvoja jezika i govora.

U dostupnoj literaturi malo je pouzdanih podataka koji bi izravno povezali NF-1 i komunikacijske sposobnosti oboljelog. Podaci upućuju na visoku incidenciju poteškoća u učenju s oboljenjem. Poteškoće u učenju nisu posljedica mentalne retardacije, jer su oboljeli djeca s prosječnim intelektualnim sposobnostima. Naša istraživanja ukazuju na visoku incidenciju govorno-jezičkih poremećaja – ona se kreće oko 80% - čime se dadu tumačiti razlozi teškoća u učenju kod djece s NF-1. Njihova prava priroda i patogeneza je nepoznata, jer je tek kod malog broja poremećaja utvrđeno da su posljedica lokalnog rasta tumora ili lezije kranijalnih živaca. Kod ostalih ispitanika nisu pronađeni dokazi o trajnim neurološkim ili anatomske promjenama koje bi mogle biti odgovorne za pojavu govorno-jezičkih poteškoća. Iz svega slijedi da je govor mnogo kompleksnija ljudska funkcija od čisto neuromuskulatorne, jer nepoznavanje etiologije govorno-jezičkog poremećaja u slučaju NF-1 upućuje da je govor, kao individualno ostvarivanje jezika u konkretnoj situaciji i zadanim uvjetima, rezultat interakcije cjelokupnog čovjekovog fizičkog i psihičkog bića.

2. SMETNJE GOVORNE KOMUNIKACIJE U OSOBA S NF-1

2.1. Ponašanje

U sklopu ispitivanja komunikacijskih sposobnosti oboljelih od NF-1, bilježeno je i opće ponašanje istih. Iako je ponašanje predmet drugih znanstvenih disciplina, prvenstveno psihologije, ovi podaci doprinose objašnjenju govorno-jezičnog ponašanja naših ispitanika. Nerijetko, oni međusobno interferiraju. Broj ispitanika koji čini naš uzorak je 105 (različitog spola i kronološke dobi), a kod 58% nađeni su simptomi hiperaktivnosti, smetnje pažnje i labilnog ponašanja. Ponašanje djece je neusklađeno, brze su fluktuacije raspoloženja od tjeskobe do impulzivnih, agresivnih reakcija. Ovakvo ponašanje uglavnom prati pojačana motorna aktivnost. Motorika je slabije kordinirana. Ovisno o dobi, često je slabije izdiferencirana fina motorika ruku i prstiju. Pažnja je distraktibilna, slabije napetosti. Ovakav tip ponašanja opisujemo kao attention deficit disorder (ADD Sy.).

1.2. Modaliteti verbalnog iskaza (prosodija, rezonancija, fonacija i artikulacija)

Govor funkcionira kao cjelina. Svi govorni sastavci međusobno utječu i/ili mijenjaju jedni druge. Artikulacijski poremećaji su nemogućnosti ili nepravilnosti u izgovoru pojedinih glasova. Od svih govornih poremećaja kod djece, poremećaji artikulacije su najviše zastupljeni. Oni se javljaju u preko 50% slučajeva u odnosu na ostale govorne poremećaje. Leži li razlog u tome što su te greške najuočljivije pa ih i registriramo ili u nečem drugom, teško je reći. Artikulacijske smetnje u našem uzorku prisutne su u 38% ispitanika. Po tipu to su najčešće bile distorzije glasova, nerijetko praćene dispraksijom artikulatora. Što je uzrok tome? Uzroci artikulacijskih poremećaja, grubo procjenjujući, mogu biti organski, nasljedni, psihološki i uzroci sredine. Pod stalnim utjecajem porodice i sredine u kojoj dijete raste, ono usvaja ne samo način artikulacije već i jezičku strukturu. Osoba je i kasnije podložna utjecaju različitih govornih uzora i može svjesno i nesvjesno mijenjati svoj način govora. Organski uzroci su pretežno anatomske i neurološke. Anatomske uzroci podrazumijevaju nepravilnosti perifernih govornih organa. Anatomske nepravilnosti mogu postojati i u moždanim regijama odgovornim za govor (ageneza pojedinih dijelova, tumori). Neurološki uzroci su vrlo različiti kako po vremenu nastanka, tako i po njihovoj lokaciji. Nastaju usljed oboljenja kortikalnih regija značajnih za percepciju i omisiju govora, oboljenja subkortikalnih dijelova i inervacije, pod čijim se djelovanjem odvija funkcija govora i primanja govorne poruke. Na organske čimbenike obično se nadovezuju i čimbenici sredine. Ponekad je teško odlučiti koji je utjecaj presudniji.

Tvrđi se da je za realizaciju pravilnog izgovora potrebno da periferni govorni organi budu uredni. Međutim, kod nekoliko ispitanika, unutar našeg uzorka, imali smo pravilnu artikulaciju iako su postojali izraženi deformiteti

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip1, HIIM, 7 i 8.12.2001

perifernih govornih organa (tumor u oralno- bukalnom prostoru, deformiteti čeljusti). Kako pojedinac stvara kompenzacijske artikulacijske mehanizme, u ovoj populaciji ili nekoj drugoj, nije znano. Dispraksija artikulatora bila je funkcionalna, što znači da je pokretljivost mimo funkcije govora bila uredna. U slučajevima gdje su evidentirani teži motorički ispadi slabiju pokretljivost artikulatora prate smetnje gutanja, žvakanja, rezonancije i fonacije.

Rinofonija je najučestaliji simptom u govornoj patologiji NF-1 bolesnika. 82% ispitanika u uzorku pokazalo je neko govorno odstupanje, od čega je u 79% slučajeva to bila rinofonija. Rinofonija oscilira i po tipu i po intenzitetu. Oscilacije su zamjećene kako na nivou cijele grupe tako i na nivou ispitanika – pojedinca. Rinofonija, koja oscilira po tipu i koja se opisuje kao rinofonija mixta, ispoljila se dominantno kao hiperrinofonija. Treba istaknuti da s porastom kronološke dobi dolazi do smanjenja intenziteta poremećaja nosne rezonancije. U slučajevima utvrđene perzistencije radi se o čistoj hiperrinofoniji. U ovom posljednjem slučaju visoka je korelacija između govornog ponašanja roditelja i djeteta. Rinofonija nije uzročno vezana s pojavom govornog zamora, ali prati motorički složeniju govornu izvedbu. Tamo gdje nije dominantna otvorena nazalnost često su dobiveni mjerni pokazatelji koji nisu odstupali od normalne fonacije. Ovo se objašnjava činjenicom da je emisija ekspiriranog zraka ispitivana na izoliranim glasovima, najčešće vokalima, kod kojih je i pomak mekog nepca ka stražnjoj stijenci mezofarinksa najveći. Određivanje visine intraoralnog tlaka daje najbolje podatke o stupnju velofaringealne okluzije i stanju kompresijske artikulacijske šupljine. Tijekom ispitivanja utvrđeno je da je kod ispitanika s dominantnom hiperrinofonijom intraoralni tlak niži od 30 mmHg, što ukazuje na velofaringealnu insuficijenciju. U slučajevima miješane rinofonije dobivene su vrijednosti istog tlaka više od 30 mmHg, i kod otvorenog i zatvorenog nosa, što ukazuje na urednu velofaringealnu funkciju kod jednostavnijih oblika govorenja. Hipoteza je da se obje ove pojave, i hiperrinofonija i miješana rinofonija, dadu tumačiti neurološki uvjetovanom motoričkom insuficijencijom i poremećajem motoričke kontrole velofaringealne funkcije kod složenije govorne aktivnosti.

U procesu respiracije razlikujemo tri faze: inspirij, ekspirij i pauza. Po svom trajanju te su faze različite. Inspirij je kratak i brži dok je ekspirij (na kojem nastaje fonacija) duži. U djece s neurofibromatozom narušen je ovaj ritmički slijed. Izmjena udaha i izdaha nepravilna je i otežana, pogotovo kod dužeg govorenja. Kratki ekspirij za vrijeme govorenja uzrokuje površnu i učestalu respiraciju. Poremećaji respiracije prenose se i na fonaciju koja postaje isprekidana i napeta. Ovakav način respiracije i fonacije čine govor poremećenog ritma (ritam je «jecajući»), usporenog tempa i poremećene intonacije (kod 8% ispitanika našli smo skandirajući govor). Poremećaji respiracije i fonacije neminovno utječu i na artikulaciju i rezonanciju. Doprinos tvrdnji je spoznaja da su aerodinamičke vrijednosti vrlo važan element kinestetske kontrole govora. Za vjerovati je da kod bolesnika oboljelih od NF-1 artikulacijske smetnje interferiraju s poremećenom respiracijom koja uzrokuje prekid u kontroli aerodinamičke funkcije.

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip1, HIIM, 7 i 8.12.2001

1.3. Semantika i sintaksa, poteškoće čitanja i pisanja

Jezična je sposobnost specifičan ljudski posjed. Znamo da je jezični sistem vrlo složen, slojevit, ali to nam se čini kao datost o čemu svakodnevno ne razmišljamo. Rečenica djece s NF-1 je kratka, po strukturi krajnje jednostavna. U duljim rečenicama dolazi do gramatičkih pogrešaka. Kao da zaborave što žele reći i koje su riječi i oblike upotrijebili (14% ispitanika ispoljava agramatičan govor). Leksik je siromašan. Analizom govora kontrolne grupe (zdrava braća i sestre) moguće je zaključiti da je i jedan od uzroka jezičnog deficita u ovoj populaciji sociokulturna deprivacija. Na nivou čitanja i pisanja ne nalazimo «jakih» znakova za disleksiju i disgrafiju. Čitanje je jezična vještina koja zahtijeva prevođenje i razumijevanje vizualnih simbola, što dovodi do značenja. Stoga greške koje čine naši ispitanici u čitanju mogu biti posljedica semantičkih i fonoloških smetnji. Deficit sintakse značajan je za razumijevanje rečenice. Dijete koje pri čitanju čini greške na nivou morfologije imaće probleme u razumijevanju teksta. Pri pisanju ono ispušta, zamjenjuje, dodaje ili premješta slova.

3. ZAKLJUČAK

Našim ispitivanjima dobili smo visoku incidenciju komunikacijskih smetnji u djece oboljele od NF-1. Nama dostupna literatura samo sporadično navodi govorna odstupanja u ovoj populaciji. Problemi u učenju nametnuli su se kao primaran problem. U traženju uzroka poteškoća u učenju pažnja je usmjerena na ponašanje oboljelih. Tražeći veze NF-1 sa smetnjama u učenju, pokazalo se da su oboljeli djeca s prosječnim intelektualnim sposobnostima. Longitudinalnim praćenjem ispitivanog uzorka zaključili smo da su u osnovi problema u učenju jezički problemi. Kako bi se prevenirale poteškoće u učenju i stimulirao intelektualni razvoj, rana dijagnostika i rana rehabilitacija govorno-jezičnih poteškoća oboljelih od NF-1 postaju imperativ. Postoji dovoljno indicija da rezultati ispitivanja komunikacijskih sposobnosti mogu kod konkretnog sindroma poslužiti kao screening za detekciju nekih organskih promjena koje se teže otkrivaju nekim drugim testovima.

LITERATURA:

1. M.J. Eliason. Neuropsychological patterns: Neurofibromatosis compared to developmental learning disorders. Neurofibromatosis 1988; 1: 17-25.
2. J. Trost-Cardamone: Effects of velopharyngeal incompetency on speech, J. Child. Commun. Disord. 10(1986) 1: 31-49.
3. M.J. Eliason. Neurofibromatosis: Implications for learning and behavior. Pediatr. 1986; 7:175.

4. A. Dembitz, Z. Sabol. Komunikacijske poteškoče kod osoba oboljelih od neurofibromatoze. Istraživanja na području defektologije, Zagreb, 1992, 117-121.
5. A. Dembitz, Z. Sabol. Neurofibromatoze i rinofonija, 4. Strokovno srečanje logopedov Slovenije, Portorož, 1993, 75-80.

PSIHOLOŠKI ASPEKTI NEUROFIBROMATOZE U ODRASLOJ DOBI

Nataša BEGIĆ-JOKIĆ

KBC Zagreb, Klinika za psihološku medicinu MF, Zagreb

Neurofibromatoza uzrokuje brojne tegobe kod oboljelih. Psihološki aspekti bolesti uključuju moguću mentalnu retardaciju, specifične kognitivne deficite koji mogu utjecati na slabije usvajanje akademskih znanja, neuropsihološka odstupanja, ali i psihičke smetnje u vidu anksioznosti, depresivnosti i slabije socijalne prilagodbe. U tekstu koji slijedi pažnju ćemo posvetiti subjektivnoj patnji koju mogu osjećati osobe oboljele od neurofibromatoze.

Neurofibromatoza je nasljedna neurološka bolest koja se može manifestirati u dijapazonu od jedva zamjetnih znakova do ozbiljne narušenosti kako zdravlja, tako i vanjskog izgleda. Iz toga proizlaze nekoliko izvora osobne patnje koji mogu pratiti bolest:

- a) zabrinutost zbog izgleda - s čime su povezani nisko samopoštovanje, nisko samopouzdanje, slabija socijalna prilagodba, te posljedična depresivnost
- b) zabrinutost zbog zdravlja - obzirom na vanjske znake bolesti, osoba sa neurofibromatozom je konstantno podsjećana na činjenicu da je bolesna (dakle vulnerabilna, fragilna), što onemogućuje "negaciju" kao vrlo snažan mehanizam obrane - posljedično se javlja anksioznost i depresivnost
- c) zabrinutost zbog prijenosa bolesti na potomke - kako se radi o dominantno nasljednoj bolesti kod oboljelih su mogući snažni osjećaji krivnje ukoliko su i njihova djeca nasljedila bolest, ili stanja visoke tjeskobe tijekom trudnoće ili pak osjećaji uskraćenosti ako su odlučili da radi bolesti neće imati potomstvo

ZABRINUTOST ZBOG IZGLEDA

U socijalnom okruženju koje cijeni ljepotu, osobe čija vanjšina je ozbiljno nagrađena izložena su stalnim i intenzivnim socijalnim stresovima. Izobličenja tijela, a poglavito lica, koja su često simptom u neurofibromatozi, utječu na : (i) doživljaj sebe (tzv. *self-image*); (ii) socijalnu prilagodbu.

Posljednjih 20-tak godina u okviru psihologije brojna istraživanja su se bavila utjecajem tjelesnog izgleda na brojne aspekte života pojedinca. Narušavanje tjelesnog izgleda nije trivijalan problem, ona sa sobom nosi brojne i ozbiljne posljedice na osobno psihičko zdravlje i kvalitetu života. Živimo u zapadnjačkoj kulturi koja

tjelesnu ljepotu ističe kao vrijednost i poželjnost. Voditi računa o svome izgledu, truditi se izgledati lijepo i njegovano, kulturni je imperativ koji nam se nameće preko svih medija i u kojem odrastamo. Biti ružan vrlo često znači i biti odbačen. Brojna istraživanja su pokazala koliko vanjski izgled utječe na socijalne interakcije od najranije dobi. Lijepa djeca primaju tijekom djetinjstva bitno više emocionalne i socijalne podrške nego ružna djeca. Istraživanja su pokazala da će odgajateljice u vrtiću 5-6 puta češće pogladiti i uzeti u krilo lijepu djecu nego manje lijepu. Učitelji u školi bolje ocjene će davati djeci koja su izgledom atraktivnija, nego manje atraktivnoj djeci (u eksperimentu u kojem je učiteljima dana na ocjenjivanje učenička zadaća sa slikom djeteta). "Ružna" djeca će bitno češće biti procjenjivana kao manje inteligenta, sa više psihičkih poremećaja i lošije prilagođena nego lijepa djeca. U odrasloj dobi, tjelesno atraktivne osobe će imati bolje izgleda tijekom studiranja, traženja posla, pa čak i kod uhićenja radi kaznenog djela - manja im je šansa da će biti optuženi nego "ružni" ljudi.

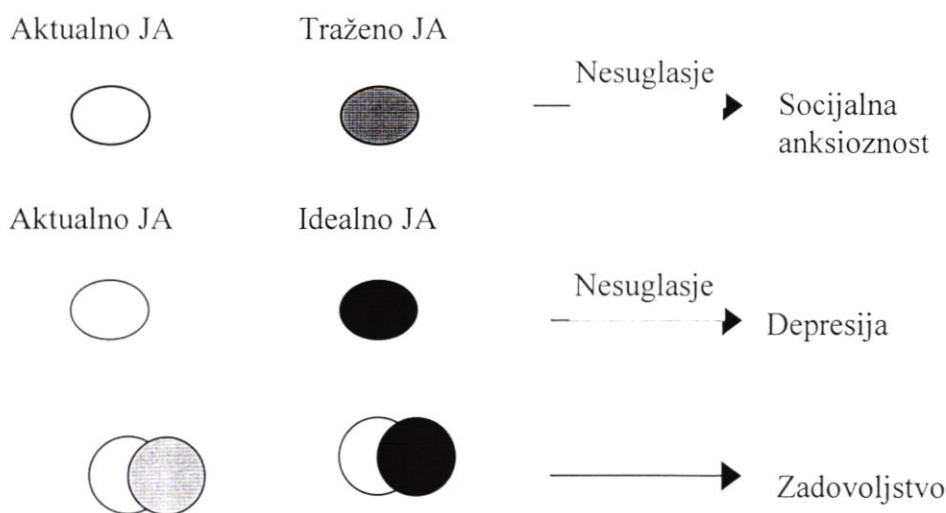
Iz navedenih nalaza jasno proizlazi široko rasprostranjen stereotip (kojim smo svi opterećeni) kako su tjelesno lijepi ljudi bolji nego oni koji su ružni. (Fusnota: Pravi život je ipak složeniji od stereotipa. Tjelesna ljepota je svakako predstavlja početnu prednost u životu. Osobe koje su lijepe imat će više samopouzdanje, ali prednost koju ljepota donosi u boljoj reakciji okoline nije praćena i prednošću u osobnom doživljaju sebe. Istraživanja su pokazala kako tjelesna ljepota nije povezana sa osjećajem sreće i zadovoljstva.)

Od najranije dobi, dijete sa vidljivim tjelesnim deformitetom dobivat će manje socijalne podrške. Dobivat će manje pozitivne pažnje, češće će biti izloženi zadirkivanju od strane vršnjaka, te reakcijama čuđenja i sažaljenja od strane odraslih. Negativne reakcije okoline na djetetov izobličen tjelesni izgled, utjecat će na formiranje slike o sebi (*self-image*) i formiranje karakteristika ličnosti.

Objasnimo prvo što znači svijest o sebi i kako se ona formira. Slika o sebi je "kognitivna generalizacija o sebi, nastala na osnovu iskustva, koje organiziraju i vode obradu svake informacije koja se odnosi na samog pojedinca". (Markus, 1977, u Lazarus 1979.). Svijest o sebi jest "usmjeravanje pažnje na samo jedan aspekt samoga sebe" (Wicklund i sur., 1972, 1975, 1980). Ona se može izazvati bilo kojim podražajem koji će našu pažnju usmjeriti na nas same, što uključuje odraz sebe u zrcalu, čuti vlastiti snimljen glas, udariti se u nešto ili neočekivano doživjeti neuspjeh u nečemu. Svijest o sebi je složena mentalna shema sebe samoga koja se odnosi na najrazličitije aspekte osobe: od izgleda (*body-image*), preko svijesti o vlastitim sposobnostima i aspektima ličnosti do vrlo specifičnih aspekata kao što je npr. sposobnost izvršavanja zadatka u okviru zadanih rokova, ili kompetencije za obavljanje nekih životnih zadaća. Čovjek nije svjestan "svega" o sebi u svakoj situaciji. U ovisnosti od podražaja, aktivirat će se oni dijelovi sheme o sebi koji su povezani sa znakovima u situaciji. Tako će pogled na svoj odraz u zrcalu izazvati

aktiviranje svijesti o svom tjelesnom izgledu, a čitanje ovog teksta aktiviranje dijela svijesti o svojim sposobnostima shvaćanja sadržaja koji su izvan okvira vaše struke. Ako u situaciji nema istaknutog znaka, aktivirat će se oni aspekti pojma o sebi koji su povezani s onim o čemu ste razmišljali. Istraživanja su pokazala (Gibbons, 1990., u Adams, 1977)) da “aktiviranje sheme o sebi neizbježno dovodi do samoprocjenjivanja”. Proces koji je započeo usmjeravanjem pažnje na sebe dovodi do preispitivanja, odnosno uspoređivanja aktivirane sheme o sebi sa standardom. U sklopu našeg pojma o sebi postoje dvije vrste “potencijalnog sebe” : ja kakav bi želio biti i ja kakav bih trebao biti. Ukoliko su ove tri slike sebe (dakle, ja kakv jesam, ja kakav bih želio biti i ja kakav bih trebao biti) u suglasju tada osoba osjeća zadovoljstvo. No, ako dođe do nesuglasja između ovih komponenti svijesti o sebi tada će se javiti negativne emocije. Na slici 1. su prikazane vrste emocija u ovisnosti od vrsta nesuglasja.

Slika 1. Nesuglasje između aktualnog i idealnog ili traženog ja



Na osnovu samovrednovanja se razvija samopoštovanje. Ukoliko su u ljudskom iskustvu češće pozitivne samoprocjene, tada će samopoštovanje biti više, i obrnuto. Za samopoštovanje nisu jednako važni svi aspekti sebe. Netko će visoko samopoštovanje graditi na tjelesnoj ljepoti, a netko drugi na visokim intelektualnim postignućima. Čemu ćemo dati prednost, ovisi o ranim iskustvima, te vrijednostima i ciljevima koje smo tijekom odgoja usvojili od roditelja, grupa kojima smo pripadali te društva u kojem živimo.

Svijest o sebi se razvija od najranije životne dobi i ovisi o socijalnom iskustvu. Naš osobni identitet određen je našim odnosima sa drugim ljudima.

Razmotrimo što je sa “svijesti o sebi” i “samopoštovanju” kod osoba koje imaju vidljive tjelesne mane, kao što je kod osoba sa neurofibromatozom. Obzirom na prirodu bolesti (proliferacija tumora) bitno je narušen osjećaj sigurnosti fizičkog integriteta (koji je nužan za osjećaj identiteta). U pojam o sebi je nužno ugrađena slika sebe kao osobe sa bolešću. Njihove socijalne interakcije obilježene su čuđenjem i zgražanjem radi tjelesnog defekta. Već je spomenuto da manje lijepa djeca dobivaju manje pozitivne socijalne pažnje, što se potencira kada je riječ o djeci sa “nakaznošću”. Sve to utječe na razvijanje pojma o sebi kao o osobi abnormalne vanjštine. Obzirom da društvo izrazito vrednuje tjelesnu ljepotu, dolazi do stalne diskrepance između aktualnog ja i željenog i idealnog ja. Posljedice su anksioznost i depresivnost, što ima negativan utjecaj na samopouzdanje (*self-esteem*). Radi sniženog samopouzdanja i socijalne interakcije su rjeđe. Na taj se način umanjuju negativne reakcije okoline na izgled, ali se i umanjuje vjerojatnost da se ostvare dublje i toplije relacije koje bi imale blagotvoran utjecaj na samopoštovanje. Posebno su kritični slučajevi bolesti u kojoj se ona manifestira na licu, obzirom da se ne može prikriti. Obraćanje pažnje na lice druge osobe je instinktivno ponašanje i uočava se već kod novorođenčadi (utvrđeno je da dijete staro samo nekoliko dana duže zadržava pogled na ljudskom licu ili slici ljudskog lica, nego na bilo čemu drugome). I u odrasloj dobi facijalna ekspresija je osnova komunikacije - putem nje se iščitavaju tuđa raspoloženja, namjere, očekivanja kao i reakcije na nas same. Zbog važnosti koje lice ima u interakciji sa drugima, svaka vidljiva promjena na vlastitom licu dovest će do osjećaja izloženosti, a ako se radi o posebno izraženim unakaženostima tada će se razvijati osjećaji srama i gubitka. Znatiželjni pogledi, sažaljenje ili averzija koja se može iščitati iz tuđe facijalne ekspresije mogu dovesti do socijalne izolacije.

Nisko samopoštovanje, depresija i anksioznost su osjećaji koji ozbiljno i trajno mogu narušiti kvalitetu života (čak i više nego tjelesni simptomi) i ugroziti psihičko i tjelesno zdravlje osobe. Tijekom tretmana bolesnika oboljelog od neurofibromatoze svakako treba obratiti pažnju na psihološku prilagodbu na bolest. Psihičke poteškoće se ne smiju banalizirati, i ukoliko se primjete svakako treba uključiti i stručnjaka psihijatra ili psihologa koji će naučiti osobu kako da se bolje prilagodi bolesti. Istraživanja u Švedskoj su pokazala da se kod jedne trećine bolesnika sa NF 1 može dijagnosticirati psihička bolest (depresivni poremećaj, distimija i anksiozni poremećaj su zastupljeni u istim omjerima), ali da preko polovice bolesnika pati od osjećaja manje vrijednosti, hostilnih osjećaja prema okolini, poremećaja spavanja i sl. Zanimljiv je nalaz da postoji pozitivna korelacija između mentalne retardacije i psihičke bolesti (češća je psihijatrijska dijagnoza kod NF1 bolesnika koji su mentalno retardirani), što dovodi do spekulacije o zajedničkoj etiologije. No, kod

preostalih bolesnika također se vide odstupanja u smjeru depresije i tjeskobe, iako ne dosižu intenzitet koji bi se dijagnosticirao kao bolest.

Posebice treba educirati roditelje oboljelog djeteta kako da tijekom odgoja razvijaju sposobnosti djeteta da se bolje nosi sa bolešću. Što kod djece treba raditi? Mi nemamo samo jednu svijest o sebi, nego naše različite uloge koje život pred nas stavlja nalažu da nužno razvijama više "faceta" svijesti o sebi. Tako možemo imati mišljenje o sebi kao nečijem sinu, koje uopće ne mora korelirati sa mišljenjem o sebi kao sportašu, ili nečijem mužu ili pak liječniku - neurologu. Osobe koje imaju više različitih uloga, sretnije su nego osobe koje imaju samo nekoliko uloga. Mišljenja smo da je to trag kojim treba ići u odgoju djeteta sa neurofibromatozom (ali i ostalim bolestima koje ostavljaju posljedice u vidu tjelesnog deformiteta). Treba dječji pojam o sebi graditi na nekoliko različitih temeljnih stupova (učenik, prijatelj, itd.), a ne samo na slici sebe kao bolesnog djeteta. U odrastanju djecu bi trebalo usmjeravati (ukoliko im to dozvoljava njihov neuropsihološki razvoj) na pomagačka zanimanja, jer su vanjska istraživanja pokazala takvi poslovi dovode do porasta samopoštovanja i poboljšavaju kvalitetu života (Macgregor, 1979).

ZABRINUTOST ZBOG ZDRAVLJA

Iako je potpuno izvjesno da će svatko od nas jednom u budućnosti umrijeti, te činjenice nisamo svjesni uvijek i stalno. Dapače, gotovo uvijek i gotovo stalno imamo *iluziju neranjivosti* koja je bitan dio našeg mentalnog zdravlja. Kada bi stalno bili svjesni nadolazeće smrti, brojni naši postupci ne bi imali smisla, osjećali bi se bespomoćno i apatično, depresivno i ustrašeno. Zbog toga je mehanizam *negacije* te potpuno izvjesne činjenice o našoj konačnosti bitan i nužan element kvalitetnog života. Negacija je vrlo koristan mehanizam obrane jer nas odmiče od poteškoća koje ne možemo riješiti, i ostavlja prostora i energije za poteškoće s kojima se možemo izboriti.

Teško bolesni ljudi ne izgledaju nužno bolesno. Npr. kardiološki bolesnici nemaju vanjskih znakova bolesti. Sama ta činjenica dozvoljava im da nekada *negiraju* bolest, a time i da kvalitetnije sudjeluju u svakodnevnim životnim zahtjevima. Bolesnici koji imaju vanjske znake bolesti stalno su podsjećani na bolest, na činjenicu koliko su fragilni i vulenrabilni, što ih može činiti depresivnim i ustrašenim.

Zbog toga je nužno da liječnici u radu sa ovim (ali i svim ostalim) bolesnicima jasno daju informacije o rizicima koje bolest nosi, daljnjem tijeku bolesti, mogućnostima oporavka. Dati će na taj način priliku bolesniku da integira te informacije, a kasnije izvan liječničke ordinacije dobivene informacije će mu pomoći da se uspješnije izbori sa svojim osjećajima straha i žalosti. Pri tome treba naglasiti da je nužno davanje istinitih informacija. Posebno je bitno da liječnik ne banalizira bolesnikova pitanja i da daje iskrene odgovore - pojačat će se povjerenje, a time će i komunikacija biti uspješnija.

ZABRINUTOST RADI POTOMSTVA

U dostupnoj literaturi malo je radova koji se bave psihološkim aspektima nasljeđivanja neurofibromatoze. Pretpostavljamo, iako kod nas nisu rađena istraživanja, da se kod roditelja javlja nekoliko tipova rekacija: osjećaj krivnje ("genetic guilt") radi prenošenja bolesti, potom zabrinutost tijekom trudnoće, te osjećaji uskraćenosti ukoliko su se odrekli trudnoće zbog bolesti. Čini nam se da bi istraživanja psiholoških varijabli dala vrijedne rezultate u razmišljanju prihvatanja bolesti i ponudila rješenja kako bi se mogla olakšati borba sa negativnim osjećajima kod takvih bolesnika.

ZAKLJUČAK

U tretmanu složene bolesti kao što je NF1 koja zahvaća brojne tjelesne sustave, trebaju biti uključeni i stručnjaci različitih profila. Psihička patnja bolesnika sa bolešću nije banalan problem, jer ona može više narušiti kvalitetu života bolesnika, nego tjelesne poteškoće. Zbog toga predlažemo buduća istraživanja psihičkih aspekata bolesti, kao i uključivanje psihologa u tim stručnjaka.

LITERATURA:

1. Adams G.R.: Physical attractiveness research: A developmental social psychology of beauty. *Hum Dev*, 1977;20:217-239
2. Rubenstein AE, Korf BR, eds. *Neurofibromatosis: a handbook for patients, families, and health-care professionals*. New York: Thieme Medical Publishers, 1990; 211-230.
3. Lazarus: Positive denial: the case for not facing reality. *Psychol Today* 1979;12:44-60.
4. Macgregor F.C: *Transformation and identity*. New York, Quadrangle, New York Times Book, 1974.
5. Zoller ME, Rembeck B.: A psychiatric 12-year follow-up of adult patients with neurofibromatosis type 1. *J Psychiatr Res*. 1999 Jan-Feb;33(1):63-8.
6. Varnhagen CK, Lewin S, Das JP, Bowen P, Ma K, Klimek M.: Neurofibromatosis and psychological processes. *J Dev Behav Pediatr*. 1988 Oct;9(5):257-65
7. 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* 1981-82;11(2):137-43
8. Eliason MJ. Neurofibromatosis: implications for learning and behavior. *J Dev Behav Pediatr*. 1986 Jun;7(3):175-9.
9. Kayl AE, Moore BD: Behavioral phenotype of neurofibromatosis, type 1. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2000;6(2):117-24.

10. Dilts CV, Carey JC, Kircher JC, Hoffman RO, Creel D, Ward K, Clark E, Leonard CO.: Children and adolescents with neurofibromatosis 1: a behavioral phenotype. *J Dev Behav Pediatr.* 1996 Aug;17(4):229-39.
11. Ablon J.:Gender response to neurofibromatosis 1. *Soc Sci Med.* 1996 Jan;42(1):99-109.
12. Ablon J.: 'The Elephant Man' as 'self' and 'other': the psycho-social costs of a misdiagnosis. *Soc Sci Med.* 1995 Jun;40(11):1481-9.
13. Garty BZ, Laor A, Danon YL.:Neurofibromatosis type 1 in Israel: survey of young adults. *J Med Genet.* 1994 Nov;31(11):853-7.

POMOĆ PSIHOTERAPEUTA BOLESNIKU S NF1 I NJEGOVOJ OBITELJI

Mr.sc. Gorana TOCILJ-ŠIMUNKOVIĆ, dr.med
KBC Zagreb, Klinka za psihološku medicinu, Zagreb

SOCIJALNA REHABILITACIJA BOLESNIKA S NEUROFIBROMATOZOM TIP 1

**Mr.sc Milka KVAKIĆ, dipl.ing.socijalnog rada
KBC Zagreb, Klinika za psihološku medicinu, Zagreb**

Gotovo da ne postoji bolest koja pored tjelesnog i psihološkog nema i socijalni aspekt. Bilo o kojoj bolesti da se radi, socijalno funkcioniranje bolesnika u obitelji, školi, radnom mjestu i široj društvenoj zajednici je trajno ili privremeno u određenoj mjeri reducirano.

Kod određenih bolesti je socijalna sastavnica u tolikoj mjeri izražena da s obzirom na etiologiju, terapiju i rehabilitaciju s pravom nose pridjev socijalne.

Taj atribut socijalni se uglavnom koristi kada se želi naglasiti zastupljenost određene bolesti u konkretnoj zajednici ili utjecaj socijalnih prilika na nastanak i razvoj bolesti, te primjena socijalnih mjera u terapiji i /ili rehabilitaciji.

Neurofibromatoza prema navedenim kriterijima nikako ne ulazi u krug socijalnih bolesti ali za svakog pojedinačnog bolesnika i njegovu neposrednu okolinu, prisustvo bolesti ima odraza na sve segmente djelovanja. S obzirom na bogatstvo pojavnih oblika neurofibromatoze počevši od café au lait spots do vrlo izraženih i opsežnih deformacija tkiva i ekstremiteta, ovise popratne socijalne posljedice kao i socijalne intervencije.

Potreba za socijalnom intervencijom u velikom dijelu ovisi od doživljaja bolesnika vlastite bolesti. Značajna je razlika ako se neurofibromatoza doživljava kao samo jedan segment osobnosti bolesnika ili je postala osnovna karakteristika koja određuje cjelokupno socijalno i ostalo funkcioniranje. Potonji stav formira se pod utjecajem različitih čimbenika, što pak dovodi do osjećaja nesigurnosti koji često onemogućava samorealizaciju bolesnika.

Utjecaj neurofibromatoze na obiteljsku dinamiku

Više aktuelnih istraživanja potvrđuje pretpostavku da djeca i adolescenti s neurofibromatozom imaju značajno više socijalnih i emocionalnih problema u usporedbi a svojom braćom i sestrama koji nisu pogodjeni ovom bolešću i djecom u općoj populaciji. Evidentni su socijalni problemi, problemi pažnje, anksiozno-depresivni problemi, problemi mišljenja, somatske tegobe i agresivno iskustvo. Kao i sve ostalo što se događa s pojedincem, tako i navedene poteškoće najjačnije se ispoljavaju u njegovoj obitelji, bez obzira na vrijeme i oblik

pojavljivanja. Pod utjecajem bolesti utakvim obiteljima se odvija specifična dinamika.

Za razliku od drugih socijalnih grupa koje se nastoje od bolesnika distancirati ili ga otvoreno odbacuju, u obitelji su stvari znatno složenije. Svaku obitelj dodatno opterećuju izdaci vezani za skrb i liječenje oboljelog člana. Ako problemi vezani uz neurofibromatozu variraju od jedne do druge obitelji, sve imaju iskustvo tjeskobe zbog nemogućnosti da predvide tijek i posljedice neurofibromatoze. Zatim, mnogi roditelji si postavljaju pitanja o odgovornosti i krivnji za nastanak bolesti. Va ta i mnoga ostala pitanja nalaze svoj odgovor u ponašanju prema bolesniku, koje također varira, a najčešći je pokušaj da se dijete zaštiti od traumatskih iskustava izvan obitelji. Takav protektivni stav obitelji često usporava psihosocijalni razvoj bolesnika, ukoliko to nije već sama bolest učinila.

Sigurno da bolesniku s neurofibromatozom najveću pomoć, kao i njegovoj obitelji pruža liječnik, ali za osiguravanje egzistencijalnih potreba nadležne su institucije socijalne skrbi.

Mjere socijalne skrbi

Svako društvo uspostavlja zakonske norme kojima se želi skrbiti za nemoćne i slabije članove zajednice.

Tako su i u našem socijalnom zakonodavstvu bolesnici s neurofibromatozom obuhvaćeni određenim odredbama zavisno od karakteristika bolesti.

Koje će socijalno-zaštitne mjere biti primjenjene ovisi o dobi bolesnika u vrijeme pojave bolesti i oblicima u kojima se neurofibromatoza manifestira.

Taj uvjet dobi je konkretiziran u članku 55. Zakona o socijalnoj skrbi: Pravo na osobnu invalidninu ima tjelesno ili mentalno oštećena osoba s trajnim promjenama u zdravstvenom stanju a čije je oštećenje ili bolest nastala prije navršene 18. godine života.

Daljnja prava bolesnika s neurofibromatozom upućuju na interdisciplinarni pristup, a ostvaruju se prema odredbama Pravilnika o sastavu i načinu rada tijela vještačenja u postupku ostvarivanja prava iz socijalne skrbi, kojeg donosi ministar rada i socijalne skrbi uz suglasnost ministra zdravstva.

Ovim Pravilnikom propisuje se sastav i način rada tijela vještačenja u koja se uvijek imenuju specijalisti opće medicine, specijalisti nadležni za određenu bolest i socijalni radnik. Za vještačenje djece predškolske dobi, te djece i mladeži školske dobi, obaveno je u vještačenje uključen i psiholog specijalista kliničke psihologije.

Na temelju procjene tijela vještačenja o vrsti, stupnju i težini oštećenja, zaposleni roditelj djeteta s neurofibromatozom može ostvariti pravo na rad s polovicom punog radnog vremena.

Ukoliko tijelo vještačenja utvrdi da su promjene u zdravstvenom stanju trajne bolesnik ostvaruje pravo na temelju opće nesposobnosti za rad, na osobnu invalidninu.

Nakon okončanja postupka za ostvarivanje nekog ili više navedenih prava iz nadležnosti socijalne skrbi, daljnji kontakti bolesnika i članova njegove obitelji sa socijalnim radnicima nadležnim za to područje su najčešće sporadični i odvijaju se uglavnom na inicijativu bolesnika ili njegove obitelji. Druga krajnost istog problema je ngažman socijalnog radnika u tolikoj mjeri da umjesto njega obavlja poslove koje bi u vlastitom interesu bolesnik ili član njegove obitelji mogao obavljati sam. Takvim postupkom socijalni radnik zanemaruje osnovno načelo svoje struke: «Pomoć do samopomoći» i spriječava bolesnika da iskoristi moguće vlastite potencijale.

Primjer iz prakse bi mogao pojasniti ove navode: Bolesnica stara 18 godina, završila je srednju upravnu školu u Centru za odgoj, obrazovanje i osposobljavanje djece i mladeži Zagreb, Dubrava s dobrim uspjehom, nezaposlena, nakon smrti majke prije godinu dana, preuzela je svakodnevnu brigu o peteročlanoj obitelji u kojoj još dva člana boluju od iste bolesti. Prema socijalnoanamnestičkim podacima ova obitelj je uvjetno rečeno naučila živjeti sa svojom bolešću. Kao problem se postavlja pronalaženje adekvatnog radnog mjesta a u čemu je izostala potpora institucija društvenih institucija. Ne postoji zakonska obveza za bilo koju pravnu osobu da osigura posao nakon završene škole u općem sektoru ili u zaštićenim uvjetima za bolesnike kod kojih postoji djelomična ili potpuna radna sposobnost.

Unatoč teškom obliku bolesti prema vanjskim manifestacijama, ova bolesnica ima osobni kapacitet i motivaciju da participira usvakom segmentu života: druži se s vršnjacima, odlazi na mjesta kuda izlaze i ostale mlade osobe: kino, diskoteke, kafići, ima potrebu za uspostavljanjem novih relacija.

Timski rad

Od samog postavljanja dijagnoze ove bolesti bilo bi uputno u zbrinjavanje bolesnika uključiti psihosocijalni tim iz slijedećih razloga:

Informacije o prirodi bolesti obitelj bolesnika i on sam dobiju od svog liječnika, dok se rijedje događa da paralelno bude upoznat i s pravima iz djelokruga socijalne skrbi. Takodjer se treba voditi računa o senzibiliziranju okoline pri pružanju određenog oblika pomoći, budući da se uglavnom radi o lako povredivim osobama.

Zbog toga je izbor ukupnog zbrinjavanja i po segmentima potrebno donositi timski: liječnik specijalista, psiholog, sporadično defektolog ili drugi profil stručnjaka za kojim se ukaže potreba u konkretnoj situaciji i socijalni radnik, a sve to sljedom dobijenih podataka hetero i autoanamnestički i koristeći pri tom pravila vlastite struke.

Često smo svjedoci stanja kada pojedina stručna osoba izuzetno kvalitetno obavi svoj dio posla, ali zbog izostanka timskog rada rezultati ne budu adekvatni

uloženom radu, zbog čega neki važni elementi za poboljšanje zdravstvenog stanja mogu ostati neispunjeni.

Za rad s ovim bolesnicima pored stručnog znanja potrebna je velika doza empatije. Svjesni manje ili veće izolacije ovih bolesnika od društvene sredine i anksioznosti koja je zbog toga prisutna, nameće se potreba problematizacije mjesta koje bi bilo na raspolaganju bolesnicima i članovima njihovih obitelji u kojima bi se pružala pomoć za bilo koji segment bolesti: medicinski, psihološki i socijalni.

Zaključak

Koliko god bili obuhvaćeni istom dijagnozom, neurofibromatozom, zbog širokog spektra simptoma i vanjskih manifestacija, neophodno je pojedinačno, precizno, a što osigurava jedino multidisciplinarni pristup, timski obuhvatiti problematiku koju producira ova bolest. Terapijske i rehabilitacijske postupke treba prilagoditi osobnim mogućnostima bolesnika, koristeći pri tom potporu koju bolesnik dobija od svoje najbliže socijalne okoline.

Takve aktivnosti treba zasnivati na vlastitim istraživanjima i iskustvima drugih koji su se bavili tim problemima. Kao i u drugim područjima osobni utisak je da se najslabiji rezultati postižu na području socijalne rehabilitacije bolesnika od neurofibromatoze.

Literatura:

1. Johnson at all: Social and emotional problems in children with neurofibromatosis type I: Evidence and proposed interventions.
2. Wilson, M.A.; ahr, F.: Impact of neurofibromatosis on family
3. Zakon o socijalnoj skrbi, N/N 73/97.
4. Pravilnik sastavu i načinu rada tijela vještačenja u postupku ostvarivanja prava iz socijalne skrbi, N/N 39/97.

GENETSKO SAVJETOVANJE I NEUROFIBROMATOZA

Prof.dr.sc.Nina CANKI-KLAIN,dr.med

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Neurološka klinika Rebro i Hrvatski institut za istraživanje mozga

Uvod

Genetsko savjetovanje predstavlja prototip psihološke medicine u kliničkoj genetici. Već sama činjenica da je genetsko savjetovanje t.j.genetska informacija integralni dio interdisciplinarne kliničke djelatnosti koja se bavi problemima nasljednih bolesti, dok slično "savjetovanje" unutar drugih kliničkih specijalnosti nije poznato, ukazuje na postojanje značajnih razlika između genetskih i drugih "ne genetskih" bolesti.

Genetsko savjetovanje

Genetsko savjetovanje(Canki,1979, Canki-Klain,1990, 1999) je specijalizirani medicinski postupak koji u sebi sadrži racionalni i emocionalni dio, a obuhvaća proces komunikacije između medicinskog genetičara - savjetnika i osobe ili para koji traži informaciju u vezi pojave ili ponavljanja genetskog oštećenja u obitelji. Ističemo da genetsko savjetovanje t.j.genetska informacija u sebi sadrži racionalni i emocionalni dio. Racionalni se odnosi na informaciju o prirodi, težini, prognozi, etiologiji, vjerojatnosti nastanka, mogućnostima eventualnog liječenja i spriječavanja ponavljanja određene bolesti, u našem slučaju o neurofibromatozi, o kojoj čitatelj može dobiti iscrpne podatke iz prethodnih poglavlja. Emocionalni dio vodi računa o psihološkom stanju osobe koja treba razumjeti saopćenje kako bi mogla donijeti odluku koja će biti najbolja za nju. Taj emocionalni aspekt genetskog savjetovanja predstavlja psihološku medicinu u kliničkoj genetici. Klinički genetičar - savjetnik bi trebao imati veliki empatijski kapacitet i mogućnost da bude kontejner za agresivna i depresivna emocionalna ispoljavanja koja dolaze do izražaja putem obrambenih mehanizama ličnosti, koja medicinski genetičar u osnovama treba poznavati. Treba voditi računa da su osobe koje dolaze u savjetovalište frustrirane situacijom u kojoj se nalaze. One najčešće imaju svjestan ili nesvjestan osjećaj krivnje koji u nekim slučajevima mogu projicirati na partnera.

Premda saznanje da se radi o genetskoj bolesti ima najveće značenje za bolesnika u taj problem značajno je uključena čitava obitelj.

Neurofibromatoza i genetsko savjetovanje

Genetsko savjetovanje u slučaju NF1 možemo podijeliti u dvije kategorije osoba, koje traže informaciju i pomoć.

U prvoj grupi se nalaze osobe iz obitelji s tom bolešću, koje danas relativno rijetko dolaze u savjetovalište, budući da su dobile potrebna saznanja o samoj bolesti riziku ponavljanja i mogućnostima sprječavanja prenatalnom dijagnostikom (PND) od raznih specijalista, koji skrbe o njima.

U savjetovalište dolaze mlade osobe s blagim oblikom bolesti, ali koje žele prenatalnu dijagnostiku. Njima je potrebno posvetiti naročitu pažnju. Potrebno je naglasiti da prisutnost gena u plodu ne dozvoljava nikakvo predviđanje kliničke slike, koja pokazuje široku lepezu od asimptomatskih nositelja gena do vrlo teških oblika unutar iste obitelji.

Drugu vrlo tešku grupu predstavljaju:

- bolesnici bez sličnih slučajeva u obitelji tzv "sporadični" slučajevi, kod kojih je mogla nastati nova mutacija te imaju 50% rizik da bolest prenesu na potomstvo. Kako je direktno otkrivanje mutacije gena vrlo teško i u većini slučajeva neizvodivo, PND je često nemoguća, premda ovisi o ostalim članovima obitelji o čemu će biti govora u poglavlju o prenatalnoj molekularnoj dijagnostici NF1.
- bliski srodnici prethodnih bolesnika, koji bi željeli znati da li nose gen. Čitatelja upućujem na poglavlje Epidemiologija i genetika.

Roditelji bolesna djeteta

Osnovno je da saopćavanje dijagnoze bude u povoljnim uvjetima t.j. bez žurbe, u atmosferi razumijevanja i prihvatanja. Bitno je da se medicinski genetičar ("savjetnik") ne da uvući u njihove reakcije: iznenađenja, šokiranosti, depresije, zahtjeva za beskonačnim detaljnim objašnjavanjem.

Genetska bolest poznata u obitelji

Nerijetko poznavanje postojanja NF1 u obitelji neopazice unosi tijekom više generacija neku vrstu obiteljske tajne stvarajući vrlo poseban sistem unutarobiteljske komunikacije. Bezbrojni su primjeri koji opisuju patnju roditelja i njihove bolesne djece. Sramota i osjećaj krivnje zauzimaju isto mjesto.

Naravno NF1 nosi poteškoće čiji evolutivni karakter nije moguće predvidjeti. Razvoj bolesti je rijetko infaustan. Pod utjecajem liječenja mnogim bolesnicima je danas omogućen relativno dug život. Međutim, tada se značajno povećavaju psihološke teškoće kvalitete preživljavanja. Zbog toga suradnja s bolesnom djecom i njihovim obiteljima ima sve veću ulogu. Sama djeca trebaju poznavati bolest od koje boluju, načine liječenja kao i opasnosti i mogućnosti uspjeha. To bi trebalo zorno prikazati i napisati uz pomoć udruga roditelja djece koja boluju od NF1. Potrebno je znati prihvatiti zahtjeve roditelja, pustiti ih da traže druga rješenja, ali koja im treba objasniti te ih zbog obiteljske ravnoteže pokušati odvratiti od skupih i beskorisnih izdataka. Osobe koje pružaju psihološku pomoć nesmiju zamijeniti medicinsko osoblje i njegovatelje, već im treba omogućiti da preuzmu svoju

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip 1, HJIM, 7. i 8. 12. 2001.

odgovornost za djecu i njihove obitelji. Podsjetimo, da bol i nesreća usamljuju i čine krivima djecu i roditelje koji pate. Zbog toga treba prihvatiti njihov način patnje kada nemaju našu obrazovanost i kada trebaju više naše potpore. Isto tako nesmiemo zaboraviti, da osoblje koje brine o toj djeci ima također potrebu za pomoći (Weil-Halpern, Lebovici, 1989).

Uloga medicinskog genetičara

Medicinski genetičar treba osim saopćenja medicinske i genetske informacije pomoći paru u donošenju odluke koja će biti najbolja za njih. To znači da je genetski savjetnik nedirektivan (Anon.1982). Naime određena reakcija koja može jednoj osobi izgledati nerazborita za drugu osobu može biti naročito prihvatljiva. U slobodnom društvu je takav izbor povlastica pojedinca, ali pod uvjetom da je učinjen u punom poznavanju svih činjenica i pri uvažavanju mogućih posljedica.

Problemi u savjetovanju

Potrebno je voditi računa o tome da su sve osobe koje dolaze na genetsko savjetovanje u stanju stresa. Zbog toga vrijeme odmah nakon priopćavanja teške dijagnoze bilo bolesniku, još zdravom nosiocu patološkog gena, bilo roditeljima oboljelog još ne rođenog, odnosno živog ili tek umrlog djeteta nije podesno za detaljno i opširno razlaganje. Znati kada i koliko informacije saopćiti u momentu žalosti zahtijeva prilično iskustva i vještine.

Literatura

1. Canki-Klain N. Genetika i psihološka medicina. In :Klain E et al.. ed. Psihološka medicina. Golden Marketing, Zagreb, 1999, 421-429.
2. Canki N. Principi genetskog savjetovanja s posebnim osvrtom na prenatalnu dijagnostiku.III Jugoslovenski kongres perinatalne medicine. Zbornik radova I. Ljubljana, 8.-11.oktobra 1990: 372-77.
3. Canki N. Genetski nasvet. Medicinski razgledi 1979; 18 : 291 -301.
4. Weil -Halpern F, Lebovici S : Maladies congénitales graves de l'enfant.In :Porot M, ed. :Psychologie des maladies, Masson, Paris 1989 :185-191.
5. Anon.Directive counseling. Lancet 1982, ii: 368-369.

NEUROFIBROMATOZA TIP1 U TRUDNOĆI-PRENATALNA DIJAGNOSTIKA I ISHOD TRUDNOĆE

Mr.sc. Vesna KOŠEC, dr.med, Branko HODEK
KB "Sestre milosrdnice", Klinika za ženske bolesti i porode, Zagreb

Najčešće indikacije za prenatalno savjetovanje i dijagnostiku su poodmakla majčina dob, abnormalni biokemijski ili ultrazvučni biljezi (1). Sa stalnim i brzim napredovanjem u molekularnoj biološkoj tehnologiji uključujući napredovanje u humanoj genskoj analizi, očekuje se da prenatalni probir i dijagnostika budu dostupni u skoroj budućnosti za većinu češćih genskih bolesti (2).

Tehnike prenatalne dijagnostike

Tehnike koje se upotrebljavaju u prenatalnoj dijagnostici uključuju ultrazvučni pregled, rentgen, magnetnu rezonancu, amniocentezu, biopsiju korionskih resica i posteljice, te kordocentezu (1).

*Standardni radiološki pregled fetusa je danas izuzetno rijedak, iako ova tehnika može doprinijeti u preciznosti dijagnostike patuljastog rasta fetusa (1).

*Visokorezolutni dvodimenzionalni, a posebno trodimenzionalni ultrazvučni aparati su već u prvom, a naročito u drugom tromjesečju trudnoće temelj suvremene prenatalne dijagnostike strukturnih anomalija fetusa (3).

*Magnetna rezonanca (MR) upotrebljava se za prikaz strukturnih i anatomskih fetalnih malformacija, naročito kad manjak ili nedostatak plodove vode onemogućuje kvalitetan ultrazvučni pregled. Korisna je u dijagnozi i procjeni zastoja rasta fetusa i anomalija središnjeg živčanog sustava. MR tijekom trudnoće pokazala se sigurnom metodom iako se ne preporuča u prvom tromjesečju (4).

*Biopsija korionskih resica. Otkad se razvila u ranim sedamdesetim godinama, ova metoda postaje široko prihvaćena alternativa amniocentezi u prvom tromjesečju. Najveća prednost joj je što se fetalne stanice dobivaju u prvom tromjesečju trudnoće. Tako se do dijagnoze dolazi ranije i ako se pokaže potrebnim, trudnoća se može prekinuti ranije i s većom sigurnošću. Međutim, komparativne studije pokazale su da je fetalni gubitak nakon primjene ove metode i vrlo rane amniocenteze (od jedanaestog do četrnaestog tjedna) dva do dva i pol puta veći u

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip1, HIIM, 7. i 8.12.2001.

odnosu na primjenu amniocenteze u drugom tromjesečju (5). U nekim izvješćima biopsija korionskih resica povezana je sa anomalijama udova fetusa. Iako je teško ove anomalije dovesti u direktnu uzročno-posljedičnu vezu, ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists) preporučuje da se ova metoda ne primjenjuje prije desetog tjedna, te da trudnica mora biti upoznata s rizikom od anomalija udova (1:3000) (6).

*Biopsija posteljičnog tkiva nakon dvanaest tjedana gestacije ili placentocenteza. Ova metoda je naročito korisna za citogenetsku analizu kod fetalne smrti ili oligohidramniosa. Tkivo posteljice može biti upotrijebljeno u dijagnostici mnogih nasljednih bolesti koje su determinirane genetskom mutacijom. S druge strane, jedan od najvećih tehničkih problema ove metode je povećana učestalost kromosomskog mozaicizma. Iako će većina fetusa u daljnjoj obradi biti normalna, bez mozaicizma, nađena je veza između posteljičnog mozaicizma i lošeg perinatalnog ishoda (zastoj rasta i fetalni gubitak) (7).

*Kordocenteza. Godine 1982. Bang i sur. izvijestili su o analizi krvi iz umbilikalne vene i direktnoj transfuziji kod fetusa s teškom hemolitičkom bolesti (8).

Od tada indikacije za kordocentezu eksponencijalno rastu. Iako se može analizirati i venska i arterijska krv iz pupkovine, komplikacije kao što su krvarenje i fetalna bradikardija veće su kod arterijskog uzorka. Rani fetalni gubitak unutar dva tjedna od zahvata iznosi 1 %, dok će još 1 % fetusa umrijeti u sljedećih 4 do 20 tjedana (9).

*Amniocenteza u drugom tromjesečju je najčešća metoda invazivne prenatalne dijagnostike genskih bolesti. Upotrebljava se i za određivanje drugih biljega fetalnog stanja, npr. zrelosti pluća.

Najčešće se izvodi od petnaestog do osamnaestog tjedna zbog dovoljne količine plodove vode, ali i dovoljne količine fetalnih stanica koje dopuštaju uspješnu kultivaciju. Kultura fetalnih stanica iz plodove vode može se upotrijebiti za citogenetsku analizu, kao i za enzimsku i DNA analizu. Stopa uspješnosti rasta i analize fetalnih stanica doseže 99 posto. Iz plodove vode se mogu izdvojiti i izmjeriti različite tvari, kao što su alfa-fetoprotein u dijagnostici otvorenih defekata neuralne cijevi fetusa i acetilholinesteraza u dijagnostici metaboličkih bolesti.

Tri najveća rizika amniocenteze su majčina ili fetalna trauma, infekcija i pobačaj ili prijevremeni porod. Ubod kroz posteljicu tijekom zahvata može uzrokovati fetomaternalno krvarenje koje može dovesti do Rh imunizacije, ili do krvarenja iz posteljice. Ultrazvučna lokacija posteljice prije zahvata reducirat će, ali ne i potpuno eliminirati ovu komplikaciju. Aplikacija anti-D globulina Rh D-negativnim trudnicama s negativnim testovima senzibilizacije spriječit će Rh imunizaciju. Fetalni gubitak nakon amniocenteze u većini

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip1, HIIM, 7. i 8.12.2001.

iskusnih centara kreće se oko 1 na 200 do 300 amniocenteza u drugom tromjesečju, čime se upoznaju trudnice prije samog zahvata. Komplikacije rastu ukoliko se upotrebljavaju igle deblje od osamnaest gauga ili ukoliko se do plodove vode dolazi u više od dva uboda (1).

Tehnika

Nakon čišćenja kože sa standardnim otopinama za kirurški zahvat, pod kontrolom ultrazvuka iglom od 20-22 gauga, pažljivo se ulazi u amnijsku šupljinu i aspirira dvadeset mililitara plodove vode. U slučaju potrebe za kompliciranijom analizom (DNA), veća količina plodove vode skraćuje vrijeme potrebno za kultivaciju stanica. Amniocenteza se relativno lako izbodi i kod blizanačke trudnoće. Za razlikovanje amnijskih šupljina, koristi se boja indigo karmin ili pripravci majčinog hemoglobina. Metilensko modrilo ne preporuča se zbog njegove povezanosti s hemolitičkom anemijom i atrezijom tankog crijeva fetusa (10).

Prikaz trudnice

Trudnica M.Đ. rođena 1977. godine javila se u našu Kliniku u 14. tjednu trudnoće. Anamnestički se saznaje kako boluje od NF-1. Trudnica ima izražene cafe-au lait mrlje po cijelom tijelu i gliom desnog očnog živca, te povišen intraokularni tlak i oslabljen vid tog oka. Dijagnoza je postavljena 1990. godine u sklopu obrade cijele obitelji, a obavljena je na Klinici za pedijatriju, KBC Rebro. Alergična je na Penicilin i Sinersul, što je navodno potvrđeno alergološkim testiranjem, o čemu nema dokumentaciju.

Majka je prošle godine umrla od karcinoma dojke. Baka, očeva majka boluje od depresivnog poremećaja. Ima dvije sestre, stariju od 26 i mlađu od 18 godina. Otac i mlađa sestra boluju od neurofibromatoze. Otac ima 52 godine, teško je pokretan, vezan uz invalidska kolica što je posljedica komplikacija NF-1 dijagnosticirane u 28. godini života. U više navrata je operiran. Starija sestra pacijentice nema znakova bolesti. Majka je dva zdrava sina, u dobi od 6 i 2 godine. U nje tijekom trudnoće nije provedeno genetsko savjetovanje, niti je učinjena prenatalna dijagnostika.

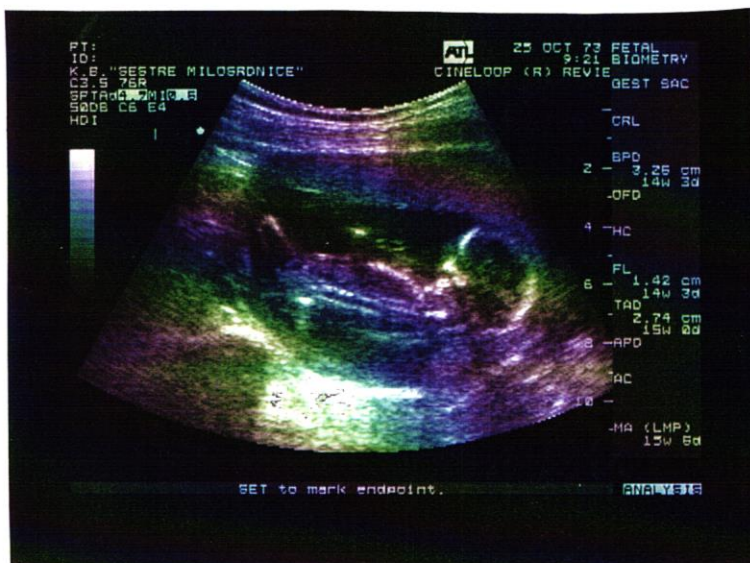
U mlađe sestre, sada u dobi od 18 godina, bolest se manifestirala u najtežem obliku. Na lijevom očnom živcu ima gliom i desnu ruku kraću 13 cm. Prvi dijagnostičko-terapeutske zahvati provedeni su u dobi od 8 mjeseci života. Do sada je 13 puta operirana u inozemstvu (Rotterdam, Nizozemska).

Naša pacijentica menarchu je imala u dobi od 14 godina. Menstruacijski ciklusi su redoviti (28/5-7 dana). Kontracepciju nije koristila. Navodi kako je u razdoblju od 1992. do 1996. godine ultrazvučno praćena cista desnog jajnika, koja se više ne prikazuje.

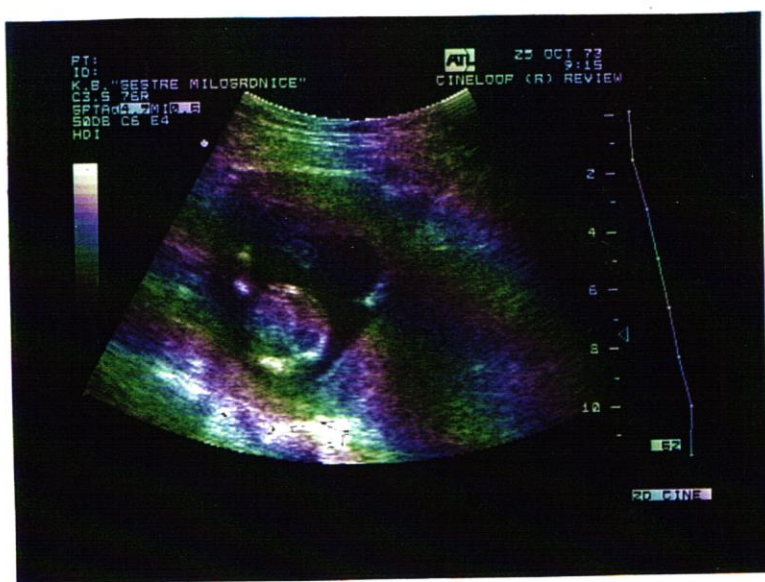
Ovo je njezina prva trudnoća. Dosadašnje kontrole provedene su u DZ-a. Nakon što joj se objasni mogućnost prenatalne dijagnostike NF-1 i eventualni rizik samog zahvata, trudnici se učini amniocenteza u 16. tjednu gestacije.

Zahvat je protekao uredno.

Slika 1-fetus prikazane trudnice



Slika 2-prikaz amniocenteze s označenim vrhom igle u amnijskoj šupljini



U literaturi su rijetka izvješća o neurofibromatozi tip 1 (NF-1) i trudnoći, a i ta se uglavnom odnose na prikaze slučajeva s ne više od jedanaest trudnica u jednom radu. Iako je simptomatologija bolesti vrlo različita, pa i u opisanih trudnica, opstetričari upozoravaju da su komplikacije u trudnoći učestalije u odnosu na zdrave trudnice. No međutim, zaključci se temelje isključivo na analizi pojedinačnih slučajeva. Tek 1996. godine skupina američkih autora (11) opisuje 105 trudnica s NF-1 i ishode njihovih trudnoća. Prikazanih 105 pacijentica imalo je ukupno 247 trudnoća od kojih su 182 završile rođenjem žive djece, 44 sa spontanim pobačajem u prvom tromjesečju, 21 s indiciranim pobačajem i 2 ektopične trudnoće. U ovoj skupini trudnica rođena su dva para blizanaca. Učestalost carskog reza od 36 % puno je veća nego u kontrolnoj skupini zdravih trudnica (9-23 %). U 7 trudnica izvršen je carski rez zbog majčinih komplikacija vezanih uz NF-1. Od 105 trudnica njih 52 % primijetilo je rast postojećih neurofibroma, a 60 % pojavu novih tumora tijekom trudnoće. Samo devetnaest trudnica nije registriralo promjene broja i rasta neurofibroma. Haddad prikazuje 8 žena s NF-1 i njihovih 14 trudnoća. Jedna je trudnica zajedno s fetusom umrla od masovnog intrakranijalnog krvarenja zbog rupture glioblastoma bazalnog ganglija. Svega 50 % trudnoća završilo je rođenjem žive donošene djeca, 28 % prijevremenim porođima, 7 % spontanim pobačajima, a u 7 % zabilježen je zastoj rasta fetusa (12). U jednom od prikaza trudnica s NF-1, opisuje se preeklampsija s HELLP sindromom kao njenim najtežim oblikom. Nakon porođaja kod bolesnice je dijagnosticirana stenoza renalne arterije koja je uspješno operirana (13).

Pretraživanjem MEDLINE-a nađen je samo jedan rad u kojem je opisana prenatalna ultrazvučna dijagnostika neurofibromatoze fetusa. U 35. tjednu gestacije viđene su povećane mjere biparijetalnog promjera glavice fetusa, zaostajanje u rastu dugih kostiju i povećani vanjski spolni organi. Postnatalnim pregledom djeteta nađena je generalizirana neurofibromatoza s perinealom, torakalnom i spinalnom invazijom tumora (14)

NF-1 je autosomno dominantna bolest s incidencijom 1: 3500 živorođenih. Simptomi su vrlo različiti. Dijagnostika se bazira na kliničkom nalazu. Polovica zahvaćenih bolesnika ima NF-1 kao rezultat svježih genskih mutacija, a polovica je rezultat nasljeđa. Iako je molekularno testiranje na NF-1 moguće, prenatalnu dijagnostiku moguće je provesti samo kod onih trudnoća kod kojih jedan od roditelja ima NF-1. Prenatalna dijagnostika može se provesti i direktnom analizom ako je specifična mutacija bila identificirana u obitelji ili analizom obiteljskog stabla. Dokaz genske mutacije odgovorne za NF-1 ne može predvidjeti kliničku sliku, niti opseg ekspresije bolesti (15). Neke obitelji bez obzira na to žele prenatalnu

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip1, HIIM, 7. i 8.12.2001.

dijagnostiku da bi se psihološki pripremile za rađanje možda bolesnog djeteta, a neke odbijaju zbog rizika samog zahvata.

Literatura:

1. Anonymous. Prenatal Diagnosis and Invasive Techniques to Monitor the Fetus. In: Cunningham, MacDonld, Gant, Leveno, Gilstrap, Hankins and Clark. Williams Obstetrics. 20th Edition. Prentice-Hall International, Inc. London; 1997: 919-42.
2. Rossiter BJT, Caskey CT: The human genome project. Clin Obstet Gynecol 1993; 36:466-9
3. Kurjak A, Kupešić S, Ivančić-Košuta M. Three dimensional transvaginal ultrasound improves measurement of nuchal translucency. J. Perinat Med 1999; 27:97-102
4. American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Obstetric Practice: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy. Committee Opinion no.158, September 1995
5. Godmillow L, Tolosa JE, Leiva MC, Weiner S, Librizzi RJ. The risk of pregnancy loss is higher (2.5 fold) with early amniocentesis and CVS than with midtrimester amniocentesis. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 434-8
6. American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Genetics: Chorionic villus sampling. Committee Opinion no. 169, 1995
7. Holzgreve W, Miny P, Schloo R, Participants of the «Late CVS» Registry: «Late CVS» international compilation of data from 24 centers. Prenat Diag 1990; 10: 159-65
8. Bang J, Bock JE, Trolle D. Ultrasound – guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus haemolytic disease. BMJ 1982; 284: 373-6
9. Nicolaides KH, Snijders RJM. Cordocentesis. In Evans MI: Reproductive risk and prenatal diagnosis. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1992; 201-18
10. Hodek B, Košec V, Herman R, Ivičević-Bakulić T, Kraljević Z, Kuna K. Antenatalna dijagnostika i postupak kod višeploidne trudnoće. Gynecol Perinatol 1997; 6,suppl 1: 52-54
11. Dugoff L, Sujansky. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy. Am J Med Genet 1996; 66 (1):7-10
12. Hadi HA. Clinical significance of neurofibromatosis in pregnancy. Am J Perinatol 1995; 12 (6): 459-61
13. Hagymasy L, Toth M, Szucs N, Rigo J Jr. Neurofibromatosis type 1 with pregnancy-associated renovascular hypertension and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. Am J Obstet Gynecol 1998; 179 (1): 272-4
14. Drouin V, Marrat S, Petitcolas J, Eurin D, Vannier JP, Fessard C, Tron P. Prenatal ultrasound abnormalities in a patient with generalized neurofibromatosis type 1.

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip1, HIIM, 7. i 8.12.2001.

Neuropediatrics 1997; 28 (2): 120-1

15. Origone P, Bonioli E, Panucci E, Costabel S, Ajmar F, Coviello DA. The genoa experience of prenatal diagnostic in NF-1. Prenat Diagn 2000; 20 (9): 719-24

Mr. sc. Vesna Košec, specijalist ginekologije i porodništva

Klinika za ženske bolesti i porodništvo KB «Sestre milosrdnice», Vinogrdska c. 29, Zagreb

Tel. 3787-237 i 098-251-110

STANICE PLODOVE VODE (AMNIOCITI)

Mr.sc. Feodora STIPOLJEV, dipl.ing.mol.biologije
OB "Sveti Duh", Klinika za ženske bolesti i porode, Zagreb

Stanice različitog embrionalnog podrijetla formiraju raznovrsnu staničnu populaciju plodove vode. Prenatalna dijagnostika zasnovana je najvećim dijelom na *in vitro* kulturama stanica plodove vode dobivenih postupkom amniocenteze u razdoblju između 16. i 21. tjedna trudnoće. Stanice koje rastu u jednoslojnim kolonijama tijekom 2 do 3 tjedna kultiviranja koriste se za kariotipizaciju ili određivanje metaboličkih i razvojnih poremećaja ploda. Danas se koriste modifikacije različitih tehnika kultiviranja stanica radi poboljšanja kvalitete preparata i skraćanja vremena potrebnog za dobivanje citogenetskih rezultata. Modificirane tehnike kultiviranja stanica plodove vode obuhvaćaju kultiviranje na pokrovnom stakalcu (čime se izbjegava *in situ* raspršenje) i korištenje posebnih hranjivih medija za povećanje stanične proliferacije. Istraživanja određivanja i klasifikacije specifičnih stanica veoma su važna za kritičku procjenu zapažanja, te pravilno postavljanje citogenetske dijagnoze (slika 1).

Podrijetlo amniocita u drugom tromjesečju trudnoće

Dva tipa stanica podrijetlom od epitelnih stanica urinarnog trakta nađene su u plodovoj vodi i kulturi stanica iz urina novorođenčadi: stanice srednje veličine kojima nedostaje međustanično uređenje citokeratinskih fibrila i male stanice s veoma tijesnim međustaničnim uređenjima keratinskih filamenata i tipičnim izmeđuusjedskim dezmosomskim pukotinama. Tako je urinarni trakt najčešći izvor stanica plodove vode. Dobivena su 4 tipa stanica iz plodove vode koji se razlikuju po obliku, veličini i površinskoj ultrastrukturi.

Stanice s malenim naborima (microridge cells) su najzastupljeniji tip ovalnog ili lagano poligonalnog oblika. Veličina im varira od 30 do 60 μm . Maleni nabori vidljivi su na površini stanice, dok su malene resice ponekad predominantne.

Amorfne stanice (amorphous cells) su spljoštenog i poligonalnog oblika. Veličina im je približno ista kao kod stanica s malenim naborima. Spljoštene su, ali imaju tipična zadebljanja na površini omeđenoj malenim resicama.

Sferične stanice (spherical cells) nalikuju vrećastim stanicama. One su dvostruko manje od stanica s malenim naborima. Sferične stanice imaju kružna nateknuća. Malene resice prekrivaju veliki dio površine, a na nekim mjestima nalaze se i maleni nabori.

Vrećaste stanice (bladder cells) su dosta često zastupljene. Spljoštene su, ali nose tipične pupoljke grupirane na površini omeđenoj malenim resicama. Stanični fragmenti su uvijek prisutni i variraju u veličini. Obično su kruškolikog oblika.

Dva su osnovna procesa otpadanja stanica ploda u drugom tromjesečju trudnoće: ljuštenje i odvajanje stanica. Pri ljuštenju se odvaja cijela stanica, a ne dolazi do *in situ* degeneracije stanice. Stanično odvajanje odnosi se uglavnom na mehanizam odvajanja staničnih fragmenata prije nego cijelih stanica.

Oralna mukoza pokazala je samo prisutnost stanica s malenim naborima kojih je većina njih bila u postupku ljuštenja. Nazalna mukoza pokazuje također ljuštenje, ali je amorfniji tip stanica dominantan. Respiratorni trakt omeđen je raznim tipovima stanica. Vrh epiglotisa prekriven je različitim stanicama pomiješanim sa stanicama s malenim resicama i stanicama s malenim naborima, a neke od njih su u postupku ljuštenja. Ispod stražnje površine epiglotisa nalaze se cilijarne stanice između stanica s malenim resicama. U traheji gusto poredane cilijarne stanice pokrivaju površinu. Područja kupastih stanica s kratkim resicama nađena su u najnižem dijelu traheje. Mali respiratorni kanalići u plućima još uvijek sadrže cilijarne stanice među kuboidnim stanicama s kratkim resicama. Izuzev mukoze epiglotisa, nije zapaženo ljuštenje duž respiratornog trakta. Epitel mokraćnog mjehura ne pokazuje ljuštenje. Česte su stanice s malenim naborima i resicama konveksnog oblika. Vagina pokazuje intenzivno ljuštenje stanica s malenim naborima, a neke od njih imaju karakteristična udubljenja. Kasniji mehanizam ljuštenja uočen je kod kože i pupkovine za vrijeme ograničenog razdoblja drugog tromjesečja trudnoće. Najveći dio stanica dobiven je ljuštenjem skvamoznog epitela.

Klasifikacija amniocita prema morfološkim i kinetičkim razlikama

Stanice plodove vode klasificirane su na osnovu morfoloških i kinetičkih kriterija rasta u tri osnovne kategorije: fibroblastne (F), stanice plodove vode različitih tipova (AF), i epitelne (E) stanice. Najčešće su AF stanice, dok su fibroblasti rijetki, ali imaju najveći potencijal rasta u kulturi. Klasifikacija kultiviranih stanica plodove vode koju su postavili Hoehn i suradnici 1974. godine proširena je novom klasifikacijom Kerbera i suradnika iz 1992. godine. Najnovija klasifikacija daje 5 različitih staničnih tipova. Izrađena je na temelju klonske i stanične morfologije, vremena prijanjanja za podlogu, kinetike rasta i uzorka *in vitro* starenja (tablica 1).

Pored razlike u staničnoj i klonskoj morfologiji, značajna razlika uočena je u vremenu prijanjanja za podlogu između AF III, nasuprot AF I i AF II tipu stanica, te između F, nasuprot AF II tipu stanica. Značajna je i razlika u potencijalu rasta AF I, nasuprot F tipa stanica i AF II i AF III tipa stanica nasuprot AF I i F tipa stanica.

Zastupljenost stanica je sljedeća: E stanice (uzorak granitnog kamena i karakterističan klonski rub) 27,6%, AFI stanice (slične E stanicama, ali kolonije

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip 1, HIIM, 7. i 8.12.2001.

nemaju ograničen rub) 5,9%, AFII (poligonalne, nalik vretenastima) 58,1%, AFIII (slične AFI i AFII) 4,8% i F stanice (tipično bipolarne vretenaste) 4,2%.

Klasa epiteloidnih stanica podijeljena je u dvije nove skupine (E i AF I tip stanica) zbog različite klonske morfologije i razlike u rezistenciji na tripsin. AF II stanice odgovaraju AF stanicama koje su odredili Hoehn i suradnici. AF III stanice predstavljaju novu fenotipski heterogenu kategoriju stanica. Ima morfoloških sličnosti s AFI i AFII staničnim tipovima. Međutim, drugi parametri pokazuju jasne razlike između ova dva stanična tipa. F stanični tip je bio jedini identičan opisanom u istraživanju Hoehna i suradnika.

Tablica 1. Nova klasifikacija stanica plodove vode (Kerber i sur; 1992.).

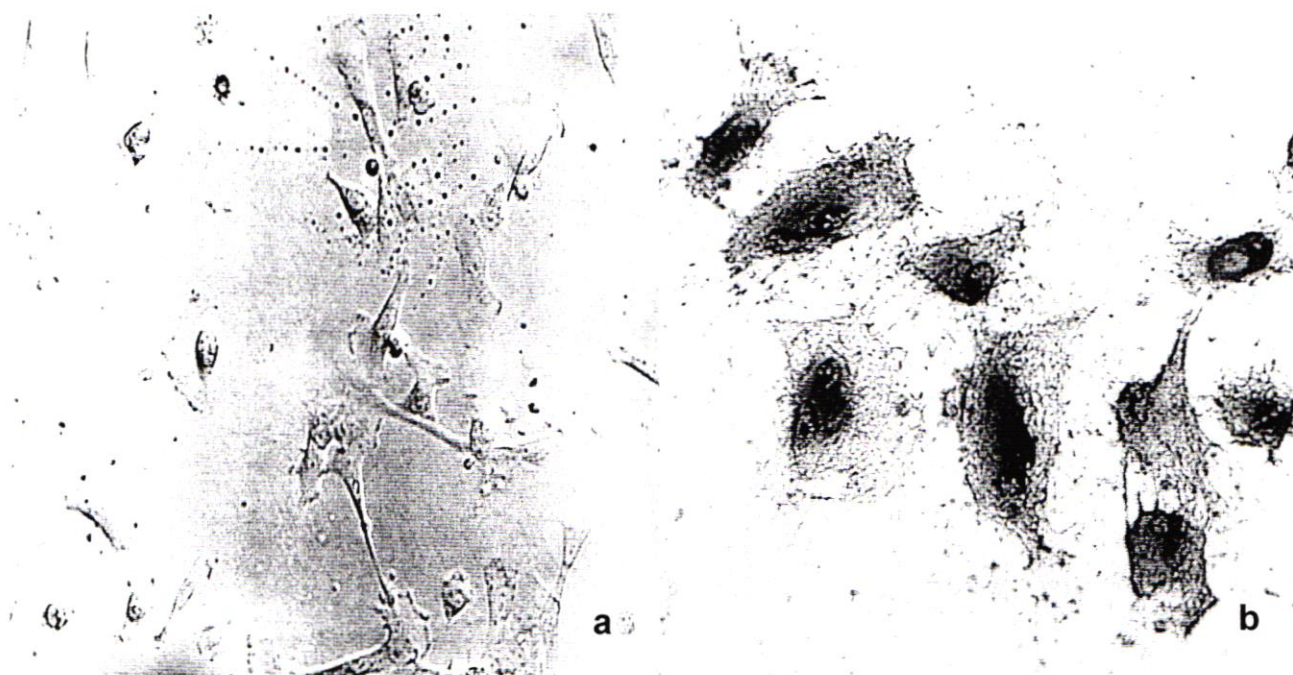
TIP STANICA	UDIO (%)	IZGLED KOLONIJA
EPITELOIDNE (E)	27,6	uzorak granitnog kamena s izraženim klonskim rubom
TIP I (AF I)	5,9	slične E stanicama, ali bez ograničenog klonskog ruba
TIP II (AF II)	58,1	poligonalne stanice, nalik vretenastima
TIP III (AF III)	4,8	slične AF I i AF II stanicama, izrazito heterogene
FIBROBLASTOIDNI (F)	4,2	tipično bipolarne stanice

Kerber S, Held KR. Chromosomal mosaicism in prenatal diagnosis: a problem still unsolved. Acta Univ Carol [Med] (Praha). 1992;38(1-4):75-82.

Hoehn H, Bryant EM, Karp LE, Martin GM. Cultivated cells from diagnostic amniocentesis in second trimester pregnancies. I. Clonal morphology and growth potential. Pediatr Res. 1974 Aug;8(8):746-54.

Slika1. Heterogena populacija stanica plodove vode:

- a) *in vivo* kultura stanica plodove vode ,
- b) amniociti obojani May-Grunwald tehnikom.



PRENATALNA MOLEKULARNA DIJAGNOSTIKA NEUROFIBROMATOZE

Prof.dr.sc.Nina CANKI-KLAIN, Astrid Milić
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Neurološka klinika Rebro i Hrvatski institut za istraživanje mozga

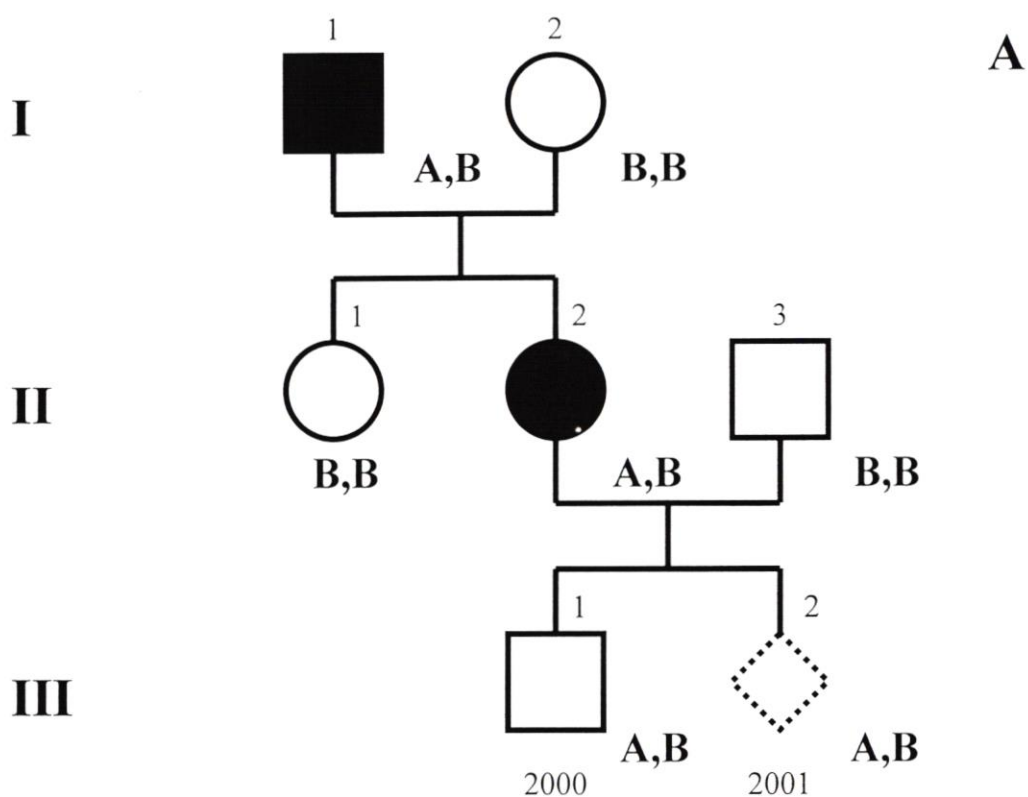
Prenatalna molekularna dijagnoza NF1 radi se na indirektan način tj genetskom analizom povezanosti("linkage analysis").

Točnost te analize ovisi o nekoliko čimbenika

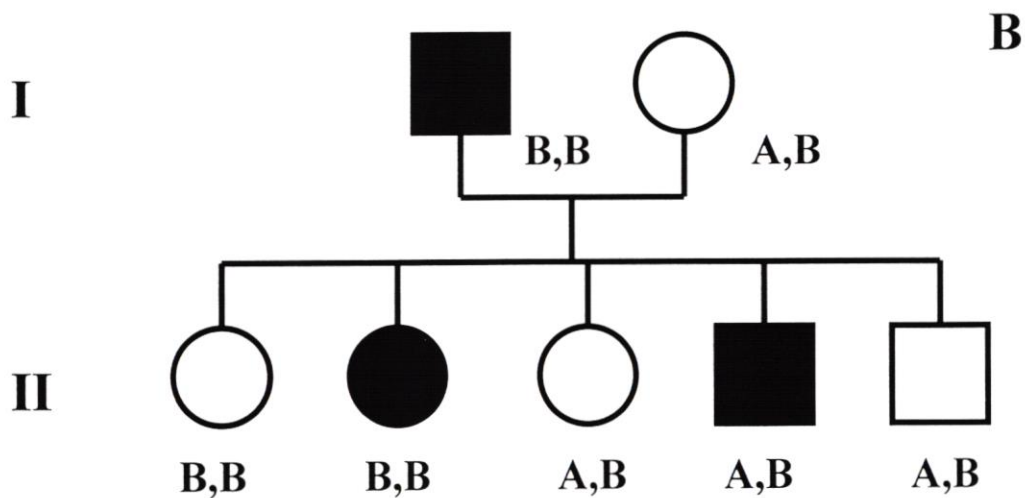
- Točnost kliničke dg.
- Poznat točan smještaj gena na kromosomu
- Postojanje polimorfni marker, koji se pojavljuju u raznim oblicima, tako da je moguće prepoznati kromosom koji nosi promijenjeni gen. Kako crossing over(C.O.) ne bi razdvojio marker od gena, kojeg označava, bljed mora biti vrlo blizu gena.Dg. je točnija ako biljezi opkoljuju gen bolesti, t.j. ako se nalaze iznad i ispod gena jer će se u slučaju C.O. to lakše uočiti, što je od neophodnog značenja za pravilnu dg.
- Bolesnik bi borao biti "**informativan** "

Cilj analize je da se odredi koji od gena bolesnika: normalan ili mutiran se prenio na slijedeću generaciju. Analiza povezivanja zahtijeva poznavanje **faze**, t.j. mogućnost razlikovanja kromosoma koji nosi mutiran, odnosno zdravi gen.

Kao ilustraciju prikazujemo nekoliko obitelji koje će zorno prikazati kada je moguća molekularna PND za NF1, odnosno neku drugu autosomnu dominantnu bolest. Sl.1A prikazuje **idealno informativnu** obitelj, u kojoj je moguća PND. Naprotiv, Sl.1B pokazuje situaciju kada PND nije moguća radi **neinformativnosti** obitelji. Sl.2A i B pokazuju obitelji, u kojima je također moguća PND, o čemu će biti više govora pri izlaganju. Sl.3.prikazuje rezultat nedavno napravljene PND. Pitanje za učesnike tečaja je kakav je status fetusa?

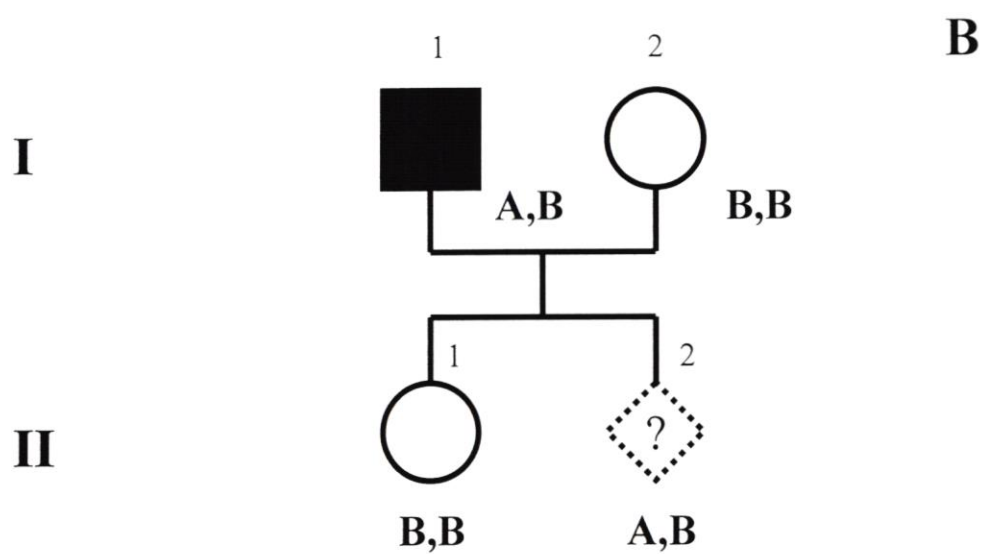
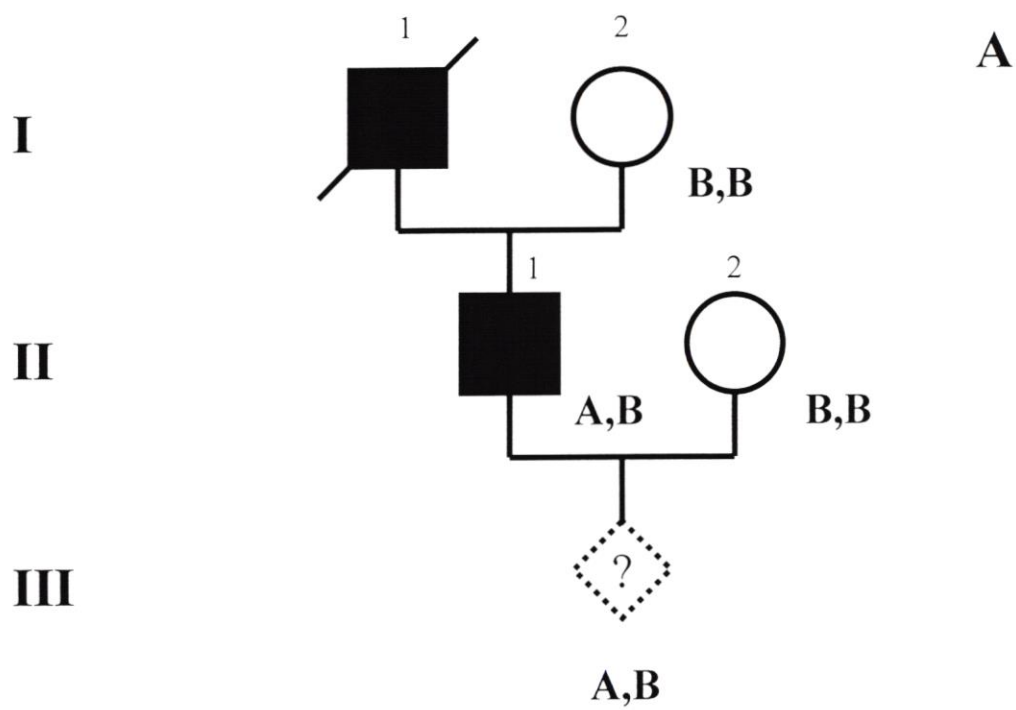


IDEALNO INFORMATIVNA OBITELJ

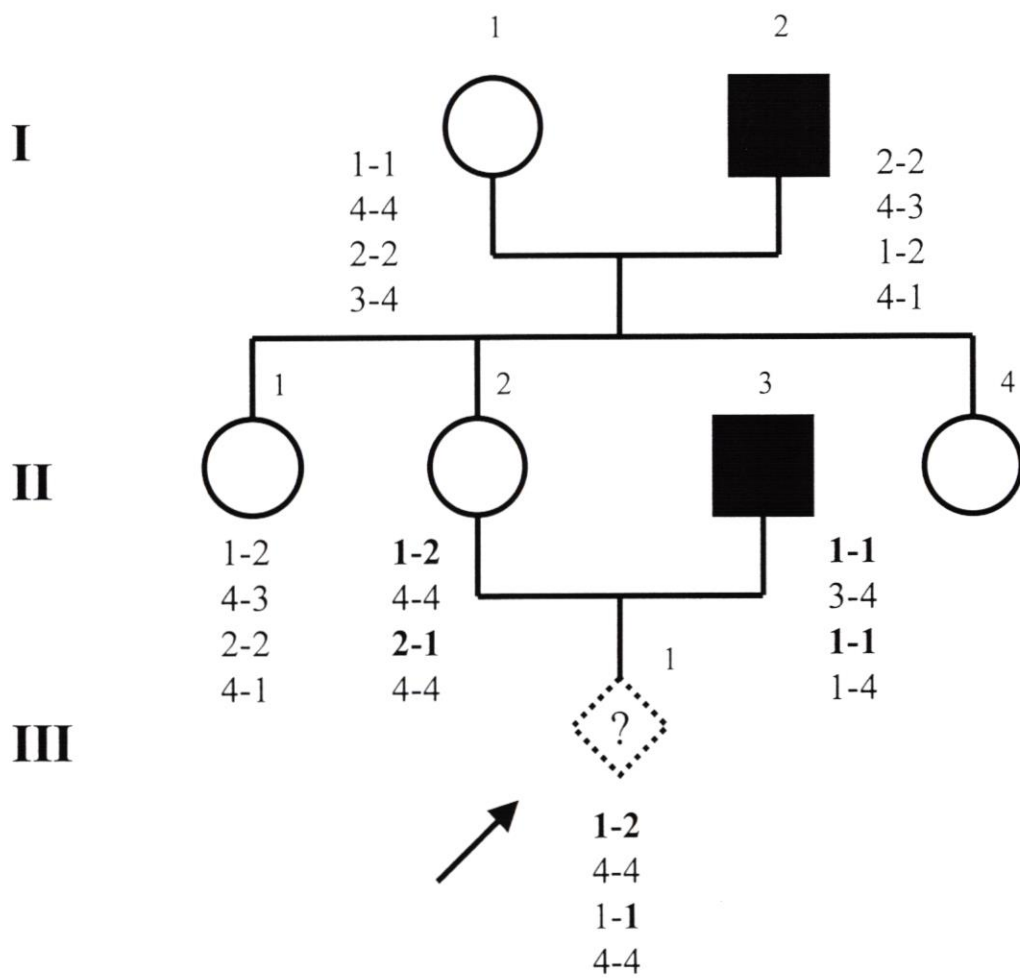


NEMA INFORMATIVNOSTI PND NIJE MOGUĆA

Slika1.



Slika2.



Slika.3

OSNOVE KORIŠTENJA INTERNETA ZA PRONALAZENJE INFORMACIJA

Dr.sc. Aleksandra FUČIĆ
Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb

UVOD

Po definiciji Internet je ujedinjena računalna mreža bazirana na skupu mrežnih protokola. To je prostrani skup elektroničnih mreža međusobno povezanih kako bi bilo koji korisnik bilo koje mreže mogao komunicirati s bilo kojim drugim korisnikom. Internet koristi HTML (Hypertext markup language) računalni jezik kako bi se omogućio pristup korisnicima raznih računala i programskih paketa. World Wide Web (WWW) se oslanja na Internet, koristi HTML i omogućava pohranjivanje, pretraživanje i dobavljanje informacija putem web stranica (grupe podataka, dokumenata pisanih HTML-om). Postoje međutim i druge mogućnosti pretraživanja putem tzv Gopher-a ili FTP-a. Takvi pretraživači mogu nalaziti dokumente koji nisu pisani u HTML-u, ali je njihova mogućnost pretraživanja samog ciljanog teksta ograničena pa nisu tako često u upotrebi.

U okviru zanimanja klinike i predklinike Internet je sustav baza podataka koji se može na jednostavan način podijeliti na one koji se odnose na znanstvene i stručne (radovi i knjige), izvještaje sa stručnih sastanaka, podatke o klinikama i njihovim tekućim projektima, vladinim i nevladinim organizacijama koje se u svijetu bave problematikom koja nam je od interesa te na podatke o pojedincima koji nude svoje životopise u želji suradnje te podatke o velikim kompanijama koji nude usluge ili proizvode vezane uz našu tematiku. Jednako tako na Internetu ćemo pronaći grupe ljudi na tzv. "mailing" ili "chat" listama koji kao laici zainteresirani nekom tematikom ili povezani nekim problemom (bolešću) u suradnji sa stručnjacima izmjenjuju znanja i iskustva sudjelujući u nekom obliku virtualnog razgovora. Osobe se mogu učlaniti na takve liste samostalno ili uz odobrenje vlasnika (nositelja) liste.

Ograničenja u korištenju web stranica mogu biti u slučaju da se radi o časopisu koji zahtjeva plaćanje pretplate za njihovo elektronsko korištenje ili članstvo nekog znanstvenog ili stručnog društva. U svakom drugom slučaju pretraživanje je besplatno tj. plaća se isključivo cijena telefonskog impulsa.

Vrlo često časopisi za koje je potrebna pretplata nude tokom godine razdoblja besplatnog pretraživanja kako bi Vas, naravno, oduzevši Vam nakon šest mjeseci takav užitak, možda ipak nagovorili na plaćanje pretplate.

Ako krenemo od čisto znanstvenih baza podataka kao što su Medline ili Current Contents koje sadržavaju vodeće časopise (na koji se akademski građani mogu priključiti preko Instituta R. Bošković u Zagrebu, <http://baze.irb.hr> , OVID sustav) vrlo brzo ćemo uvidjeti svu jednostavnost korištenja. Jedini preduvjet (kao i za ostatak Interneta) je poznavanje engleskog jezika. Medline i Current Contents nude jednostavne stranice na kojima se mogu pretraživati baze podataka kako prema ključnim riječima tako i prema naslovima časopisa ili imenima autora. Svaki rad nosi sa sobom sažetak , adresu autora, sve češće njegov E mail, a ponekad se mogu naći i cijeli radovi. Rad koji smo izabrali možemo odmah štampati, spremi na disketu ili disk ili E mail-om poslati na neku adresu. Nedostatak ovih baza je da se vrijeme njihovog nastanka odnosi na vremensko razdoblje od 1966 za Medline, a za Current Contents otprilike 6-7 godina unatrag.

Pojmove koji nas zanimaju možemo pretraživati i u drugim programskim paketima koji omogućavaju pretraživanje Interneta kao što su npr Alta Vista, Google, Yahoo i sl. Takvi programi razlikuju se po područjima koje najbolje pokrivaju. Tako će npr. Yahoo zadovoljiti onoga tko uživa u kupovanju ili putovanjima dok će Google na vrlo selektivan način dati više nego zadovoljavajuće rezultate kako za kupovanje tako i za strogo znanstvene ključne riječi.

Na Internetu ćemo ponekad naići na velike tekstove, čak čitave knjige koje možemo direktno, besplatno, štampati ili spremi na računalo. Važno je dakako obratiti pažnju na godinu postavljanja podataka na Internet jer nas ne smije zavarati sam koncept Interneta, naime Internet se u svijetu koristi već duže vrijeme (široka primjena i nagli rast počinje 90tih godina iako su se prvi protokoli pojavili već sedamdesetih). Najčešće se uz određene podatke nalazi i E mail osobe koja radi na obnavljanju određenih podataka i kojoj se možemo obratiti u slučaju problema sa korištenjem stranice ili nekog drugog upita. Uz očekivano čekanje od par dana odgovor će sigurno doći.

Kao što je gore navedeno za Medline i Current Contents tako i u ostatku Interneta poznavanje engleskog jezika je nezaobilazno. Ipak, pojedini programi nude prijevod stranica na francuski, njemački ili španjolski pri čemu se može dogoditi da se dio podataka izgubi.

Kao što je već napomenuto osim stručnih podataka za pacijente su od velikog značaja spomenute liste na kojima se mogu posavjetovati sa stručnjacima (specijalistima) , ali i sa osobama kojima je dijagnosticirana ista bolest. Takve liste su dijelom povezane uz klinike, stručna društva ili nevladine organizacije. Američkim državljanima je isto tako moguće izabrati liječnika preko Interneta gdje se nalaze životopisi liječnika, vrijeme primanja pacijenata i sl.

Činjenica je da je korištenje mogućnosti Interneta u R. Hrvatskoj od strane kliničara i predkliničara daleko od zadovoljavajućeg. Posljedica je to dijelom neimaštine koja ne može osigurati zadovoljavajuću umreženost bolnica, domova

zdravlja i popratnih službi. S druge strane prisutna je vrsta odbojnosti prema korištenju nečega što je na prvi pogled neograničeno veliko, složeno, u stalnom širenju i što zahtjeva sate rada. Savladavanjem ovog drugog, ljudskog faktora, sami ćemo shvatiti da se čak i osobno ulaganje u računalo vrlo brzo isplati, ne samo u materijalnom pogledu. Naime, Internet nam odjednom pruža nesagledive mogućnosti pristupa podacima i ljudima potrebnim u našim svakodnevnim profesionalnim aktivnostima i dilemama

Korištenjem Interneta bit ćemo privučeni njegovom širinom i šarenilom stranica te ćemo se u vrlo kratkom vremenu pretvoriti iz prestrašenog promatrača u nezasićenog korisnika.

OSNOVNI POJMOVI NEOPHODNI ZA KORIŠTENJE INTERNETA

Ključno je da imamo na raspolaganju umreženo računalo sa instaliranim programom za pretraživanje. Od neprocjenjive je važnosti da je računalo opremio i pripremio stručnjak sa iskustvom kako bi bili sigurni da se u slučaju problema sa pretraživanjem radi o Vašoj osobnoj greški, a ne problemima zbog nelicenciranih programa. Osnovno je imati na umu da se ništa neće dogoditi sa podacima na Internetu ako slučajno dodje do greške ili ako izgubite neke podatke. Vrlo brzo moći ćete se vratiti na mjesto gdje ste stali sa pretraživanjem.

Pretraživanje Interneta se može obaviti pomoću ključne riječi ili pomoću poznate adrese neke stranice. Svaka web stranica sadržava tekst, sliku, animaciju ili zvuk, a određena je jedinstvenom adresom.

Adresa mrežnog sustava (URL – Uniform Resource Locator) sadrži :

http – protokol

www – World Wide Web ,mrežni informacijski servis koji rabi model klijent-poslužitelj

irb - ime računala

hr - zemlja

U nastavku adrese obično se nalaze imena direktorija i imena datoteke razdvojeni kosom crtom ili točkom. Adresu web stranice upisujemo u prozor “open” ili “address” . Od ključne je važnosti točno upisati adresu jer je inače nećemo ni na koji način moći otvoriti ako napravimo i najmanju pogrešku u pisanju (točka, kosa crta i sl.).

Prozori koje koriste svi programi za pretraživanje Interneta a smješteni su uz gornji rub ekrana su slijedeći:

Back	vraćanje na prethodnu stranicu
Forward	ova naredba vrijedi samo ako smo već bili na jednoj stranici, pa nas vraća na nju nakon korištenja Back prozora
Home	početna stranica računala
Images	pomoću ove naredbe mogu se stranice otvarati bez slika
Open	prozor u kojeg upisujemo poznatu Internet adresu (ne ključne riječi) (ponekad će umjesto Open biti prozor sa oznakom "Address")
Print	štampanje stranica
Find	nakon upisivanja ključne riječi program će započeti sa pretraživanjem
Stop	zaustavlja učitavanje stranice

Neke stranice sustava za pretraživanje se neće moći otvoriti, ali će tada biti ponuđena mogućnost "Download" ili "Save file". Korištenjem jedne od tih naredbi stranica će biti spremljena na našem računalu te ćemo je moći kasnije pregledati kad se isključimo sa pretraživanja.

U slučaju složenijih stranica na kojima se nalaze grafikoni ili slike tada će takve stranice biti spremljene u tzv PDF formatu. Za čitanje takvih stranica potrebno je imati Adobe Acrobat čitača koji se može besplatno "skinuti" sa Interneta (<http://www.adobe.com/AcrobatAcrobat0.html>)

Prema osobnom iskustvu slijedeći sustavi za pretraživanje Interneta će dati najbolju ponudu stranica:

Altavista <http://www.altavista.com>
Google <http://www.google.com>
HotBot <http://www.hotbot.lycos.com>

U vrijeme prvog korištenja sustava praktično je u memoriju računala ubaciti adresu sustava preko prozora "Add Bookmark". Tako će nas idući put već čekati adresa pretraživača. Sustavi za pretraživanje neprestano se razvijaju. Unatoč tome što je jedan sustav stariji ne znači da ga nećemo nastaviti koristiti, dapače pojavom novog sustava jednostavno ćemo isti pojam pretražiti sa oba sustava i u nekoliko minuta vidjeti razliku u sastavu i broju stranica koje nam je neki sustav ponudio. Isto tako neki će nam sustavi kao Google npr u slučaju da smo krivo napisali izraz ponuditi pravilno napisani izraz i ako se slažemo nastaviti pretraživanje dok će nas neki drugi sustav odbiti jer takav izraz nema na računalu.

Ako nam je računalo slabije sustavi za pretraživanje će nas upozoriti da neke stranice nećemo moći čitati bez dodatnih programa.

Ključne riječi za postavljanje upita mogu se koristiti na više načina. Iako uz svaki prozor za ključne riječi postoje detaljne upute za navođenje ključnih riječi postoje neka pravila koja su zajednička u principu za sve sustave. Imena osoba uobičajeno je pisati kao ime i prezime. Kako bi dobili što točniju stranicu poželjno je ime povezati sa ključnom riječi tematike koja nas zanima ili ustanove na kojoj dotična osoba radi. U najvećem broju slučajeva dovoljno je napisati pojmove jedan za drugim, ali postoji mogućnost i korištenja tzv logičnih operatora (and, or ,not) u kojima možemo neke pojmove isključiti kao npr cancer not therapy ili cancer not diagnostic. Time ćemo suziti broj stranica iako sužavanje broja stranica možemo ostvariti i naredbom "refine" koja je isto u svim programima dostupna. U slučaju da koristimo sustav kao što je Yahoo koji ne može zadovoljiti naše traženje uobičajeno je da nas takav sustav automatski prebaci na neki drugi npr AltaVista i ponudi stranice sa traženim ključnim riječima.

Jednako tako od interesa može biti korištenje riječnika (Webster <http://www.m-w.com/netdict.htm> ili imeničkog servisa koji sadrži informacije o ustanovama i mrežnim servisima tzv Yellow Pages Koji se nude na svim sustavima za pretraživanje.

Slike sa Interneta se mogu u visokoj kvaliteti kopirati na diskete ili računalo i koristiti kao atlas i u nastavi.

Iako umreženost klinika u evropskim zemljama jako varira, američke klinike su umrežene sa detaljnim opisima odjela, voditelja odjela i njihovim E mail adresama. Ako se obratite na neku od tih adresa vrlo je mala vjerojatnost da Vam dotična osoba ne odgovori ili barem usmjeri na nekog tko će biti od pomoći. Velike farmaceutske kompanije također nude cijeli niz mogućnosti od izvještaja znanstvenih projekata vezanih uz neke njihove proizvode do odgovora na konkretna pitanja u vezi lijekova.

Neurofibromatoza će se kao pojam naći u brojnim dokumentima. Preporučljivo je za početak otvoriti adresu <http://www.nf.org> . Oznaka " related sites" vodit će nas od izabrane stranice na druge stranice koje se bave sličnom ili istom tematikom te će nas dovesti i na mjesta koja se nisu u samom početku pojavila kao rezultat pretraživanja. Sama stranica i brojni "linkovi" omogućavaju upoznavanje korištenje Interneta. Svaka zanimljiva stranica može se memorirati u prozoru "Bookmark" jednakao kao i stranica pretraživača. Priliko idućeg pretraživanja to omogućava direkto otvaranje stranice bez pretraživača.

Jednako tako izuzetno informativne stranice za područje neurofibromatoze su:

OMIM: USA: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>

UK: <http://www.hgmp.mrc.ac.uk/omim/>

Medline: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

Genome Database: <http://www.gdb.org/>

- Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip 1, HIIM, 7.i 8.12.2001.

US Human Genome Mapping Project: <http://www.ornl.gov/hgmis/>
The National Center for Biotechnol. Information: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
National Library of Medicine:PubMed: <http://www4.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>
Neuroscience: http://neurogen-www.uia.ac.be/neurogen_links.htm#neurosciences
Child Neurology Home Page: <http://waisman.wisc.edu/child-neuro/index.html>
Neuromuscular Disease Center, Washington University School of Medicine, St.Louis, MO: <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular>

Primjer pretraživanja prema ključnoj riječi “neurofibromatosis” koristeći pretraživač Alta vista

1. upisati <http://www.altavista.com>
2. enter ili utipkati mišem na prozor “search” ili “find”
3. na stranici se pojavljuje niz od desetak stranica koje sadržavaju kratki sadržaj stranice, punu adresu i obično zadnji datum obnavljanja stranice
4. kursorom dođemo na plavo označenu adresu stranice koja nas zanima i utipkamo je mišem

ZAKLJUČAK

Hrvatska akademska i istraživačka mreža (CARnet) omogućuje studentima i djelatnicima ustanova besplatan pristup Internetu i besplatno školovanje putem tečajeva. Pomoć korisnicima može se dobiti na E mail adresi helpdesk@carnet ili helpdesk@srce.hr.

Preko 200 milijuna korisnika Interneta garancija je da će nam njegovo korištenje u velikoj mjeri povisiti kvalitetu rada, a stjecanje novih znanja se postiže sa dalekom višim standardom. Nepoznavanje rada na računalu ne predstavlja prepreku u korištenju Interneta jer ne zahtjeva poznavanje programskih jezika. Programi za pretraživanje ciljano su razvijani za tzv korisnike, stručnjake raznih područja, učenike i laike koji trebaju informaciju, ali nisu informatičari.

Globalizacija čovječanstva je neminovnost bez obzira kakvo imali mišljenje na tu temu. Jedan od aspekata globalizacije je definitivno panplanetarni protok informacija. Uz nama još nesagledive, ali moguće loše strane takvog razvoja, sigurno je međutim, da će ako nitko drugi pacijent imati izuzetnu sreću i mjerljivu korist ako će njegov liječnik koristiti Internet.

LITERATURA:

Discover the World Wide Web, US Robotics, Sams.net Publishing, Macmillan Computer Company, 1996

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip 1, HIIM, 7.i 8.12.2001.

2001 RESEARCH NEWSLETTER

Jan-June

Reference List

1. MacCollin, M., Kwiatkowski, D. Molecular genetic aspects of the phakomatoses: tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis 1. *Curr Opin Neurol* 2001;14:163-9.
2. Ruggieri, M., Huson, S. M. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology* 2001;56:1433-43.
3. Ruggieri, M., Packer, R. J. Why do benign astrocytomas become malignant in NF1? *Neurology* 2001;56:827-9.
4. Shannon, K. M., Le Beau, M. M., Largaespada, D. A., Killeen, N. Modeling myeloid leukemia tumor suppressor gene inactivation in the mouse. *Semin Cancer Biol* 2001;11:191-200.
5. Johnston, M. V. Developmental disorders of activity dependent neuronal plasticity. *Indian J Pediatr* 2001;68:423-6.
6. Uhlmann, E. J., Gutmann, D. H. Tumor suppressor gene regulation of cell growth: recent insights into neurofibromatosis 1 and 2 gene function. *Cell Biochem Biophys* 2001;34:61-78.
7. Ruggieri, M. Mosaic (segmental) neurofibromatosis type 1 (NF1) and type 2 (NF2): No longer neurofibromatosis type 5 (NF5). *Am J Med Genet* 2001;101:178-80.
8. MacCollin, M., Gutmann, D. H., Korf, B., Finkelstein, R. Establishing priorities in neurofibromatosis research: a workshop summary. *Genet Med* 2001;3:212-7.
9. Bernauer, T. A., Mirowski, G. W., Caldemeyer, K. S. Neurofibromatosis type 1. Part II. Non-head and neck findings. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:1027-9.
10. Caldemeyer, K. S., Mirowski, G. W. Neurofibromatosis type 1. Part I. Clinical and central nervous system manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:1025-6.
11. McClatchey, A. I., Cichowski, K. Mouse models of neurofibromatosis. *Biochim Biophys Acta* 2001;1471:M73-80.
12. Perentesis, J. P. Genetic predisposition and treatment-related leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:541-8.

Multidisciplinarni pristup dijagnostici, terapiji i prevenciji neurofibromatoze tip1, HIIM, 7. i 8.12.2001.

13. Koch, C. A., Vortmeyer, A. O., Huang, S. C., Alesci, S., Zhuang, Z., Pacak, K. Genetic aspects of pheochromocytoma (Review). *Endocr Regul* 2001;35:43-52.
14. Davies, S. M. Therapy-related leukemia associated with alkylating agents. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:536-40.
15. Reed, N., Gutmann, D. H. Tumorigenesis in neurofibromatosis: new insights and potential therapies. *Trends Mol Med* 2001;7:157-62.
16. Zhu, Y., Parada, L. F. A particular GAP in mind. *Nat Genet* 2001;27:354-5.
17. Gutmann, D. H. The neurofibromatoses: when less is more. *Hum Mol Genet* 2001;10:747-55.
18. Cichowski, K., Jacks, T. NF1 tumor suppressor gene function: narrowing the GAP. *Cell* 2001;104:593-604.
19. Zhu, Y., Parada, L. F. Neurofibromin, a tumor suppressor in the nervous system. *Exp Cell Res* 2001;264:19-28.
20. House, W. F., Hitselberger, W. E. Twenty-year report of the first auditory brain stem nucleus implant. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:103-4.
21. Sippel, K. C. Ocular findings in neurofibromatosis type 1. *Int Ophthalmol Clin* 2001;41:25-40.
22. Hovens, C. M., Kaye, A. H. The tumour suppressor protein NF2/merlin: the puzzle continues. *J Clin Neurosci* 2001;8:4-7.
23. Bartolomei, J. C., Crockard, H. A. Bilateral posterolateral approach to mirror-image C-2 neurofibromas. Report of four cases. *J Neurosurg* 2001;94:292-8.
24. Rapado, F., Simo, R., Small, M. Neurofibromatosis type 1 of the head and neck: dilemmas in management. *J Laryngol Otol* 2001;115:151-4.
25. Neville, H. L., Seymour-Dempsey, K., Slopis, J., Gill, B. S., Moore, B. D., Lally, K. P. et al. The role of surgery in children with neurofibromatosis. *J Pediatr Surg* 2001;36:25-9.
26. Nakahira, M., Nakatani, H., Sawada, S., Matsumoto, S. Neurofibroma of the larynx in neurofibromatosis: preoperative computed tomography and magnetic resonance imaging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:325-8.
27. Fortman, B. J., Kuszyk, B. S., Urban, B. A., Fishman, E. K. Neurofibromatosis type 1: a diagnostic mimicker at ct. *Radiographics* 2001;21:601-12.

28. Jones, A. P., Gunawardena, W. J., Coutinho, C. M. 1H MR spectroscopy evidence for the varied nature of asymptomatic focal brain lesions in neurofibromatosis type 1. *Neuroradiology* 2001;43:62-7.
29. Solomon, S. B., Semih Dogan, A., Nicol, T. L., Campbell, J. N., Pomper, M. G. Positron emission tomography in the detection and management of sarcomatous transformation in neurofibromatosis. *Clin Nucl Med* 2001;26:525-8.
30. Lin, J., Martel, W. Cross-sectional imaging of peripheral nerve sheath tumors: characteristic signs on CT, MR imaging, and sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:75-82.
31. Thappa, D. M., Jeevankumar, B., Karthikeyan, K. Giant cafe-au-lait macule in neurofibromatosis type 1. *J Dermatol* 2001;28:60-1.
32. Damiani, S., Eusebi, V. Gynecomastia in type-1 neurofibromatosis with features of pseudoangiomatous stromal hyperplasia with giant cells. Report of two cases. *Virchows Arch* 2001;438:513-6.
33. Kretzschmar, M., Ufert, S., Hohmann, U., Schramm, H., Schirrmeister, W. [Intraoperative diagnosis of pheochromocytoma preoperative symptoms in a case of Recklinghausen's disease]. *Anaesthesist* 2001;50:113-7.
34. Migita, K., Kawabe, Y., Mori, M., Hirose, R., Kimura, H., Hamada, H. et al. Mixed connective tissue disease associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Intern Med* 2001;40:363-4.
35. Earley, M. J., Moriarty, P., Yap, L. H. Isolated bilateral orbital neurofibromatosis in a twelve-year-old. *Br J Plast Surg* 2001;54:162-4.
36. Otsuka, F., Kawashima, T., Imakado, S., Usuki, Y., Hon-Mura, S. Lisch nodules and skin manifestation in neurofibromatosis type 1. *Arch Dermatol* 2001;137:232-3.
37. Rasmussen, S. A., Yang, Q., Friedman, J. M. Mortality in Neurofibromatosis 1: An Analysis Using U.S. Death Certificates. *Am J Hum Genet* 2001;68.
38. Chateil, J. F., Soussotte, C., Pedespan, J. M., Brun, M., Le Manh, C., Diard, F. MRI and clinical differences between optic pathway tumours in children with and without neurofibromatosis. *Br J Radiol* 2001;74:24-31.
39. Balcer, L. J., Liu, G. T., Heller, G., Bilaniuk, L., Volpe, N. J., Galetta, S. L. et al. Visual loss in children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: relation to tumor location by magnetic resonance imaging. *Am J Ophthalmol* 2001;131:442-5.

40. Gayre, G. S., Scott, I. U., Feuer, W., Saunders, T. G., Siatkowski, R. M. Long-term visual outcome in patients with anterior visual pathway gliomas. *J Neuroophthalmol* 2001;21:1-7.
41. Ng, Y. T., North, K. N. Visual-evoked potentials in the assessment of optic gliomas. *Pediatr Neurol* 2001;24:44-8.
42. Parsa, C. F., Hoyt, C. S., Lesser, R. L., Weinstein, J. M., Strother, C. M., Muci-Mendoza, R. et al. Spontaneous regression of optic gliomas: thirteen cases documented by serial neuroimaging. *Arch Ophthalmol* 2001;119:516-29.
43. Abdel-Wanis, M. E., Kawahara, N. Aetiology of spinal deformities in neurofibromatosis 1: new hypotheses. *Med Hypotheses* 2001;56:400-4.
44. Kawahara, N., Tomita, K., Baba, H., Kobayashi, T., Fujita, T., Murakami, H. Closing-opening wedge osteotomy to correct angular kyphotic deformity by a single posterior approach. *Spine* 2001;26:391-402.
45. Neitzschman, H. R., Costelloe, C. M., Willis, R. B., De Mouy, E. H. Radiology case of the month. Congenital bone disorder associated with deformity, fracture, and pseudoarthrosis. Congenital tibial dysplasia-- neurofibromatosis type I (NF1). *J La State Med Soc* 2001;153:119-21.
46. Ramelli, G. P., Slongo, T., Tschappeler, H., Weis, J. Congenital pseudarthrosis of the ulna and radius in two cases of neurofibromatosis type 1. *Pediatr Surg Int* 2001;17:239-41.
47. Aoki, Y., Kodama, M., Mezaki, T., Ogawa, R., Sato, M., Okabe, M. et al. von Recklinghausen disease complicated by pulmonary hypertension. *Chest* 2001;119:1606-8.
48. Tedesco, M. A., Di Salvo, G., Ratti, G., Natale, F., Calabrese, E., Grassia, C. et al. Arterial distensibility and ambulatory blood pressure monitoring in young patients with neurofibromatosis type 1. *Am J Hypertens* 2001;14:559-66.
49. Vuong, P. N., Le Bourgeois, P., Houissa-Vuong, S., Martin, P., Berrod, J. L. [Intimal muscular fibrodysplasia responsible for an ischemic gastric ulcer in a patient with a von Recklinghausen's disease: a case report]. *J Mal Vasc* 2001;26:65-8.
50. Hamilton, S. J., Allard, M. F., Friedman, J. M. Cardiac findings in an individual with neurofibromatosis 1 and sudden death. *Am J Med Genet* 2001;100:95-9.

51. Kipfer, B., Lardinois, D., Triller, J., Carrel, T. Embolization of a ruptured intercostal artery aneurysm in type I neurofibromatosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:721-3.
52. Nakhoul, F., Green, J., Angel, A., Ofer, A., Ben-Izhak, O., Lewin, M. Renovascular hypertension associated with neurofibromatosis: two cases and review of the literature. *Clin Nephrol* 2001;55:322-6.
53. Trevelyan, J., Been, M., Patel, R. Multiple coronary aneurysms in a patient with neurofibromatosis type 1: case report and intravascular ultrasound of aneurysm. *Postgrad Med J* 2001;77:45-7.
54. Young, L. P., Stanley, A., Menzoian, J. O. An anterior tibial artery aneurysm in a patient with neurofibromatosis. *J Vasc Surg* 2001;33:1114-7.
55. Wolkenstein, P., Mitrofanoff, M., Lantieri, L., Zeller, J., Wechsler, J., Boui, M. et al. Bleeding: a complication of neurofibromatosis 1 tumors. *Arch Dermatol* 2001;137:233-4.
56. Morello, F., Shah, P., Dowling, K., Siskin, G. A hemorrhagic complication of neurofibromatosis. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:773-4.
57. Ohta, H., Ottomo, M., Nakamura, T. [A case of the spinal subdural hematoma formation following ventriculoperitoneal shunting for von Recklinghausen's disease associated with aqueductal stenosis]. *No Shinkei Geka* 2001;29:53-7.
58. Steenbrugge, F., Poffyn, B., Uyttendaele, D., Verdonk, R., Verstraete, K. Neurofibromatosis, gigantism, elephantiasis neuromatosa and recurrent massive subperiosteal hematoma: a new case report and review of 7 case reports from the literature. *Acta Orthop Belg* 2001;67:168-72.
59. Steenbrugge, F., Verstraete, K., Poffyn, B., Uyttendaele, D., Verdonk, R. Recurrent massive subperiosteal hematoma in a patient with neurofibromatosis. *Eur Radiol* 2001;11:480-3.
60. Steen, R. G., Taylor, J. S., Langston, J. W., Glass, J. O., Brewer, V. R., Reddick, W. E. et al. Prospective evaluation of the brain in asymptomatic children with neurofibromatosis type 1: relationship of macrocephaly to t1 relaxation changes and structural brain abnormalities. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:810-7.
61. Dubovsky, E. C., Booth, T. N., Vezina, G., Samango-Sprouse, C. A., Palmer, K. M., Brasseux, C. O. MR imaging of the corpus callosum in pediatric patients with neurofibromatosis type 1. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:190-5.

62. Eastwood, J. D., Fiorella, D. J., MacFall, J. F., Delong, D. M., Provenzale, J. M., Greenwood, R. S. Increased brain apparent diffusion coefficient in children with neurofibromatosis type 1. *Radiology* 2001;219:354-8.
63. Ruggieri, M., Polizzi, A. Choroidal abnormalities and mental retardation in neurofibromatosis type 1. *Lancet* 2001;357:311-2.
64. Dal Molin, C., Ariosi, P., Torricelli, P. Intrathoracic meningocele in von Recklinghausen's neurofibromatosis. A case report. *Radiol Med (Torino)* 2001;101:293-5.
65. Aygun, C., Ilteris Tekin, M., Tarhan, C., Ozdemir, H., Peskircioglu, L., Ozkardes, H. Neurofibroma of the bladder wall in von Recklinghausen's disease. *Int J Urol* 2001;8:249-53.
66. Taylor, M. A., Loughrey, M. B., Toner, P. G., Regan, M. C. An unusual cause of biliary stricture in a patient with neurofibromatosis type 1. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:199-201.
67. Kume, H., Tachikawa, T., Teramoto, S., Isurugi, K., Kitamura, T. Bilateral testicular tumour in neurofibromatosis type 1. *Lancet* 2001;357:395-6.
68. Happle, R. Large plexiform neurofibromas may be explained as a type 2 segmental manifestation of neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet* 2001;98:363-4.
69. Airewele, G. E., Sigurdson, A. J., Wiley, K. J., Frieden, B. E., Caldarera, L. W., Riccardi, V. M. et al. Neoplasms in neurofibromatosis 1 are related to gender but not to family history of cancer. *Genet Epidemiol* 2001;20:75-86.
70. Lee, J. H., Lee, H. K., Choi, C. G., Suh, D. C., Lee, K. S., Khang, S. K. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor in the Parapharyngeal Space: Tumor Spread through the Eustachian Tube. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:748-50.
71. Asavamongkolkul, A., Jiranantakan, T., Waikakul, S., Phompitaksa, K., Muangsomboon, S. Malignant peripheral nerve sheath tumor with neurofibromatosis type 1: a 2-case report and review of the literature. *J Med Assoc Thai* 2001;84:285-93.
72. Ogose, A., Hotta, T., Uchiyama, S., Matsumoto, Y., Hasegawa, K., Takahashi, H. E. Retroperitoneal malignant peripheral nerve sheath tumor associated with scoliosis in neurofibromatosis. *J Spinal Disord* 2001;14:260-3.
73. Borobia, F. G., Fabregat, J., Jorba, R., Poves, I., Biondo, S., Serrano, T. et al. Exocrine pancreatic insufficiency caused by a somatostatinoma of the minor and

major duodenal papilla in a patient with neurofibromatosis. *Eur J Surg* 2001;167:154-6.

74. Hamy, A., Heymann, M. F., Bodic, J., Visset, J., Le Borgne, J., Leneel, J. C. et al. [Duodenal somatostatinoma. Anatomic/clinical study of 12 operated cases]. *Ann Chir* 2001;126:221-6.

75. Rizzo, S., Bonomo, S., Moser, A., Bottura, D., Castellini, C., Mazzola, F. et al. [In Process Citation]. *Chir Ital* 2001;53:243-6.

76. Satake, H., Inoue, K., Kamada, M., Watanabe, H., Furihata, M., Shuin, T. Malignant composite pheochromocytoma of the adrenal gland in a patient with von Recklinghausen's disease. *J Urol* 2001;165:1199-200.

77. Takehara, K., Miyata, Y., Matsuo, M., Sakai, H., Minami, Y., Kanetake, H. [A case of malignant pheochromocytoma associated with von Recklinghausen's disease]. *Hinyokika Kyo* 2001;47:257-60.

78. Fang, L. J., Simard, M. J., Vidaud, D., Assouline, B., Lemieux, B., Vidaud, M. et al. A novel mutation in the neurofibromatosis type 1 (nf1) gene promotes skipping of two exons by preventing exon definition. *J Mol Biol* 2001;307:1261-70.

79. Serra, E., Ars, E., Ravella, A., Sanchez, A., Puig, S., Rosenbaum, T. et al. Somatic NF1 mutational spectrum in benign neurofibromas: mRNA splice defects are common among adults point mutations. *Hum Genet* 2001;108:416-29.

80. Li, J., Perry, A., James, C. D., Gutmann, D. H. Cancer-related gene expression profiles in NF1-associated pilocytic astrocytomas. *Neurology* 2001;56:885-90.

81. Birindelli, S., Perrone, F., Oggionni, M., Lavarino, C., Pasini, B., Vergani, B. et al. Rb and TP53 pathway alterations in sporadic and NF1-related malignant peripheral nerve sheath tumors. *Lab Invest* 2001;81:833-44.

82. Lothe, R. A., Smith-Sorensen, B., Hektoen, M., Stenwig, A. E., Mandahl, N., Saeter, G. et al. Biallelic inactivation of TP53 rarely contributes to the development of malignant peripheral nerve sheath tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2001;30:202-6.

83. Hsueh, Y. P., Roberts, A. M., Volta, M., Sheng, M., Roberts, R. G. Bipartite interaction between neurofibromatosis type I protein (neurofibromin) and syndecan transmembrane heparan sulfate proteoglycans. *J Neurosci* 2001;21:3764-70.

84. Mashour, G. A., Ratner, N., Khan, G. A., Wang, H. L., Martuza, R. L., Kurtz, A. The angiogenic factor midkine is aberrantly expressed in NF1-deficient

Schwann cells and is a mitogen for neurofibroma-derived cells. *Oncogene* 2001;20:97-105.

85. Kim, H. A., Ratner, N., Roberts, T. M., Stiles, C. D. Schwann cell proliferative responses to cAMP and Nf1 are mediated by cyclin D1. *J Neurosci* 2001;21:1110-6.

86. Tokuo, H., Yunoue, S., Feng, L., Kimoto, M., Tsuji, H., Ono, T. et al. Phosphorylation of neurofibromin by cAMP-dependent protein kinase is regulated via a cellular association of N(G),N(G)-dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *FEBS Lett* 2001;494:48-53.

87. Hiatt, K. K., Ingram, D. A., Zhang, Y., Bollag, G., Clapp, D. W. Neurofibromin gtpase-activating protein-related domains restore normal growth in nf1-/- cells. *J Biol Chem* 2001;276:7240-5.

88. Muir, D., Neubauer, D., Lim, I. T., Yachnis, A. T., Wallace, M. R. Tumorigenic properties of neurofibromin-deficient neurofibroma Schwann cells. *Am J Pathol* 2001;158:501-13.

89. Wehrle-Haller, B., Meller, M., Weston, J. A. Analysis of melanocyte precursors in nf1 mutants reveals that mgf/kit signaling promotes directed cell migration independent of its function in cell survival. *Dev Biol* 2001;232:471-83.

90. Kurimoto, M., Hirashima, Y., Ogiuchi, T., Hamada, H., Kamiyama, H., Endo, S. Establishment and characterization of a novel malignant astrocytoma cell line derived from a tumor removed in a patient with neurofibromatosis type 1. *J Neurosurg* 2001;94:301-8.

91. Couldwell, W. T. Astrocytoma cell line. *J Neurosurg* 2001;94:348-9.

92. Bajenaru, M. L., Donahoe, J., Corral, T., Reilly, K. M., Brophy, S., Pellicer, A. et al. Neurofibromatosis 1 (NF1) heterozygosity results in a cell-autonomous growth advantage for astrocytes. *Glia* 2001;33:314-23.

93. Costa, R. M., Yang, T., Huynh, D. P., Pulst, S. M., Viskochil, D. H., Silva, A. J. et al. Learning deficits, but normal development and tumor predisposition, in mice lacking exon 23a of Nf1. *Nat Genet* 2001;27:399-405.

94. Zhu, Y., Romero, M. I., Ghosh, P., Ye, Z., Charnay, P., Rushing, E. J. et al. Ablation of NF1 function in neurons induces abnormal development of cerebral cortex and reactive gliosis in the brain. *Genes Dev* 2001;15:859-76.

95. Patronas, N. J., Courcoutsakis, N., Bromley, C. M., Katzman, G. L., MacCollin, M., Parry, D. M. Intramedullary and spinal canal tumors in patients

with neurofibromatosis 2: MR imaging findings and correlation with genotype. *Radiology* 2001;218:434-42.

96. Annesley-Williams, D. J., Laitt, R. D., Jenkins, J. P., Ramsden, R. T., Gillespie, J. E. Magnetic resonance imaging in the investigation of sensorineural hearing loss: is contrast enhancement still necessary? *J Laryngol Otol* 2001;115:14-21.

97. Minamino, M., Iwai, H., Yano, J., Fujisawa, T., Yamashita, T. Neurofibromatosis type 2 associated with cranial nerve schwannomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:581-3.

98. Egan, R. A., Thompson, C. R., MacCollin, M., Lessell, S. Monocular elevator paresis in neurofibromatosis type 2. *Neurology* 2001;56:1222-4.

99. Di Nardo, W., Fetoni, A., Buldrini, S., Di Girolamo, S. Auditory brainstem and cochlear implants: functional results obtained after one year of rehabilitation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258:5-8.

100. Yamamoto, T., Maruyama, S., Mizuno, K. Schwannomatosis of the sciatic nerve. *Skeletal Radiol* 2001;30:109-13.

101. Bruder, C. E., Hirvela, C., Tapia-Paez, I., Fransson, I., Segraves, R., Hamilton, G. et al. High resolution deletion analysis of constitutional DNA from neurofibromatosis type 2 (NF2) patients using microarray-CGH. *Hum Mol Genet* 2001;10:271-82.

102. Kino, T., Takeshima, H., Nakao, M., Nishi, T., Yamamoto, K., Kimura, T. et al. Identification of the cis-acting region in the NF2 gene promoter as a potential target for mutation and methylation-dependent silencing in schwannoma. *Genes Cells* 2001;6:441-54.

103. Lamszus, K., Lachenmayer, L., Heinemann, U., Kluwe, L., Finckh, U., Hoppner, W. et al. Molecular genetic alterations on chromosomes 11 and 22 in ependymomas. *Int J Cancer* 2001;91:803-8.

104. Lasota, J., Fetsch, J. F., Wozniak, A., Wasag, B., Sciort, R., Miettinen, M. The neurofibromatosis type 2 gene is mutated in perineurial cell tumors: a molecular genetic study of eight cases. *Am J Pathol* 2001;158:1223-9.

105. Evans, J. J., Jeun, S. S., Lee, J. H., Harwalkar, J. A., Shoshan, Y., Cowell, J. K. et al. Molecular alterations in the neurofibromatosis type 2 gene and its protein rarely occurring in meningotheial meningiomas. *J Neurosurg* 2001;94:111-7.

106. Gutmann, D. H., Hirbe, A. C., Huang, Z. y., Haippek, C. A. The protein 4.1 tumor suppressor, dal-1, impairs cell motility, but regulates proliferation in a cell-type-specific fashion. *Neurobiol Dis* 2001;8:266-78.
107. Brault, E., Gautreau, A., Lamarine, M., Callebaut, I., Thomas, G., Goutebroze, L. Normal membrane localization and actin association of the NF2 tumor suppressor protein are dependent on folding of its N-terminal domain. *J Cell Sci* 2001;114:1901-12.
108. James, M. F., Manchanda, N., Gonzalez-Agosti, C., Hartwig, J. H., Ramesh, V. The neurofibromatosis 2 protein product merlin selectively binds F- actin but not G-actin, and stabilizes the filaments through a lateral association. *Biochem J* 2001;356:377-86.
109. Morrison, H., Sherman, L. S., Legg, J., Banine, F., Isacke, C., Haippek, C. A. et al. The NF2 tumor suppressor gene product, merlin, mediates contact inhibition of growth through interactions with CD44. *Genes Dev* 2001;15:968-80.
110. Nguyen, R., Reczek, D., Bretscher, A. Hierarchy of merlin and ezrin n- and c-terminal domain interactions in homo- and heterotypic associations and their relationship to binding of scaffolding proteins ebp50 and e3karp. *J Biol Chem* 2001;276:7621-9.
111. Gutmann, D. H., Haippek, C. A., Burke, S. P., Sun, C. X., Scoles, D. R., Pulst, S. M. The NF2 interactor, hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate (HRS), associates with merlin in the 'open' conformation and suppresses cell growth and motility. *Hum Mol Genet* 2001;10:825-34.
112. LaJeunesse, D. R., McCartney, B. M., Fehon, R. G. A Systematic Screen for Dominant Second-Site Modifiers of Merlin/NF2 Phenotypes Reveals an Interaction With blistered/DSRF and scribbler. *Genetics* 2001;158:667-79.
113. MacDougall, N., Lad, Y., Wilkie, G. S., Francis-Lang, H., Sullivan, W., Davis, I. Merlin, the Drosophila homologue of neurofibromatosis-2, is specifically required in posterior follicle cells for axis formation in the oocyte. *Development* 2001;128:665-73.