

**Univerzita Karlova**

**2. lékařská fakulta**

Studijní program: Neurovědy



**MUDr. Marie Glombová**

Zhodnocení výskytu a významu vybraných organických a funkčních  
změn centrálního nervového systému u pacientů  
s neurofibromatózou typ 1

Evaluation of incidence and importance of specific organic and  
functional changes of central nervous system in patients with  
neurofibromatosis type 1

Dizertační práce

Školitel: Prof. MUDr. Vladimír Komárek, CSc.

Konzultant: MUDr. Bořivoj Petrák, CSc.

Praha, 2019

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 17. 6. 2019

Marie Glombová

Podpis

## **Identifikační záznam**

**GLOMBOVÁ, Marie.** *Zhodnocení výskytu a významu vybraných organických a funkčních změn centrálního nervového systému u pacientů s neurofibromatózou typ 1. (Evaluation of incidence and importance of specific organic and functional changes of central nervous system in patients with neurofibromatosis type 1).* Praha, 2019. Počet stran 94, počet příloh 3.  
Dizertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Klinika dětské neurologie. Školitel Komárek, Vladimír.

## **Poděkování**

Děkuji svým školitelům – prof.MUDr.Vladimíru Komárkovi, CSc. za to, že mě již ve čtvrtém ročníku medicíny nasměroval na problematiku neurokutánních syndromů, podporoval mě jak během působení na Klinice dětské neurologie UK 2.LF a FN Motol, tak i po mém odchodu, a zejména mu děkuji za pomoc při dokončování této práce. Velké poděkování patří také mému druhému školiteli MUDr. Bořivojovi Petrákovi, CSc., který mě provází celou mou klinickou neurologickou praxí, ochotně mi předával své klinické zkušenosti, byl vždy trpělivý, podporoval má rozhodnutí, nejen odborná, a neúnavně mě provázel během celého Ph.D. studia.

Děkuji také svým kolegům z Kliniky dětské neurologie UK 2. LF a FN Motol a Dětského oddělení Oblastní nemocnice Kolín, a.s. za jejich spolupráci.

A nakonec obrovské poděkování patří mé rodině, zejména manželovi Matejovi a synům Lukášovi a Adamovi, kteří trpělivě přečkali období dokončování práce, mému bratru Honzovi za pomoc při statistickém zpracování dat, a také mým rodičům, kteří mě vždy podporovali a obětavě mi pomáhali s dětmi, když jsem práci psala.

## Obsah

Seznam zkratk.....	6
Souhrn.....	7
Summary.....	10
Úvod.....	13
Historie.....	16
Genetika/molekulárně biologická povaha onemocnění.....	18
Klinický obraz onemocnění.....	22
Diferenciální diagnostika.....	35
Management sledování.....	40
Terapie.....	42
Biomarkery.....	43
Cíle a hypotézy.....	45
Materiál a metodika.....	46
Výsledky.....	49
Diskuze.....	66
Závěr.....	80
Reference.....	81
Přílohy.....	94
1) Glombova M. et al. Brain gliomas, hydrocefalus and idiopathic aqueduct stenosis in children with neurofibromatosis type 1	
2) Snajderova M. et al. The importance of advanced parental age in the origin of neurofibromatosis type 1	
3) Kalužová M. et al. Idiopatická stenóza akveduktu a porucha vývoje řeči u dětí s neurofibromatosis von Recklinghausen typ 1 – dvě kazuistiky	

## **Seznam zkratek**

CALM – skvrny café au lait (café au lait macules)

ETV – endoskopická ventrikulostomie třetí komory (Endoscopic Third Ventriculostomy)

FASI – hypersignální ložiska v T2W sekvencích MRI (Focal Areas of Signal Intensity)

FCD – fokální kortikální dysplázie

GOOP – gliomy mimo zrakovou dráhu (Gliomas Outside Optic Pathway)

IVS – interventikulostomie

MPNST – maligní tumor z obalů periferního nervu (Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor)

MR(I) – magnetická rezonance (imaging/zobrazení)

NF1 – neurofibromatóza typ 1

NF2 – neurofibromatóza typ 2

NIH – National Institute of Health

NSE – neuron specifická enoláza

OPG – gliom zrakové dráhy (Optic Pathway Glioma)

T1W – T1 vážená sekvence

T2W – T2 vážená sekvence

VPZ – ventrikuloperitoneální zkrat

VVV – vrozená vývojová vada

## Souhrn

Neurofibromatóza typ 1 (NF1) je onemocnění s incidencí 1:2500 – 3000, s autozomálně dominantním typem dědičnosti, ale zároveň s vysokým výskytem sporadických mutací (30 – 50%). Gen je umístěn na 17. chromozómu (17q11.2), a kóduje tumor – supresorový protein *neurofibromin*. Onemocnění je spojeno se zvýšeným výskytem nádorových procesů a vede k výrazné morbiditě. Z neurologických komplikací jsou klinicky významné zejména nálezy gliomů mozku (gliomů zrakové dráhy i gliomů mimo zrakovou dráhu) a hydrocefalu. Gliomy zrakové dráhy jsou u NF1 popisovány s incidencí 15 – 20 %, a dle literatury jsou v polovině až 2/3 asymptomatické. Z toho vyplývá i doporučení Listernick et al. z roku 1997, aktualizované v roce 2007, podle kterého je MR zobrazení u NF1 pacientů (včetně dětí) indikováno až v případě očních nebo neurologických příznaků.

### Cíle práce:

- 1) Zhodnotit klinický význam nálezů na MR zobrazeních mozku, především gliomů a hydrocefalu, a dle výsledků upravit indikační kritéria MR tak, aby tyto život ohrožující komplikace byly včas zachyceny.
- 2) V rámci zpracování všech dat v celém souboru odhalit možné příčiny vysokého počtu sporadických případů.
- 3) Vyhodnotit diagnostický význam využití biomarkerů – neuron specifické enolázy (NSE) a proteinu S100B u pacientů s mozkovými gliomy.

**Materiál a metodika:** Samostatně jsem zpracovala soubor 285 dětí s NF1, které byly sledovány na Klinice dětské neurologie UK 2. LF a FN Motol v letech 1990 – 2010. Všichni pacienti měli neurologické a oční vyšetření a také všichni měli MR zobrazení mozku. Hodnotila jsem incidenci nálezů (zejména gliomů zrakové dráhy, gliomů mimo zrakovou dráhu, hydrocefalu a jeho příčiny, FASI, a další nálezy) klinický vývoj, věk v době manifestace gliomů a nutnost léčby. Data jsem porovnávala s literaturou. Obdobně jsem hodnotila i nálezy při CT/MR zobrazeních páteře. Dále jsem u pacientů sledovala obecná data (diagnostická kritéria, vliv věku rodičů na sporadický výskyt NF1 a první příznak onemocnění) a z neurologických komplikací výskyt

epilepsie. U části pacientů byly v rámci kontrol či hospitalizací stanovované plazmatické hladiny biomarkerů – neuron specifické enolázy (NSE) a proteinu S100B. Statisticky jsem porovnávala hodnoty u NF1 pacientů s gliomy a bez gliomů mozku.

**Výsledky:** Gliom mozku mělo celkem 87/285 (30.5 %) našich pacientů s NF1 – 77/285 (27 %) dětí mělo gliom zrakové dráhy (OPG) a 29/285 (10.2 %) gliom mimo zrakovou dráhu (GOOP), z toho 19 zároveň OPG i GOOP. V rámci OPG byla klinicky významná podskupina pacientů s gliomem chiasmatu zasahujícím do hypotalamu (Dodge 2 H +). Léčeno bylo 32/77 (41.6 %) dětí s OPG a 22/29 (75.9 %) pacientů s GOOP. Celkem bylo pro gliom léčeno 43/87 (49.4 %), resp. 43/285 (15.1 %) dětí.

Obstrukční hydrocefalus byl zjištěn u 22/285 (7.7 %) pacientů. Ve 14/22 byl příčinou gliom, 6/22 idiopatická stenóza akveduktu, v 1 případě šlo o expanzivně se chovající arachnoidální cystu a v 1 případě o sekundární stenózu akveduktu v. s. po radioterapii. Pacienti s obstrukčním hydrocefalem na podkladě idiopatické stenózy akveduktu měli po dlouhou dobu velmi nenápadné klinické příznaky a u jedné pacientky šlo dokonce o náhodný nález na MRI mozku. Všichni pacienti s hydrocefalem byli indikováni k neurochirurgické terapii.

Nejčastějším nálezem na MRI mozku byla hypersignální ložiska v T2 vážené sekvenci (FASI). Tyto léze nemají onkologický charakter, ale mají svou dynamiku a někdy je problematické rozlišení FASI a GOOP, zejména v oblasti mozkového kmene. Tato sporná ložiska je potřeba dlouhodobě pečlivě sledovat.

Další nálezy na MRI mozku byly: cysty 32/285 (11.2 %), cévní změny 7/285 (2.5 %), vývojové abnormality 7/285 (2.5 %), intrakraniálně zasahující plexiformní neurofibromy 6/285 (2.1 %). Relativně časté byly také nespecifické gliové změny/změny z perinatálního období 14/285 (4.9 %).

Zobrazení páteře CT nebo MR bylo provedeno u 98/285 (34.4 %) NF1 pacientů. U řady z nich šlo o vyšetření pouze určité části páteře, v závislosti na klinických obtížích. Mezi nejčastější nálezy (i důvody zobrazení) patřily paravertebrálně či prevertebrálně uložené neurofibromy (40), z toho v 5



případech šlo o intradurální expanzi s tlakem na míchu. Intramedulární nádor byl zachycen pouze u 1 pacienta, a jednalo se o gliom oblongaty, který zasahoval i do krční míchy. Ostatní nálezy byly méně časté – FASI (13), durální ektázie (10), rozšíření centrálního kanálku nebo syringomyelie (8). U 2 dětí byl zjištěn leptomeningeální rozsev v páteřním kanálu při GOOP. U některých pacientů bylo zjištěno více patologických nálezů současně.

Z diagnostických kritérií měly všechny děti v souboru skvrny café au lait. Nejméně frekventované byly kostní abnormality (17/285, 6 %). Sporadický výskyt NF1 byl zjištěn u 120/285 (42.1 %) dětí, z toho u 98 jsme hodnotili věk rodičů v době narození a zjistili, že průměrný věk rodičů byl signifikantně vyšší u dětí s NF1 než v běžné populaci (Snajderova et al., 2012). Epilepsii mělo 20/285 (7 %) dětí s NF1.

Průměrná hodnota plazmatické hladiny NSE a S100 proteinu nebyla u pacientů s gliomem mozku signifikantně vyšší než u ostatních NF1 pacientů.

#### **Závěr:**

1/ Gliom mozku byl zjištěn u 30.5 % pacientů. U 14/285 (4.9 %) dětí šlo o významný gliom zrakové dráhy propagující se do hypotalamu a u 29/285 (10.2 %) dětí se jednalo o gliom mimo zrakovou dráhu. Dalším významným nálezem byl 7.7 % výskyt obstrukčního hydrocefalu, který byl u 6 dětí (2.1 % NF1 pacientů) zjištěn na podkladě idiopatické stenózy akveduktu. Nepoznaný obstrukční hydrocefalus na podkladě idiopatické stenózy akveduktu představuje život ohrožující komplikaci pro NF1 pacienta.

Vzhledem k těmto výsledkům všechny děti s NF1 profitují ze screeningového MR zobrazení mozku, které doporučujeme provádět v období nejvyššího rizika vzniku gliomu, tj. do šestého roku dítěte. Naše závěry tak zpochybňují dosavadní doporučení Listernicka z roku 2007 a měly by vést k jejich přehodnocení.

2/ Prokázali jsme, že vyšší věk rodičů, především otců, je jednou z příčin vysokého počtu sporadických případů NF1.

3/ Nepotvrdili jsme přínos sledování plazmatických hodnot biomarkerů NSE a S100B pro diagnostiku gliomů mozku u NF1 pacientů.

## Summary

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant disorder, with complete penetrance, variable expression and a high rate of new mutations. The incidence is about 1: 2500 – 3000. The NF1 gene is located on the 17<sup>th</sup> chromosome (17q11.2) and encodes tumour suppressor protein *neurofibromin*. NF1 patients are at increased risk for developing benign and malignant tumours. The most common NF1 brain gliomas are optic pathway gliomas (OPG), usually with a presented incidence of 15 – 20 %. They are in one half to two thirds asymptomatic and not treated. According to Listernick et al. recommendation from 1997 and 2007 NF1 patients are indicated to brain imaging (MR) while OPG became symptomatic, not by routine.

**The aim of the study** was to evaluate the importance of brain MRI's findings, especially gliomas outside optic pathway (GOOP) and obstructive hydrocephalus. Modify the criteria for brain MR imaging in NF1 patients according to this data, to improve the quality of life with early detection of important NF1 complications. Description of the whole cohort, with emphasise to possible cause of high range of sporadic NF1 cases. Evaluation the possibility diagnosis or follow up of brain gliomas by plasmatic values of neuron specific enolase (NSE) and S100B protein.

**Subjects and methods:** I analysed data from 285 NF1 children followed up on our department from 1990 to 2010 by the same examination battery. All children had at least one brain MRI. I evaluated the incidence of brain MRI findings (especially OPG, GOOP, hydrocephalus and its cause, FASI and other findings), clinical development, age at gliomas manifestation and necessity of treatment. Findings on spine CT/MRI were analysed too. I also described the whole cohort (presence of diagnostic criteria, parental age at birth of sporadic cases NF1, first sign of NF1, and incidence of epilepsy). I made statistic analysis of plasmatic values of NSE and S100B protein in NF1 patients, with and without brain gliomas.

**Results:** OPGs were found in 77/285 (27 %) children and GOOPs in 29/285 (10.2 %) of NF1 children, of who 19 had OPG and GOOP together,

so the total number of patients with brain gliomas was 87/285 (30.5 %). Clinical important OPG subgroup was chiasmatic gliomas spreading to hypothalamus (Dodge 2 H+). GOOPs were significantly more often treated than OPGs ( $p > 0.01$ ). Totally, 43/87 (49.4 %), respectively 43/285 (15.1 %) children with brain gliomas were treated, and 4/285 (1.4 %) of this children died. Obstructive hydrocephalus was found in 22/285 (7.7 %) patients and 14/22 cases were due to gliomas. Idiopathic aqueduct stenosis caused hydrocephalus in 6/22 cases and was found in 2.1 % of NF1 children. Two patients had other cause of hydrocephalus. Clinical signs of hydrocephalus according to idiopathic aqueduct stenosis were mostly very inconspicuous, although huge finding on imaging. All cases of hydrocephalus were treated. Hyperintense lesions on T2W images called FASI (Focal Areas of Signal Intensity) were the most common findings on brain MRI, and sometimes made difficult differential diagnosis with distinguishing from GOOP. The other brain MRI findings were: cysts 32/285 (11.2 %), vascular lesions 7/285 (2.5 %), developmental abnormality 7/285 (2.5 %), intracranial spreading neurofibroma 6/285 (2.1 %), perinatal changes on MRI 14/285 (4.9 %).

Spine CT or MR imaging was made in 98/285 (34.4 %) NF1 patients, with the most frequent neurofibromas – paravertebral or prevertebral (40 patients), and in 5 cases they lead to medullar compression. Intramedullar tumour was found in only one patient – with GOOP in oblongata spreading also to cervical spine. Other findings were FASI, dural ectasias or syringomyelia.

All children in the study had café au lait macules. Bone abnormalities were the less frequent (17/285, 6%). 120/285 (42.1 %) children were sporadic cases of NF1. Parental, especially paternal, age in sporadic cases of NF1 was significant higher than in general population (Snajderova et al., 2012). Epilepsy was found in 20/285 (7 %) of NF1 children.

Plasmatic values of NSE and S100B protein were not significantly different in analysed subgroups.

**Conclusion:**

1) Brain gliomas were found in 30.5 % NF1 patients and especially subgroups OPG Dodge 2 H+ and GOOP were very important, similarly to 7.7 % occurrence of obstructive hydrocephalus. Although the obstructive hydrocephalus due to idiopathic aqueduct stenosis (2.1 % NF1 patients) could be inconspicuous for a long time, patients are in a risk of decompensation even after banal injury.

According to the results all NF1 children benefit from screening brain MRI and we recommend doing the first brain MRI up to the six years of age, because the highest risk of OPG occurrence in this period and the next examination due to MRI and clinical findings and risk of the other complications.

2) We confirmed an association of advanced parental and particularly paternal age with the occurrence of sporadic NF1.

3) Biomarkers NSE and S100B protein are not suitable for monitoring the diagnosis of gliomas in NF1 children.

## Úvod

Neurofibromatóza typ 1 (NF1), také nazývaná morbus Recklinghausen, patří mezi nejčastější onemocnění ze skupiny neurokutánních onemocnění. Společným rysem těchto vzácných chorob s multisystémovým postižením organismu je porucha vývoje v oblasti neurální lišty (utváření neurální lišty, migrace nebo závěrečná diferenciací zárodečných buněk) a postižení neuro – ektodermu (Ferner R.E. *et al.*, 2007; Petrák B. *et al.*, 2015; Riccardi V.M., 1991). Zodpovědné geny mají funkci tumor – supresorových genů. Charakteristické bývají zejména kožní a neurologické příznaky, ale postižení jiných struktur a systémů, jako kostí, oka a cévní stěny není výjimkou. Dědičnost těchto chorob je převážně autozomálně dominantní.

Incidence NF1 je uváděná kolem 1:2500 – 3000 a průměrná celosvětová prevalence 1:3000 (od 1:960 v Izraeli do 1:7812 v Rusku) (Friedman J.M., 2018; Gutmann D.H. *et al.*, 2017; Rasmussen S.A. a Friedman J.M., 2000). Onemocnění je autozomálně dominantně dědičné, s úplnou penetrací, ale výrazně variabilní klinickou manifestací a to jak v rámci diagnózy, tak i u členů jedné rodiny se shodnou mutací. I když je NF1 autozomálně dominantně dědičné onemocnění, 30 až 50 % případů vzniká na podkladě *de novo* mutace. NF1 gen se nachází na 17. chromozómu (17q11.2) a kóduje protein *neurofibromin*. Neurofibromin je známý jako tumor – supresor, který reguluje Ras-MAP kinázní signální cestu (Ferner R.E. *et al.*, 2007; Gutmann D.H., 2014). Onemocnění je spojeno s onkologickou problematikou – jak benigní tak maligní, ale i s typickými nenádorovými procesy a často vede k výrazné morbiditě. Délka života je u pacientů s NF1 zkrácená o 8 – 21 let a zahrnuje i vyšší počet úmrtí u mladých jedinců (mladších 40 let věku) v porovnání s běžnou populací, kteří nejčastěji umírají na maligní nádory (Gutmann D.H. *et al.*, 2017).

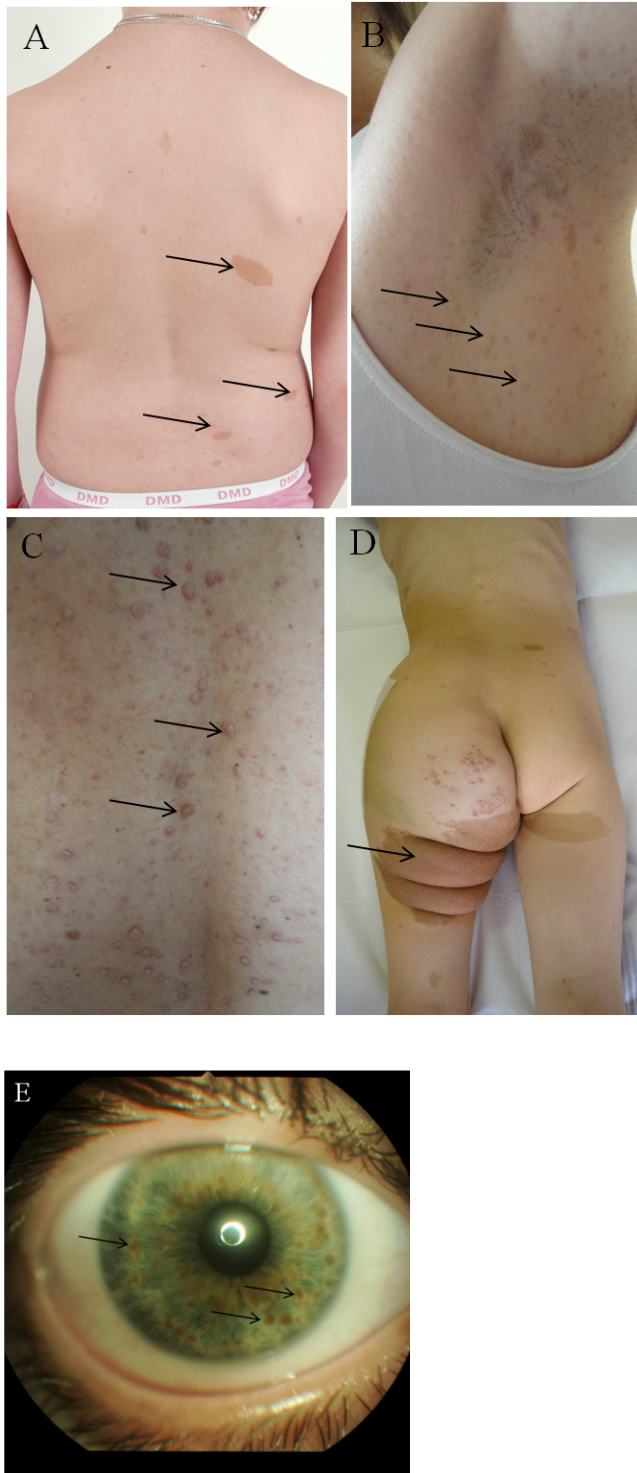
Diagnóza onemocnění je založena na splnění klinických diagnostických kritérií, která byla definovaná již v roce 1988 *National Institute of Health* (NIH, 1988) a jsou platná dodnes. Ke stanovení diagnózy je potřeba nalézt dvě z následujících sedmi diagnostických kritérií:

- 1/ skvrny café au lait (CALM) – skvrny barvy bílé kávy na kůži v počtu 6 a více – u dětí do puberty musí být o průměru minimálně 5mm, po pubertě o průměru nejméně 15 mm (obr. 1A)
- 2/ axilární nebo inguinální freckling – drobné skvrny barvy bílé kávy (dříve Crowe příznak) (obr. 1B)
- 3/ dva a více neurofibromů nebo jeden plexiformní neurofibrom (obr. 1C, D)
- 4/ gliom optického nervu
- 5/ typické kostní léze – dysplázie křídla sfenoidální kosti nebo ztenčení kortikální části dlouhých kostí, s nebo bez pseudoartrózy
- 6/ dva nebo více Lischových nodulů (hamartomy duhovky) oboustranně (obr. E)
- 7/ příbuzný prvního stupně (rodič, sourozenec nebo potomek) s prokázanou diagnózou NF1 dle uvedených kritérií (NIH, 1988)

Jednotlivé diagnostické příznaky mohou být nalezeny i v běžné populaci nebo jsou součástí jiných nosologických jednotek. Při stanovování diagnózy je proto zapotřebí dodržet diagnostická kritéria a myslet i na diferenciální diagnostiku onemocnění. Nesprávně stanovená diagnóza (jak ve smyslu potvrzení tak vyloučení NF1) může vést k poškození pacienta a způsobit nejen pacientovi, ale i jeho rodině, významné problémy. Nesmíme zapomínat, že manifestace klinických příznaků je věkově vázaná. Před 1 rokem věku nemůže být diagnóza stanovena asi u poloviny postižených dětí s negativní rodinnou anamnézou, naopak po 10. roce se pravděpodobnost určení diagnózy významně zvyšuje a v dospělosti je penetrance onemocnění 100 % (Ferner R.E. *et al.*, 2007, Gutmann D.H. *et al.*, 2017).

Nejfrekventovanějším příznakem NF1 jsou skvrny café au lait, které se velmi často vyskytují i v běžné populaci – uvádí se, že asi 10 % lidí má nějakou skvrnu barvy bílé kávy. CALM jsou také nejčastějším prvním příznakem onemocnění. Mezi nejspecifičtější projevy patří bilaterální nález gliomů zrakové dráhy nebo Lischovy noduly.

Obr. 1 – Diagnostické příznaky NF1



A – skvrny café au lait, B – axilární freckling, C – kožní neurofibromy, D – plexiformní neurofibrom levé hýždě a stehna, E – Lischovy noduly

## Historie

Historii onemocnění shrnuje článek Antônia et al. (Antônio J.R. et al., 2013). Nejstarší zmínky o onemocnění spadají již do 13. století, další se objevují ve století 17. a jsou popsány v článcích publikovaných v roce 1988 (Madigan P, Shaw RV. Neurofibromatosis in 13th century Austria? Neurofibromatosis.1988;1:339-41, a Madigan P, Masello MJ. Report of a neurofibromatosis-like case: Monstrorum Historia, 1642. Neurofibromatosis. 1989;2(1):53-6.).

Častější zmínky o příznacích onemocnění se objevují v 18. a 19. století. Virchov v roce 1847 popsal *neuromas* u několika členů jedné rodiny a v roce 1863 klasifikoval nádory periferního nervu na „pravé“ neuromy, které obsahují nervové elementy, a „falešné“ neuromy vycházející z pojivové tkáně nervové pochvy. V roce 1873 Von Michel poprvé popsal pacienta s gliomem optiku. V roce 1882 Friedrich Daniel Von Recklinghausen popsal neurofibromatózu jako nosologickou jednotku ve své práci „Uber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuronomen“ Popsal, že nádory podél periferních nervů a také falešné kožní neuromy vycházejí z pojivové tkáně nervové pochvy, zejména z perineuria a endoneuria. Popsal i pigmentové léze na kůži, ale skvrny café au lait nepokládal za součást diagnózy. Postupně se objevovaly další zmínky popisující problematiku onemocnění. Např. v r. 1900 Thompson zdůraznil dědičnost onemocnění, v dalších letech byla popsána asociace feochromocytomu s neurofibromatózou atd. Na počátku 20. století se objevují také zmínky o pacientech s neurinomy akustiku. V roce 1918 Preiser a Davenport poukázali, že onemocnění splňuje mendelovský typ dědičnosti a že má dominantní charakter. V roce 1937 popsal Lisch další klinickou manifestaci onemocnění – noduly na povrchu iris, které se později staly jedním z diagnostických kritérií (Lischovy noduly), a v r. 1940 Davis prokázal, že gliomy optiku jsou součástí onemocnění (Antônio J.R. et al., 2013).

V roce 1982 Riccardi rozdělil neurofibromatózu do osmi typů na základě klinických příznaků a způsobu dědičnosti. Toto dělení se však nevžilo, a nyní je již zcela opuštěno.



V roce 1988 The *National Institute of Health (NIH)* stanovil diagnostická kritéria pro NF1 (NIH, 1988).

V roce 1987 lokalizovali Barker a Seizinger gen pro NF1 do pericentromerické oblasti na 17. chromozómu, a nakonec v roce 1990 Cawthon, Viskochil a Wallace určili gen pro NF1 na 17q11.2, a také Rouleau a Wolf lokalizovali gen pro NF2 na 22. chromozóm (22q1.2). Tím se potvrdilo, že NF1 a NF2 jsou dvě odlišné choroby. Poslední jednotkou vyčleněnou z původně popsaného obrazu NF je schwannomatóza, ale termín NF3 se nepoužívá. Tato jednotka byla klinicky i molekulárně geneticky popsána na konci 90. let 20. století. Gen je také popsán na 22. chromozómu (22q), jako u NF2, ale spolu nesouvisí. Lze předpokládat, že klinický obraz bude dále upřesněn. (Antônio J.R. et al., 2013; Petrák B., 2009).

V dalších letech již docházelo k pochopení funkce neurofibrominu jako tumor – supresorového genu a k významnému rozvoji molekulárně diagnostických metod, s možnostmi vyšetření celého rozsáhlého NF1 genu a snahou nalézt korelaci genotyp – fenotyp projevu onemocnění, což se daří pouze omezeně.

V roce 2007 Brems a kolegové popsali onemocnění s kožní manifestací (CALM a freckling), s fenotypem podobným NF1, ale s kauzální mutací v rozdílném genu (SPRED1, 15q14). Později byla tato jednotka nazvána Legius syndrom a pacienti s tímto onemocněním mají kožní příznaky podobné s NF1 (CALM a freckling), ale nemají nádorovou problematiku jako u NF1 (Brems H. et al., 2012).

Zhruba od roku 2000 je používán nový termín *rasopatie* a onemocnění spadající do této skupiny lze pokládat za podskupinu/součást skupiny neurokutánních syndromů. Mezi rasopatie jsou řazeny choroby, které mají blízký vztah k metabolismu proonkogenu Ras a jeho komplexu, resp. k Ras/MAPK signální cestě. Nejčastější diagnózou této nové skupiny chorob je právě NF1. Dále jsou mezi rasopatie řazeny velmi vzácné diagnózy jako je např. Legius syndrom, kardiofaciokutánní syndrom = CFC syndrom, syndrom

Noonanové, Costello syndrom, LEOPARD syndrom atd. (Denayer E. et al., 2008).

### **Genetika/molekulárně biologická povaha onemocnění**

*NF1* gen se nachází na dlouhém raménku chromozómu 17 v oblasti q11.2, blízko centromery (17q11.2). Z hlediska velikosti *NF1* genu nejsou literární údaje jednotné – někteří autoři uvádějí 350 kb genomové DNA a 60 exonů (Rasmussen S.A. and Friedman J.M., 2000; Gutmann D.H. et al., 2017; Theos A. a Korf B.R., 2006; Patil S. a Chamberlain R.S., 2012; Viskochil D., 1993), jiní 280 kb a 61 exonů (Upadhyaya M. et al., 2008). V sekvenci genu *NF1* se nacházejí 2 rozsáhlé introny, 1 a 27b. Intron 27b obsahuje 3 malé, sobě nepříbuzné geny, *EVI2A*, *EVI2B* a *OMG*, jejichž vliv na expresi *NF1* genu není dosud známý (Bendová Š., 2012; Upadhyaya M. et al., 2008). Produkt genu *OMG*, *OMGP*, je membránový glykoprotein exprimovaný v centrálním nervovém systému během procesu myelinizace a působí jako inhibitor proliferace neuronů a fibroblastů in vitro (Bendová Š., 2012; Trovo-Merqui A.B. a Tajara E.H., 2006).

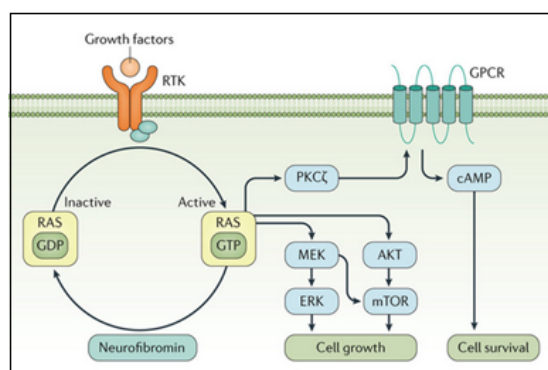
Produktem *NF1* genu je cytoplasmatický protein *neurofibromin* (RefSeq: NP\_000258.1, UniProtKB P21359-2) (2818 aminokyselin, 320 kDa), který je exprimovaný v neuronech, Schwannových buňkách, oligodendrocytech, astrocytech, leukocytech, endoteliálních buňkách a v buňkách dřeně nadledvin. V nízkých koncentracích se exprimuje i v jiných tkáních (Gutmann D.H. et al., 2017; Le L.Q. a Parada L.F., 2007; McClatchey A.I. a Cichowski K., 2001; Viskochil D. et al., 1993; Zhu Y. et al., 2001). Aktivita neurofibrominu je u pacientů s *NF1* omezena. Protein zastává různé biochemické funkce včetně asociace s mikrotubuly a tvorby cytoskeletu, účastní se několika signálních drah a patří mezi tzv. savčí GTPázu aktivující proteiny (GAP) (Welti S., 2008). Neurofibromin aktivuje Ras-GTPázu, která provádí hydrolýzu a degradaci aktivního komplexu Ras-GTP na méně aktivní Ras-GDP. Redukce funkce neurofibrominu (v případě buněčné haploinsuficience) nebo kompletní ztráta jeho funkce (v případě, že došlo ke ztrátě funkce také u

normální NF1 alely, tedy ke ztrátě heterozygosity – lost of heterozygosity (LOH)) vede k aktivaci signální dráhy Ras, která ovlivňuje/reguluje kaskádu několika dalších signálních drah, jako je mitogen-aktivována protein kináza (MAPK), fosfatidylinositol 3 – kináza (PI3K), protein kináza B (PKB) a mTOR kináza (mammalian target of rapamycin) (obr. 2). Aktivace těchto signálních drah má pak různý výsledný efekt z hlediska růstu, proliferace i trvání cílových buněk či tkání. Ras-specifické GAP regulují biologickou aktivitu mnoha dalších proteinů (Denayer E. *et al.*, 2000; Patil S. a Chamberlain R.S., 2012). Cytoplazmatický protein p21<sup>RAS</sup> o velikosti 21 kDa je kódován geny *H-Ras*, *K-Ras* (Harvey a Kirsten murine sarcoma onkogeny virového původu) a *N-Ras* (lidský neuroblastomový onkogen) a hraje klíčovou roli v buněčné diferenciaci a růstu či v komunikaci mezi cytoplazmatickou membránou a jádrem. Aktivovaný p21<sup>RAS</sup> interaguje s Raf-MEK-ERK (MAPK) signální drahou, která je zodpovědná za regulaci exprese genů podílejících se na kontrole buněčného cyklu, diferenciaci a migraci buněk. Mutace genů skupiny RAS spolu s haploinsuficiencí nebo úplnou absencí neurofibrominu jsou příčinou udržování p21<sup>RAS</sup> v aktivním stavu, čímž dochází ke stálé stimulaci signální dráhy MAPK a následné proliferaci buněk. Snížená exprese neurofibrominu koreluje s množstvím aktivovaného p21<sup>RAS</sup> v některých typech nádorů. Neurofibromin také pozitivně reguluje intracelulární hladinu cAMP. Neurofibromin má vliv na fetální vývoj nervové soustavy, především mozku, ale také na vývoj a následnou funkci fibroblastů, mastocytů a osteoblastů (Bendová Š., 2012).

Neurofibromatóza je autozomálně dominantně dědičné onemocnění, s vysokým výskytem sporadických mutací – až 30 – 50 % onemocnění vzniká na podkladě *de novo* mutace. Vysoký výskyt sporadických mutací nebyl spolehlivě vysvětlen, ale častější výskyt nových mutací je popisován na paternálních chromozómech a také výskyt mozaiky je častější u otců (Friedman J.M., 2018). Jedna z hypotéz uvádí vliv vyššího věku otců v době početí – na základě dlouhodobé metylace DNA některých spermiím vznikem bodových mutací (Snajderova M. *et al.*, 2012). Naopak rozsáhlé submikroskopické delece

celého nebo téměř celého NF1 genu se vyskytují asi v 5% a bývají častěji na maternálním chromozómu (Friedman J.M., 2018). NF1 gen patří mezi geny s nejvyšší mutační aktivitou „mutation rate“ kolem 1:7800 – 1:23000 gamet (Friedman J.M., 2018; Rasmussen S.A. a Friedman J.M., 2000). Riziko NF1 pro potomky je u pacientů se zárodečnou mutací 50 %, pro pacienty se segmentální formou (na podkladě mozaiky) se udává cca 5 % (Gutmann D.H. *et al.*, 2017).

Obr. 2 Neurofibromin a jeho funkce



Převzato z: Gutmann D.H. *et al.* Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17004. (RTK = receptor pro tyrozin kinázu, PKC = proteinkináza C, cAMP = cyklický AMP)

Vysvětlením vysoké inter- i intra-familiární variability fenotypu pacientů s NF1 mohou být modifikátorové geny a také alelická heterogenita, mutace druhého zásahu, somatický mozaicismus, vliv prostředí nebo epigenetické změny. Do současné doby bylo v genu *NF1* nalezeno přes 3000 kauzálních mutací (Gutmann D.H. *et al.*, 2017). Jedná se o mutace bodové (missense, nonsense), posunové (insertce, delece, duplikace), sestříhové a velké genové přestavby. Nález kauzální mutace přímou DNA analýzou umožňuje prenatalní a preimplantační genetickou diagnostiku u postižených rodin.

Způsob manifestace onemocnění nekoreluje s pohlavím ani etnikem probandů. Míra penetrance všech typů zárodečných mutací v genu *NF1* je 100%. Mezi nejčastější příčiny onemocnění NF1 patří mutace vedoucí ke ztrátě

funkce genu *NF1*. Více než 80 % zárodečných mutací způsobuje posun čtecího rámce s následným vznikem předčasného terminačního kodonu. Tento typ mutací je spojený především s absencí nebo sníženou mírou exprese mRNA. Missense, tiché mutace a in-frame varianty (delece resp. inserce jedné nebo více aminokyselin), které nejsou zodpovědné za vznik předčasného terminačního kodonu, s velkou pravděpodobností ovlivňují terciární strukturu neurofibrominu, a tím i jeho správnou funkci. Mutace jsou, nezávislé na typu, rovnoměrně rozptýleny podél celé kódující oblasti genu. Klinická korelace genotypu s fenotypem se u NF1 příliš nedaří a platí, že i v rámci jedné rodiny se stejnou zárodečnou mutací dochází k variabilní manifestaci onemocnění s různou tíží postižení. Jsou publikovány pouze tři typy mutací s typickým fenotypem (Gutmann D.H. *et al.*, 2017).

1/ Mikrodeleční syndrom – vyskytuje se přibližně u 5 % pacientů s NF1, zahrnuje rozsáhlou delecí NF1 genu a přilehlých genů. Tito pacienti mívají závažnější průběh onemocnění. Klinicky bývá popisován faciální dysmorfismus – hrubé rysy, prominující čelo, ptóza, hypertelorismus, široký kořen nosu, níže posazené boltce či mikrognácie, velký počet a časný výskyt kožních neurofibromů, nižší intelekt a poruchy učení a chování. Dále je popisováno vyšší riziko malignit (Bendová Š, 2012).

2/ Delece 3bp v exonu 17 (c.2970-2972 delAAT) vede ke ztrátě jednoho ze dvou metioninů v kodonu 991 nebo 992, které se nacházejí ve vysoce evolučně konzervované oblasti s funkčním vlivem na utváření 3D konformace a vazebné interakce proteinu. Klinicky se projevuje zejména absencí neurofibromů – kutánních, subkutánních i plexiformních. (Upadhyaya M. *et al.*, 2007)

3/ mutace v kodonu 1809 – skvrny café au lait, malý vzrůst, pulmonální stenóza, bez externě patrných plexiformních nebo dermálních neurofibromů (Rojnueangnit K. *et al.*, 2015)

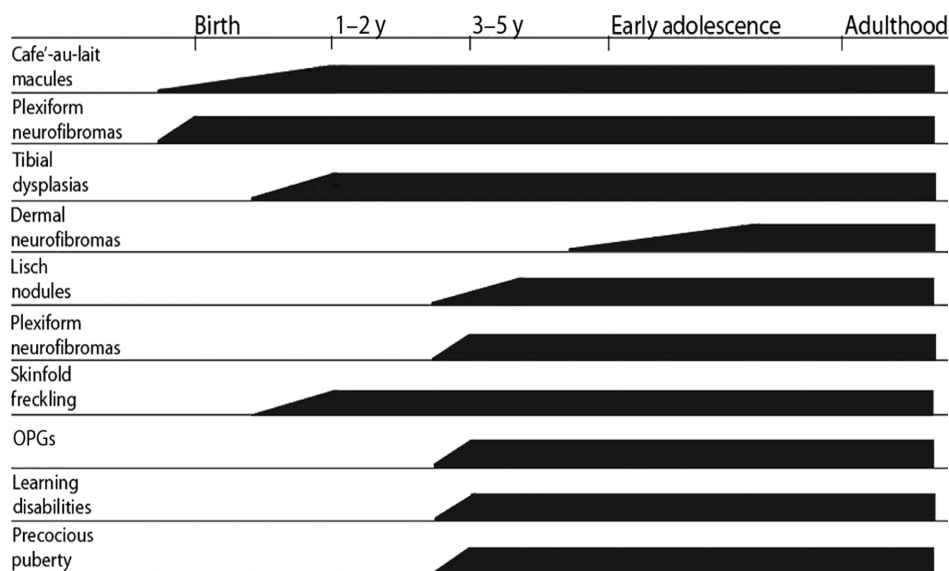
Dále bývá popisován Watson syndrom, někdy nazývaný pulmonální stenóza s café au lait a je pokládán za „podtyp“/variantu NF1. Mezi klinické příznaky patří pulmonální valvulární stenóza, CALM, kognitivní deficit a malý

vzrůst. Lischovy noduly bývají patrné asi u 58 % a neurofibromy jsou nečetné, patrné přibližně u třetiny těchto pacientů (Allanson J.E. *et al.*, 1991; Ferner R.E. *et al.*, 2007).

### Klinický obraz onemocnění

Manifestace příznaků onemocnění je věkově vázaná (obr. 3), nebo lze NF1 (a ostatní neurokutánní onemocnění) hodnotit jako progresivní onemocnění.

Obr. 3 – Věkově vázaná manifestace klinických příznaků



Převzato z : Williams V.C. *et al.*, *Pediatrics* 2009;123:126.

### Neurologické příznaky

#### 1/ Gliom zrakové dráhy (Optic Pathway Glioma, OPG)

OPG patří mezi nejčastější nádory mozku spojované s NF1. Přestože OPG tvoří pouze 2 – 5 % všech nádorů u dětí, téměř 70 % z nich je spojena s dg. NF1 (Listernick R. *et al.*, 1997) a oboustranná manifestace je prakticky vždy spojena s NF1. Nejčastěji uváděná incidence OPG je 15 – 20 %, ale ve skutečnosti se data výrazně liší od 4.8 % (McGaughran J.M. *et al.*, 1999) a 7.3% (Sigorini M. *et al.*, 2000) – až do 28.6 % (Blazo M.A. *et al.*, 2004) a 29 %

(Leisti E.-V., 2003). Příčina těchto rozdílů nebyla zatím vysvětlena. Typicky se OPG manifestují do 6 let věku, resp. během první dekády života, ale je popisována i pozdější manifestace (Guillamo J.S. *et al.*, 2003; Listernick R. *et al.*, 2007). OPG, které se objeví až u starších dětí nebo v dospělosti bývají agresivnější a mnohem častěji progredují než u malých dětí (Listernick R. *et al.*, 2007). Histologicky se většinou jedná o pilocytární astrocytomy grade I, v polovině až dvou třetinách případů bývají asymptomatické (Friedrich R.E. and Nuding M.A., 2016) a jejich biologický potenciál je příznivější než u pacientů bez NF1 (Blanchkard G. *et al.*, 2016; Helfferich J. *et al.*, 2016). Dle Kornreich *et al.* je prognóza OPG u dětí s NF1 signifikantně lepší než u pacientů bez NF1 (Kornreich L. *et al.*, 2001).

Mezi nejčastější příznaky OPG patří zhoršení kvality zraku, poruchy zorného pole, ztráta zrakové ostrosti či snížení kvality barevného vidění. Dále může dojít k proptóze, okohybným poruchám a změnám na papile zrakového nervu – edému, nablednutí či atrofii. U chiasmatických OPG, které tlačí na hypotalamus, může dojít k rozvoji předčasné puberty či k jejímu opoždění, vzácněji k urychlení lineárního růstu. Incidence symptomatických OPG u NF1 je dle Listernicka *et al.* 1.5 – 7.5 %. Z dlouhodobého hlediska však může dojít k progresi OPG – klinické a/nebo radiologické i v odstupu několika let a vývoj u konkrétního jedince je na počátku nepředvídatelný (Listernick R. *et al.*, 1997). Histologické nálezy jsou k dispozici pouze u menší části pacientů – jen u těch, kteří podstoupili neurochirurgickou intervenci nebo bylo nutné provést biopsii např. pro suspekci na agresivnější povahu léze (Gutmann D.H. *et al.*, 2017; Riccardi V.M. and Eichner J.E., 1986; Listernick R. *et al.*, 1997). Listernick *et al.* předpokládá vznik klinicky agresivních OPG spojený s mutací v dalším tumor – supresorovém genu (Listernick R. *et al.*, 1999). U NF1 pacientů je popisována i možnost spontánní regrese OPG (Helfferich J. *et al.*, 2016; Kornreich L. *et al.*, 2001).

K upřesnění lokalizace OPG se používá anatomická klasifikace dle Dodge z roku 1958, která byla modifikována pro hodnocení nálezů na magnetické rezonanci v roce 2008 (Taylor T. *et al.*, 2008). Dle této klasifikace

podle modifikovaných Dodge kritérií (MDC) z roku 2008 rozdělujeme OPG do čtyř typů:

- 1) Postižení zrakového nervu nebo nervů (obr. 4A)
- 2) Gliom zasahuje do oblasti chiasmatu (obr. 4B)
- 3) Gliom v oblasti optických traktů
- 4) Gliom v posteriorních traktech

H+/- léze chiasmatu zasahuje/nezasahuje do hypotalamu

LM +/- přítomen/nepřítomen leptomeningeální rozsev

Pouze 2 % OPG jsou lokalizované v postchiasmatických optických traktech nebo radiaci (Taylor T. *et al.*, 2008).

Obr. 4A – Gliom levého optického nervu, Dodge 1, B – Gliom chiasmatu s propagací do hypotalamu a okolních struktur, Dodge 2 H+



O něco spornější je otázka, které nálezy na MRI splňují kritéria OPG. Velmi často je definice omezena pouze na konstatování, že OPG je rozšíření optického nervu nad normální velikost, ale bez konkrétní hodnoty. Přítomnost enhancementu po podání kontrastní látky není podmínkou (Kornreich L. *et al.*, 2001). Podrobnější popisy uvádějí i možný průběh v oblasti zrakového nervu – např. elongace nervu, zvlnění (Binning M.J. *et al.*, 2007). Normální šíře zrakového nervu je uváděna jen zřídka: například Karim *et al.*  $3.99 \pm 0.04$  mm hned za bulbem, klesající směrem dozadu na  $3.50 \pm 0.04$  mm ve vzdálenosti 10



mm za bulbem a  $3.5 \pm 0,3$  mm podle Votruby et al. (Karim S. *et al.*, 2004; Votruba M. *et al.*, 2000).

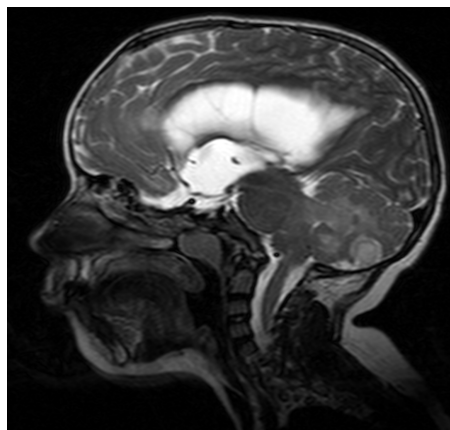
Jak již bylo zmíněno polovina až dvě třetiny OPG jsou asymptomatické a dlouhodobě stabilizované (Friedrich R.E. a Nuding M.A., 2016). Takové nálezy jsou pouze sledovány – jak na očním tak neurology. Symptomatické OPG se spíše indikují k terapii, ale také je u těchto pacientů přihlíženo k závažnosti příznaků a jejich vývoji. Indikace k terapii, včetně výběru modality, je v rukou dětského onkologa. V průběhu posledních 30 let nastal postupně odklon od radioterapie (pro její významné nežádoucí účinky na vyvíjející se mozek a další např. cévní komplikace) ve prospěch chemoterapie. V současnosti, resp. přibližně od r. 2004 je pro OPG primárně používán SIOP protokol pro gliomy nízkého gradu, dle kterého je dávkován vinkristin a cisplatina (Musial-Bright L. *et al.*, 2011). Nicméně léčebná schémata se sestavují individuálně a mohou obsahovat různé léky jak v monoterapii tak v kombinaci. Neurochirurgické řešení se u OPG indikuje méně často, resp. v minulosti nešlo o vzácný postup, ale v současnosti je využíván málo a jen v přesně indikovaných případech.

## **2/ Gliomy mimo zrakovou dráhu (Gliomas Outside Optic Pathway, GOOP)**

GOOP bývají u NF1 zmiňovány méně často, a jejich incidence není známá. Gutmann et al. zmiňuje 5 % výskyt gliomů kmene (Gutmann D.H. *et al.*, 2017). Histologicky se nejčastěji jedná o pilocytární astrocytomy grade I, ale mohou se vyskytnout i difuzní astrocytomy vyššího gradu. Neurofibromin brzdí proliferaci astrocytů přímo a/nebo přes regulaci aktivity p21-ras proteinu, proto ztráta heterozygosity *NF1* genu vede ke zvýšené proliferaci astrocytů. Obecně je jejich biologický potenciál ve srovnání s gliomy u pacientů bez NF1 často méně agresivní, ale pokud je porovnáme s OPG u NF1, tak jsou závažnější. Nejčastěji popisována lokalizace je mozkový kmen a mozeček (Créange A. *et al.*, 1999; Ferner R.E. *et al.*, 2007; Guillamo J.S. *et al.*, 2003) (obr. 5).

Klinicky se manifestují zejména bolestmi hlavy, syndromem nitrolební hypertenze nebo poruchami hlavových nervů. V diferenciální diagnostice je někdy problematické odlišení těchto lézí od FASI (Focal Areas of Signal Intensity), které nemají onkologický charakter a jedinou možností je dlouhodobé pečlivé sledování pacientů. Terapie je opět zcela v rukou onkologa, ale platí, že i zde je častěji využíván postup „wait and see“ čili pouze sledování. Jinak je tomu u pacientů s vícečetnými GOOP, kteří jsou nejčastěji léčeni chemoterapií, v současnosti dle SIOP protokolu, stejně jako u OPG.

Obr. 5 – GOOP mozečku



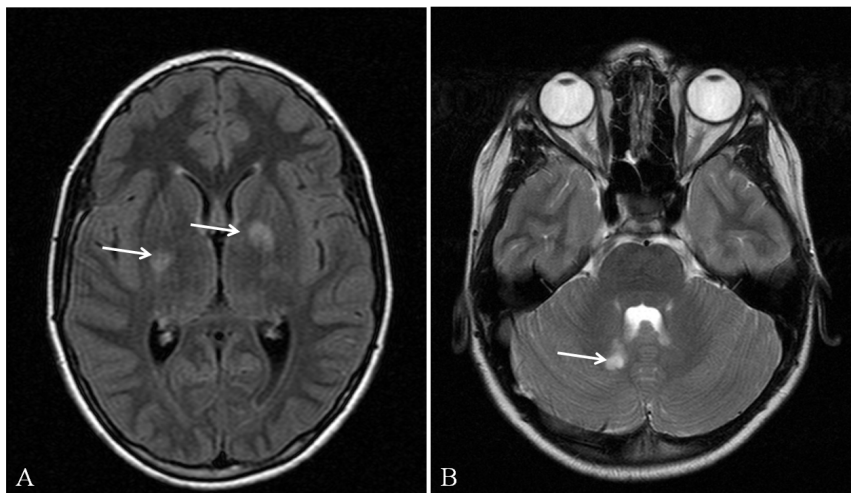
Mimo gliomy můžeme u NF1 nalézt také meduloblastom, ependymom, případně schwannom některého z hlavových nervů (třebaže nádory tohoto typu jsou především u NF2).

### **3/ Hypersignální ložiska v T2W sekvencích MRI (Focal Areas of Signal Intensity, FASI)**

Hypersignální ložiska v T2W sekvencích MRI jsou pro NF1 charakteristické. Tyto změny mají svou dynamiku, začínají se objevovat v dětství a mohou přetrvávat i do dospělosti. Dle Osborn et al. jsou nazývány FASI (Focal Areas of Signal Intensity) (Osborn A.G., 2016) (obr. 6). V literatuře se objevují také pod názvy UBOs (Unidentified Bright Objects), nebo hamartomy. Typicky bývají hyperintenzní na T2W and FLAIR MR

obrazech a izo- až slabě hypointenzní na T1W sekvencích. Někdy vykazují nepatrné zkrácení v T1, které je přisuzováno shlukům myelinu nebo mikrokalciifikacím. Mass efekt, vazogenní edém nebo enhancement po aplikaci kontrastní látky typicky chybí (Rossi L.N. *et al.*, 1999) ačkoliv léze v oblasti globus pallidus mohou mít mírný mass efekt a být hyperintenzní v T1W sekvencích (DiPaolo D.P. *et al.*, 1995). DiPaolo *et al.* charakterizuje FASI ve své patologické práci jako spongiformní myelinopatii či vakuolární změny myelinu bez jasné demyelinizace (DiPaolo D.P. *et al.*, 1995). Podobná data o povaze mikrostrukturálních změn bílé hmoty ukazují i studie DTI-MRI na NF1 pacientech (Karlsogdt K.H. *et al.*, 2012). FASI bývají typicky mnohočetné, bilaterální a asymetrické. Nejčastější lokalizací jsou bílá hmota, bazální ganglia, mozečkové hemisféry, střední pedunkly, kmen a také zraková dráha (Gutmann D.H. *et al.*, 2017). Typicky se začínají objevovat kolem třetího roku věku, přibývají co do počtu tak i do velikosti až do adolescence a pak postupně spontánně regredují. Nejedná se o nádorové léze, ale v některých případech je jejich odlišení od tumoru složité, zejména v oblasti kmene (Bilaniuk L.T. *et al.*, 1997; Gutmann D.H. *et al.*, 2017) a proto je důležité dlouhodobé sledování těchto lézí. Incidence FASI u dětí s NF1 je popisována kolem 85 %, v ČR 86 % (Petrák B. *et al.*, 2008).

Obr. 6 – FASI: A – supratentoriálně, B – infratentoriálně



#### **4/ Obstrukční hydrocefalus a idiopatická stenóza distální části akveduktu**

Obstrukční hydrocefalus bývá nejčastěji způsobený expanzivní lézí, která komprimuje likvorové cesty – zejména tumory lokalizované v oblasti chiasmatu, hypotalamu nebo mozkového kmene. Další možností je stenóza akveduktu, která může být u NF1 pacientů způsobená např. synechiemi či periaqueduktálními změnami (Dincer A. *et al.*, 2011), nebo v literatuře také zmiňovanou pomalu progredující idiopatickou stenózou akveduktu.

Incidence idiopatické stenózy akveduktu u NF1 bývá popisována kolem 1.5 – 2 % a její příčina není objasněna (Aoki N., 1989; Créange A. *et al.*, 1999; Ferner R.E. *et al.*, 2007; Riccardi V.M. and Eichner J.E., 1986; Van Es S. *et al.*, 1996). Tok likvoru akveduktem lze zobrazit pomocí phase-contrast MRI (MR cine) (Stoquart-El Sankari S. *et al.*, 2009).

#### **5/ Epilepsie**

Epilepsie bývá u NF1 pacientů popisována s frekvencí 3.8 – 7 % (Ferner R.E. *et al.*, 2007; Friedman J.M., 2018; McGaughan J.M. *et al.*, 1999; Vivarelli R. *et al.*, 2003). Častěji se jedná o fokální záchvaty a jsou asociované s přítomností tumoru nebo ložiska infarzace (Friedman J.M., 2018). Další příčinou může být vrozená kortikální malformace. Léčba se neliší od terapie u pacientů bez NF1, ale zejména u pacientů s nádorem je potřeba zvážit i neurochirurgický výkon. U pacienta s NF1 a nově diagnostikovanou epilepsií se nesmí zapomínat na možnou sekundární příčinu a časně doplnit zobrazení mozku.

#### **6/ Bolesti hlavy**

Bolest hlavy je u dětí s NF1 častá a obvykle se rozvíjí bez přítomnosti strukturální léze. Někteří autoři udávají u dětí s NF1 vysokou frekvenci (20 – 25 %) těžkých migrenózních bolestí hlavy, ale spíše se jedná o bolesti vertebrogenní etiologie. Častý je také podíl tenzní. Nicméně u opakovaných intenzivních bolestí hlavy nesmíme opomíjet riziko gliomu či hydrocefalu při

idiopatické stenóze akveduktu a včas indikovat zobrazení mozku (Petrák B., 2015).

## **7/ Kognitivní problémy a specifické poruchy učení**

Kognitivní poruchy patří mezi nejčastěji popisované komplikace NF1. Poruchy učení se udávají u 30 až 60 % dětí s neurofibromatózou. Časté jsou také poruchy vývoje řeči. Hodnocení IQ se u pacientů s NF1 pohybuje převážně v dolním pásmu normy, s vážnějším mentálním deficitem pouze u malé části pacientů (asi u 4 – 8 %) (Ferner R.E. *et al.*, 2007, Williams V.C. *et al.*, 2009). Často se objevují také syndrom poruchy soustředění s hyperaktivitou (attention-deficit/hyperactivity disorder syndrome, ADHD syndrom), vývojové a psychosociální odchylky a poruchy z autistického spektra. Děti s ADHD dobře reagují na terapii metylfenidátem (Ferner R.E. *et al.*, 2007, Gutmann D.H. *et al.*, 2017).

Existuje hypotéza, že sledované kognitivní poruchy jsou způsobeny změnami architektury mozku a že souvisí s nálezy FASI. Nicméně snaha o interpretaci nálezů FASI ve vztahu k vývojovým poruchám a kognici se zatím nedaří (Ferner R.E. *et al.*, 2007).

## **8/ Nádory míchy a páteře**

Nádory míchy a páteře jsou symptomatické asi u 2 % NF1 pacientů a při vyšetření magnetickou rezonancí bývají patrné asi u 40 % (Kluwe *et al.*, 2003). Přibližně polovina těchto nádorů je mnohočetných (obr. 7) a může je provázet malformace – například syringomyelie. Nádory podle lokalizace můžeme rozdělit na extradurální, intradurální extramedulární a intradurální intramedulární.

Varianta NF1 dříve nazývaná familiální spinální neurofibromatóza, v dospělosti charakterizována mnohočetnými nádory míchy a kožním nálezem CALM, je variantou NF1

Obr. 7 – mnohočetné neurofibromy podél páteře



### Kožní příznaky

**1/ Skvrny barvy bílé kávy, CALM (Café au lait macules)** – jsou nejčastějším kožním příznakem u NF1 a vyskytují se prakticky u všech pacientů (Ferner R.E. *et al.*, 2007). Jde o světle hnědé, ostře ohraničené, oválné a hladké skvrny, různé velikosti. Vznikají nahromaděním pigmentovaných melanoblastů na bazální vrstvě epidermis a následnou poruchou vývoje melanocytů, ve kterých je biialeická inaktivace NF1 genu (Gutmann D.H. *et al.*, 2017). Vyskytují se prakticky kdekoliv na kůži, mimo plosky, dlaně a kštici. Často jsou prvním příznakem onemocnění, který může být patrný i u novorozenců, s věkem přibývají, a to nejvíce do 10 let. CALM nemají onkologický potenciál a velmi často se vyskytují i v běžné populaci – asi u 10 % (obr. 1A).

**2/ Freckling** – jsou drobné makuly o velikosti 1–3 mm s obdobnou charakteristikou jako CALM a bývá patrný asi u 85 % pacientů s NF1 (Ferner R.E. *et al.*, 2007). Začíná se manifestovat mezi 3. a 5. rokem věku a s věkem se zvyrazňuje. Axilárně a inguinálně lokalizovaný byl dříve nazývaný Croweho příznak a patří mezi diagnostická kritéria NF1. Může se objevovat také na krku, okolo úst, na trupu nebo v oblasti perinea (obr. 1B).

**3/ Neurofibromy** – jsou benigní nádory vycházející z pochvy periferního nervu a mohou se objevit kdekoliv v jeho průběhu. Manifestují se v období kolem puberty a obvykle se po celý život pomalu zvětšují. Výjimku tvoří plexiformní neurofibromy, které mohou být patrné již při narození nebo v raném dětství. Histologicky se jedná o benigní nádory, vycházejí ze Schwannových buněk, dále obsahují stočená nervová vlákna a fibroblasty perineuria, případně mastocyty. Rozdělujeme je na čtyři typy: kožní, subkutánní, nodulární a plexiformní neurofibromy. Neurofibromy se vyskytují i v běžné populaci. Jejich počet je individuální a kolísá od žádných či několika až po stovky.

Kožní neurofibromy (obr. 1C) vedou zejména k psychickým problémům, ale nemají tendenci k malignímu zvratu. Subkutánní neurofibromy mohou být bolestivé, ale maligní zvrát je popisován vzácně. Nodulární neurofibromy vzácněji vedou i k senzitivnímu či motorickému deficitu a mohou vyrůstat také z oblasti míšních kořenů (solitárně i mnohočetně). Historicky byla tendence vyčlenit tyto pacienty jako spinální neurofibromatózu, ale jedná se o onemocnění v rámci diagnózy NF1. Problematické bývají plexiformní neurofibromy, které často zasahují do několika nervových větví, nebo postihují celé nervové plexy a tvoří rozsáhlé nádory, mnohdy s hyperpigmentací a/nebo hypertrichózou na povrchu (obr. 1D). Obvykle bývají patrné již při narození, ale jejich růst je nepředvídatelný co do výsledné velikosti i věku, kdy se začne projevovat. Mohou se chovat vůči okolním strukturám infiltrativně a vést k významným defiguracím a deformitám i neurologickým symptomům, ale také mohou být různě dlouho (i trvale) klinicky němé nebo nezávažné. Ve Schwannových buňkách plexiformních neurofibromů je popisována bialeická inaktivace NF1 (Gutmann D.H. *et al.*, 2017). Závažné jsou tyto nádory zejména pro celoživotní riziko maligní transformace v maligní nádor z obalů periferních nervů (MPNST).

**4/ Maligní nádor z obalů periferního nervu (Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor, MPNST)** – někdy označován jako maligní schwannom, neurofibrosarkom nebo neurogení sarkom. Může se vyskytnout kdekoliv v

průběhu periferního nervu. Dle Ferner et al. se vyskytuje u 2 – 5 % pacientů s NF1, ale celoživotní riziko vzniku MPNST je u pacientů s NF1 8 – 13 % oproti 0.001 % v ostatní populaci a nejčastěji k němu dochází ve věku 20 až 35 let (Ferner R.E. *et al.*, 2007). Mohou vzniknout spontánně, ale většina MPNST u NF1 vzniká maligním zvratem plexiformních neurofibromů, méně často v hloubce uloženého neurofibromu. U dětí se MPNST objevuje velmi vzácně – především v období dospívání. Klinické příznaky bývají často nevýrazné a/nebo se zvyrazňují pomalu a dlouhou dobu. Příznakem je klidová bolest a/nebo bolest ve spánku, změna konzistence plexiformního neurofibromu z měkké na tvrdou a rychlý růst, případně nově vzniklý neurologický deficit. Odlišení rozvíjejícího se MPNST od plexiformního neurofibromu může být velmi obtížné a někteří autoři doporučují použití pozitronové emisní tomografie (PET) s fluorodeoxyglukózou (FDG-PET) – výsledky jsou ale popisovány jako nepřesvědčivé. Pětileté přežití od stanovení diagnózy MPNST je u pacientů s NF1 21 % oproti 42 % u pacientů bez NF1. MPNST je nejčastější příčinou úmrtí dospělých pacientů s NF1 (Evans D.G.R. *et al.*, 2002).

**5/ Ostatní kožní nálezy** – *hypopigmentované makuly*, častěji se u nich vyskytují i névus anemicus a benigní třešňové angiomy (Campbell de Morgan spots). *Juvenilní xantogranulomy* se mohou objevit na krku nebo hlavě u asi 1% dětí a někteří autoři je spojují se zvýšeným rizikem chronické myeloidní leukemie (JMML) u dětí s NF1 (Ferner R.E. *et al.*, 2007). Dále se u NF1 může objevit i schwannom.

### **Oční příznaky**

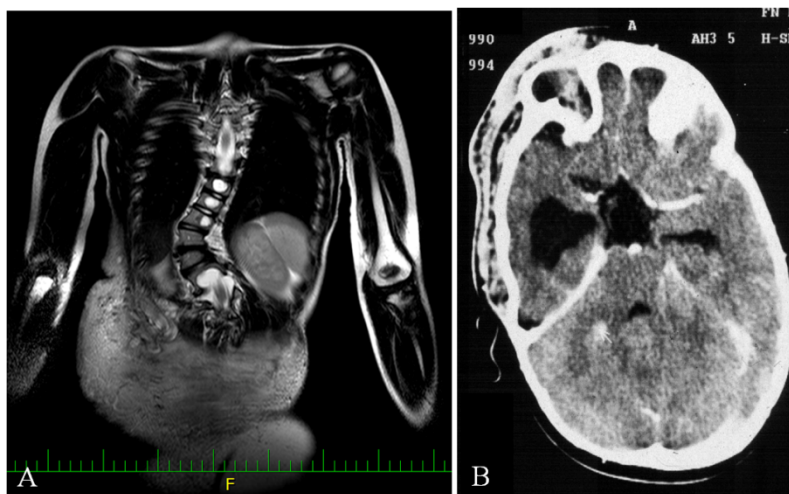
Typickým nálezem u NF1 jsou **Lischovy noduly** - mnohočetné noduly (hamartomy) na duhovce, které nezpůsobují poruchu zraku (obr. 1E). Patří mezi diagnostická kritéria s vysokou specificitou pro NF1 a v dospělosti se u NF1 pacientů vyskytují až v 95 %, ale u dětí do 6 let bývají diagnostikovány vzácně (Ferner R.E. *et al.*, 2007, Friedman J.M., 2018).



### **Kostní/ortopedická problematika**

Kostní změny jsou u NF1 časté, a patří mezi ně např. malý vzrůst, makrocefalie, kostní dysplázie, skolióza, usurpace a remodelace kostní v rámci vlivu plexiformního neurofibromu na okolní skelet. Dysplastické změny na dlouhých kostech zahrnují ztenčení kortikalis, cysty, sklerotické změny, a mohou vést k patologickým frakturám a ke vzniku paklobů. Postižená bývá nejčastěji tibia a změny jsou kongenitální. Mezi diagnostická kritéria NF1 patří také vzácná anomálie křídla kosti sfenoidální, popisována u cca 1 – 2.5 % NF1 pacientů (Ferner R.E. *et al.*, 2007; Lopes Ferraz Filho J.R. *et al.*, 2008). Jacquemin *et al.* popisuje častou asociaci s plexiformním neurofibromem a možnost progresivních změn ve sfenoidální kosti (Jacquemin C. *et al.*, 2002). Klinicky významným ortopedickým problémem bývá skolióza – postihuje 10 % až 26 % pacientů s NF1 (Ferner R.E. *et al.*, 2007; Williams V.C. *et al.*, 2009) (obr. 8). U části pacientů je skolióza způsobená paraspinálními neurofibromy (Gutmann D.H. *et al.*, 2017).

Obr. 8A – skolióza dolní Th-L páteře, B – dysplázie kosti sfenoidální, vpravo plexiformní neurofibrom obličeje



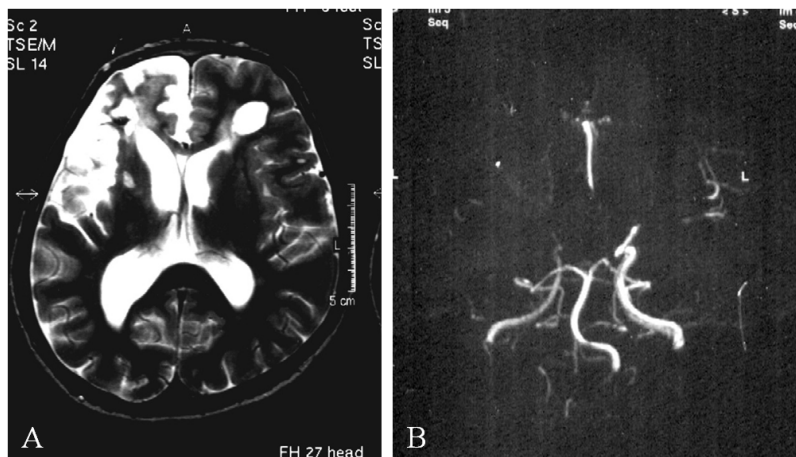
### **Kardiovaskulární příznaky**

U NF1 je popisován zvýšený výskyt pulmonální stenózy, v porovnání s běžnou populací, vaskulopatie a arteriální hypertenze. Cévní změny se

projevují nejčastěji postižením arterií, jejichž stěny se mění v důsledku (pro NF1 charakteristického) procesu fibromuskulární dysplázie. Při nedokonalé funkci neurofibrominu dochází k postupnému růstu a proliferaci Schwannových buněk v intimě cévní stěny a následně k jejímu celkovému zesílení. Nejčastěji jsou postiženy renální arterie s následným rozvojem renovaskulární hypertenze. Stenózy renálních arterií jsou uváděny u 2 % pacientů s NF1 všech věkových kategorií (Ferner R.E. *et al.*, 2007). Renovaskulární etiologie je hlavní příčinou arteriální hypertenze u dětí, další vzácnou příčinou je pak koarktace aorty, resp. velmi vzácně stenózy aorty v různých lokalizacích – např. raritní mid-aortic syndrom (Petrák B. *et al.*, 2007). Velmi vzácně u dospívajících a pak především u dospělých pacientů s NF1 může být příčinou hypertenze feochromocytom, který je nalézán u 1 až 4 % dospělých jedinců s NF1, případně karcinoid (Ferner R.E. *et al.*, 2007).

Obdobné postižení arterií fibromuskulární dysplázií je popisováno také v mozku – je ale vzácné. U dětí s NF1 byly nalezeny ischemické cévní mozkové příhody, kde byl popsán vztah fibromuskulární dysplázie a výskytu moya-moya syndromu (obr. 9). V případě NF1 se moya-moya syndrom nejčastěji vyskytuje u pacientů s předchozí radioterapií nádorů mozku, především v oblasti chiasmatu (Gutmann D.H., 2017).

Obr. 9 – moya moyo sy: A – MR mozku s patrnou atrofií FT vpravo, B – MR angiografie karotická část Willisova okruhu se nezobrazuje



## **Další onkologická problematika**

Z maligních nádorů mimo nervový systém je u jedinců s NF1 v dospělém věku významný výskyt gastrointestinálního stromálního nádoru (gastrointestinal stromal tumor, GIST) a u dětí i dospělých rhabdomyosarkomu – zejména v oblasti močového traktu. Feochromocytom se vyskytuje přibližně u 2% pacientů s NF1 a asi ve 12 % je nádor maligní a často metastazuje (Ferner R.E. *et al.*, 2007).

Z hematologické problematiky bývá uváděno vyšší riziko vzniku vzácné juvenilní myelomonocytární leukémie (JMML) u kojenců a malých dětí, a dále 5krát vyšší riziko výskytu non-Hodgkinských lymfomů a 10krát vyšší riziko manifestace akutní lymfocytární leukémie (ALL) – v rámci všech věkových kategorií pacientů s NF1 (Patil S. a Chamberlain R.S., 2012).

Mezi další patří karcinoid, nediferencovaný sarkom, Wilmsův tumor a karcinom prsu. Jako vzácný je u pacientů s NF1 v dospělém věku uváděn výskyt malobuněčného karcinomu plic, kolorektální karcinom a karcinom rekta, ovariální karcinom, anaplastický astrocytom či myelodysplastický syndrom (Patil S. a Chamberlain R.S., 2012).

Kumulativní nádorové riziko u NF1 pacientů do 50 let věku je 20 – 39 %, a celoživotní riziko cca 60 %. Respektive riziko malignity je 2-5x vyšší než v běžné populaci (Gutmann D.H. *et al.*, 2017).

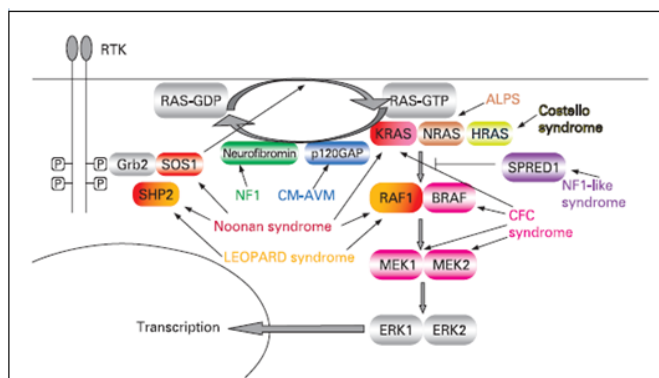
Otázka významu somatických mutací *NF1* genu nalezených u různých solidních nádorových procesů je v současné době ve fázi výzkumu. Zatím nebyl nalezen jasný vztah některé z mutací *NF1* genu a určitého typu nádoru. Výskyt mutací *NF1* genu byl sledován a nalezen především u adenokarcinomu plic, u kolorektálního karcinomu a karcinomu ovaria (Patil S. a Chamberlain R.S., 2012).

## **Diferenciální diagnostika NF1**

V dětském věku přicházejí v rámci dif.dg. v úvahu zejména Legius syndrom, stran CALM McCune-Albrightův syndrom nebo kolem puberty NF2.

Jako plexiformní neurofibromy mohou vypadat nálezy u některých syndromů s přerůsty. Podezření na NF1 může vzniknout u některých onemocnění ze skupiny rasopatií. Ostatně nejčastější rasopatií je NF1 a patří sem i Legius syndrom (obr. 10).

Obr. 10 – Ras – MAPK signální dráha a s ní asociovaná onemocnění



Převzato z: Denayer E, Ravel Th, Legius E. Clinical and molecular aspects of *RAS* related disorders. *J Med Genet* 2008; 45: 695-703.

RTK = receptor pro tyrozin kinázu, CFS syndrom = kardiofaciokutánní syndrom, CV-AVM = kapilární malformace – arteriovenózní malformace, ALPS = autoimunitní lymfoproliferativní syndrom

### 1) Legius syndrom – NF1-like syndrom (OMIM 611431)

Je charakterizovaný výskytem mnohočetných skvrn café au lait a/nebo freckling, bez dalších projevů NF1 – nádorových procesů, Lischových nodulů, neurofibromů či kostních lézí. Vzniká na podkladě mutace *SPRED1* genu (Sprouty-related, EVH1 domain containing 1), na 15. chromozómu, 15q14, který je negativní regulátor ERK a specificky inhibuje MAPK signalizaci přes supresi Raf (Obr. 10). Dědičnost je autozomálně dominantní, současně uváděná frekvence 1:120 000. Mezi další příznaky patří: makrocefalie (97 %), urychlení růstu obvodu hlavy (30 %), relativně časté kožní lipomy (32 %), Noonan-like dysmorfie obličeje (9 %), projevy ADHD, poruchy učení nebo poruchy vývoje řeči (9 %), pectus excavatum (7 %) a supravalyulární stenóza plicnice (2 %) (Brems H. *et al.*, 2012).

## **2) Neurofibromatóza typ 2 (NF2) (OMIM 101000)**

Je progresivní neurologické onemocnění s incidencí přibližně 1 : 33 000 – 40 000, autozomálně dominantním typem dědičnosti s až 50 % výskytem nových mutací. Častý je také výskyt mozaiky. Gen je umístěn na 22. chromozómu (22q11.2) a kóduje protein schwannomin (synonymum merlin). Onemocnění je charakterizované rozvojem mnohočetných benigních nádorů převážně CNS. Charakteristický a zároveň diagnostický je nález oboustranného vestibulárního schwannomu (až u 95 % pacientů s geneticky prokázanou NF2). Mezi další příznaky patří schwannomy jiných nervů (jak hlavových tak periferních), nádory CNS – meningeomy, mnohočetné ependymomy, gliomy, neurinomy či neurofibromy (vždy 2 a více stejného typu). CALM jsou přítomny u 43 % případů, ale v diagnostickém počtu pro NF1 bývají patrné jen asi u 1 %, freckling chybí, neurofibromy se objevují asi u 20 % jedinců s NF2. Typickým očním nálezem je juvenilní zadní subkapsulární katarakta (až v 80%). Nádory periferního nervu se vyskytují asi u 68 % pacientů s NF2 a nejčastěji se jedná o schwannomy, ale mohou se objevit také neurofibromy (Menkes J.H. *et al*, 2011).

Onemocnění se manifestuje většinou v adolescenci nebo mladé dospělosti, ale vzácně se může projevit již před 15. rokem věku. Dle Menkese je mortalita do 15let od stanovení diagnózy. Celoživotní riziko výskytu maligních nádorů je kolem 0,5 – 1 % (Menkes J.H. *et al*, 2011).

## **3) Schwannomatóza**

Je onemocnění charakterizované přítomností mnohočetných schwannomů (často paravertebrálně, v počtu 2 a více) u pacientů starších 30 let věku – za nepřítomnosti vestibulárních schwannomů, čím se klinicky odlišuje od NF2. Gen je lokalizován na 22. chromozómu, stejně jako u NF2, ale nesouvisí s ním (je lokalizován blíže k centroméře). Dědičnost je autozomálně dominantní s vysokým výskytem nových mutací (80 – 90 %). Schwannomy jsou benigní nádory a rizika malignizace zatím nejsou uváděna. Klinika vychází z lokalizace

schwannomu a projevuje se většinou chronickou bolestí v dané oblasti (Petrák B. *et al.*, 2009).

#### **4) McCune-Albrightův syndrom**

Onemocnění s charakteristickou klinickou trias – mapovitá kožní ložiska barvy café au lait, kostní fibrózní dysplázie a izosexuální předčasná pseudopuberta. Součástí bývají i další endokrinologické problémy. Nemoc je způsobená mutací v genu pro  $\alpha$ -podjednotku G-proteinu (postreceptorový signální systém) (Lébl *et al.*, 2012).

### **5/ Syndromy s přerůstem**

#### **Klippel-Trenaunay syndrom (OMIM 149000)**

Je kongenitální syndrom s incidencí 1:20000 – 40 000, charakterizovaný kožními névy, žilními varixy a hemihypertrofií dlouhých kostí a měkkých tkání. Obvykle postihuje jednu z končetin. Další nálezy mohou být makrocefalie, hydrocefalus, mozkové kalcifikace, arterio – venózní malformace, hemimegalencefalie a kožní cévní névy (névy barvy portského vína, kapilární hemangiomy nebo lymfangiomy). Je popisována autozomálně dominantní dědičnost, ale většinou se objevuje sporadicky.

#### **Proteus syndrom (OMIM 176920)**

Je charakterizován mozaikovým nadměrným růstem četných tkání, kdy přerůstání je nepravidelné, progresivní a často asymetrické, nejčastěji na končetinách. Ke kožním nálezům patří lipomy (92 %), vaskulární malformace (88 %), plantární cerebriformní névy pojiva (83 %), epidermální névy (60 %), parciální lipohypoplázie (38 %) a okrsky hypoplázie kůže (21 %). Častá je dysregulace tukové tkáně s hypertrofií nebo atrofií a s tvorbou lipomů. Dále se vyskytují neoplazmata – typické jsou monomorfní adenomy parotidy nebo oboustranné ovariální cystadenomy. Někteří pacienti mají germinální mutaci PTEN genu.

## **6/ Rasopatie – u těchto onemocnění může docházet k překryvu klinických příznaků**

### **Noonanové syndrom**

Je onemocnění s autozomálně dominantní dědičností a incidencí asi 1:1000 – 2500. Mezi charakteristické rysy patří malá postava, široký krk, faciální stigmatizace – hypertelorismus, ptóza, epikanty, nízce posazené a dozadu rotované boltce. Z kožních změn bývají patrné pigmentové névy. Dále bývají časté hrudní abnormity a vrozené srdeční vady – u 20 – 50 % pulnomální stenóza, ve 20 – 30 % hypertrofická kardiomyopatie. Nádorové riziko je u této diagnózy relativně nízké (Denayer, 2008).

Někdy je uváděný **NF1 – Noonanové syndrom**. Jedná se o pacienty, u kterých je diagnostikována NF1, ale mají i charakteristiky Noonanové syndromu, zejména faciální stigmatizaci. U těchto pacientů bývá zjištěna mutace v NF1 genu. Nejde však o žádný konkrétní typ, který by vedl k tomuto fenotypu a fenotypicky nebývají tito pacienti konzistentní ani v rámci jedné rodiny (Ferner R.E. *et al.*, 2007)

### **LEOPARD syndrom**

LEOPARD je zkratka názvů hlavních příznaků: mnohočetné Lentigines, Ekg převodní poruchy, Oční hypertelorismus, Pulmonální stenóza, Abnormity genitálií, Retardace růstu a senzo–neuralní hluchota (Deafness). Fenotyp je věkově vázaný. Kraniofaciální dysmorfismus je podobný jako u Noonanové syndromu, ale je mírnější. Četné lentigines jsou ploché, černo-hnědé makuly na obličeji, krku, horní polovině trupu, ale nevyskytují se na sliznicích. Objevují se ve věku 4 až 5 let; do puberty se množí. Skvrny café-au-lait (70 – 80 %) obvykle předchází lentigines; jsou již od prvních měsíců života. Téměř polovina pacientů má srdeční vady. Nejčastější jsou převodní poruchy patrné na EKG a hypertrofická kardiomyopatie (u 80 % se srdečními vadami od kojeneckého věku). V dětství tyto vady progredují souběžně s lentigines. Dědičnost onemocnění je autozomálně dominantní (Denayer E *et al.*, 2008)

## **7/ Mnohočetná endokrinní neoplázie (MEN syndrom) 2B**

Vzácné autozomálně dominantní onemocnění charakterizované medulárním karcinomem štítné žlázy často v kombinaci s feochromocytomem. Typ 2B má typický fenotyp – marfanoidní habitus, silné malinové rty, neurofibromy na jazyku a případně okraji víček, viscerální anomálie ve smyslu megakolon transverzum a intestinální ganglioneuromatózy. Geneticky je způsoben mutací RET proto-onkogenu na 10. chromozómu (Vlček P., 2012).

### **Management sledování**

NF1 je multisystémové onemocnění, proto i přístup k pacientovi musí být multioborový. Interval kontrol vychází zejména z klinického obrazu a je postaven individuálně. Základní roli hraje zejména pediatr (obvodní lékař) a dětský neurolog. Dále by všichni pacienti s NF1 měli být v péči oftalmologa, vedeni na genetice, případně na onkologii a děti v předškolním věku vyšetřeny psychologem. Sledování v dalších odborných ambulancích závisí na dalších potížích pacienta.

Obvodní lékař sleduje celkový stav, kožní nález, hodnotí růstovou křivku, pubertální vývoj, měří krevní tlak a provádí orientační vyšetření páteře. Vše se děje v rámci preventivní péče, případně dle potřeby častěji. Často je tím lékařem, který jako první vysloví podezření na NF1 a pacienta odesílá k dalšímu vyšetření.

Dětský neurolog se soustřeďuje zejména na neurologický nález a psychomotorický vývoj. U pacientů se stabilizovaným klinickým stavem, bez problematiky charakteru nádoru mozku a/nebo míchy, hydrocefalu či rozsáhlého plexiformního neurofibromu je neurologické vyšetření indikované 1x ročně. Indikace MR zobrazení je zejména v rukou neurologa. „Preventivní“ zobrazení mozku je opakovaně diskutováno v literatuře. Listernick et al. shrnuli doporučení ke sledování pacientů s NF1 v publikacích z roku 1997 a 2007 (Listernick R. *et al.*,1997, Listernick R. *et al.*,2007). Dle těchto prací je zobrazení mozku indikováno až při neurologických či očních komplikacích, nikoliv preventivně. V našich podmínkách je preferováno provedení alespoň



jednoho diagnostického zobrazení mozku v dětství, s individuálním přístupem a časováním dle klinického stavu, ideálně až v době, kdy není zapotřebí celkové anestezie. Kontrolní zobrazení u pacientů s nálezem patologie je vedeno individuálně, ve spolupráci s onkology a dle klinického vývoje. MR zobrazení míchy je indikováno v případě klinických obtíží.

Oftalmolog sleduje vízus a oční pozadí. U spolupracujících pacientů pak také perimetr a barvocit. Vyšetření předního segmentu štěrbinovou lampou je indikováno pro záchyt Lischových nodulů. Frekvence kontrol se odvíjí od nálezu OPG – pacienti bez OPG by měli mít oční vyšetření 1x ročně, s nálezem OPG jednou za 4 – 6 měsíců.

Vzhledem k autozomálně dominantní dědičnosti onemocnění by všichni pacienti s diagnostikovanou NF1 měli být geneticky vyšetřeni. Měla by být provedena DNA analýza k potvrzení diagnózy (u malé části pacientů s mírným fenotypem a jen kožními příznaky se může jednat o Legius syndrom, který není spojován s onkologickou problematikou jako NF1). Při nálezem mutace pomocí přímé DNA analýzy může být nabídnuta prenatální i preimplantační genetická diagnostika postiženým rodinám.

Onkologické sledování se týká zejména pacientů s nádorem mozku, míchy či jiným typem nádoru. Sledování jsou i pacienti s rozsáhlými plexiformními neurofibromy.

Vzhledem k častému výskytu poruch učení a chování u pacientů s NF1 je doporučováno psychologické vyšetření v předškolním věku a dále spolupráce s pedagogicko – psychologickou poradnou. U těžších poruch chování či ADHD může být potřebná i psychiatrická péče. U dětí s poruchami vývoje řeči bývá zapotřebí kvalitní logopedická péče.

Ortopedické sledování je zapotřebí u pacientů se skoliózou, vrozenými dyspláziemi dlouhých kostí, u dětí s patologickými frakturami či pseudoartrózou.

Mezi další specialisty patří endokrinologové, kardiologové, dermatologové, chirurgové...

## Terapie

Kauzální terapie neexistuje a prozatím je možné léčit pouze symptomy. I když s novými poznatky stran funkce neurofibrominu se jeví nadějně některé nové možnosti.

Neurologická problematika: OPG a GOOP – k terapii jsou indikovány symptomatické nálezy, léčba je plně v rukou onkologů. V současnosti je preferovaná chemoterapie, zejména dle SIOP protokolu pro low grade gliomy (kombinace vinkristinu a cisplatinu). Případná neurochirurgická resekce GOOP, ať už kompletní či částečná, závisí na lokalizaci a dynamice nálezu. Hydrocefalus způsobený gliomem je řešen buď současně s operací nádoru, či samostatně zavedením ventrikuloperitoneálního zkratu (VPZ). Hydrocefalus při stenóze akveduktu je v současnosti přednostně řešen fenestrací III. komory, při selhání této metody nebo pokud to není možné, tak zavedením VPZ. Bolesti hlavy a epilepsie jsou léčeny stejně jako u pacientů bez NF1. U sekundární epilepsie při gliomu je ke zvážení neurochirurgická resekce. Patologické procesy v oblasti míchy – jak extramedulární tak intramedulární jsou řešeny ve spolupráci s neurochirurgy a onkology. Děti s ADHD dobře reagují na terapii metylfenidátem.

Kožní změny: kožní neurofibromy se chirurgicky řeší zejména, pokud vadí svou lokalizací, ale ne z kosmetických důvodů. Problematické bývají plexiformní neurofibromy – ty se převážně sledují. Při příznacích možné malignizace či rychlé progresi nálezu je indikována onkologická péče. Resekce většinou nebývá úspěšná – neurofibrom často opět dorůstá. U MPNST je zvažována resekce (dle lokalizace) a chemoterapie.

Ortopedické problémy: patologické fraktury se často musí řešit operativně a mnohdy opakovaně. Mírnější formy skoliózy jsou jen sledovány nebo řešeny korzetem, v závažnějších případech se provádí instrumentální stabilizace páteře.

Další pediatrická problematika: endokrinologové indikují podávání růstového hormonu u pacientů s malým vzrůstem, či hormonálně regulují

pohlavní zrání u dětí s předčasnou nebo naopak opožděnou pubertou. Kardiologové řeší hypertenzi.

V posledních dvou dekádách probíhají různé klinické studie, které se snaží ovlivnit některé problémy spojené s NF1. Například možnost statinů ovlivnit kognitivní problémy, ovlivnění růstu plexiformních neurofibromů preparáty ovlivňujícími Ras-MAPK signální dráhu jako jsou mTOR inhibitor rapamycin, imatinib či selektivní MEK inhibitor. Dále se zkoumá například efekt inhibitorů farnesyltransferázy. Vše je ale zatím v různých fázích klinických studií a na možné klinické využití si ještě musíme počkat.

### **Biomarkery**

Biomarkery jsou „substance“, které se používají jako indikátory funkce orgánů a jiných aspektů zdraví. Hrají důležitou roli v prognóze u různých onkologických jednotek a mohou být užitečné v monitoraci klinického vývoje onemocnění a odpovědi na terapii. Mezi biomarkery patří také neuron – specifická enoláza (NSE) a protein S100B. Nádorové buňky plexiformních neurofibromů a OPG u NF1 vykazují imunohistochemicky imunoreaktivitu gliálního fibrilárního proteinu, proteinu S – 100, vimentinu a NSE.

Neuron specifická enoláza (NSE) je glykolytický enzym primárně se vyskytující v cytoplasmě neuronů, a využívá se k diagnostice procesů v neuronech. Nachází se ale také v neuroendokrinních buňkách a neuroendokrinních nádorech. NSE lze prokázat ve tkáni nádoru nebo v séru u pacientů s neuroblastomem, melanomem a malobuněčným karcinomem plic a v těchto případech může být použita jako specifický marker těchto nádorů. NSE bývá přítomná také v trombocytech a erytrocytech (Isgrò M.A. *et al.*, 2015)

Protein S-100 je kyselý kalcium-vázající protein (acidic calcium-binding protein), který se nachází v mozku jako dimér 3 izomerických podjednotek, zahrnujících alfa (A) a beta (B) (S-100B) podjednotku. S-100B je přítomen ve

vysoké hladině v gliových a Schwannových buňkách. S-100B je protein s významem pro vývoj glie a neuronů během vývoje centrálního nervového systému, v mozku je exprimován ve vysoké hladině primárně astrocyty, kde indukuje jejich proliferaci a fenotyp. Hraje také roli v neuro – gliální interakci při normální funkci mozku a jeho vývoji. Nález S-100 proteinu byl popsán i v tukové tkáni, melanocytech, chondrocytech a T-lymfocytech a byl zjištěn v nádorech, jako jsou gliomy, melanomy, schwannomy a neuroblastomy (Donato R. *et al.*, 2013)

Koncentrace NSE a S-100 v mozkomíšním moku a séru u pacientů s cerebrální lézí by měly odrážet míru mozkového poškození u úrazu mozku, cévní mozkové příhody, subarachnoidálního krvácení a některých neurodegenerativních onemocnění.

NSE a protein S-100 jsou u NF1 používány k histopatologickému hodnocení nádorových procesů. U NF1 ani u jiných neurokutánních onemocnění zatím nebyly sledovány plazmatické hladiny těchto markerů a nebyl porovnáván nález plazmatických hodnot, klinických změn a histopatologických nálezů.

## **Cíle a hypotézy**

- 1/ Zlepšení kvality života u pacientů s NF1 posouzením klinické významnosti zjištěných neurologických komplikací na MR zobrazení mozku a zobrazeních míchy, zejména zhodnocení nálezů gliomů mozku a hydrocefalu. Cílem je úprava indikačních kritérií MRI mozku při současných doporučeních dle Listernick et al. z roku 1997 a 2007, kdy je u NF1 pacientů (včetně dětí) MRI indikováno až při klinických příznacích očních či neurologických. Předpokládáme, že včasný záchyt neurologických komplikací na MRI mozku, hlavně u gliomů a hydrocefalu, významně přispěje k dřívější intervenci, před rozvojem dalších komplikací.
- 2/ Celkové zhodnocení souboru se zaměřením na sporadický výskyt NF1, se snahou odhalit jeho možné příčiny. Zhodnocení výskytu epilepsie.
- 3/ Zhodnocení možnosti sledování/diagnostiky gliomu mozku u NF1 pacientů pomocí plazmatických hladin biomarkerů NSE a proteinu S100B.

## **Materiál a metodika**

Předkládám retrospektivní hodnocení souboru 285 pacientů s NF1, kteří byli vyšetřeni na Klinice dětské neurologie FN Motol v letech 1990 – 2010. U všech hodnocených pacientů byla diagnóza stanovena na základě NF1 NIH (*National Institute of Health*) diagnostických kritérií z roku 1988, která platí beze změny dodnes (NIH, 1988).

V hodnoceném souboru 285 NF1 pacientů bylo 154 (54 %) chlapců a 131 (46 %) dívek. Podmínkou pro zařazení do hodnocené skupiny bylo:

- 1/ věk od narození do 19 let (resp. do 19. narozenin)
- 2/ oční vyšetření
- 3/ neurologické vyšetření – standardní neurologické vyšetření včetně hodnocení psychomotorického vývoje
- 4/ MR zobrazení mozku

U části pacientů byly k dispozici krevní odběry s plasmatickými hodnotami biomarkerů S100B a NSE. Odběry byly provedeny na Klinice dětské neurologie FN Motol při hospitalizaci nebo ambulantní kontrole. Krevní vzorky byly analyzovány v biochemické laboratoři FN Motol. Hodnoty NSE  $\geq 17 \mu\text{g/l}$  a S100B  $\geq 0,105 \mu\text{g/l}$  byly hodnoceny jako patologické.

### **Hodnocená data**

#### **I. Nález na MRI mozku a MRI/CT páteře:**

Protokol MRI mozku obsahoval zobrazení v T1 a T2 váženém obraze a FLAIR, vždy byla provedena koronární sekvence ke zhodnocení optických nervů. Ve většině případů byla podána kontrastní látka. Při zobrazení páteře nešlo o jednotná vyšetření, ale zobrazení byly indikovány na základě klinických obtíží a často šlo o zobrazení pouze určité etáže. Všechny nálezy byly hodnoceny na Klinice zobrazovacích metod UK 2. LF a FN Motol.

- 1/ **OPG** byl definován jako rozšíření optického nervu nad 4.0 mm, v oblasti chiasmatu nad 4.0 x 10.0 mm (výška x šířka).

**Hodnoceno:** Lokalizace dle Dodge modifikovaných kritérií, věk v době diagnózy, oční nález v době diagnózy a v průběhu sledování, terapie. Vyčleněna podskupina OPG Dodge 2 s propagací do hypotalamu, podskupina pacientů s regresem nálezu. Porovnání klinické významnosti OPG Dodge 1 a Dodge 2. Zhodnocení klinické významnosti při manifestaci  $\leq 10$  let a  $> 10$  let. Diskuze nad rozdílnou incidencí OPG v literatuře.

2/ **GOOP** byl hodnocený na základě přítomnosti 2 a více z následujících radiologických kritérií: expanzivní léze, sycení po aplikaci kontrastní látky a mass efekt (Guillamo J.S. *et al.*, 2003). Histologické nálezy byly revidovány dle WHO klasifikace nádorů centrálního nervového systému (Louis D.N. *et al.*, 2016).

**Hodnoceno:** lokalizace, věk v době manifestace, výskyt dalších příznaků jako je hydrocefalus, histologické nálezy a nutnost terapie. Vyčleněna podskupina s vícečetným výskytem gliomů, porovnání klinické významnosti OPG a GOOP.

3/ **FASI** byly definované jako hyperintenzní léze na T2 vážených a FLAIR sekvencích a izo- či lehce hypointenzní na T1 vážených obrazech, bez mass efektu nebo vazogenního edému (Rossi L.N. *et al.*, 1999).

**Hodnoceno:** zastoupení FASI v souboru. Demonstrace problematické diferenciální diagnostiky GOOP a FASI na 2 kazuistikách.

4/ **Obstrukční hydrocefalus a stenóza akveduktu** – hydrocefalus byl definován jako rozšíření komorového systému, stenóza akveduktu jako zúžení mokovodu vedoucí k hydrocefalu. U idiopatické stenózy akveduktu byly vyloučeny jiné příčiny jako zánět CNS, radioterapie CNS či ložisko v okolí stenózy.

**Hodnoceno:** příčina vzniku a věk v době manifestace hydrocefalu. Podrobnější rozbor pacientů se stenózou akveduktu, včetně klinických dat.

**5/ Zhodnocení dalších nálezů na MR mozku** – incidence cyst, cévních změn, vrozených vývojových vad,...

**6/ Zhodnocení nálezů na MRI/CT páteře** – zejména lokalizace tumoru (extradurálně, intraforaminálně, intradurálně – extramedulárně, intramedulárně), jiná patologie.

## **II. Zhodnocení obecných dat souboru:**

- 1/ Výskyt jednotlivých diagnostických kritérií, sporadický/familiální výskyt onemocnění, vliv věku rodičů na výskyt sporadických případů NF1.
- 2/ První příznak onemocnění.
- 3/ Zhodnocení výskytu epilepsie a její etiologie u dětí v souboru.

## **III. Hodnocení plazmatických hladin biomarkerů NSE a proteinu S100B – porovnání hodnot u pacientů s a bez gliomu mozku**

### **Statistická analýza dat**

Ke statistickému hodnocení klinické významnosti OPG a GOOP byl použitý  $\chi^2$  test, se statisticky významným p-value <0.01, a statisticky velmi významným p-value <0.001.

U biomarkerů NSE a proteinu S100B jsem hodnotila výskyt patologických hodnot. Dále průměrnou hodnotu u pacientů s NF1 s gliomem a bez gliomu mozku. Ke statistickému zhodnocení, zda je průměrná hodnota biomarkeru vyšší u pacientů s gliomem, než u pacientů bez gliomu mozku jsme použili Welchův dvouvýběrový t test (na 5 % hladině významnosti).



## Výsledky

### I. Nález na MRI mozku a MRI/CT páteře:

#### 1/ Gliomy zrakové dráhy (OPG)

- OPG byly nalezeny u 77/285 (27 %) pacientů (tab. 1, obr. 11).
- Byly diagnostikovány od narození až do 19. let věku.
- Medián výskytu: 6 let (72 měsíců) věku.
- 56/77 (73 %) dětí mělo OPG diagnostikovaný do 10 let věku včetně a 21/77 (27 %) OPG bylo diagnostikováno po 10. roce věku.
- OPG Dodge 3 a 4 nebyly ve sledované skupině nalezeny.

Tab. 1: Klasifikace OPG v souboru

OPG	Celkem	Ž/M	Léčení	Hydrocefalus	Zemřeli	Spont. Regrese
<b>Dodge 1</b>	<b>35</b>	<b>18/17</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<i>Vlevo</i>	<i>11</i>	<i>6/5</i>	<i>3</i>			<i>1</i>
<i>Vpravo</i>	<i>13</i>	<i>5/8</i>	<i>1</i>			
<i>Bilaterálně</i>	<i>11</i>	<i>7/4</i>	<i>2</i>			
<b>Dodge 2</b>	<b>42</b>	<b>19/23</b>	<b>26</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<i>Dodge 2 H+</i>	<i>14</i>	<i>4/10</i>	<i>13</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	
<b>Celkem</b>	<b>77</b>	<b>37/40</b>	<b>32</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>3</b>

#### **Dodge 1 OPG (35 pacientů):**

29/35 pacientů bylo pouze sledováno, i když u 6 z nich byla v době dg. OPG zjištěna porucha zraku. U 28 těchto dětí zůstal zrak stabilní. Pouze u jedné pacientky se vstupně normálním zrakem došlo ke zhoršení zraku při celkové progresi nálezů na mozku včetně GOOP (tab. 2A).

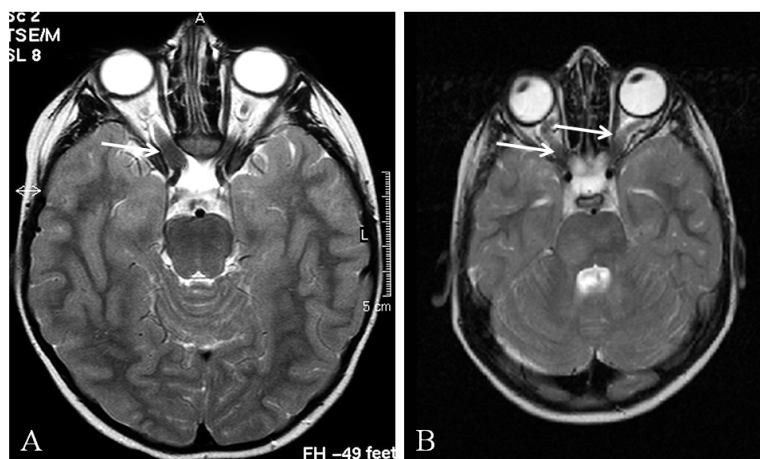
6/35 dětí bylo léčeno. U 5 byla již vstupně zjištěna těžká porucha zraku, a u 3 z nich byla provedena neurochirurgická resekce postiženého zrakového nervu. U zbylých 2 došlo k progresi nálezů i přes terapii, proto bylo zapotřebí kombinace léčebných metod. U jedné pacientky byla terapie indikována z důvodu radiologické progresy, zrak byl v pořádku (tab. 2B).

### **Dodge 2 OPG (42 pacientů):**

V této skupině bylo pouze sledováno (neléčeno) 16 pacientů, z nichž jen 2 byli symptomatictí, měli poruchu zraku a amblyopii, v době dg. OPG. Zraková vada se v průběhu sledování u žádného z těchto pacientů nezhoršila (tab. 2A). 26/42 pacientů muselo podstoupit terapii – u 13/26 OPG Dodge 2 H– (gliom nezasahoval do hypotalamu) a 13/26 Dodge 2 H+ (gliom zasahující do hypotalamu).

14/42 dětí bylo v podskupině Dodge 2 H+ (obr. 4B). Všechny děti z této podskupiny byly symptomatické – 9/14 mělo předčasnou pubertu, 1/14 jinou endokrinopatii a 13/14 poruchu zraku. Kromě jednoho pacienta (který neměl poruchu zraku) byli všichni léčeni (tab. 2B).

Obr. 11 – OPG Dodge 1: A – gliom optiku vpravo, B – gliom optiku bilaterálně



- Celkem bylo léčeno 32/77 (41.6 %) OPG (28 s poruchou zraku vstupně, 4 jiné příznaky), z nich jen u 12 zůstal zrak stabilní a mírné zlepšení po terapii bylo evidováno pouze u jednoho pacienta (tab. 2B).
- Porucha zraku v době dg. OPG byla zjištěna u 36/77 (46.8 %) pacientů, z nich 8 nebylo léčeno a zrak zůstal stabilní (tab. 2A).
- Častěji byly léčeny OPG diagnostikované  $\leq 10$  let (29/32, 90.6 % léčených) než po 10. roce věku (3/32, 9.4 % léčených).

- Dodge 2 OPG byly signifikantně klinicky významnější než Dodge 1 (p<0.001).

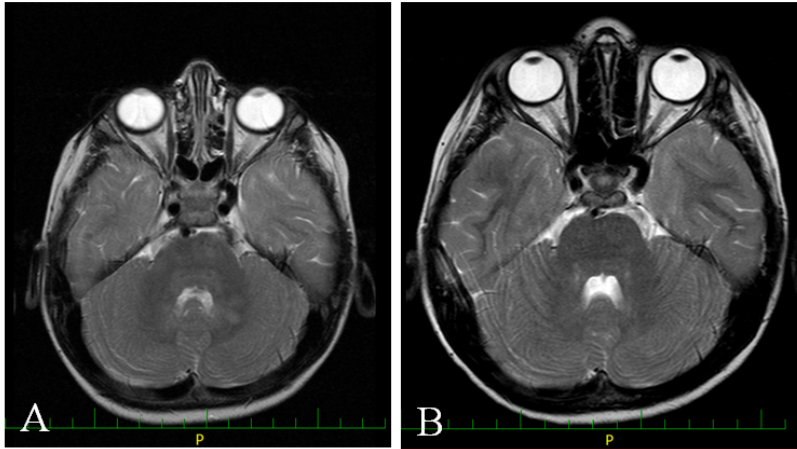
Tab. 2 – OPG – symptomy, terapie

A - OPG pouze sledované						
Dodge klasifikace		Vstupní vízus N/porucha	Vízus během sledování Stab./progrese	Jiné oční příznaky	Endokrinol. problémy	
Dodge 1 (29)	Unilat.OPG (20)	17/3*	20/0	Protruze bulbu (1)	Terapie STH (1), Pub.tarda (1)	
	Bilat.OPG (9)	6/3**	8/1			
Dodge 2 (16)		14/2+	16/0		Terapie STH (1), Pub.praecox (4)	
B - léčené OPG						
Dodge klasifikace		Vstupní vízus N/porucha	Vízus během sledování Stab./progrese	Jiné oční příznaky	Endokrinol. problémy	Terapie
Dodge 1 (6)	Unilat.OPG (4)	1/3§	Amauróza 3/1	Amauróza po NCH (3)	Pub.praecox (1)	NCH 3, CHT 1
	Bilat.OPG (2)	0/2§§	0/2			Multi 2
Dodge 2 (26)	Dodge 2 H – (13)	2/11	7/5	Exoftalmus (1), nystagmus (3), strabismus (1)	Pub.praecox (5), hyperprolaktinémie (1)	NCH 2, RT 6, CHT 2, Multi 3
	Dodge 2 H + (13)	1/12	5/7 zlepšení 1	Protruze bulbu (2), strabismus (1)	Pub.praecox (9), jiná endokrinopatie (1)	NCH 1, RT 4, CHT 3, Multi 5

NCH = neurochirurgická léčba, RT = radioterapie, CHT = chemoterapie, Multi = kombinovaná léčba, \* hypermetropie s astigmatismem 1, myopie 1, zhoršený vízus 1; \*\* jednostranně zhoršený vízus 2, hypermetropie 1; + amblyopie a porucha zraku 2; § těžká porucha zraku (prakticky slepota), §§ těžká porucha zraku

- Spontánní regrese OPG byla zdokumentována u 3 pacientů, žádný nebyl ze skupiny Dodge 2 H+ (obr. 12).

Obr. 12 – regrese OPG A – původní nález gliomu, B - regrese



## 2/ Gliomy mimo zrakovou dráhu (GOOP)

- GOOP byl zjištěn u 29/285 (10.2 %) NF1 pacientů, u 10 šlo jen o GOOP a v 19 případech současně OPG i GOOP.
- Diagnostikovány byly mezi 3 roky a 3 měsíci až 18 lety, medián 9 let a 10 měsíců.
- GOOP byly rozděleny do tří podskupin: supratentoriálně lokalizované (9/29), infratentoriálně (12/29) a mnohočetné, resp. pacienti s dvěma a více GOOP (8/29) (tab. 3).

### ***GOOP lokalizované supratentoriálně (9 pacientů):***

- Ve třech případech šlo o GOOP v hypotalamu, který ale nebyl v kontaktu s chiasmatem a dokonce ve dvou případech byla během sledování prokázána spontánní regrese nálezu. U jednoho pacienta došlo k regresi jak OPG tak GOOP.
- Další tři pacienti měli GOOP v talamu (obr. 13A), u všech se rozvinul hydrocefalus a všichni byli léčeni, přesto jeden pacient zemřel.

- Jeden pacient měl gliom v temporálním laloku, jeden v bazálních gangliích a poslední v glandula pinealis. U posledních dvou jmenovaných se rozvinul hydrocefalus.

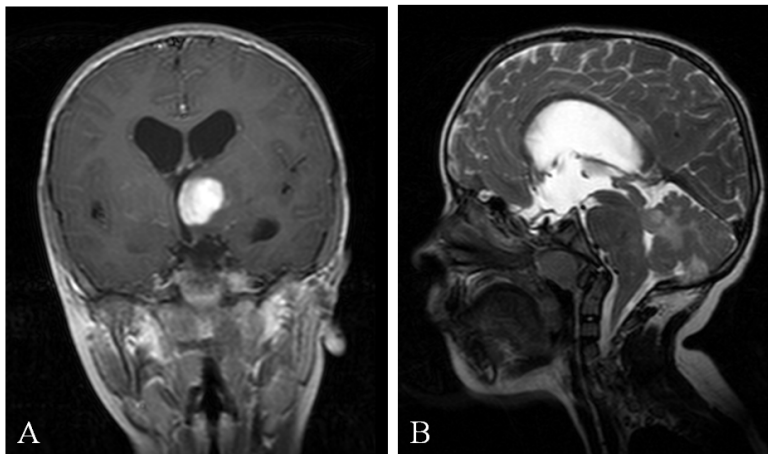
***GOOP lokalizované infratentoriálně (12 pacientů):***

- Pět v oblasti mozečku (obr. 13B), 6 v kmeni.
- U jednoho pacienta šlo o rozsáhlý tumor kmene i mozečku.
- Osm pacientů bylo léčených, 5 mělo hydrocefalus a 2 pacienti zemřeli.
- Čtyři děti byly jen sledované – 2 s gliomem mozečku a 2 v kmeni.

***Děti s dvěma a více GOOP (8 dětí):***

- Všichni byli léčeni.
  - Hydrocefalus byl zjištěn u 2.
- Celkově lze říci, že 7/29 pacientů s GOOP bylo asymptomatických a 22/29 bylo léčeno. U 11 pacientů byla použita monoterapie (6 neurochirurgický výkon, 4 radioterapie a v 1 případě chemoterapie), zbylých 11 pacientů muselo být léčeno kombinací metod.

Obr. 13 – GOOP: A – lokalizovaný supratentoriálně (v talamu, hydrocefalus),  
B – lokalizovaný infratentoriálně (v kmeni a mozečku, hydrocefalus)



Tab. 3 – GOOP – lokalizace, hydrocefalus, terapie

GOOP	Celkem	F/M	Hydr	Regr	OPG		Léčení				
					D 1	D 2	Celkem	NCH	RT	CHT	Multi
<b>Supratentoriálně</b>	<b>9</b>	<b>6/3</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>6</b>				
<i>hypotalamus</i>	3	1/2		2		2					
<i>talamus</i>	3	3/0	3		1	1	3				3
<i>bazální ganglia</i>	1	1/0	1				1				1
<i>glandula pinealis</i>	1	1/0	1				1	1			
<i>temporální lalok</i>	1	0/1				1	1		1*		
<b>Infratentoriálně</b>	<b>12</b>	<b>4/8</b>	<b>5</b>		<b>3</b>	<b>6</b>	<b>8</b>				
<i>mozeček</i>	5	1/4	1		1	3	3	3			
<i>kmen</i>	6	3/3	3		1	3	4	1	1		2
<i>mozeček+kmen</i>	1	0/1	1		1		1				1
<b>Vícečetné</b>	<b>8</b>	<b>3/5</b>	<b>2</b>		<b>3</b>	<b>2</b>	<b>8</b>				
<i>2/mnohočetné bez OPG</i>	3	2/1	2				3		1		2
<i>mnohočetné s OPG</i>	5	1/4			3	2	5	1	1**	1	2
<b>Celkem</b>	<b>29</b>	<b>13/16</b>	<b>12</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>12</b>	<b>22</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>11</b>

Ž/M = žena/muž, Hydr = hydrocefalus, Regr = spontánní regrese, NCH = neurochirurgická léčba, RT = radioterapie, CHT = chemoterapie, Multi = více modalit, \* gamma nůž, \*\* 2x gamma nůž, 1x aplikace Yttria do cysty

- Histologické nálezy zahrnovaly astrocytomy grade I nebo II, jen v jednom případě šlo o astrocytom grade II-III.
- Porovnali jsme klinickou významnost GOOP a OPG (podle nutnosti terapie) a zjistili, že GOOP jsou u NF1 signifikantně významnější než OPG ( $p < 0.01$ ).
- Tři pacienti s GOOP zemřeli během sledování.
- Kumulativní incidence gliomů lépe odráží problematiku nádorů mozku u dětí než jen incidence OPG. Představuje součet všech pacientů s OPG a GOOP, bez těch, kteří mají současný výskyt OPG a GOOP. V hodnoceném souboru se jedná celkem o 87/285 (30.5 %) dětí s NF1, které měly diagnostikovaný nádor mozku.
- Léčeno bylo celkem 43/87 (49.4 %) dětí s gliomem mozku, z toho bylo 14 pacientů s výskytem jak OPG tak GOOP. Pouze u 1 pacienta byl léčen současně OPG i GOOP (chemoterapií), u 3 pacientů byl léčen pouze GOOP. Zbylých 10 dětí muselo podstoupit léčbu opakovaně a léčba OPG a GOOP proběhla na sobě nezávisle, v jiné době.

### 3/ FASI

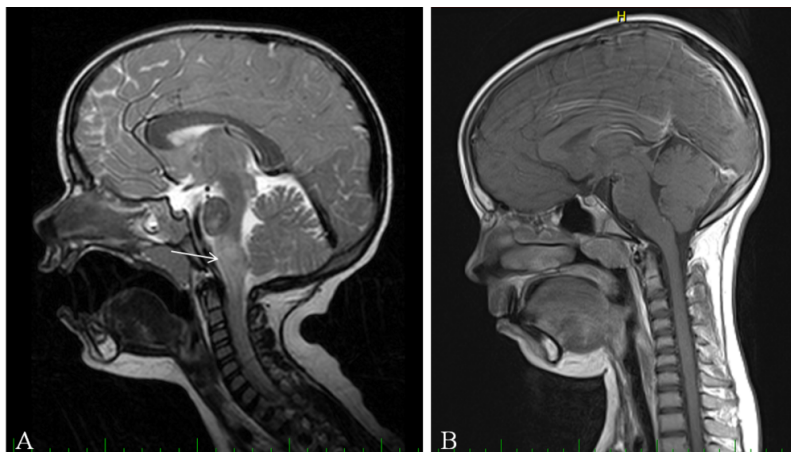
- FASI byly nalezeny u 232/281 (82.6 %) pacientů – 109 dívek a 123 chlapců.
- FASI byly zjištěny v typických lokalizacích u NF1 pacientů (obr. 6A,B).
- U sporných/nejednoznačných lézí stran rozlišení FASI x GOOP je nutné dlouhodobé sledování, jak klinické, tak pomocí MRI.

Problematické hodnocení některých ložisek (týkající se rozlišení mezi gliomem a FASI) dokládají následující krátké kazuistiky:

První pacientka měla na MRI ložisko v oblongatě, které bylo hodnoceno jako FASI. Při kontrolních MRI vyšetřeních začala léze vykazovat charakteristiky nádorového ložiska, ale bez sycení po podání kontrastní látky (obr. 14A). Během dalších kontrol byl nález stabilizovaný, a proto bylo ponecháno hodnocení jako FASI s další pečlivou kontrolou. Že to bylo správné

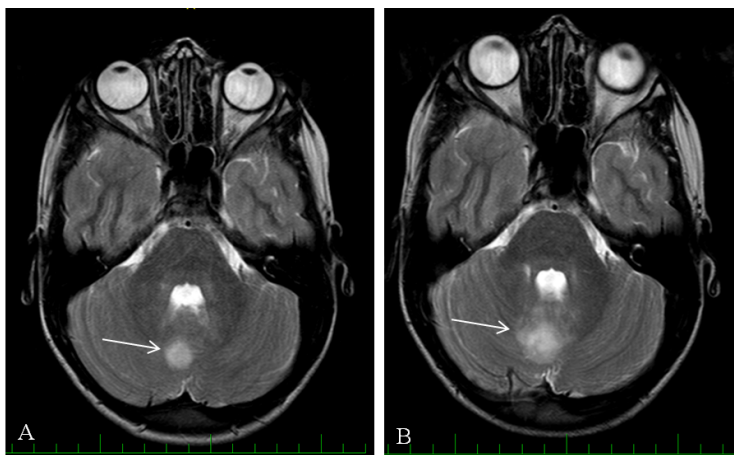
hodnocení, dokládá druhý snímek, který je ze současnosti, a kde ložisko není patrné (obr. 14B).

Obr. 14A – FASI v oblasti oblongaty, B – regrese nálezu



Opačný vývoj se podařilo zachytit u pacienta s GOOP lokalizovaným ve vermis mozečku – hypersignální ložisko bylo nejdříve hodnoceno jako FASI (obr. 15A), ale při kontrolních vyšetřeních začalo vykazovat známky nádoru a objevilo se sycení po aplikaci kontrastní látky. Nález byl přehodnocen na gliom (obr. 15B). Pacient podstoupil neurochirurgickou resekci tumoru a histologicky byl potvrzen pilocytární astrocytom grade I.

Obr. 15A – FASI v oblasti vermis mozečku, B – progresse nálezu, hodnoceno jako GOOP





#### **4/ Obstrukční hydrocefalus a stenóza akveduktu**

- Obstrukční hydrocefalus byl diagnostikován u 22/285 (7.7 %) pacientů.
- Medián manifestace: 10 let a 1 měsíc (rozmezí od 3 let a 6 měsíců do 19 let věku).
- Příčina: ve 14/285 (4.9 %) případech gliom (2 OPG a 12 GOOP), 6/285 (2.1 %) idiopatická stenóza akveduktu (obr. 16A), u jednoho pacienta expanzivně se chovající arachnoidální cysta a u jednoho pacienta sekundární stenóza akveduktu v.s. po radioterapii.

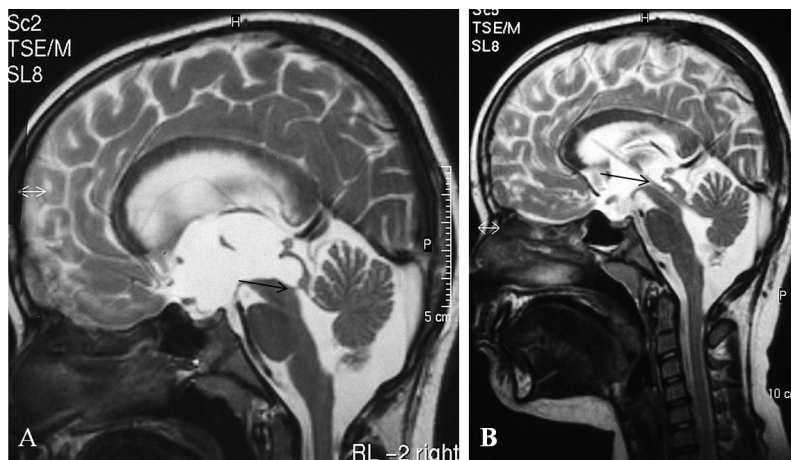
#### ***Idiopatická stenóza akveduktu***

- Zjištěna byla u 2 dívek a 4 chlapců, celkem 6/285 (2.1 %) dětí.
- Manifestace v rozmezí: od 7 let 6 měsíců do 16 let a 11 měsíců, medián 11 let a 2 měsíce.
- Pozitivní rodinná anamnéza byla pouze u 1 pacienta, u ostatních šlo o sporadický výskyt NF1.
- OPG byl zjištěn u jednoho pacienta, GOOP neměl žádný z těchto pacientů.
- Klinické příznaky (tab. 5):
  - po dlouhou dobu (řádově měsíce) velmi nenápadné a ve většině byla prvním příznakem bolest hlavy
  - u dvou pacientů byla popsána těžká porucha vývoje řeči několik let před vznikem hydrocefalu a byl zvažován i vztah k rozvoji stenózy
  - u dvou dětí bylo zpětně popisováno občasné zvracení, které se původně dávalo do souvislosti s gastrointestinální problematikou
  - u jednoho chlapce předcházelo zvýšení frekvence záchvatů, ale bylo to pokládáno za nedostatečnou antiepileptickou medikaci
  - u jedné dívky byl hydrocefalus zjištěn náhodně při onkologické kontrole (zhoršený nález v oblasti páteře), dívka byla bez neurologických příznaků ukazujících na zvýšený nitrolební tlak
- Všichni pacienti s hydrocefalem byli léčeni – u 4 byla provedena interventrikulostomie (IVS) se zavedením shuntu z třetí do čtvrté komory

(Bretův drén) (obr. 16B) a u dvou pacientů byl zaveden ventrikuloperitoneální zkrat (VPZ).

- U dívky s náhodně zjištěným, zcela asymptomatickým hydrocefalem, došlo k závažným komplikacím po neurochirurgickém zavedení VPZ – rozvoj centrální spastické kvadruparézy, vegetativního stavu a epilepsie. Asi po roce se začal stav dívky zlepšovat – postupně až do té míry, že byla schopná částečného návratu do školy. Při poslední kontrole za cca další rok nebyly kognitivní funkce zcela upraveny a přetrvával ložiskový neurologický nález s reziduem centrální spastické kvadruparézy.
- U části pacientů se stenózou akveduktu se podařilo doplnit DNA analýzu, ale jednotlivé typy nalezených mutací byly rozdílné a vedly k odlišným fenotypům.

Obr. 16A – hydrocefalus na podkladě idiopatické stenózy akveduktu, B – stejný pacient, hydrocefalus řešený zavedením vnitřního zkratu (Bretův drén)



Tab. 4 – Pacienti s idiopatickou stenózou akveduktu – klinické příznaky, věk v době manifestace, terapie

Pac	F/M	RA	Příznaky hydrocefalu	Věk v době manifestace*	Terapie	Další klinická data	Genetika
1	F	Otec NF1	Asymptomatický	16l + 11m	VPZ	Apalický syndrom po zavedení VPZ	nenalezena **
2	F	Ne	Bolesti hlavy	7l + 6m	IVS	Těžká porucha vývoje řeči, mírná mentální retardace	c.5220delT
3	M	Ne	Zvýšená frekvence záchvatů, levostranná hemiparéza, paréza n. VI bilat.	8l + 2m	VPZ	Záchvaty od 3 let, porucha vývoje řeči, mírná mentální retardace	c.647T>C
4	M	Ne	Bolesti hlavy, dlouhodobě intermitentní zvracení	8l + 9 m	IVS	Aortální stenóza – kardiologické sledování od 3 měs.	parciální delece
5	M	Ne	Bolesti hlavy, zvracení	13l + 6m	IVS	Bez dalších klinických obtíží	nevyšetřen
6	M	Ne	Bolesti hlavy	15l + 6m	IVS	Mírná mentální retardace	nevyšetřen

Ž/M = žena/muž, \* věk v době manifestace roky + měsíce, VPZ = ventrikuloperitoneální zkrat, IVS = interventrikulostomie,

\*\* neúplná analýza NF1 genu

**5/ Další nálezy na MRI mozku u NF1 pacientů** – u 64/285 (22.5 %) pacientů  
(u malé části pacientů bylo zjištěno více nálezů současně).

Cysty (32/285, 11.2 %):

- Arachnoidální 22/285 (7.7 %)
- Choroidální 4/285 (1.4 %)
- Pineální 3/285 (1.1 %)
- Další: v epifýze 1, parenchymová 1, v septum pellucidum 1

Cévní změny (7/285, 2.5 %):

- Venózní angiom, kavernom 4/285 (1.4 %)
- Moya-moya syndrom 2/285 (0.7 %)
- Jiné: stenóza ACI dx. s atypickým průběhem Willisova okruhu dx. 1

Vývojové abnormality (7/285, 2.5 %):

- Chiari I 2/285 (0.7 %)
- Ageneze septum pellucidum 1
- Hypoplazie levé mozkové hemisféry s maximem FT 1
- Nodulární heterotopie 1, fokální kortikální dysplázie 2

Další nálezy:

- Plexiformní neurofibrom zasahující intrakraniálně 6/285 (2.1 %),  
neurinomy hlavových nervů 1
- Nespecifické gliové změny/změny z perinatálního období 14/285 (4.9%)
- Postkontuzní změny 2

## **6/ Nálezy na MRI/CT míchy**

Zobrazení bylo provedeno u 98/285 (34.4 %) pacientů. Indikací byly klinické obtíže, většinou paravertebrální neurofibrom či progredující skolióza. Často šlo o zobrazení jen určitého úseku páteře v závislosti na klinice. Někteří pacienti měli více nálezů současně.

### Nálezy:

- Paravertebrálně nebo prevertebrálně uložené neurofibromy – bez průniku do intervertebrálních foramin 22, zasahující do intervertebrálních foramin, ale ne do páteřního kanálu 11.
- Neurofibromy pronikající do páteřního kanálu nebo v páteřním kanálu 7, u 5 pacientů způsobovaly tlak na míchu a v jednom případě i myelopatii, všech 5 bylo operováno.
- FASI 13.
- Durální ektázie 10 (obr. 17).
- Rozšíření centrálního kanálku až syrinx 4, syringomyelie 4.
- Degenerativní změny, bez jiných nálezů 3.
- Pouze skolióza, bez jiné patologie 11.
- Normální nález při vyšetření 17.
- Další nálezy: arachnoidální cysta 3 (ve 2 případech expanzivní chování, byla operována), gliom oblongaty zasahující do oblasti C míchy 1 (byl operován, histologicky pilocytární astrocytom gr.I), infiltrace mening při gliomu mozku – 2 pacienti.

Obr. 17 – výrazná durální ektázie L2-4

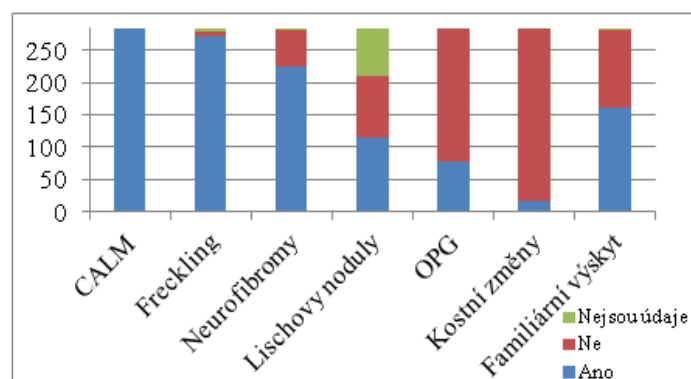


## II. Hodnocení obecných dat:

### 1/ Výskyt diagnostických kritérií u pacientů v hodnoceném souboru:

Tab. 5, graf 1: Výskyt diagnostických kritérií v souboru

	Ano	Ne	Nejsou údaje
<b>CALM</b>	285	0	
<b>Freckling</b>	271	8	6
<b>Neurofibromy</b>	224	58	3
<b>Lischovy noduly</b>	115	95	75
<b>OPG</b>	77	208	
<b>Kostní změny</b>	17	266	2
<b>Familiární výskyt</b>	161	120	4



- CALM byly zjištěny u všech pacientů.
- U 112/285 (39.3 %) byly CALM patrné již při narození, resp. u 147/285 (51.6 %) se CALM manifestovaly během prvního roku života.
- Z kostních diagnostických příznaků převažovaly abnormality dlouhých kostí (15/285, 5.3 %) a jen u 2/285 (0.7 %) dětí byla popsána dysplázie křídla kosti sfenoidální (obr. 8B).
- V článku Snajderova et al., 2012, jsme publikovali signifikantně vyšší průměrný věk otců v době narození u pacientů se sporadickým výskytem NF1 než v běžné populaci ( $p < 0.001$ ). U matek byl průměrný věk v době porodu také vyšší než v běžné populaci, ale rozdíl byl na statisticky nižší

hladině významnosti ( $p < 0.05$ ). V článku bylo hodnoceno celkem 103 dětí se sporadickým výskytem NF1, z toho 98 bylo z předkládaného souboru.

## **2/ První příznak NF1**

- CALM: 209/285 (73.3 %) dětí, jednalo se o nejčastější první příznak NF1.
- Neurofibrom (zejména plexiformní): 31/285 (10.9 %) pacientů, lokalizovaný byl v obličeji, orbitě, na krku nebo v mediastinu.
- Oční problémy: 16/285 (5.6 %) – porucha zraku 8, strabismus 4, nystagmus 2, ptóza 1, protruze bulbu 1.
- Další příznaky byly vzácné a jednalo se o jednotlivé pacienty: bolesti hlavy, Hornerův syndrom, hydronefróza, JMML, ložiskový neurologický nález, rabdomyosarkom inguiny, skolióza, pakloub, změny na dolní končetině a syndrom nitrolební hypertenze.
- U 17/285 (6 %) pacientů jsem tento údaj nezjistila.

## **3/ Epilepsie**

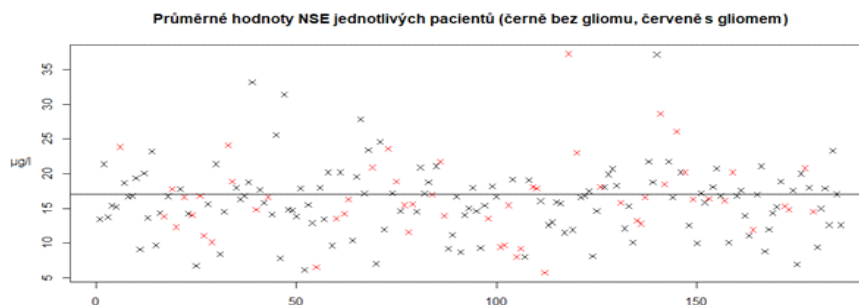
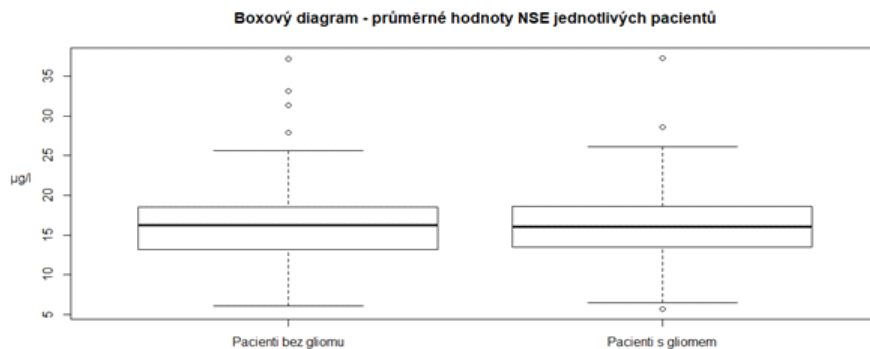
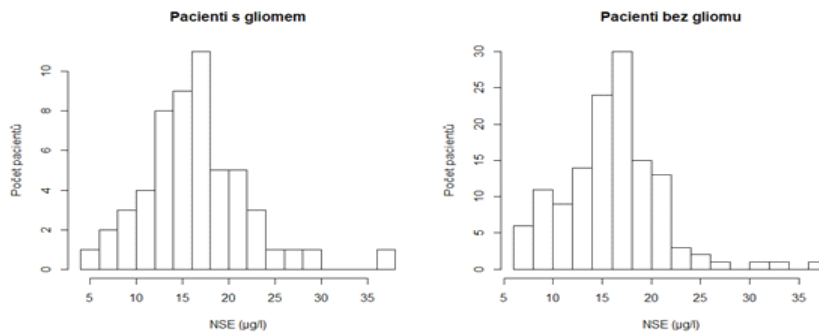
- Epilepsie byla zjištěna u 20/285 (7 %) pacientů, a u jednoho chlapce se objevil ojedinělý symptomatický záchvat při varicele.
- V 8 případech se jednalo o sekundární epilepsii: VVV mozku 1, FCD 1, pozitivní perinatální anamnéza a změny na MR 2, tumor 3, po NCH výkonu pro hydrocefalus 1.
- U 12 dětí šlo o idiopatickou epilepsii.
- Terapie se nelišila od jiných pacientů s epilepsií.
- Ve 2 případech začaly záchvaty bleskovými křečemi v časném kojeneckém období (u pacienta s VVV mozku a jednoho s perinatálními komplikacemi).

## **III. Biomarkery**

### **NSE**

- Vyšetřeno u 187 dětí s NF1, část pacientů byla vyšetřena opakovaně.
- 55/187 mělo gliom mozku, 132/187 nemělo gliom mozku.

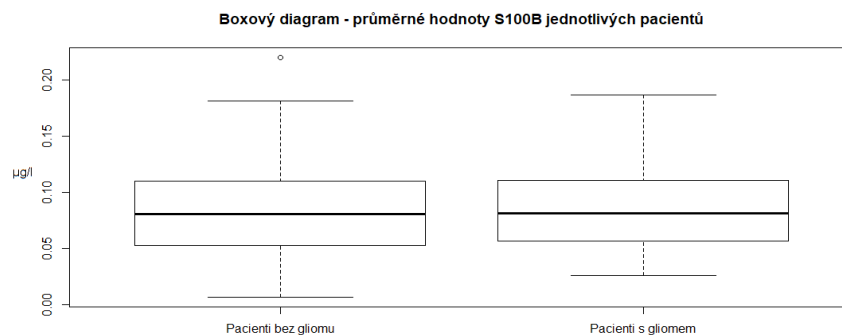
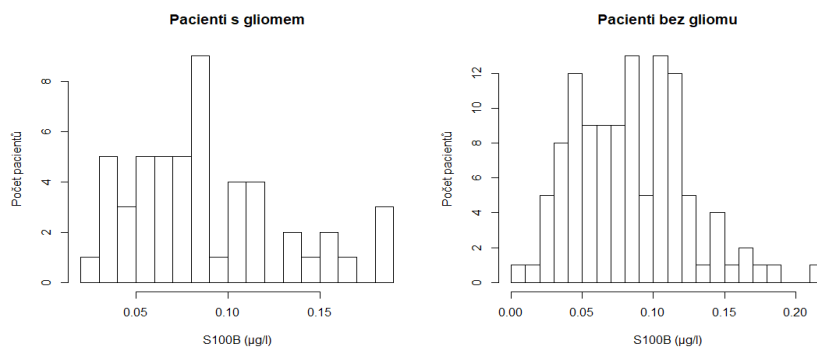
- Patologická hodnota ( $\text{NSE} \geq 17 \mu\text{g/l}$ ) byla zachycena u 30/55 (54.4 %) dětí s gliomem a 66/132 (50 %) bez gliomu mozku.
- Průměrná hodnota zjištěna u dětí s gliomem byla  $16.4 \mu\text{g/l}$  a u dětí bez gliomu  $16.1 \mu\text{g/l}$  (v obou případech se jednalo o hodnotu v normálním rozmezí).
- Welchovým dvouvýběrovým t-testem jsme neprokázali signifikantně vyšší hodnotu NSE u dětí s gliomem mozku než u těch bez gliomu mozku ( $p\text{-value} = 0,35$ ).

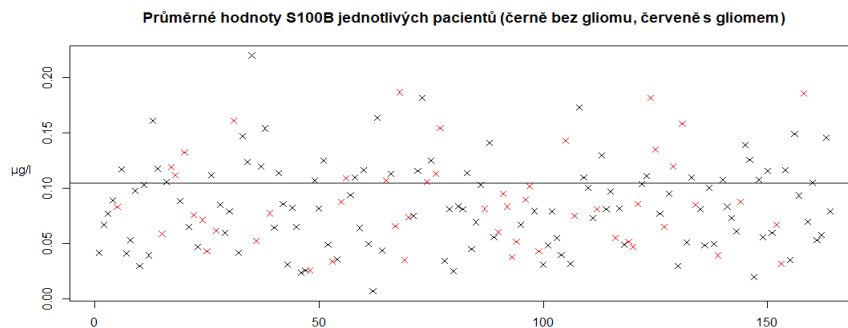




## Protein S100B

- Byl vyšetřen u 166 dětí s NF1, část pacientů byla vyšetřena více než jednou.
- 51/166 s gliomem mozku a u 115/166 bez gliomu mozku.
- Průměrná hodnota byla u pacientů s gliomem 0.088  $\mu\text{g/l}$  a bez gliomu 0.084  $\mu\text{g/l}$  (obě hodnoty v normě).
- Patologická hodnota ( $\text{S100} \geq 0.105 \mu\text{g/l}$ ) byla zjištěna u 18/51 (35.3 %) dětí s gliomem a 43/115 (37.4 %) dětí bez gliomu mozku.
- Welchovým dvouvýběrovým t-testem jsme neprokázali signifikantně vyšší hodnotu proteinu S100B u dětí s gliomem mozku než u těch bez gliomu mozku, ( $p - \text{value} = 0,29$ ).





## Diskuze

NF1 je onemocnění spojené s řadou komplikací, včetně signifikantně vyššího rizika vzniku nádorů a rizika rozvoje hydrocefalu. Všechny děti v našem souboru měly zobrazení mozku, často opakovaně. MR vyšetření mozku bylo indikováno dle klinického stavu a obtíží, ale současně jsme ve vhodném věku (z hlediska nutnosti celkové anestezie) indikovali také „screeningová“ vyšetření. Tím se náš přístup lišil od Listernicka *et al.* a řady dalších autorů, kteří doporučují MR mozku u NF1 pacientů pouze v případě patologie při očním či neurologickém vyšetření (Listernick R. *et al.*, 2007). Nálezy na zobrazeních jsou důležité nejen pro nález OPG, ale také vzhledem k dalším možným patologickým nálezům a ke sledování dynamiky změn během dětství.

### I. Nálezy na MRI mozku a MRI/CT páteře:

#### 1/ Gliomy zrakové dráhy (OPG)

V 90. letech minulého století se zobrazení mozku, nejprve CT a pak i MR, stalo součástí standardního vyšetřovacího plánu u neurologických pacientů. V té době se také začínají objevovat souhrnné práce hodnotící incidenci OPG u NF1 pacientů (Guillermo J.S. *et al.*, 2003; Haik B.G. *et al.*, 1987; Listernick R. *et al.*, 1997, 1999; Riccardi V.M. a Eichner J.E., 1986). Incidence OPG se v těchto studiích významně liší od 4.8 % popisovaných McGaughran *et al.* přes 7.3 % u Sigorini *et al.*, Segal *et al.* 13 %, Blanchard *et al.* 14.7 % a Prada *et al.* 18 % k nejvyšším číslům uváděným ve studiích Blazo

et al. 28.6 % a Leisti 29 % (Blanchard G. *et al.*, 2016; Blazo M.A. *et al.*, 2004; Leisti E.-L., 2003; Prada C.E. *et al.*, 2015; Segal L. *et al.*, 2010; Sigorini M. *et al.*, 2000). Listernick et al. uvádí incidenci OPG 15 – 20 %, respektive v r. 2007 píše, že při rutinním zobrazení mozku je 15 % a data z databází uvádí 5 – 25 % (Listernick R. *et al.*, 1997, 2007). Souhrnné studie zabývající se NF1 popisují incidenci OPG 15 % nebo 15 – 20 % (Ferner R.E. *et al.*, 2007; Gutmann D.H. *et al.*, 2017; Hersch J.H., 2008; Williams V.C. *et al.*, 2009) a 15 – 25 % (Helfferich J. *et al.*, 2016). V hodnoceném souboru bylo 27 % pacientů s OPG. Příčina těchto rozdílů zatím nebyla jasně vysvětlena.

Některé studie hodnotí společně jak děti, tak dospělé pacienty s NF1 (Créange A. *et al.*, 1999; Leisti E.-L., 2003; McGaughan J.M. *et al.*, 1999), ale většina se zabývá homogenními skupinami NF1 dětí (Blanchard G. *et al.*, 2016; Blazo M.A. *et al.*, 2004; Prada C.E. *et al.*, 2015; Segal L. *et al.*, 2010; Sigorini M. *et al.*, 2000) i když často velmi úzce definovanými, např. děti do 6 let věku (Blanchard G. *et al.*, 2016; Blazo M.A. *et al.*, 2004).

Lze předpokládat, že rozdílná incidence OPG souvisí s rozdílným věkovým ohraničením studií (děti a dospělí dohromady, jen děti do 6 let, atd.), v různých indikačních kriteriích k zobrazení mozku a neméně také na definici OPG při hodnocení MR nálezů.

Definice OPG jsou u jednotlivých autorů vesměs dosti obecné a nálezy na MR nejednoznačně vymezené. Listernick et al. popisuje OPG v T2W sekvenci jako hyperintenzní vřetenovitý nádor, který obkružuje hypointenzní střed (Listernick R. *et al.*, 1999). Blanchard et al. definuje OPG na MR jako rozšíření T1 izointenzního optického nervu s T2 hyperintenzním signálem, s variabilním syčením po aplikaci gadolinia (Blanchard G. *et al.*, 2016). Binning et al. popisuje typický nález OPG na MR jako izo- až hypointenzní lézi v T1W obraze s hyperintenzitou patrnou v T2W sekvencích (zejména při retrochiasmatickém šíření) a s homogenním syčením po aplikaci gadolinia, s možností růstu ztluštěním optického nervu nebo jeho zalomení v intraorbitální části (Binning M.J. *et al.*, 2007). Dle Kornreich et al. vypadá nádor jako ztluštění optického nervu a/nebo chiasmatu a většinou nemění originální tvar

optické dráhy. Rozměry zmiňuje pouze u chiasmatu – kde je patologie rozšíření nad 1 cm měřeno ve třech rovinách (Kornreich L. *et al.*, 2001). Co je pokládáno za normální šíři optického nervu, je zmiňováno pouze v několika pracích. Karim *et al.* popisuje šíři optického nervu jako  $3.99 \pm 0.04$  mm hned za bulbem a snižuje se posteriorně až k  $3.50 \pm 0.04$  mm (Karim S. *et al.*, 2004) a dle Votruby *et al.* je normální šíře optického nervu  $3.5 \pm 0.3$  mm (Votruba M. *et al.*, 2000). Becker *et al.* uvádí průměr optického nervu u zdravých jedinců od 2.2 mm do 5.2 mm a vychází z výsledků Dodds *et al.* (Becker M. *et al.*, 2010; Dodds N.I. *et al.*, 2009). Avery *et al.* uvádí maximální normální šíři optického nervu v celé délce 3.9 mm s průměrnou hodnotou 3.0 mm, ale potom uvádí i hodnoty u NF1 pacientů – bez OPG 4.0 – 4.5 mm (v závislosti na místě za bulbem) s průměrnou hodnotou 2.7 – 3.5 mm, a u pacientů s OPG maximální šíři 7.5 – 10.7 mm a průměrnou hodnotu 4.2 – 5.1 mm, definici OPG neuvádí (Avery R.A. *et al.*, 2011). V předkládané práci je patologie definována jako rozšíření optického nervu nad 4.0 mm a v oblasti chiasmatu nad 4.0 x 10.0 mm (výška x šířka). Sycení po aplikaci kontrastní látky či další upřesňující informace jsou pouze pomocnými, doplňujícími informacemi OPG. Tato definice je užívaná na Klinice zobrazovacích metod UK 2.LF a FN Motol.

Léčebná strategie OPG se v posledních třiceti letech zásadně změnila. Přispěla k tomu běžná dostupnost MR vyšetření, ale zejména lepší znalosti o biologické povaze lézí, které jsou často benigního charakteru. V případech, kdy je nutná terapie, je v současnosti preferovaná chemoterapie. Je snaha se vyhnout dříve dosti často indikované radioterapii, zejména u malých dětí. Jednak pro její nežádoucí účinky na vyvíjející se mozek, ale také pro riziko pozdních komplikací jako je např. rozvoj fibromuskulární dysplázie cévních stěn arterií Willisova okruhu se vznikem mnohočetných stenóz charakteru moya-moya syndromu (obr. 10), které vedou k postupnému rozvoji rozsáhlých ischemických změn. Dalším rizikem je rozvoj sekundárních nádorových procesů mozku, které je akcentováno tumor – supresorovým charakterem NF1 genu. Neurochirurgické řešení OPG bylo opuštěno, respektive je omezeno na přísně indikované případy (Sabatini C. *et al.*, 2015). Vzhledem ke změnám

v léčbě OPG i GOOP a také vzhledem k tomu, že léčba je vedena výhradně onkology, uvádím v práci pouze počty léčených pacientů jednotlivými modalitami, bez dalšího rozboru. V hodnoceném souboru nebylo léčeno téměř 55 % pacientů s OPG, což odpovídá v literatuře uváděným 1/2 až 2/3 asymptomatickým nebo dlouhodobě stacionárním nálezům OPG (Listernick R. *et al.*, 2007) (tab. 2). Porovnání potřeby terapie u OPG Dodge 1 a Dodge 2 v naší práci ukázalo, že gliomy Dodge 2 jsou klinicky signifikantně závažnější (častěji potřebují léčbu) než Dodge 1 ( $p < 0.001$ ). V rámci OPG byly nejvýznamnější nálezy OPG Dodge 2 H+, které tvořily 18.2 % OPG, všechny byly symptomatické a kromě jednoho pacienta byli všichni léčeni. Dvě třetiny OPG byly diagnostikovány v první dekádě života a jen 1/3 v druhé dekádě, resp. do 19 let věku. Dle literatury by OPG diagnostikované po 10. roce věku měly být agresivnější a častěji potřebovat terapii (Listernick R. *et al.*, 2007), ale v předkládaném souboru to neplatí – z 21 OPG diagnostikovaných po 10. roce věku byly léčeny pouze 3 děti (jen 9.4 % léčených OPG), ostatní pacienti byli pouze dlouhodobě sledováni a nálezy byly stabilní.

Někteří autoři popisují možnost spontánní regrese OPG (Kornreich L. *et al.*, 2001; Parsa C.F. *et al.*, 2001; Piccirilli M. *et al.*, 2006). Tento fenomén byl uváděn zejména v jednotlivých kazuistikách (Liu G.T. a Lessell S., 1992; Parazzini C. *et al.*, 1995; Piccirilli M. *et al.*, 2006; Rossi L.N. *et al.*, 1999; Zuccoli G. *et al.*, 2000), ale je zmiňován i ve větších studiích (Guillermo J.S. *et al.*, 2003; Kornreich L. *et al.*, 2001; Perilongo G. *et al.*, 1999). Zuccoli *et al.* popsal regresi OPG šířícího se do hypotalamu (Zuccoli G. *et al.*, 2000). Guillermo *et al.* uvádí 1/104 (1 %) a Kornreich *et al.* 3/47 (6.4 %) pacientů se spontánní regresí v jejich studiích (Guillermo J.S. *et al.*, 2003; Kornreich L. *et al.*, 2001). Parsa *et al.* ve své práci popsal 13 kazuistik, doložených obrazovou dokumentací, s jednoznačnou částečnou či úplnou spontánní regresí OPG. NF1 měly 4/13 dětí v souboru. Všichni pacienti byli symptomatictí, u 4/13 byla provedena biopsie a nádor histologicky potvrzen. 3/13 dětí byly léčeny, ale řadu let před tím, než došlo k regresi nálezu. U 10/13 pacientů došlo ke zlepšení zraku, ale míra zlepšení nekorelovala s rozsahem regrese tumoru (Parsa C.F. *et*

*al.*, 2001). Shuper et al. jako jediný popisuje případ pacienta s NF1 se signifikantní regresí OPG (o 50 % objemu) během sledování, u kterého ale později – po 6 letech došlo k opětovnému nárůstu OPG a dokonce musel být léčen (Shuper A. *et al.*, 2000). Listernick et al. a další autoři uvádějí, že vývoj OPG je nepředvídatelný, s tím, že většina zůstává beze změny po dlouhou dobu a u malé části dochází k progresi velikosti a/nebo klinické manifestaci a velmi malá část nálezů spontánně regreduje (Avery R.A. *et al.*, 2011; Listernick R. *et al.*, 1997; Liu G.T. *et al.*, 2013; Segal L. *et al.*, 2010). V našem souboru jsme měli 4/285 (1.4%) pacienty se spontánní regresí gliomu (2 s OPG, 1 s hypotalamickým gliomem, a u jednoho chlapce regredoval jak OPG a hypotalamický gliom). Oba hypotalamické GOOP nebyly v kontaktu s chiasmatem. U žádného z těchto pacientů nedošlo během sledování k opětovnému nárůstu gliomu.

I přes většinou benigní povahu OPG je potřeba děti pravidelně sledovat a v případě symptomatického OPG s progresí léčit. Indikace k terapii musí být vedena uvážlivě, a patří do rukou zkušeného onkologa, který se v problematice NF1 orientuje. U konkrétního pacienta se hodnotí vývoj lézí, nálezy na zobrazení, klinické příznaky a oční parametry. V případě nutnosti terapie je preferovaná chemoterapie dle protokolu pro low – grade gliomy (SIOP) (Stokland T. *et al.*, 2010). Případy OPG, které je potřeba léčit signifikantně převažují počty těch, které spontánně regredují (Avery R.A. *et al.*, 2011; Liu G.T. *et al.*, 2013).

## **2/ Gliomy mimo zrakovou dráhu (GOOP)**

Gliomy lokalizované mimo zrakovou dráhu jsou popisovány u NF1 méně často než OPG, přestože bývají klinicky významnější. Ferner et al. uvádí skupinu GOOP, zejména v oblasti kmene a mozečku s frekvencí 2 – 3 % (Ferner R.E. *et al.*, 2007). Noble et al. popisuje 4 pacienty s GOOP ve své kohortě 121 vyšetřovaných pacientů (3.3 %), a Williams et al. uvádí gliomy lokalizované v kmeni, diencefalu a mozečku s frekvencí 3.5 % (Noble F. *et al.*, 2007; Williams V.C. *et al.*, 2009). Blanchard et al. prováděl systematické MRI

u 306 dětí s NF1 mladších 6 let a našel pouze 4 pacienty s OPG a GOOP (4/306, 1.3 %) (Blanchard G. *et al.*, 2016). V námi hodnocené studii mělo 10.2 % (29/285) dětí GOOP, a z toho 8/285 (2.8 %) pacientů mělo 2 a více GOOP. Dvacet dva/29 (75.9 %) NF1 dětí s GOOP bylo léčeno a 3/29 (10.3 %, resp. 3/285, 1.1 %) zemřely i přes terapii (tab. 3). GOOP se vyskytují u dětí s NF1 méně často než OPG, ale v hodnocené skupině byly klinicky signifikantně závažnější než OPG ( $P < 0.01$ ).

U dostupných histologických nálezů šlo převážně o low – grade gliomy. Gliomy vyššího gradu byly výjimečné, což koreluje s daty Gutmann et al. (Gutmann D.H. *et al.*, 2002).

Některé studie uvádějí kumulativní incidenci gliomů mozku, ale mnohdy je tím myšlena incidence pouze OPG, kdežto GOOP jsou opomíjeny. McLaughran et al. popisuje kumulativní incidenci nádorů mozku 9.4 %, s převahou OPG (vyšetřeno 500 NF1 pacientů, v souboru zařazeny děti i dospělí) (McLaughran J.M. *et al.*, 1999). Gutmann et al. použil NNFFID databázi a popsal kumulativní incidenci NF1 gliomů mozku 15 – 20 % včetně OPG, a gliomů kmene a mozečku – ale pouze 17/2108 (0.8 %) z těchto pacientů byly děti přes 10 let věku se symptomatickými „non – optic“ tumory (Gutmann D.H. *et al.*, 2002).

V předkládaném souboru byly gliomy zjištěny u téměř třetiny hodnocených NF1 pacientů 87/285 (30.5 %). Čtyři/285 (1.4 %) zemřeli na progresi gliomu – jeden OPG a tři GOOP. Kumulativní incidence gliomů mozku u NF1 lépe odráží celkové riziko vzniku nádoru mozku než pouze frekvence OPG.

### ***3/FASI***

FASI patří mezi nejčastější nálezy na MR zobrazení mozku u dětí s NF1 a jsou pro NF1 charakteristické. Rozlišení FASI od nádoru může být někdy velmi obtížné, zejména v oblasti bazálních ganglií, kde mohou být FASI hypointenzní na T1W sekvencích nebo v oblasti kmene. Původ FASI a důvod jejich dynamických změn v období dětství nebyl zatím uspokojivě vysvětlen

(Liu G.T. *et al.*, 2013). Pravděpodobně souvisí přímo s poruchou funkce neurofibrominu, který ovlivňuje oligodendroglie v období myelinizace a maturace (Gutmann D.H., 2014; Gutmann D.H. *et al.*, 2017; Payne J.M. *et al.*, 2010). Někteří autoři je zvažují jako další možné diagnostické kritérium (Lopes Ferraz Filho J.R. *et al.*, 2008), které je už dnes neoficiálně využíváno u pacientů s neúplně vyjádřenými diagnostickými příznaky či u pacientů s mírnými, pouze kožními projevy, u kterých je zvažován Legius syndrom.

Složitě hodnocení některých nálezů FASI/GOOP na MRI dokládají uvedené kazuistiky. Tyto příklady ukazují výraznou dynamiku FASI a současně dokládají nutnost pravidelného sledování pacientů s NF1 pomocí kontrolních MR zobrazení. Vývoj lézí je v těchto případech nepredikovatelný a jen dlouhodobé sledování ukáže, zda jde o FASI či GOOP. Z těchto důvodů je také nutné velmi pečlivě a uvážlivě indikovat terapii u NF1 pacientů.

Význam FASI u NF1 jak v oblasti kliniky, tak v diagnostice NF1, nebyl zatím plně doceněn.

#### ***4/ Hydrocefalus a idiopatická stenóza akveduktu***

Přes velmi bohatou literaturu o NF1 je incidence obstrukčního hydrocefalu uváděna jen zřídka, a to 1 – 5 %, bez podrobnějšího popisu etiologie (Créange A. *et al.*, 1999; Dincer A. *et al.*, 2011; Garg P. *et al.*, 2016; Leisti E.-L., 2003; Riccardi V.M. a Eichner J.E., 1986; Van Es S. *et al.*, 1996). Hlavní příčinou obstrukčního hydrocefalu jsou nádory, zejména gliomy chiasmatu, hypotalamu nebo infratentoriálně lokalizované gliomy kmene a/nebo mozečku (Friedrich R.E. a Nuding M.A., 2016; Gutmann D.H. *et al.*, 2017; Riccardi V.M., 1991; Shuper A. *et al.*, 2000). U 1.2 – 2 % bývá zmiňována vzácná, ale s NF1 spojovaná, idiopatická stenóza distální části akveduktu (Créange A. *et al.*, 1999; Ferner R.E. *et al.*, 2007; McGaughran J.M. *et al.*, 1999; North K., 1993; Riccardi V.M. a Eichner J.E., 1986). Kornreich *et al.* hodnotila OPG u pacientů s a bez NF1. Hydrocefalus zjistila pouze u OPG pacientů bez NF1, ale porovnávala malé skupiny pacientů (Kornreich L. *et al.*, 2001). Prevalence hydrocefalu v našem souboru dětí s NF1 byla 7.9 %, tedy



vyšší než u jiných autorů. Etiologicky dominoval hydrocefalus na podkladě gliomu, ale významný byl i nález hydrocefalu na podkladě idiopatické stenózy akveduktu u 6 dětí (2.1 % NF1 pacientů) (Tab. 3,4).

Créange et al. popsal 4 pacienty s idiopatickou stenózou akveduktu ve své studii a jeden z nich byl asymptomatický – bez příznaků intrakraniální hypertenze (Créange A. *et al.*, 1999). V naší skupině byla také jedna pacientka, která byla asymptomatická a ostatní pacienti měli dlouho velmi nenápadné příznaky zvýšeného nitrolebního tlaku i přes významný nález hydrocefalu na zobrazení. U jednoho pacienta máme dobře zdokumentovaný rozvoj stenózy, protože máme k dispozici zobrazení 4 roky před nálezem hydrocefalu, kde je akvedukt normální velikosti a hydrocefalus není přítomen, což potvrzuje pomalý rozvoj stenózy popisovaný v literatuře. Etiologie idiopatické stenózy akveduktu není známá (Dincer A. *et al.*, 2011; Garg P. *et al.*, 2016).

Všichni pacienti s NF1 a hydrocefalem jsou indikováni k neurochirurgické léčbě – zavedení VPZ, interventrikulostomie (IVS) nebo v posledních letech preferované endoskopické ventrikulostomie třetí komory (endoscopic third ventriculostomy, ETV) (Créange A. *et al.*, 1999; Dincer A. *et al.*, 2011b; Garg P. *et al.*, 2016; Roth J. *et al.*, 2017). Hydrocefaly způsobené tumorem byly řešeny současně s řešením nádoru a zavedením VPZ, nebo jen paliativním zavedením VPZ (14/22 dětí). Všichni pacienti s idiopatickou stenózou akveduktu byli léčeni před zavedením ETV ve FN Motol, u 4 byl proto proveden až heroický výkon se zavedením shuntu z třetí do čtvrté komory (Bretův drén) (Bret J., 1981) (obr. 16B), a ve 2/6 případech byl zaveden VPZ. Roth et al. publikoval multicentrickou mezinárodní studii, kde udává, že ETV je bezpečnou metodou se 76 % úspěšností u NF1 triventrikulárního hydrocefalu. Rozhodnutí, zda hydrocefalus může být řešen ETV závisí na individuálních dispozicích pacienta – anatomii třetí komory a může být u NF1 pacientů problémové při ztluštění spodiny třetí komory nebo při přítomnosti membrány (Roth J. *et al.*, 2017). V současnosti je ETV preferovanou metodou i ve FN Motol.

V jednom případě byl hydrocefalus na podkladě idiopatické stenózy akveduktu zcela asymptomatický a byl zjištěn při rutinním zobrazení mozku. U této dívky došlo po zavedení VPZ k rozvoji apalického stavu, který trval rok a teprve poté se začal stav pacientky zlepšovat. Tento případ potvrzuje pomalý vznik stenózy, s velmi pomalým nárůstem nitrolebního tlaku, na který je mozek poměrně dobře adaptován a rychlá kompenzace tlaku může být v těchto případech rizikem. Pivalliza et al. publikoval kazuistiku 21 letého pacienta s NF1, u kterého došlo k náhlé dekompenzaci dříve nepoznaného hydrocefalu na podkladě idiopatické stenózy akveduktu po banálním výkonu v celkové anestezii. Přes rychlou léčbu tento pacient zemřel (Pivalliza E.G. *et al.*, 2000). Riziko rozvoje hydrocefalu při idiopatické stenóze akveduktu je také dalším důvodem rutinního zobrazení mozku u dětí s NF. Ve dvou případech byla u dětí s idiopatickou stenózou akveduktu zjištěna těžká porucha vývoje řeči, proto byla zvažována jako možný klinický příznak hydrocefalu této etiologie (Kaluzova M. *et al.*, 2012).

#### ***5/ Další nálezy na MR mozku u NF1 pacientů***

Cysty, kavernomy, angiomy či vrozené vývojové vady, které byly zjištěny u pacientů v souboru, se vyskytují i v běžné populaci. U jedné cysty s expanzivním chováním se rozvinul hydrocefalus, a část pacientů s vrozenou vývojovou vadou nebo s perinatálními změnami měla epilepsii.

Problematické jsou nálezy plexiformních neurofibromů, které se šíří i intrakraniálně. Většinou jde o plexiformní neurofibromy orbity. Operační řešení těchto lézí je obtížné, ale v indikovaných případech je nutné neurochirurgické, alespoň částečné, odstranění. Plexiformní neurofibromy obličejové hlavy a krku jsou pro pacienty významné i svým mutilujícím efektem.

**Otázka rutinního – screeningového zobrazení mozku** je diskutována v řadě prací. V roce 1997 publikoval Listernick et al. článek „Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 optic pathway glioma task force.“ (Listernick R. *et al.*, 1997) a v roce

2007 na něj navázal článkem „Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations.“ (Listernick R. *et al.*, 2007). V těchto pracích nedoporučuje provádět MR mozku preventivně, ale pacienty systematicky sledovat s detailním pravidelným očním vyšetřením, neurologickými kontrolami a monitorací endokrinologických komplikací, zejména známek předčasné puberty, s doplněním zobrazení až při abnormálních nálezech během sledování. Segal *et al.* zpochybňuje důvod pro rutinní zobrazení mozku vzhledem k často benigní povaze OPG, které jsou většinou pouze sledovány a navíc mohou spontánně regresovat (Segal L. *et al.*, 2010). Parsa dokonce v některých pracích hodnotí OPG jako hamartomy, prezentuje i případy se spontánní regresí a diskutuje vhodnost jejich léčby (Parsa C.F. *et al.*, 2001; Parsa C.F. a Givrad S., 2008; Parsa C.F., 2012). Nicméně dle současných znalostí se o hamartomy nejedná, což podporují histologické nálezy dostupné u některých pacientů, které potvrzují, že jde o gliomy různého gradu. To vyplývá také z dat našeho souboru, kde je k dispozici několik histologických vyšetření OPG.

Mezi hlavní argumenty proti rutinnímu zobrazení patří, že velká část OPG je asymptomatická, dlouhodobě stacionární, tudíž nevyžaduje terapii a je pouze sledovaná. V případě klinických obtíží se zobrazení indikuje. Indikace k terapii závisí na klinických obtížích, nálezech na zobrazeních, ale také na časovém vývoji nálezů jak klinických tak na zobrazení. Provedení zobrazení až při klinických obtížích nevede k pozdnímu zahájení terapie OPG, vzhledem k tomu, že k léčbě jsou indikovány až symptomatické OPG. Dalším argumentem je nutnost celkové anestezie při vyšetření u malých a/nebo nespolupracujících pacientů.

Pro preventivní zobrazení u NF1 dětí ukazuje obtížnost, či někdy až nemožnost, podrobného sledování zejména zrakových funkcí u velmi malých a malých dětí, které patří do nejrizikovější skupiny stran vzniku OPG (věk do šesti, resp. deseti let). V našem souboru byl OPG diagnostikován  $\leq 10$  let věku u 56 dětí a v polovině případů byla indikována terapie (29/56). Nicméně dalším významným argumentem pro preventivní zobrazení, který ale v doporučeních

Listernicka et al. chybí, jsou další, pro NF1 závažné, nálezy na MRI mozku, zejména GOOP a hydrocefaly. Včasný záchyt GOOP jistě vede k benefitu pro pacienta, protože přispívá k časnější indikaci terapie, mnohdy před rozvojem závažných komplikací. V našem souboru mělo 10.2 % dětí s NF1 GOOP (29/285) a 22 jich bylo léčeno. Hydrocefalus jsme zjistili u 22/285 (7.7 %) dětí. Hydrocefalus na podkladě idiopatické stenózy akveduktu je pro NF1 pacienty závažný a rizikový, a vzhledem k často nenápadným příznakům nitrolební hypertenze může zůstat po dlouhou dobu nerozpoznaný. V našem souboru byl zjištěn u 2.1 % NF1 pacientů. K jeho dekompenzaci však může dojít i z banální příčiny. Z ostatních nálezů na MRI mozku je potřeba věnovat větší pozornost ještě intrakraniálně se šířícím plexiformní neurofibromům, které je někdy potřeba alespoň parciálně resekovat. Většinou jde o plexiformní neurofibromy orbity.

Na Klinice dětské neurologie UK 2.LF a FN Motol je zastáván názor, že každý pacient s NF1 by měl být pravidelně sledován zejména neurologem a na očním, ale také by měl mít zobrazení mozku, nejlépe opakovaně, ke zhodnocení nálezů a dynamiky změn na MRI v rámci diagnózy NF1. Načasování vyšetření u konkrétního pacienta je vhodné diskutovat s ohledem na další neurologické příznaky a/nebo oční nálezy, s preferencí vyšetření bez celkové anestezie. Nicméně ideální je provést první MRI mozku do šesti let věku, kdy je největší riziko vzniku OPG. Další kontroly pak plánovat individuálně, dle nálezů na MRI, vývoje klinických obtíží a rizicích dalších komplikací.

### ***6/ Nálezy na MRI/CT páteře***

V našem souboru mělo alespoň částečné vyšetření páteře pomocí CT nebo MR 98/285 (34.4 %). Nejvýznamnější byly nálezy neurofibromů, kdy u 7 pacientů byly lokalizované intradurálně extramedulárně a v 5 případech vedly ke kompresi míchy, u 11 byly lokalizované intraforaminálně a ostatní paravertebrálně nebo prevertebrálně. Intramedulární expanze byla zachycena jen v jednom případě, a šlo o gliom oblongaty, který zasahoval i do oblasti krční míchy. FASI byly nalezeny i v oblasti míchy (13 pacientů), ale nešlo o tak

frekventovaný nález jako při MRI mozku, i když z těchto dat se to nedá přesně hodnotit (někteří pacienti byli vyšetřeni jen CT, nebo měli zobrazený pouze určitý úsek páteře). Mezi další patologie, které v některých případech potřebovaly chirurgickou intervenci, patřily arachnoidální cysty v páteřním kanálu (3) a durální ektázie (10). U dvou pacientů byl zjištěn leptomeningeální rozsev v páteřním kanálu při GOOP.

Frekvence symptomatických nádorů míchy a páteře u NF1 je uváděná kolem 2 % (Kluwe L. *et al.*, 2003; Thakkar S.D. *et al.*, 1999), nádory se mohou objevit kdekoliv v celém rozsahu páteře. Kluwe et al. vyšetřoval 20 pacientů se „spinální neurofibromatózou“ a hodnotil jak klinickou manifestaci tak vyšetřoval genetickou mutaci. Zjištěné kauzální mutace v NF1 genu i klinická manifestace byly u jednotlivých pacientů rozdílné (Kluwe L. *et al.*, 2003). Thakkar et al. upozorňuje, že u NF1 pacientů s nádorem míchy/páteře je velmi častý mnohočetný výskyt těchto nádorů (Thakkar S.D. *et al.*, 1999). Khong et al. vyšetřil MR celé páteře u 53 dětí s NF1 a hodnotil význam prospektivního vyšetření MR páteře u dětí. Všichni pacienti byli asymptomatictí. Žádný z nich neměl intramedulární nádor, u 7 byly zjištěny neurofibromy v páteřním kanálu nebo intraforaminálně. Paravertebrálně či prevertebrálně lokalizované neurofibromy byly u 10 dětí a durální ektázie u 3 pacientů. Celkově hodnotil nálezy nádorů míchy a páteře u NF1 dětí jako relativně časté, ale screeningové MRI vyšetření páteře nepovažuje za přínosné (Khong P.-L. *et al.*, 2003). I dle našich nálezů je zobrazení míchy dostačující až v případě klinických symptomů.

## **II. Celkové hodnocení souboru**

Kožní příznaky patří mezi nejčastější, typické a často i na první pohled patrné příznaky NF1. CALM a freckling mají jen kosmetický efekt, ale bývají patrné prakticky u všech pacientů – dle Ferner *et al.* CALM u více jak 99 %, freckling u 85 % (Ferner R.E. *et al.*, 2007). Obdobná data vycházejí i v předkládaném souboru. CALM patří také mezi příznaky, které se manifestují časně, a u části pacientů byly nějaké CALM patrné již při narození, nebo

v časném kojeneckém či batolecím věku. Zde nesmíme zapomínat, že jde o kožní nález dosti častý – až 10 % lidí má 1 – 2 CALM (Ferner R.E. *et al.*, 2007), a proto při absenci jiných příznaků, či familiární složky, nediodnostikovat NF1 předčasně. Dalším kožním příznakem jsou neurofibromy. Jejich počet je individuální, a jsou pacienti, kteří nemají žádný, ale také ti, kteří jich mají stovky. Zde již nejde jen o kosmetickou záležitost. Neurofibromy mohou pacienta významně stigmatizovat a způsobovat nemalé psychické problémy. Léčba je problematická. Po chirurgické resekci často dochází k opětovnému vzniku, či k jizvení keloidem. Plexiformní neurofibromy jsou problematické také svým onkologickým potenciálem a celoživotním rizikem malignizace (Ferner R.E. *et al.*, 2007; Gutmann D.H. *et al.*, 2017).

Lischovy noduly jsou pokládány za vysoce specifický příznak NF1, v dospělosti patrný u více jak 90 % pacientů s NF1 (Ferner R.E. *et al.*, 2007). V našem souboru máme velké procento pacientů bez nálezů Lischových nodulů. Je to dáno tím, že jde o dětské pacienty a Lischovy noduly se začínají manifestovat později.

Kostní abnormity se v souboru v rámci diagnostických kritérií objevily zřídka. Mezi důvody patří zejména to, že je diagnostikujeme pouze, pokud vedou ke klinickým příznakům – deformitám končetiny, patologickým frakturám, ke vzniku pakloubu. Preventivní RTG vyšetření u NF1 dětí neprovádíme. Dysplázie kosti sfenoidální byla zjištěna jen u 2 pacientů.

Třebaže je NF1 autozomálně dominantní onemocnění, je frekvence sporadického výskytu NF1 velmi vysoká. Příčina vysokého sporadického výskytu NF1 není zcela známá. K objasnění jedné z příčin jsme přispěli sledováním věku rodičů větší části pacientů se sporadickým výskytem v tomto souboru. V článku Snajderova M. *et al.*, 2012, jsme prokázali vliv vyššího věku rodičů, zejména otců, na zvýšený sporadický výskyt NF1. Několik prací v dalších letech pak v souladu s námi potvrdilo, že NF1 patří mezi onemocnění, kde se zvyšujícím se věkem rodičů v době narození, zejména otců, se zvyšuje pravděpodobnost vzniku onemocnění.

## ***2/ První příznak NF1***

Hodnocení prvního příznaku onemocnění potvrdilo dominanci kožních změn – CALM , ale také plexiformních neurofibromů. U pacientů, u kterých byl první příznak onemocnění méně charakteristický – např. Hornerův syndrom, pakloub či rabdomyosarkom se na NF1 často primárně nemyslelo.

## ***3/ Epilepsie***

Epilepsie je u NF1 popisována u 4,3 – 7 % pacientů (Ferner R.E. *et al.*, 2007; McGaughan J.M. *et al.*, 1999, Vivarelli R. *et al.*, 2003). V našem souboru byla epilepsie zjištěna u 7 % pacientů. O sekundární epilepsii šlo u 8 dětí. Vivarelli *et al.* hodnotila 198 pacientů s NF1 a epilepsii zjistila u 14/198 (7%) z nich. Ve 3 případech měli pacienti vrozenou vývojovou vadu mozku a u 5 z nich byla epilepsie způsobena tumorem (Vivarelli R. *et al.*, 2003), což jsou obdobná data, jako naše.

Léčba se nelišila od jiných pacientů s epilepsií.

## **III. Biomarkery**

Mezi biomarkery uváděné při vyšetření pacientů s NF1 patří pouze stanovení katecholaminů v moči. Ty jsou sledovány zejména v souvislosti s feochromocytomem. V našem souboru jsme vyšetřovali také plazmatické hladiny NSE a proteinu S100B. Parciální výsledky (z menšího vzorku pacientů) byly publikovány na mezinárodní konferenci formou posteru – byly hodnoceny NSE a S100B u pacientů s NF1 a tuberózní sklerózou a porovnány s kontrolní skupinou pacientů s respiračním onemocněním. Hladiny NSE byly při porovnání s kontrolní skupinou signifikantně vyšší ( $p < 0.01$ ), a stejně i hodnoty S100B ( $p < 0.05$ ) (Petrák B. *et al.*, 2010). Nyní jsem porovnávala skupinu pacientů s gliomem mozku a ostatní NF1 pacienty. Signifikantní rozdíly jsem nezjistila ani u NSE ani u proteinu S100B, proto tyto biomarkery není možné využít k detekci ani sledování gliomů mozku.

## **Závěr**

1/ NF1 je závažné onemocnění, spojené s onkologickou problematikou. Gliom mozku byl zjištěn u 30.5 % pacientů. U 14/285 (4.9 %) dětí šlo o významný gliom zrakové dráhy propagující se do hypotalamu a u 29/285 (10.2 %) dětí se jednalo o, v literatuře často opomíjený, gliom mimo zrakovou dráhu. Dalším významným nálezem byl 7.7 % výskyt obstrukčního hydrocefalu, který byl u 6 dětí (2.1 % NF1 pacientů) zjištěn na podkladě idiopatické stenózy akveduktu. Nepoznaný obstrukční hydrocefalus na podkladě idiopatické stenózy akveduktu představuje významnou, život ohrožující komplikaci pro NF1 pacienta. Díky k často velmi nenápadné klinické manifestaci, je zobrazení mozku prakticky jedinou možností jeho včasné diagnostiky.

Vzhledem k těmto výsledkům všechny děti s NF1 profitují ze screeningového MR zobrazení mozku, které doporučujeme provádět v období nejvyššího rizika vzniku gliomu, tj. do šestého roku dítěte. Naše závěry tak zpochybňují dosavadní doporučení Listernicka z roku 2007 a měly by vést k jeho přehodnocení.

- 2/ Prokázali jsme, že vyšší věk rodičů, především otců, je jednou z příčin vysokého počtu sporadických případů NF1.
- 3/ Nepotvrdili jsme přínos sledování plazmatických hodnot biomarkerů NSE a S100B pro diagnostiku gliomů mozku u NF1 pacientů.



## REFERENCE

Allanson JE, Upadhyaya M, Watson GH *et al.* Watson syndrome: is it a subtype of type 1 neurofibromatosis? *J Med Genet* 1991; 28(11): 752–756.

Antônio JR, Goloni-Bertollo EM, Trídico LA. Neurofibromatosis:chronological history and current issues. *An Bras Dermatol* 2013; 88(3): 329-43.

Aoki N. Von Recklinghausen's neurofibromatosis and aqueduct stenosis. *Neurosurgery* 1989; 25(2): 318 (correspondence).

Avery RA, Fisher MJ, Liu GT. Optic Pathway Gliomas. *J Neuro-Ophthalmol* 2011; 31: 269-278.

Becker M, Masterson K, Delavelle J *et al.* Imaging of the optic nerve. *Eur J Radiol* 2010; 74: 299-313.

Bendová Š. Neurofibromatóza typu 1 a zárodečné mutace genu *NF1* u českých pacientů. Dizertační práce, Praha 2012.

Bilaniuk LT, Molloy PT, Zimmerman RA, Phillips PC, Vaughan SN, Liu GT, *et al.* Neurofibromatosis type 1: brain stem tumours. *Neuroradiology* 1997; 39: 642-653.

Binning MJ, Liu JK, Kestle JR, Brockmezer DL, Walker ML. Optic pathway gliomas: a review. *Neurosurg Focus* 2007; 23(5): E2.

Blanchard G, Lafforgue M-P, Lion-François L, Kemlin I, Rodriguez D, Castelnau P, *et al.* Systematic MRI in NF1 children under six years of age for the diagnosis of optic pathway gliomas. Study and outcome of a French cohort. *Eur J Paediatr Neurol* 2016; 20(2): 275-281.

Blazo MA, Lewis RA, Chintagumpala MM, Frazier M, McCluggage C, Plon SE. Outcomes of Systematic Screening for Optic Pathway Tumors in Children With Neurofibromatosis Type 1. *Am J Med Genet A* 2004; 127A: 224-229.

Brems H, Pasmant E, van Minkelen R *et al.* Review and update of SPRED1 mutations causing Legius syndrome; *Human Mutation* 2012;33:1538-1546.

Bret J. Recanalization of Sylvian aqueduct. *Eur J Radiol* 1981; 1(1): 67-70.

Créange A, Zeller J, Rostaing-Rigattieri S *et al.* Neurological complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. *Brain* 1999; 122(3): 473-481.

Denayer E, Ravel Th, Legius E. Clinical and molecular aspects of *RAS* related disorders. *J Med Genet* 2008; 45: 695-703.

Dincer A, Yildiz E, Kohan S, Özek MM. Analysis of endoscopic third ventriculostomy patency by MRI: value of different pulse sequence parameters, and the imaging planes for investigation of flow void. *Childs Nerv Syst* 2011a; 27: 127-135.

Dincer A, Yener U, Özek MM. Hydrocephalus in Patients with Neurofibromatosis Type 1: MR Imaging Findings and the Outcome of Endoscopic Third Ventriculostomy. *Am J Neuroradiol* 2011b; 32: 643-646.

DiPaolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB, Zackai LH, Bilaniuk LT, Yachnis AT. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal intensity foci in the brain. *Radiology* 1995; 195(3): 721-724.

Dodds NI, Atcha AW, Birchall D, Jackson A. Use of high-resolution MRI of the optic nerve in Graves' ophthalmopathy. *Br J Radiol* 2009; 82(979): 541-544.

Donato R, Cannon B.R., Sorci G., Riuzzi F., Hsu K., Weber D.J. et al. Functions of S100 Proteins. *Curr Mol Med* 2013; 13(1): 24–57.

Evans DGR, Baser ME, McGaughan J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002; 39: 311-314.

Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007; 44: 81-88.

Friedman JM. Neurofibromatosis 1. Gene Reviews. NCBI Bookshelf. Last revision: May17, 2018.

Friedrich RE, Nuding MA. Optic Pathway Glioma and Cerebral Focal Abnormal Signal Intensity in Patients with Neurofibromatosis Type 1: Characteristics, Treatment Choices and Follow-up in 134 Affected Individuals and a Brief Review of the Literature. *Anticancer Research* 2016; 36(8): 4095-4121.

Garg P, Shruthi KM, Maheshwaran V, Devanand B. Rare case of non-neoplastic aqueductal stenosis due to web in a patient with neurofibromatosis type-1. *Neurology India* 2016; 64(6): 1384-1387.

Guillamo JS, Créange A, Kalifa Ch, Grill J, Rodriguez D, Doz F, et al. Prognostic factors of CNS tumours in neurofibromatosis 1 (NF1): A retrospective study of 104 patients. *Brain* 2003; 126: 152-160.

Gutmann DH. Eliminating barriers to personalized medicine. Learning from neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2014; 83: 463-471.

Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nature Reviews, Disease Primers* 2017; 3(17004): 1-17.

Gutmann DH, Rasmussen SA, Wolkenstein P, MacCollin MM, Guha A, Inskip PD, et al. Gliomas presenting after age 10 in individuals with neurofibromatosis type 1 (NF1). *Neurology* 2002; 59: 759-761.

Haik BG, Louis LS, Bierly J, Smith ME, Abramson DA, Ellsworth RM, et al. Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Optic Nerve Gliomas. *J Ophthalmology* 1987; 94: 709-717.

Hersch JH, American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis. *Pediatrics* 2008; 121(3): 633.

Helfferrich J, Nijmeijer R, Brouwer OF, Boon M, Fock A, Hoving EW, et al. Neurofibromatosis type 1 associated low grade gliomas: A comparison with sporadic low grade gliomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 104: 30-41.

Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol* 2015; 867: 125-43.

Jacquemin C, Bosley TM, Liu D, Svedberg H, Buhaliqa A. Reassessment of Sphenoid Dysplasia Associated with Neurofibromatosis Type 1. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 644-648.

Kalužová M, Petrák B, Lisý J, Vaculík M, Bendová Š, Komárek V. Idiopatická stenóza akveduktu a porucha vývoje řeči u dětí s neurofibromatosis von Recklinghausen typ 1 – Dvě kazuistiky. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(5): 633-636.

Karim S, Clark RA, Poukens V, Demer JL. Demonstration of Systematic Variation in Human Intraorbital Optic Nerve Size by Quantitative Magnetic Resonance Imaging and Histology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 1047–1051.

Karlsqodt KH, Rosser T, Lutkenhoff ES, Cannon TD, Silva A, Bearden CE. Alterations in white matter microstructure in neurofibromatosis-1. *PLoS One* 2012; 7(10): e47854.

Khong PL, Goh WH, Wong VC, Fung CW, Ooi GC. MR imaging of spinal tumors in children with neurofibromatosis 1. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180(2): 413-7.

Kluwe L, Tatagiba M, Fünsterer C, Mautner V-F. NF1 mutations and clinical spektrum in patiens with spinal neurofibromas. *J Med Genet* 2003; 40: 368-371.

Kornreich L, Blaser S, Schwartz M, Shuper A, Vishne TH, Cohen IJ, et al. Optic Pathway Glioma: Correlation of Imaging Findings with the Presence of Neurofibromatosis. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1963-1969.

Lebl J, Janda J, Pohunek P, Starý J. *Klinická pediatrie*. První vydání. Galén 2012, s.177.

Le LQ, Parada LF. Tumor microenviroment and neurofibromatosis type I: connecting the GAPS. *Oncogene* 2007; 26: 4609-4616.

Leisti E-L. Radiologic findings of the head and spine in neurofibromatosis I (NF I) in Northern Finland. Academic Disertation, Faculty of Medicine, University of Oulu, Oulu 2003.

Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol* 2007; 61(3): 189-198.

Listernick R, Charrow J, Gutmann DH. Intracranial Gliomas in Neurofibromatosis Type 1. *Am J Med Genet* 1999; 89(1): 38-44.

Listernick R, Louis DN, Packer RJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 optic pathway glioma task force. *Ann Neurol* 1997; 41: 143-149.

Liu GT, Katowitz JA, Rorke-Adams IB, Fisher MJ. Optic pathway gliomas. Neoplasms, not hamartomas. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131: 646-650.

Liu GT, Lessell S. Spontaneous visual improvement in chiasmal gliomas. *Am J Ophthalmol* 1992; 114(2): 193-201.

Lopes Ferraz Filho JR, Munis MP, Soares Souza A, sanches RA, Goloni-Bertollo EM, Pavarino-Bertelli EC. Unidentified bright objels on brain MRI in children as a diagnostic criterion for neurofibromatosis type 1. *Pediatr Radiol* 2008; 38: 305-310.

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131: 803-820.

McClatchey AI, Cichowski K. Mouse models of neurofibromatosis. *Biochem Biophys Acta* 2001; 1471(2): 73-80.

McGaughran JM, Harris DI, Donnai D, Teare D, MacLeod R, Westerbeek R, et al. A clinical study of type 1 neurofibromatosis in North West England. *J Med Genet* 1999; 36: 197-203.

Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL. Dětská neurologie II. Triton 2011, 7. vydání, s.1298-99.

Musial-Bright L, Panteli L, Hernáiz Driever P. Pediatric low-grade glioma survivors experience high quality of life. *Childs Nerv Syst* 2011 Nov; 27(11): 1895-902

National Institute of Health Consensus Development Conference Statement: Neurofibromatosis. *Arch Neurol Chicago* 1988; 45: 575-578.

Noble F, Kornberg AJ, Elder JE, Delatycki MB. Retrospective analysis of patients attending a neurofibromatosis type 1 clinic. *J Paediatr Child Health* 2007; 43: 55-59.

North K. Neurofibromatosis Type 1: Review of the First 200 Patients in an Australian Clinic. *J Child Neurol* 1993; 8: 395-402.

Osborn AG. Neurofibromatosis Type 1. In: Diagnostic Imaging Brain, eds Osborn AG, Salzman KL, Jhaveri MD, 3th edition, pp.84-87, Elsevier 2016, Philadelphia.

Parazzini C, Triulzi F, Bianchini E, Agnetti V, Conti M, Zanolini C, et al. Spontaneous involution of optic pathway lesions in neurofibromatosis type 1: serial kontrast MR evaluation. *Am J Neuroradiol* 1995; 16(8): 1711-1718.

Parsa CF. Why visual function does not correlate with optic glioma size or growth. *Arch Ophthalmol* 2012; 130(4): 521-522.

Parsa CF, Givrad S. Pilocytic astrocytomas as hamartomas: implication for treatment. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(1): 40-46.

Parsa CF, Hoyt CS, Lesser RL, Weinstein JM, Strother CM, Muci-Mendoza R, et al. Spontaneous Regression of Optic Gliomas Thirteen Cases Documented by Serial Neuroimaging. *Arch Ophthalmol* 2001;119(4):516-529.

Patil S and Chamberlain RS. Neoplasm Associated with Germline and Somatic NF1 Gene Mutations. *The oncologist* 2012;17:101-116.

Payne JM, Moharir MD, Webster R, North KN. Brain structure and function in neurofibromatosis type 1: current concepts and future directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 304-309.

Perilongo G, Moras P, Carollo C, Battistella A, Clementi M, Lavendra AM, et al. Spontaneous partial regression of low-grade glioma in children with neurofibromatosis 1: a real possibility. *J Child Neurol* 1999; 14: 352-356.

Petrak B, Lisy J., Kraus J, Kyncl M, Zatrpa T. The focal areas of high-signal intensity on T2-weighted MRI of the brain are significant for the diagnosis of neurofibromatosis von Recklinghausen type 1. *Pediatrics* 2008; 121(Suppl 2): S147.

Petrak B, Kaluzova M, Kotaska K, Blahova K, Kraus J. Plasmatic biomarkers in children with neurofibromatosis von Recklinghausen type 1 and tuberous sclerosis. Poster, 14th Annual European Neurofibromatosis meeting, 9-12 September 2010, Oslo, Norway.

Petrák B, Glombová M. Neurofibromatosis von Recklinghausen typ 1 (NF1) – nejčastější onemocnění ze skupiny neurokutanních chorob. *Neurol. praxi* 2018; 19(2): 104–107.



Petrák B, Bendová Š, Lisý J, Kraus J, Zatrapa T, Glombová M, Záměčník J. Neurofibromatosis von Recklinghausen typ 1 (NF1) – klinický obraz a molekulárně-genetická diagnostika. *Cesk Patol* 2015; 51(1): 34-40.

Petrák B, Bendová Š, Seeman T, Klein T, Lisý J, Zatrapa T *et al.* Mid-aortic syndrome with renovascular hypertension and multisystem involvement in a girl with familiar neurofibromatosis von Recklinghausen type 1. *Neuroendocrinol Lett* 2007; 28(6):734–738.

Petrak B, Plevova P, Novotny J. *et al.* Neurofibromatosis von Recklinghausen. *Klin Onkol* 2009; 22(Suppl): S38– S44.

Piccirilli M, Lenzi J, Delfinis C, Trasimeni G, Salvati M, Raco A. Spontaneous regression of optic pathways gliomas in three patients with neurofibromatosis type I and critical review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 1332–1337.

Pivalizza EG, Rabb MF, Johnson S. Fatal Hydrocephalus in a Patient with Neurofibromatosis. *Anesthesiology* 2000; 92(2): 630 (correspondence).

Prada CE, Hufnagel RB, Hummel TR, Lovell AM, Hopkin RJ, Saal HM, *et al.* The Use of Magnetic Resonance Imaging Screening for Optic Pathway Gliomas in Children with Neurofibromatosis Type 1. *J Pediatr* 2015; 167: 851-856.

Rasmussen SA and Friedman JM. NF1 Gene and Neurofibromatosis 1. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 33-40.

Riccardi VM. Neurofibromatosis: past, present, and future. *N Engl J Med* 1991; 324(18): 1283-1285.

Riccardi VM, Eichner JE. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis. Baltimore. The John Hopkins. University Press, 1986.

Rojnueangnit K, Xie J, Gomes A, Sharp A, Callens T, Chen Y *et al.* High Incidence of Noonan Syndrome Features Including Short Stature and Pulmonic Stenosis in Patients carrying NF1 Missense Mutations Affecting p.Arg1809: Genotype–Phenotype Correlation. *Hum Mutat* 2015;36: 1052-1063.

Roth J, Ber R, Wisoff JH, Hidalgo ET, Limbrick DD, Berger DS, et al. Endoscopic Third Ventriculostomy in Patients with Neurofibromatosis Type 1; A Multicenter International Experience. *World Neurosurgery* 2017; 107: 623-629.

Rossi LN, Triulzi F, Parazzini C, Maninetti MM. Spontaneous Improvement of Optic Pathway Lesions in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Neuropediatrics* 1999; 30: 205-209.

Roth J, Ber R, Wisoff JH, Hidalgo ET, Limbrick DD, Berger DS, et al. Endoscopic Third Ventriculostomy in Patients with Neurofibromatosis Type 1: A Multicenter International Experience. *World Neurosurgery* 2017; 107: 623-629.

Sabatini C, Milani D, Menni F, Tadini G, Esposito S. Treatment of Neurofibromatosis Type 1. *Curr Treat Options Neurol* 2015; 17: 26.

Segal L, Darvish-Zargar M, Dilenge M-E, Ortenberg J, Polomeno RC. Optic pathway gliomas in patients with neurofibromatosis type 1: Follow-up of 44 patients. *AAPOS* 2010; 14: 155-158.

Shuper A, Kornreich L, Michowitz S, Schwartz M, Yaniv I, Cohen IJ. Visual pathway tumors and hydrocephalus. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17: 463-468.

Sigorini M, Zuccoli G, Ferrozzi F, Bacchini E, Street ME, Piazza P, et al. Magnetic resonance findings and ophtalmologic abnormalities are correlated in patients with neurofibromatosis type 1 (NF1). *Am J Med Genet* 2000; 93: 269-272.

Snajderova M, Riccardi VM, Petrak B, Zemkova D, Zapletalova J et al. The importance of advanced parentel age in the origin of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet Part A* 2012; 158A: 519-523.

Stokland T, Liu J-F, Ironside JW, Ellison DW, Taylor R, Robinson KJ, et al. A multivariate analysis of factors determining tumor progression in childhood low-grade glioma: a population-based kohort study (CCLG CNS9702). *Neuro-Oncology* 2010; 12(12): 1257-1268.

Stoquart-El Sankari S, Lehmann P, Gondry-Jouet C, Fichten A, Godefroy O, Meyer M-E, et al. Phase-Contrast MR Imaging Support for the Diagnosis of Aqueductal Stenosis. *Am J Neuroradiol* 2009; 30: 209-214.

Taylor T, Jaspan T, Milano G, Gregson R, Parker T, Ritzmann T, et al. Radiological classification of optic pathway gliomas: experience of a modified functional classification system. *Br J Radiol* 2008; 81: 761-766.

Thakkar SD, Feigen U, Mautner VF. Spinal tumours in neurofibromatosis type 1: an MRI study of frequency, multiplicity and variety. *Neuroradiol* 1999; 41: 625-629.

Theos A and Korf BR. Pathophysiology of Neurofibromatosis Type 1. *Ann Intern Med* 2006;144:842-849.

Trovo-Marqui AB, Tajara EH. Neurofibromin: a general outlook. *Clin Genet* 2006; 70(1):1-13.

Upadhyaya M. NF1 Gene Structure nad NF1 Gene Structure and NF1 Genotype/Phenotype Correlations. Kaufmann(ed): Neurofibromatoses, monogr Hum Genet, Basel, Karger. 2008; 16: 46-62.

Upadhyaya M a Cooper: Neurofibromatosis Type 1, Molecular and Cellular Biology, Springer, 2012.

Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, Thomas N, Chuzhanova N, Giovannini S, et al. An Absence of Cutaneous Neurofibromas Associated with a 3-bp Inframe Deletion in exon 17 of the NF1 Gene (c.2970-2972 delAAT): Evidence of a Clinically Significant NF1 Genotype-Phenotype Correlation. *Am J Hum Genet* 2007;80:140-151.

Van Es S, North KN, McHugh K, Silva de M. MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study. *Pediatr Radiol* 1996; 26: 478-487.

Viskochil D, White R, Cawthon R. The neurofibromatosis type 1 gene. *Annu Rev Neurosci* 1993; 16:183-205.

Vivarelli R, Grosso S, Calabrese F, Farnerani MA, Di Bartolo R, Morgese G et al. Epilepsy in Neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2003; 18: 338-342.

Vlček P. Mnohočetná endokrinní neoplázie (MEN syndrom). *Somatuline bulletin* 2012; 3: 6-8.

Votruba M, Leary S, Losseff N, Bhattacharya SS, Moore AT, Miller DH, et al. MRI of the intraorbital optic nerve in patients with autosomal dominant optic atrophy. *Neuroradiology* 2000; 42(3): 180-183.

Welti S. Structure and Function of Neurofibromin. Kaufmann(ed): Neurofibromatoses, Monogr Hum Genet, Basel, Karger. 2008; 16: 113-128.

Williams VC, Lucas J, et al. Neurofibromatosis Type 1 Revisited. *Pediatrics* 2009; 123: 124-133.

Zhu Y, Romero MI, Ghosh P, et al. Ablation of NF1 function in neurons induces abnormal development of cerebral cortex and reactive gliosis in the brain. *Genes Dev* 2001; 15(7): 859-876.

Zuccoli G, Ferrozzi F, Sigorini M, Viridis R, Bassi P, Belloni M. Early spontaneous regression of a hypothalamic/chiasmatic mass in neurofibromatosis type 1: MR findings. *Eur Radiol* 2000; 10: 1076-1078.

## **Přílohy**

- 1) Glombova M, Petrak B, Lisy J, Zamecnik J, Sumerauer D, Liby P. Brain gliomas, hydrocephalus and idiopathic aqueduct stenosis in children with neurofibromatosis type 1. *Brain and Development*, in press.
- 2) Snajderova M, Riccardi VM, Petrak B, Zemkova D, Zapletalova J, Mardesic T, Petrakova A, Lanska V, Marikova T, Bendova S, Havlovicova M, Kaluzova M. The importance of advanced parental age in the origin of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet Part A* 2012; 158A: 519 – 523.
- 3) Kalužová M, Petrák B, Lisý J, Vaculík M, Bendová Š, Komárek V. Idiopatická stenóza akveduktu a porucha vývoje řeči u dětí s neurofibromatosis von Recklinghausen typ 1 – dvě kazuistiky. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/ 108(4): 633-636.