NEUROFIBROMATOZA TIP 1 (VON RECKLINGHAUSENOVA BOLEST ILI PERIFERNA NEUROFIBROMATOZA) : OD FENOTIPA DO GENA

NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 (VON RECKLINGHAUSEN'S DISEASE OR PERIPHERAL NEUROFIBROMATOSIS): FROM PHENOTYPE TO GENE

ZLATKO SABOL I LJILJANA KIPKE-SABOL*

Deskriptori: Neurofibromatoza, tip 1 – dijagnostika, genetika; Geni za neurofibromatozu tip 1

Sažetak. Neurofibromatoza tip 1 (NF1) jest autosomno-dominantna bolest s prevalencijom oko 1/3000. Klinička dijagnoza NF1 temelji se na prisutnosti dvaju i više sljedećih kriterija: šest i više pjega boje bijele kave, >2 neurofibroma bilo kojeg tipa ili 1 pleksiformni neurofibrom, aksilarna ili ingvinalna pjegavost, >2 Lischeva nodula šarenice, optički gliom, različite koštane promjene kao što su sfenoidna displazija ili prorjeđenje korteksa dugih kostiju sa pseudoartrozom ili bez nje i prvi stupanj srodstva s bolesnikom s NF1. Bolest ima brojne komplikacije. Patogeneza nije razjašnjena. Gen NF1 je megagen (dužine oko 350 kilobaza genomske DNA), lokaliziran na dugom kraku 17. kromosoma na položaju 17q11.2. Stopa genskih promjena za NF1 je visoka. Polovica svih slučajeva su nove mutacije. Genski proteinski produkt – neurofibromin igra važnu ulogu u tumorogenezi kao gen supresor tumora. Molekularna genetička ispitivanja za dokazivanje specifičnih mutacija moguća su u oko 20% bolesnika. Skrb bolesnika najbolje se provodi u specijaliziranim centrima za NF1.

Descriptors: Neurofibromatosis 1 – diagnosis, genetics; Genes, neurofibromatosis 1

Summary. Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant disease with a prevalence of about 1/3000. The clinical diagnosis of NF1 is based on the presence of two or more of the following criteria: six or more café au lait spots, >2 neurofibromas of any type or 1 plexiform neurofibroma, freckling in the axillary or inguinal region, optic glioma, a distinctive osseous lesion such as sphenoid dysplasia or thinning of long bone cortex with or without pseudoarthrosis, and a first degree relative with NF1. The disease has numerous complications. The pathogenesis is not clarified. The NF1 gene is a megagene (length of app. 350 kilobases of genomic DNA), localised on the long arm of the 17th chromosome at the position 17q11.2. The mutation rate for NF1-gene is high. The half of all cases of NF1 are from new mutations. The gene protein product – neurofibromin plays an important role in the tumorogenesis as a tumor-suppressor gene. Molecular genetic evaluation for the identification of disease-causing mutations is possible in cca 20% patients. The patient care is best done in specialised neurofibromatosis centers.

Liječ Vjesn 2005;127:303–311

Neurofibromatoze (NF) skupina su neurokutanih genskih bolesti, tzv. fakimatoze (phakos = madež, nevus) koje karakteriziraju poremećaji razvoja i diferencijacije organa s naglašenom sklonošću tumorskom rastu, osobito stanica perifernog i središnjega živčanog sustava. U bolestima mogu biti zahvaćena i druga tkiva, osobito kosti, koža i ostala meka tkiva. Iako je predložena podjela na čak osam kliničkih oblika, NF,[1] na temelju genetičkih spoznaja opravdana je podjela na dva osnovna: neurofibromatoza tip 1 (NF1) ili von Recklinghausenova bolest ili periferna NF čiji je gen lokaliziran na 17. kromosomu[2–4] i neurofibromatoza tip 2 (NF2) ili bilateralni akustički neurinom ili centralna NF koja je posljedica promjena gena na kromosomu 22.[5]

Prvi opisi neurofibromatoznih bolesnika poznati su više od dva stoljeća.[6] NF1 nosi ime njemačkog patologa Fredericka Daniela von Recklinghausena koji je 1882. godine otkrio živčano podrijetlo tipičnih fibroznih tumora koje je nazvao neurofibromi.[7]

Bolest je jedan od najčešćih autosomno-dominantnih poremećaja u čovjeka, s visokom učestalošću novih genskih mutacija (oko 50%). Češća je od Duchenneove mišićne distrofije, Huntingtonove bolesti i cistične fibroze. Prevalencija NF1 procjenjuje se na 1:2500–3000 živorođene djece, podjednako u oba spola i svim etničkim skupinama.[1,8,9] Usprkos navedenim činjenicama, NF1 je dugo vremena u medicinskoj literaturi i u javnosti neopravdano manje privlačila pozornost od prije navedenih monogenskih bolesti, najmanje iz tri razloga: 1. mnogi bolesnici osim kozmetičkih kožnih nemaju teže promjene te zbog toga i nisu predmet liječničke brige; 2. vrlo šarolika klinička slika s brojnim poremećajima različitih organskih sustava zahtijeva zbrinjavanje od brojnih liječnika različitih specijalnosti kojima se bolesnici obraćaju za pomoć, većinom u slučaju teških oblika i komplikacija bolesti; 3. do prije dvadesetak godina NF1 slabije je privlačila liječnike bazičnih disciplina zbog nedostatnih spoznaja njezine biološke prirode.

* **Poliklinika za dječje bolesti Dr. Sabol, Zagreb** (mr. sc. Zlatko Sabol, dr. med.; mr. sc. Ljiljana Kipke-Sabol, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. Z. Sabol, Poliklinika za dječje bolesti Dr. Sabol, IV. Cvjetno naselje 21, 10 000 Zagreb

Primljeno 30. prosinca 2004., prihvaćeno 21. lipnja 2005.

Klinička slika

NF1 je primjer autosomno-dominantne bolesti s izrazito različitom kliničkom ekspresijom koja može varirati od sasvim blagih kožnih promjena do dramatične slike s teškim komplikacijama koje ugrožavaju život bolesnika. Smatra se da ne postoji ni jedna patognomična promjena za NF1, osim možda pleksiformni neurofibrom. Neke promjene su specifične za NF1 u kojoj se javljaju značajno učestalije, u većem broju i opsegu nego u drugim bolestima i zdravih osoba opće populacije. Kliničko izražavanje bolesti ovisno je o dobi bolesnika. Dijagnoza NF1 još uvijek se temelji na kliničkim promjenama.

Velike promjene – klinički dijagnostički kriteriji NF1

Zadnjih petnaestak godina u kliničkoj praksi općeprihvaćeni su dijagnostički kriteriji za NF1.[10] Klinička dijagnoza NF1 temelji se na prisutnosti dviju ili više sljedećih promjena: (1) šest ili više *café au lait* pjega (pjega boje bijele kave) veličine veće od 5 mm u osoba prije puberteta i veće od 15 mm u najvećem promjeru poslije puberteta, (2) dva ili više neurofibroma bilo kojeg tipa ili jedan pleksiformni neurofibrom, (3) pjegavost aksilarnih ili ingvinalnih regija, (4) optički gliom, (5) dva ili više Lischevih nodula (iris hamartoma), (6) koštane promjene kao što su displazija krila sfenoidne kosti, razrjeđenje korteksa i/ili savinuće dugih kostiju sa pseudoartrozom ili bez nje i (7) rođak u prvom koljenu (roditelj, brat/sestra ili dijete) s dijagnosticiranom NF1 prema prije navedenim kriterijima (tablica 1). Ovi dijagnostički kriteriji imaju određena ograničenja u bolesnika u dječjoj dobi, osobito u dojenčadi i mlađe djece te sporadičnih oblika u kojih su nerijetko kožne promjene tipa café au lait pjega jedina manifestacija bolesti. Nažalost, dijagnoza NF1 se u njih ne može postaviti u odsutnosti drugih dijagnostičkih znakova koji su gotovo uvijek prisutni u dobi oko desete godine.[11] Novija istraživanja[12,13] upućuju na potrebu za modifikacijama odnosno dopunama kliničkih dijagnostičkih kriterija NF1 za dječju populaciju.

Café au lait pjege (pjege boje bijele kave) kutane su pigmentne ovalne makule melanocitnog podrijetla, najčešće lokalizirane po trupu i ekstremitetima (slika 1A). Obično su jednolično smeđe boje, u bijelaca mogu imati žućkastu nijansu, a u tamnoputih – smeđih ili crnih osoba su tamnosmeđe, naizgled crne. U pravilu su prva manifestacija bolesti, često prisutne na rođenju ili postaju vidljive u tijeku dojenačkog perioda, odnosno do druge godine života. Pjege postaju brojnije i veće u tijeku djetinjstva, a stacionarne su ili se njihov broj smanjuje u odraslih osoba. Pojedinačne ili rjeđe multiple pjege (u pravilu do četiri-pet) javljaju se u 10%–14% odraslih[14,15] i 24%–32% djece opće populacije.[16,17] Dijagnostičko značenje ovih promjena u NF1 ogleda se u njihovu broju i veličini: šest i više pjega promjera većeg od 1,5 cm u odraslih te promjera većeg od 0,5 cm u djece prije puberteta. Ponekad se viđaju velike (divovske) café au lait pjege, obično lokalizirane na jednoj strani tijela kao »nevus poput kupaćih gaćica«. Gigantske pjege nerijetko pokrivaju velike kutane pleksiformne naurofibrome.



Slika 1. *Pigmentne kožne promjene u NF1. 1a – Mnogobrojne café au lait pjege različitih veličina u 10-godišnje bolesnice; 1b – Pjegavost aksile u 11-godišnje bolesnice*

Figure 1. *Skin pigmented changes in NF1: 1a – Multiple café au lait spots of different sizes in a 10-year-old female patient; 1b – Axillary freckling in a 11-year-old female patient*

Pjegavost pazušnih i/ili preponskih regija (slika 1B) može biti jednostrana ili obostrana. Čine ih multiple (tri ili više), male (1–3 mm u promjeru) café au lait pjege koje se histološki ne razlikuju od većih makula (Croweov znak).[18] Pjegavost kože može biti prisutna i na drugim dijelovima tijela – vratu, gornjim vjeđama, kožnim naborima u adipoznih bolesnika, inframamarno u žena ili difuzno po trupu i/ili proksimalnim dijelovima ekstremiteta.[1] Postoje etničke različitosti u stupnju pjegavosti. Relativno se rjeđe javlja u Azijaca i crnaca. Aksilarna pjegavost prisutna je i do 90%, a ingvinalna oko 40% odraslih bolesnika.[19,20] U djece se javlja obično između treće i pete godine života, a njihova učestalost je od 20% do 80%, ovisno o dobi ispitanika.[21,22]

Neurofibromi su tumori vretenstih stanica ovojnica perifernih živaca. Histogeneza tumora još je dvojbena jer se sastoje od mješavine Schwannovih stanica i perineurinalnih fibroblasta. *Kutani* neurofibromi prisutni su gotovo u svih odraslih bolesnika s NF1. Obično počinju rasti u (pret)pubertetsko doba, a u žena se intenzivno umnožavaju u tijeku trudnoće. Ovi tumori, smješteni unutar dermisa i epidermisa, makroskopski izgledaju kao mali noduli veličine od 0,1 do nekoliko cm u promjeru, pokretni su s kožom, mekane odnosno želatinozne konzistencije, zagasitocrvene ili ljubičaste boje. U starijih bolesnika s brojnim lezijama postaju papilomatozni ili pendularni, žućkastosivkaste boje (slika 2A). Mogu predstavljati veliki kozmetički problem za bolesnika, biti osjetljivi na palpaciju ili praćeni osjećajem

Tablica 1. *Dijagnostički kriteriji za neurofibromatozu tip 1 (ref. 10)*
Table 1. *Diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 (ref. 10)*

1. Šest ili više pjega boje bijele kave većih od 5 mm u najvećem promjeru u osoba prije puberteta i većih od 15 mm u najvećem promjeru u osoba poslije puberteta
   Six or more café au lait macules of over 5 mm in greatest diameter in prepubertal individuals and over 15 mm in greatest diameter in postpubertal individuals
2. Dva ili više neurofibroma bilo kojeg tipa ili jedan pleksiformni neurofibrom
   Two or more neurofibromas of any type or one plexiform neurofibroma
3. Pjegavost aksilarnih ili ingvinalnih regija
   Freckling in the axillary or inguinal regions
4. Optički gliom / Optic glioma
5. Dva ili više Lischevih nodula (hamartoma šarenice)
   Two or more Lisch nodules (iris hamartomas)
6. Različite koštane promjene poput sfenoidne displazije, prorjeđenje korteksa dugih kostiju sa pseudoartrozom ili bez nje
   A distinctive osseous lesion such as sphenoid dysplasia or thinning of the long bone cortex with or without pseudoarthrosis
7. Rođak u prvom koljenu (roditelj, brat/sestra ili potomak) s NF1 koja zadovoljava gornje kriterije
   A first-degree relative (parent, sibling or offspring) with NF1 by the above criteria



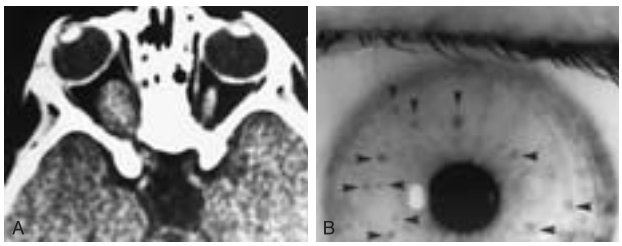
Slika 2. *Neurofibromi u NF1. 2a – Brojni kutani neurofibromi u bolesnika s NF1 (dob 64 godine); 2b – Pleksiformni neurofibrom lijeve šake u 32-godišnje bolesnice*

Figure 2. *Neurofibroma in NF1. 2a – Numerous skin neurofibromas in a male patient with NF1 (age 64 years); 2b – Plexiform neurofibroma of the left hand in a 32-year-old female patient*

svrbeža, ali unatoč brojnosti nikada se ne transformiraju u maligne tumore. *Supkutani* neurofibromi su rjeđi. Prema jednom velikom istraživanju prisutni su u oko 45% bolesnika.[20] Ove lezije ima oko 14% djece mlađe od deset godina, 44% u dobi od 10 do 19 godina, 85% bolesnika između 20 i 29 godina, a 94% odraslih bolesnika starijih od 30 godina.[22] Rastu duž perifernih živaca i velikih živčanih korjenova. Palpiraju se pod kožom kao manji ili veći noduli čvršće konzistencije, jasnije ograničeni od kutanih neurofibroma. Pritisak na njih može uzrokovati parestezije.

Pleksiformni neurofibromi karakteristične su i gotovo uvijek prirođene lezije NF1. Rastu duž velikih perifernih i kranijalnih živaca i spletova. Opsežno zahvaćaju kožu, potkožno i druga dublja tkiva (kost, paraspinalne strukture, medijastinum, retroperitoneum, visceralne organe). Najčešće se javljaju kao veće i velike difuzne tvorbe praćene hipertrofijom susjednog tkiva, a rjeđe kao nodularne tvorbe koje sadržavaju više diskretnih nodularnih tumora. Prve makroskopski izgledaju kao veliki potkožni tumori mekane do gnjecave konzistencije u kojima se mogu palpirati multipli čvorovi, a ponekad i zadebljali živčani snopovi, jasnih rubova.[23] U starijoj literaturi[14] promjene su se nazivale elephantiasis nauromatosa (slika 2B). Koža iznad tumora obično je promijenjena u smislu zadebljanja, hiperpigmentacije ili pojačane dlakavosti. Za razliku od kutanih, pleksiformni neurofibromi javljaju se ranije, većina u prve dvije godine života i mogu maligno alterirati. Njihova učestalost među bolesnicima s NF1 je od 15% do 30%.[19,20,22]

Optički gliomi mogu biti ograničeni na jedan, zahvatiti oba vidna živca (slika 3A) i /ili hijazmu i optički trakt. Prema histološkoj građi radi se o nisko diferenciranim pilocitnim astrocitomima. Incidencije optičkih glioma u bolesnika s NF1 različite su, ovisno o dobi, veličini, načinima dijagnosticiranja glioma i istraživanja populacije. Kreću se od 5,1% u populacijski baziranim istraživanjima,[19] 15% odnosno 19% u dva referalna centra za NF1 u SAD-u[24,25] te do 21% u prospektivnom ciljanom istraživanju.[26] Optički gliomi su spororastući tumori koji godinama ne daju simptome. Razdoblje najvećeg rizika od razvoja simptoma su prvih šest-sedam godina života djeteta, s vrhom incidencije između četiri i šest godina.[25,26] Većina djece u vrijeme dijagnoze tumora pokazuje očne poremećaje koji se mogu otkriti pažljivim oftalmološkim ispitivanjima: smanjenje oštrine vida,



Slika 3. *Očne manifestacije NF1. 3a – CT mozga i orbita šestogodišnje djevojčice s NF1 pokazuje obostrane gliome očnog živca: veliko fuziformno povećanje lijevog te umjereno difuzno zadebljanje desnog očnog živca; 3b – Brojni Lischevi noduli šarenice (bolesnik s NF1, 28 godina)*

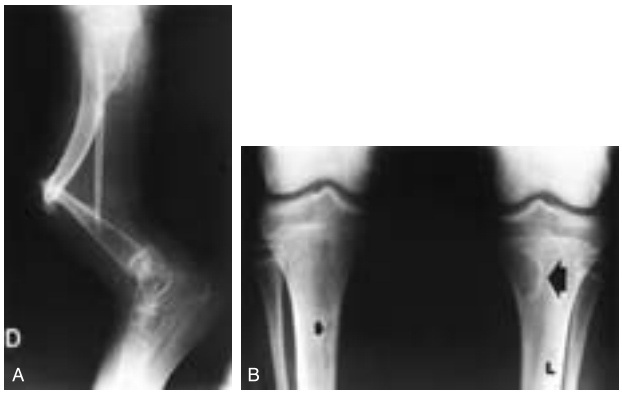
Figure 3. *Ophthalmological manifestations NF1. 3a – Cranial/orbital CT scan of a 6-year-old girl with NF1, showing bilateral optic nerve gliomas: a large fusiform enlargement of the left optic nerve and mild diffuse thickening of the right optic nerve; 3b – Multiple Lisch nodules (arrows) (male patient, 28-year-old)*

abnormalna pupilarna reakcija, poremećaj kolornog vida ili hipotrofija/atrofija vidnog živca. Manji broj djece ima proptozu zbog naglog rasta intraorbitalnog tumora. U 3% slučajeva zahvaćenosti hijazme tumorom javlja se pravi preuranjeni pubertet.[2]

Lischevi noduli (iris hamartomi) asimptomatski su avaskularni melanocitni tumori koji mogu biti lokalizirani na bilo kojem mjestu šarenice, najčešće na inferiornim dijelovima.[28] Kupolasta su oblika, staklastoprozirni do žućkastosmeđi, glatke površine, hladetinaste konzistencije, veličine oko 2 mm u promjeru (slika 3B). Otkrivaju se binokularnim biomikroskopskim pregledom prednjega očnog segmenta procjepnom lampom. Dobili su naziv po Lischu koji je 1937. godine prvi uočio njihovu povezanost s NF1.[29] Pojava ovih hamartoma ovisi o dobi: prosječno svako treće-četvrto dijete s NF1 do dobi šest godina, a više od 90% odraslih bolesnika ima ove asimptomatske promjene šarenice.[28,30,31]

Koštane promjene povezane s NF1 su brojne, a samo tri imaju kliničku dijagnostičku vrijednost.

Displazija (hipoplazija ili aplazija) krila sfenoidne kosti najčešće je jednostrana. Javlja se s učestalošću od 1% do 8%.[32–34] Očituje se kao izolirani poremećaj ili udružen s opsežnom neurofibromatozom orbita i lica s iste strane (kranifacijalna, orbitotemporalna NF ili Francisov sindrom). Potonji se klinički manifestira pulsirajućim egzoftalmusom i mogućom hernijacijom mozga u orbitalnu šupljinu.[34,35] *Sa-*



Slika 4. *Koštane promjene u NF1. 4a – Pseudoartroza tibije i fibule (bolesnik dobi 12 godina); 4b – Cistička osteolitička žarišta u dijafizama obiju tibija u 15-godišnje bolesnice*

Figure 4. *Skeletal lesions in NF1. 4a – Pseudoarthrosis of the tibia and fibula (12-year-old male patient); 4b – Cystic osteolytic defects of diaphysis of both tibias in a 15-year-old female patient*

vinuće dugih kostiju sa pseudoartrozom ili bez nje najčešće zahvaća tibiju,[36] ali se može javiti i na fibuli, femuru, radijusu, ulni i klavikuli. Tipična pseudoartroza tibije u NF1 očituje se kao medijalno ili anterolateralno savinuće distalne trećine ili četvrtine kosti s različitim stupnjem nestabilnosti zakrivljenog segmenta koji je sklon frakturama (slika 4A). Učestalost pseudoartroze tibije u općoj populaciji je 1 u 250.000 živorođene djece, a u 50% do 90% slučajeva povezana je s NF1.[33] *Cistična prorjeđenost korteksa dugih kostiju* (slika 4B) u području dijafiza i metafiza nastaju najvjerojatnije kao posljedica proliferacije tkiva unutar medularnog kanala.[37]

Male promjene i komplikacije NF1

Mali znakovi bolesti javljaju se s nedvojbeno većom učestalošću u NF1 nego u općoj populaciji, ali nisu specifični za NF1 i ne mogu imati dijagnostičku vrijednost. Djeca i odrasli s NF1 često pokazuju relativnu *makrocefaliju (makrokraniju)*, s učestalošću čak do 50%, koja nije povezana sa strukturnim moždanim promjenama.[19] Svaki treći ili četvrti bolesnik ima *niski rast*.[1,19,21,38] Deformiteti prsnog koša, češće *pectus excavatum* nego *pectus carinatum*, nalaze se u oko 40%, a *hipertelorizam* čak u 63,5% djece s NF1.[38]

Multipla *područja povišenog intenziteta signala mozgovine na T2-mjerenoj slici magnetskom rezonancijom (MR)* najčešće su lokalizirane u bazalnim ganglijima, moždanom stablu, malom mozgu i supkortikalnoj bijeloj tvari hemisfera. Ne pokazuju karakteristike ekspanzivnog rasta, nemaju okolni edem i ne pojačavaju se nakon davanja kontrastnog sredstva. Ove promjene nisu vidljive na kompjutoriziranoj tomografiji mozga. Njihova prava priroda je nepoznata pa otuda i naziv »neidentificirani svjetleći objekti« (unidentified bright objects – UBOs). Pojedina patologijska istraživanja upućuju na to da se radi o hamartomima, niskodiferenciranim gliomima, kortikalnim heterotopijama, područjima infarkcije, displazije odnosno poremećene mijelizacije,[39] dok druga osim povećanog sadržaja vode u njima i pojačane astroglioze ne dokazuju druge promjene displazije ili hamartoma.[40,41] Učestalost ovih lezija u NF1 je vrlo visoka – oko 80%.[42–44] Njihovo kliničko značenje je nepoznato. Pojedina istraživanja pokazala su povezanost ovih promjena s poremećajima kognitivnih sposobnosti, učenja, fine motorike,[45–47] a druga i s brojnim neurofibromatoznim promjenama, najčešće s optičkim gliomima i drugim tumorima središnjega živčanog sustava te Lischevim nodulima.[48] Ove promjene mogu potvrditi dijagnozu bolesti u više od 50% suspektnih slučajeva.[44]

Do sada je opisano na stotine komplikacija NF1 i navođenje svih prelazilo bi okvire ovog članka te ćemo se ograničiti samo na one koje su relativno česte u bolesti. *Veliki (gigantski) difuzni pleksiformni kožni neurofibromi* (slika 4) mogu biti lokalizirani na bilo kojem dijelu tijela uzrokujući njegovu hipertrofiju. Njihovo kliničko značenje je različito od malih ili većih kozmetičkih do teških funkcionalnih smetnji. *Neurofibromi medijastinuma* mogu se razvijati kao primarni tumori tipa difuznih ili nodularnih pleksiformnih neurofibroma ili kao sekundarni, širenjem tumora u medijastinum iz područja vrata, stijenke prsnog koša ili retroperitoneuma. U pravilu se javljaju u djece prije završetka prvog decenija života.[49] *Retroperitonealna neurofibromatoza* nastaje opsežnim rastom paraspinalnih ili jednog većeg tumora podrijetla od distalnih korjenova spinalnih živaca.[50] Može biti praćena i neurofibromatoznim promjenama visceralnih abdominalnih organa – jetre,[51] urogenitalnog sustava[52] ili renalnih krvnih žila s razvojem tvrdokorne hiperplazije.[53] Pored ekstra i /ili intramuralne neurofibromatoze renalnih arterija *feokromocitom* je najčešći uzrok hiperplazije u NF1.[54]

Najčešća komplikacija koštanog sustava u NF1 je *skolioza*, s učestalošću od oko 10%[20,55] do 28%.[56–58] Može varirati od blagog do teškog stupnja zakrivljenosti kralježnice koja najčešće zahvaća donje cervikalne i gornje torakalne segmente. Ima izrazito rotatornu i kifotičku komponentu (kifoskolioza). Često progradira do teških deformacija, kardiorespiratornih i neuroloških komplikacija (parapareza/paraplegija).[1,32,33]

Pojava malignoma *(angiosarkom, maligni fibrozni histocitom, liposarkom, rabdomiosarkom, juvenilna kronična mijeloična leukoza)* u bolesnika s NF1 učestalija je nego u općoj populaciji.[1,59] Najčešći je ipak *neuro(fibro)sarkom, maligni švanom* ili *maligni tumor živčanih ovojnica*. Općeprihvaćene su učestalosti ovog malignoma među bolesnicima s NF1 od 2% do 5%[1,12,19,60–62] i 0,001% u općoj populaciji.[63] Nastaje malignom alteracijom pleksiformnog neurofibroma. Javlja se većinom u mlađih bolesnika (u drugom i trećem deceniju života). Klinički se manifestira bolnošću, povećanjem tumorske mase i/ili neurološkim odstupanjima zbog kompresije živaca (parestezije, radikularne boli, pareze/paralize).[59,61]

Bolesnici s NF1 imaju povišen rizik od razvoja *tumora mozga* izvan optičkog trakta (gliomi, neurofibromi, ependiomi, ganglioglimi, meduloblastomi, maligni astrocitomi i spongioblastomi).[64] Učestalosti ovih lokalizacija tumora kreću se od 2%[12] do 14%.[60] *Tumori leđne moždine* (neurofibromi i meningeomi) mogu biti solitarni ili multipli. Potječu od senzornih i autonomnih ganglija, korjenova spinalnih živaca koji svojim centripetalnim širenjem u kanal mogu komprimirati moždinu.[65] Učestalost ovih novotvorina je oko 2%.[20]

Živčani poremećaji poput glavobolja, hidrocefalusa, moždanog udara, pareza/paraliza, parestezija, ataksije, ispada senzibiliteta, slabljenja vida i dr. posljedica su neurofibromatoznih i drugih procesa središnjeg i perifernoga živčanog sustava, ovisno o njhovoj lokalizaciji i opsežnosti.[66] Epilepsiju ima 4% do 6%,[1,20,67,68] a *duševnu zaostalost* različitog stupnja, izoliranu ili udruženu s prije navedenim poremećajima više od 50% bolesnika s NF1. U dječjoj dobi značajno je veća učestalost promjena male neurološke disfunkcije – hiperaktivnost, poremećaj pažnje, učenja, ponašanja, vizualno-motoričke i/ili fine motoričke koordinacije, govora.[69,70]

Patogeneza

Unatoč rezultatima brojnih kliničkih i laboratorijskih istraživanja patogenetski procesi NF1 još uvijek su nepoznati. Bazična biološka ispitivanja upućuju na primarno neuroektodermalni poremećaj, s obzirom na to da neke stanice u promjenama NF1 kao što su café au lait pjege, neurofibromi te različiti tumori središnjega živčanog sustava vode podrijetlo od embrionalnih stanica neuralnoga grebena. Prema Bolandeovoj[71] teoriji o NF kao *neurokristopatiji* manifestacije bolesti nastaju kao posljedica poremećaja migracije, rasta i stanične diferencijacije primarnih, nediferenciranih multipotentnih živčanih stanica embrionalnoga neuralnoga grebena u različitim stadijima razvoja.

Abnormalnosti regulacije staničnog rasta u samoj stanici odnosno tkivu pod utjecajem faktora živčanog rasta vežu se za teoriju NF1 kao *parakrinopatije*.[72] Smatra se da genska mutacija dovodi do poremećenog stvaranja strukture i funkcije čimbenika rasta ili njihovih receptora s posljedičnim poremećenim rastom stanica i nastankom hamartoma u različitim organskim sustavima. U dosadašnjim istraživanjima nađene su u serumu i snižene i normalne aktivnosti faktora

rasta.[73] Nalaz receptora hormona rasta u perifernim neurofibromima upućuje na njihovu ulogu u njihovu rastu.[74]

Riccardi[1,75] pretpostavlja da je primarni poremećaj u NF1 promjena funkcije jednog ili više receptora na membranskom sustavu i kompleksu endoplazmatski retikulum – Golgijev aparat u tijeku najranijeg međudjelovanja stanica koje potječu od neuralnoga grebena. Ti defekti dovode do poremećaja biokemijskih aktivnosti – sinteze i sekrecije melanina, neurotransmitera i drugih tvari. Važnu ulogu u tim intercelularnim procesima koji sudjeluju u stvaranju neurofibromatoznih promjena (tumora npr.) imaju mastociti. Suvremena istraživanja pokazuju da je upala kritična komponenta za početak i progresiju tumorskog rasta.[76,77] Dokazano je da neurofibromi imaju značajno jače izražene infiltracije upalnim stanicama – mastocitima u usporedbi sa susjednim područjima kože oko tumora.[75,78,79] Ove stanice se ubrzano umnožavaju u oštećenome živčanom tkivu,[80] tumorima Schwannovih stanica[79] i drugim kutanim tumorima.[81] Mastociti izlučuju i faktor rasta živaca[82] i vaskularni endotelni faktor staničnog rasta.[84] Dok ova istraživanja nedvojbeno potvrđuju međudjelovanje između mastocita i Schwannovih stanica, patogenetski mehanizmi koji uzrokuju moguću preobrazbu upalnih stanica u tumorske, posebno u neurofibromima, još su slabo razumljivi.

Genetika

Općepoznati autosomno-dominantni način nasljeđivanja NF1 utvrđen je analizom dobro dokumentiranih rodoslovnih stabala i klasičnih stopa segregacije.[85,86] Klinička ekspanzija NF1-gena je vrlo varijabilna, ne samo među bolesnicima-nesrodnicima već i među bolesnicima iste obitelji. Fenotipske različitosti bolesti ne mogu se povezati samo s genskim mutacijama, što dokazuje pojava različitih kliničkih slika u osoba iste obitelji s istom genskom mutacijom.[87] Pojedina istraživanja upućuju na mogućnost da bi i drugi, tzv. »geni modifikatori« koji nisu vezani za NF1-lokus te čimbenici okoline mogli biti odgovorni za formiranje kliničke slike NF1. Easton i sur.[88] analizirali su fenotipske značajke u skupini jednojajčanih blizanaca s NF1 i uspoređivali ih s drugim parovima bolesnih rođaka u prvom koljenu. Našli su značajnu povezanost u broju café au lait pjega i neurofibroma.

Gen NF1 i njegove promjene

Radi se o jednom od najvećih ljudskih gena (megagen), dužine oko 350 kb genomske DNA. Smješten je na dugom kraku 17. kromosoma na položaju 17q11.2.[2–4] Sadržava 60 eksona s 2818 aminokiselina.[89–91] Gen NF1 okružuju tri mala gena u jednom od njegovih nekodiranih dijelova – intronu: oligodendrocitni mijelinski glikoprotein (OMgp),[92] EV12A i EV12B.[93,94] OMgp-gen ima ulogu u interakciji stanica u središnjem živčanom sustavu, osobito u procesima mijelinizacije, a geni EV12A i EV12B mogli bi imati ulogu u nastajanju kronične mijelonične leukoze.[95]

Do sada je utvrđeno više od 300 neovisnih promjena duž cijeloga gena.[96] Široki spektar promjena obuhvaća zamjene nukleotida (translokacije),[97–101] duplikacije[100,108–110] i točkaste mutacije.[111,112]

Učestalost novih genskih promjena koje se klinički očituju kao tzv. sporadični slučajevi NF1 je vrlo visoka – oko 50%. Dosadašnja istraživanja utvrdila su da je stupanj mutacije na genu NF1 približno 1/10.000 alela po diobi.[8,14,113–115] Razlozi visokog stupnja mutacije ovoga gena nepoznati su. Djelomično se mogu objasniti činjenicom da se radi o velikome genu duž kojeg su moguće i česte promjene. Pretpostavka o fragilnome genu koji sadržava tzv. »vruća« mjesta, osobito sklona različitim promjenama »crossing overa« u tijeku mejoze ili mitoze[116] nije našla potvrdu u dosadašnjim istraživanjima.

Ispitivanjem DNA metodama genskog povezivanja utvrđeno je da većina mutacija *de novo* nastaje na očevu alelu, u procesu spermatogeneze, u tijeku mitoze spolnih stanica ili ranije.[117,118] Neka istraživanja[113, 117, 119, 120] upućivala su na mogućnost da starija dob oca predisponira nastanku nove mutacije gena, ali druga[8,86,114,121] nisu potvrdila takav utjecaj.

Penetrantnost gena NF1 uglavnom je 100% u odraslih osoba pregledanih od iskusnih liječnika. Do sada su zapaženi rijetki slučajevi bolesti u više djece istih roditelja koji su procijenjeni kao zdravi, bez znakova NF1.[8,122] Ova pojava mogla bi se objasniti gonadnim ili germinalnim mozaicizmom, neovisnim spontanim mutacijama ili lažnim paternitetom.

Genski produkt – neurofibromin

Otkriven brojnim klonskim i sekvencijskim analizama, produkt gena NF1 – neurofibromin predstavlja citoplazmatski protein koji u svojoj strukturi ima regiju koja je strukturno i funkcionalno homologna području GTP-aza aktivirajućeg proteina sisavaca (GAP) i genskih produkata kvasovaca IRA1 i IRA2 – inhibitornih regulatora cikličkog adenozin-monofosfata onkogena rad (ras-cAMP).[123–126] Ovo tzv. NF1-GAP srodno područje nalazi se u središnjem dijelu gena NF1 i obuhvaća eksone 21–27. GAP-i, a tako i neurofibromin važni su inhibitorni stanični regulatori koji stupajući u interakciju s ras onkogenima kontroliraju rast, razvoj i diferencijaciju stanica. Oni ubrzavaju procese u kojima p21 ras protein hidrolizira gvanozin-trifosfat (GTP) u inaktivni ras-gvanozin-difosfat (ras-GDP). Ova promjena inaktivira ras protein i zaustavlja prijenos signala u jezgru stanice.[124,127,128] Promijenjeni produkt gena NF1 gubi ovu funkciju, dolazi do slabljenja kontrolnog mehanizma te su stvoreni preduvjeti za kontinuiranu stimulaciju rasta i razvoja stanice.[129] Karakteristike i moguće funkcije neurofibromina, osobito u procesima tumorogeneze još se ispituju. Vjerojatno ovaj protein ima više različitih funkcija: kao onkogen s pozitivnom ulogom u procesu proliferacije stanice stimulira ras onkogen ili kao gen supresor tumora inhibira njegovo djelovanje.[130,131] Mogao bi djelovati i neovisno o ras onkogena i s mikrotubulima stanice imati ulogu u staničnoj diobi.[95]

Analogno Knudsonovoj[132,133] teoriji tumorogeneze retinoblastoma i tumori u NF1 kao genski dominantnoj bolesti mogli bi se razvijati kao posljedica dviju genskih mutacija. Prva, nasljedna, nastaje u spolnim stanicama (gonadna mutacija), a druga, stečena u stanicama tumora (somatska mutacija) kao manjak ili gubitak heterozigotnosti – LOH (od engl. loss of heterozygosity).[134] Uz pretpostavku da se tumori u NF1 ponašaju jednako kao retinoblastom, trebalo bi naći nedostatak cijelog ili dijela alela normalnog kromosoma 17 koji odgovaraju NF1-genu u tumorskoj DNA kada se ona usporedi s naravnom DNA u leukocitima periferne krvi. U zloćudnim tumorima – neurofibrosarkomima nađene su delecije i kratkog (17p) i dugog (17q) kraka 17. kromosoma.[135–138] Visoka učestalost delecija 17p na kojem se nalazi gen p53 koji u staničnom ciklusu ima inhibitorno djelovanje jer aktivira G1-fazu replikacije upućuje na njegovu ulogu u tumorogenezi kao gen supresor tumora.[139]

Molekularna dijagnostika NF1

Molekularna ispitivanja za NF1, iako moguća, rijetko se indiciraju u svakodnevnome kliničkom radu zbog nekoliko razloga. Klinička dijagnoza bolesti, osobito u osoba poslije puberteta neupitna je i ne zahtijeva molekularnu potvrdu. Zbog veličine NF1-gena i pojave velikog broja različitih genskih promjena, određivanje specifične mutacije u pojedinih bolesnika može biti teško. Molekularna ispitivanja dokazuju postojanje bolesti, ali nemaju prediktivnu vrijednost za njezinu težinu i tijek.

Genetičko ispitivanje u familijarnim slučajevima NF1 temelji se na analizi genske povezanosti (engl. linkage analysis), za koju je potrebno imati barem dvije oboljele osobe u dvije uzastopne generacije. Upotrebom brojnih visokoinformativnih biljega određuju se polimorfizmi NF1-gena odnosno haplotip kojim se bolest nasljeđuje u određenoj obitelji. Ista metoda rabi se za gensku prenatalnu i presimptomatsku dijagnostiku (npr. u anamnestički rizičnih te osoba s minimalno izraženom kliničkom slikom koja ne zadovoljava kliničke kriterije). Metoda se rabi i u našoj zemlji.[140]

Dokazivanje specifičnih mutacija u bolesnika moguće je tek u malog broja slučajeva (oko 20%). Ono je ograničeno i otežano zbog veličine gena, nepostojanja tzv. »vrućih« mjesta s pojavom veće učestalosti genskih mutacija na njima te vrlo raznolikim oblicima genskih promjena.[141] Poseban problem za gensku analizu su sporadični slučajevi, iako se i u njih mogu utvrditi velike delecije unutar gena upotrebom većeg broja visokoinformativnih intragenskih biljega.[104,105] Danas je poznato da se najveći broj mutacija može dokazati u GAP srodnom području (eksoni 21–27) i susjednim eksonima 28 i 29. U većini slučajeva postupci dokazivanja genskih promjena zahtijevaju dosta vremena i skupi su. Testiranje se provodi na DNA odnosno RNA izoliranoj iz limfocita periferne krvi. O vrsti mutacije ovisi odabir netode koja će se primijeniti u određenom slučaju. Ako se ispituju već poznate mutacije, najprije se metodom lančane reakcije polimerazom – PCR (od engl. polymerase chain reaction) umnoži dio NF1-gena, a nakon toga analizira mutacija, ili metodom cijepanja s pomoću restrikcijskih enzima – RFLP (od engl. restriction fragment lenght polymorphism) ili analizom heterodupleksa (za delecije i insercije). Za molekularnu dijagnozu novih mutacija rabi se analiza jednolančanih molekula DNA – SSCP (od engl. single strand conformation polymorphism) ranije umnožene DNA PCR-metodom, nakon čega slijedi postupak određivanja redoslijeda nukleotida odsječka gena (sekvencioniranje). Danas postoje komercijalne probe za genske mutacije NF1 poput PTT (od engl. protein truncation test).[142,143] Ovom metodom RNA izolirana iz leukocita periferne krvi konvertira se u NF1 komplementarne DNA odsječke koji služe kao uzorci za sintezu fragmenata neurofibromina *in vitro*. Svaki dobiveni neurofibrominski proteinski fragment je različite veličine i služi za direktno ispitivanje kopije NF1 genskih mutacija. Dokaz NF1-mutacija u osoba s promijenjenim PTT-fragmentima obavezno zahtijeva i direktno DNA sekvencioniranje, jer inače se mogu očekivati lažno pozitivni rezultati. Još nije sigurno da će PTT otkriti sa sigurnošću značajan dio genskih mutacija u osoba s NF1 koje su duž velikoga gena brojne i raznorodne. Međutim, ni jedan dijagnostički test za NF1 nije potpuno siguran. Za većinu genskih NF1-mutacija potrebno je primijeniti više testova, npr. uz PTT i metodu RT-PCR (od engl. reverse transcriptase polymerase chain reaction).

Molekularna dijagnostika zahtijeva timsku suradnju liječnika-kliničara koji je postavio sumnju ili utvrdio kliničku dijagnozu i oblik (sporadična ili familijarna) NF1 i molekularnoga genetičara koji prema objektivnim mogućnostima odabire način molekularnog testiranja.

Klinička procjena bolesti, zdravstvena skrb bolesnika i njihovih obitelji, liječenje

Dijagnoza NF1 može se relativno lako postaviti na temelju kliničkih dijagnostičkih kriterija pažljivim cjelovitim fizikalnim pregledom i detaljne povijesti bolesti. Kao što je prije rečeno, dijagnostičke dileme nerijetko se javljaju u male djece, pogotovo sporadičnih slučajeva.

Kliničke pretrage u bolesnika trebalo bi indicirati prema rezultatima kliničkog pregleda i prema dobi bolesnika. Rutinski screening u asimptomatskih bolesnika kompjutoriziranom tomografijom (CT) i magnetskom rezonancijom (MR), vizualnim evociranim potencijalima (VEP) i elektroencefalogramom (EEG) ne preporučuje se.[144] Izuzetak je možda primjena MR za evaluaciju optičkog trakta u djece prvog decenija života u cilju otkrivanja i praćenja optičkih glioma. Niska učestalost feokromocitoma u bolesnika s NF1 (oko 1%) ne opravdava rutinske sistematske analize koncentracije kateholamina u urinu. Čini se da je svrhovitije redovito kliničko praćenje bolesnika i osoba sumnjivih na NF1. U većine bolesnika dovoljan je jedan fizikalni pregled godišnje, okulistički pregled (godišnje u djece, rjeđe u odraslih), uobičajena procjena somatskog i psihomotoričkog rasta i razvoja u djece i druga ispitivanja koja su indicirana samo na osnovi kliničkih znakova i simptoma od liječnika koji su dobro educirani o prirodi i mogućim komplikacijama bolesti.[145]

Liječenje NF1 je simptomatsko i u pravilu se svodi na liječenje komplikacija. Njihovo rano otkrivanje je stoga imperativ za sprječavanje težih oštećenja. Tako npr. liječenje optičkih glioma koje uključuje kirurško, radijacijsko ili kemoterapijsko liječenje, pojedinačno ili u kombinacijama, indicirano je za bolesnike s progresivnom proptozom, progresivnim slabljenjem vida ili u slučajevima da izolirani intraorbitalni tumor pokazuje tendenciju posteriornog širenja na hijazmu.[146]

Genetičkim informiranjem i savjetovanjem trebalo bi obuhvatiti sve bolesnike i članove njihove obitelji i usmjeriti ih na prognozu, genetiku i psihosocijalnu prilagodbu. Ono mora biti taktičko i imati za cilj realno sagledavanje potencijalnih komplikacija bolesti, ali i smanjenje pretjerane zabrinutosti bolesnika ili roditelja djece s NF1 zbog mogućnosti njihova razvoja u budućnosti. Zbog višestrukovnog pristupa u dijagnosticiranju i liječenju bolesnika s NF osnovane su specijalizirane klinike za NF u mnogim zdravstvenim centrima u SAD-u i Europi. U njima rade liječnici različitih specijalnosti kliničkih i bazičnih struka: pedijatri, internisti, neurolozi, genetičari, oftalmolozi, dermatolozi, kirurzi, psihijatri, psiholozi, onkolozi i drugi. Timski rad liječnika nuždan je za što bolju koordinaciju u liječenju komplikacija bolesti, znanstveno istraživanje i primjenjivanje novih spoznaja o bolesti kojih je svakim danom sve više.

LITERATURA

1. *Riccardi VM, Eichner JE*. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1992.

2. *Barker D, Wright E, Nguyen K i sur*. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. Science 1987;236:1100–2.
3. *Schmidt MA, Michels VV, Deward W*. Cases of neurofibromatosis with rearrangements of chromosome 17 involving band 17q11.2. Am J Med Genet 1987;28:771–7.
4. *Ledbetter DH, Rich DC, O'Connel P, Leppert M, Carey JC*. Precise localisation ofNFl to 17q11.2 by balanced translocation. Am J Hum Genet 1989;44:20–4.
5. *Seizinger BR, Martuza RL, Gusella JF*. Loss of genes on chromosome 22 in tumorigenesis of human acoustic neuroma. Nature 1986;332: 644–7.
6. *Akenside M*. Observations on cancers: Medical Transactions of the College of Physicians of London 1785;1:64–92.
7. *Von Recklinghausen FD*. Uber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen. Berlin: Ed. August Hirschwald; 1882.
8. *Huson SM, Clark D, Copston DAS, Harper PS*. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in South East Wels. I: Prevalence, fitness, mutation rate and parental transmission on severity. J Med Genet 1989;26:704–11.
9. *Friedman JM*. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. Am J Med Genet 1999;89:1–6.
10. *National Institutes of Health Consensus Development Conference*. Neurofibromatosis Conference Statement. Arh Neurol 1988;45:575–8.
11. *Korf BR*. Diagnostic outcome in children with multiple cafe-au-lait spots. Pediatrics 1992;90:924–7.
12. *Friedman JM, Birch PH*. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. Am J Med Genet 1997;70: 138–43.
13. *DeBella K, Szudek J, Friedman JM*. Use of the National Institutes of Health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. Pediatrics 2000;105:608–14.
14. *Crowe FW, Schull WJ, Neel JV*. A Clinical, Pathological, and Genetic Study of Multiple Neurofibromatosis. Springfield: Charles C. Thomas; 1956.
15. *Kopf AW, Levine LJ, Rigel DS i sur*. Prevalence of congenital nevus-like nevi, nevi spili, and cafe au lait spots. Arch Dermatol 1985;121:766–9.
16. *Whitehouse D*. Diagnostic value of the cafe-au-lait spot in children. Arch Dis Child 1966;41:316–9.
17. *Sigg C, Pelloni F, Schnyder UW*. Frequency of congenital nevi, nevi spili and cafe-au-lait spots and their relation to nevus count and skin complexion in 939 children. Dermatologica 1990;180:118–23.
18. *Crowe FW*. Axillary freckling as a diagnostic aid in neurofbromatosis. Ann Intern Med 1964;61:1142–3.
19. *Huson SM, Harper PS, Compston DAS*. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in South East Wales. Brain 1988;111:1355–81.
20. *McGaughran JM, Harris DI, Donnai D i sur*. A clinical study of type 1 neurofibromatosis in North West England. J Med Genet 1999;36:197–203.
21. *Obringer AC, Meadows AT, Zackai EH*. The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under age of 6 years. Am J Dis Child 1989; 143:717–9.
22. *North KN*. Neurofibromatosis in childhood. Seminars in Pediatric Neurology 1998;5:231–42.
23. *Korf BR*. Plexiform neurofibromas. Am J Med Genet 1999;89:31–7.
24. *Lewis RA, Gerson LP, Axelson KA, Riccardi VM, Whitford RP*. Von Recklinghausen neurofbromatosis: II. Incidence of optic nerve gliomata. Ophthalmology 1984;91:929–35.
25. *Listernick R, Charrow J, Greenwald M, Mets M*. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. J Pediatr 1994;125:63–6.
26. *Astrup J*. Natural history and clinical management of optic pathway glioma. Br J Neurosurg 2003;17:327–35.
27. *Cnossen MH, Stam EN, Cooiman LCMG i sur*. Endocrinologic disorders and optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. Pediatrics 1997;100:667–70.
28. *Nichols JC, Amato JE, Chung SM*. Characteristic of Lisch nodules in patients with neurofibromatosis type 1. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2003;40:293–6.
29. *Lisch K*. Uber Beteilung der Augen, insbesondere das Vorkommen von Irisknotchen bei der Neurofibromatose (Recklinghausen). Z Augenheilkd 1937;93:137–43.
30. *Lewis RA, Riccardi VM*. Von Recklinghausen neurofibromatosis: Incidence of iris hamartomata. Ophthalmology 1981;88:348–54.
31. *Flueler U, Boltshauser E*. Iris hamartomata as diagnostic criterion in neurofibromatosis. Neuropediatrics 1986;17:183–5.
32. Hunt JC, Pugh DG. Skeletal lesions in neurofibromatosis. Radiology 1961;76:1–20.
33. *Crawford AH*. Neurofibromatosis in children. Acta Orthop Scand 1986; 57 Suppl:l–60.
34. *Jacquemin C, Boslay TM, Liu D, Svedberg H, Buhaliqa A*. Reassessment of sfenoid dysplasia associated with neurofibromatosis type 1. AJNR 2002;23:644–648.
35. *Havlik RJ, Boaz J*. Cranio-orbital-temporal neurofibromatosis: are we treating the whole problem? J Craniofac Surg 1998;9:529–35.
36. *Stevenson DA, Birch PH, Friedman JM i sur*. Descriptive analysis of tibial pseudarthrosis in patients with neurofibromatosis 1. Am J Med Genet 1999;84:413–9.
37. *Gross M, Soberman N, Dorfman H i sur*. Case report 556: Multiple non-ossifying fibromas of long bones in a patient with neurofibromatosis. Skel Radiol 1989;18:389–91.
38. *Cnossen MH, Moons KGM, Pasmans NMT i sur*. Minor disease features in neurofibromatosis type 1 (NF1) and their possible value in diagnosis of NFl in children < or = 6 years and clinically suspected of heving NFI. J Med Genet 1998;35:624–7.
39. *Duffner PK, Cohen ME, Seidel FG, Shucard DW*. The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis. Neurology 1989; 39:273–378.
40. *Di Paolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB, Zackai EH, Bilaniuk LT, Yachnis AT*. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high signal intensity foci in the brain. Radiology 1995;195:721–4.
41. *Nordlund ML, Rizvi TA, Brannan CI, Ratner N*. Neurofibromin expression and astrogliosis in neurofibromatosis (type 1) brains. J Neuropathol Exp Neurol 1995;54:588–600.
42. *Di Mario FJ Jr, Ramsby G, Greenstein R i sur*: Neurofibromatosis type 1: Magnetic resonance imaging findings. J Child Neurol 1993;8:32–9.
43. *Mukonowshuro W, Griffiths PD, Blaser S*. Neurofibromatosis type 1: the role of neuroradiology. Neuropediatrics 1999;30:111–9.
44. *Menor F, Marti-Bonmati L, Arana E i sur*. Neurofibromatosis type 1 in children: MR imaging and follow-up studies of central nervous system findings. Eur J Radiol 1999;26:121–31.
45. *North K, Joy P, Yuille D i sur*. Specific learning disability in children with neurofbromatosis type 1: significance of MRI abnormalities. Neurology 1994;44:878–83.
46. *Moore BD, Slopis JM, Schomer D, Jackson EF, Levy BM*. Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis. Neurology 1996;46:1660–8.
47. *Feldmann R, Denecke J, Grenzebach M, Schuierer G, Weglage J*. Neurofibromatosis type 1: Motor and cognitive function and T2-weighted MRI hyperintensities. Neurology 2003;23:1725–8.
48. *Szudek J, Friedman J*. Unidentified bright objects associated with features of neurofibromatosis 1. Pediatr Neurol 2002;27:123.
49. *Takeda S, Miyoshi, Kadota Y, Shiono H, Matsuda H*. Posterior mediastinal mass in patients with von Recklinghausen'disease. Respiration 2000;67:234–7.
50. *Sato M, Ishida H, Konno K i sur*. Abdominal involvement in neurofibromatosis 1: sonographic findings. Abdom Imaging 2000;25:517–22.
51. *Partin JS, Lane BP, Partin JC, Edelstein LR, Priebe CJ Jr*. Plexiform neurofibromatosis of liver and mesentery in a child. Hepatology 1999; 12:559–64.
52. *Kaefer M, Adams MC, Rink RC, Keating MA*. Principles in management of complex pediatric genitourinary plexiform neurofibroma. Urology 1997;49:936–40.
53. *Nakhoul F, Green J, Angel A, Ofer A, Ben-Izhak O*. Renovascular hypertension associated with neurofibromatois 1: two cases and review of the literature. Clin Nephrol 2001;55:322–6.
54. *Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM*. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. J Urol 1999;162: 1582–6.
55. *Akbarnia BA, Gabriel KR, Beckman E, Chalk D*. Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis. Spine 1992;17 Suppl:244–8.
56. *North K*. Neurofibromatosis type 1: review of the first 2000 patients in Australian clinic. J Child Neurol 1993;8:395–402.
57. *Vitale MG, Guha A, Skaggs DL*. Orthopaedic manifestations of neurofibromatosis in children: an update. Clin Orthop 2002;401:107–18.
58. *Durrani AA, Crawford AH, Chouhdry SN, Saifuddin A, Morley TR*. Modulation of spinal deformities in patients with neurofibromatosis type 1. Spine 2000;25:69–75.
59. *Korf BR*. Malignancy in neurofibromatosis type I. Oncologist 2000; 5:477–85.
60. *Blatt J, Jaffe R, Deutsch M, Adkins JC*. Neurofibromatosis and childhood tumors. Cancer 1986;57:1225–9.
61. *King AA, DeBaum MR, Riccardi VM, Gutmann DH*. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. Am J Med Genet 2000;93;388–92.
62. *Ferner RE, Gutmann DH*. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. Cancer Res 2002;62:1573–7.
63. *Ducatman B, Scheithauer B, Piepgras D, Reiman HM, Ilstrup DM*. Malignant peripheral nerve sheath tumors: a clinicopathologic study of 120 cases. Cancer 1986;57:2006–21.
64. *Baptiste M, Nasca P, Metzger B i sur*. Neurofibromatosis and other disorders among children with CNS tumors and their families. Neurology 1989;39:487–92.

65. *Thakkar SD, Feigen U, Mautner VF*. Spinal tumours in neurofibromatosis type 1: an MR study of frequency, multiplicity and variety. Neuroradiology 1999;41:625–629.53.
66. *Creange A, Zeller J, Rostaing-Rigattieri S i sur*. Neurological complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. Brain 1999;122:473–81.
67. *Korf BR, Carrazana E, Holmes GL*. Patterns of seizures observed in association with neurofibromatosis 1. Epilepsia 1993;34:616–20.
68. *Kulkantrakorn K, Geller TJ*. Seizures in neurofibromatosis 1. Pediatr Neurol 1998;19:347–50.
69. *Eldridge R, Denckla M, Bien E i sur*. Neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease): neurologic and cognitive assessment with sibling controls. Am J Dis Child 1989;143:833–837.
70. *Mautner VF, Kluwe L, Thakker SD, Leark RA*. Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. Dev Med Child Neurol 2002;44:164–70.
71. *Bolande RP*. Neurofibromatosis – the quintessential neurocristopathy: pathogenic concepts and relationships. Adv Neurol 1981;29:67–75.
72. *Kousseff BG*. The phacomatoses as paracrine growth disorders (paracrinopathies). Clin Genet 1990;37:97–105.
73. *Riopelle RJ, Riccardi VM, Faulkner S, Martin MC*. Serum neuronal growth factor levels in von Recklinghausen neurofibromatosis. Ann Neurol 1984;16:54–9.
74. *Cunha KS, Barboza EP, Da Fonseca EC*. Identification of qrowth honnonc receptor in localised neurofibromas of patients with neurofibromatosis type 1. J Clin Pathol 2003;56:758–63.
75. *Riccardi VM*. Cutaneous manifestation of neurofibromatosis:cellular interaction, pigmentation, and mast cells. Birth Defects 1981;17:129–45.
76. *Hanahan D, Weinberg RA*. The hall marks of cancer. Cell 2000;100: 57–70.
77. *Coussens LM, Werb Z*. Inflammation and cancer. Nature 2002;420: 860–7.
78. *Johnson M, Kamso-Pratt J, Federspiel CF, Whetsell WO Jr*. Mast cell and lymphoreticular infiltrates in neurofibromas. Comparison with nerve sheath tumors. Arch Pathol Lab Med 1990;114:191–192.
79. *Hirota S, Nomura S, Asada H, Ito A, Morii E, Kitamura Y*. Possible involvement of c-kit receptor and its ligand in increase of mast cells in neurofibroma tissues. Arch Pathol Lab Med 1993;117:996–9.
80. *Ryan JJ, Klein KA, Neuberger TJ i sur*. Role for the stem cell factor/KIT complex in Schwann cell neoplasia and mast cell proliferation associated with neurofibromatosis. J Neurosci Res 1994;37:415–32.
81. *Coussens LM, Tinkle CL, Hanahan D, Werb Z*. MMP-9 supplied by bone marrow-derived cells contributes to skin carcinogenesis. Cell 2000;103:481–90.
82. *Leon A, Buriani A, Dal Toso R i sur*. Mast cells synthesize, store, and release nerve growth factor. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:3739–43.
83. *Sondell M, Lundborg G, Kanje M*. Vascular endothelial growth factor has neurotrophic activity and stimulates axonal outgrowth, enhancing cell survival and Schwann cell proliferation in the peripheral nervous system. J Neurosci 1999;19:5731–40.
84. *Schratzberger P, Schratzberger G, Silver M i sur*. Favorable effect of VEGF gene transfer on ischemic peripheral neuropathy. Nat Med 2000; 6:405–13.
85. *Preiser SA, Davenport CB*. Multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen disease) and its inheritance. Am J Med Sci 1918;156:507–41.
86. *Borberg A*. Clinical and genetic investigations into tuberous sclerosis and Recklinghausen's neurofibromatosis. Acta Psychiatr Neurol Scand 1951;71 Suppl:l–239.
87. *Castle B, Baser ME, Huson SM, Cooper DN, Upadhyaya M*. Evaluation of genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1. J Med Genet 2003;40:109.
88. *Easton DF, Ponder MA, Huson SM, Ponder BAJ*. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1: Evidence for modifying genes. Am J Hum Genet 1993;53:305–13.
89. *Viskochil D, Buchberg AM, Xu G i sur*. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. Cell 1990; 62:187–92.
90. *Cawthon RM, Weiss M, Xu G i sur*. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. Cell 1990;62:193–201.
91. *Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB i sur*. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. Science 1990;249:181–6.
92. *Viskochil D, Cawthon R, O'Connel P i sur*. The gene encoding the oligodendrocyte-myelin glycoprotein is embedded within the neurofibromatosis type 1 gene. Mol Cell Biol 1991;11:906–12.
93. *O'Connell P, Viskochil D, Buchberg AM i sur*. The human homolog of murine EV 12 lies between two von Recklinghausen neurofibromatosis translocations. Genomics 1990;7:547–54.
94. *Cawthon RM, O'Connell P, Buchberg AM i sur*. Identification and characterization of transcripts from the neurofibromatosis 1 region: The sequence and genomic structure of EV 12 and mapping of other transcripts. Genomics 1990;7:555–65.
95. *Gutmann DH, Collins FS*. Recent progress toward understanding the molecular biology of von Recklinghausen neurofibromatosis. Ann Neurol 1992;31:555–61.
96. *Thomson SA, Fishbein L, Wallace MR*. NF 1 mutations and molecular testing. J Child Neurol 2002:17:555–61.
97. *Valero MC, Velasco E, Moreno F, Hernandez-Chico C*. Characterization of four mutations in the neurofibromatosis type 1 gene by denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE). Hum Mol Genet 1994;3: 639–41.
98. *Hutter P, Antonarakis SE, Delozier-Blanchet CD, Morris MA*. Exon skipping associated with A-G transition at +4 of the IV S33 splice donor site of the neurofibromatosis type 1 (NF 1) gene. Hum Mol Genet 1994;3:663–5.
99. *Fahsold R, Habash T, Trautmann U, Haustein A, Pfeiffer RA*. Familial reciprocal translocation t(17;19) (q11.2;q13.2) associated with neurofibromatosis type 1, including one patient with non-Hodgkin lymphoma and additional t(14;20) in B lymphocytes. Hum Genet 1995; 96:65–9.
100. *Bahuau M, Laurendeau I, Pelet A i sur*. Tandem duplication within the neurofibromatosis type 1 gene (NF1) and reciprocal t(15;16)(q26.3;q12.1) translocation in familial association of NFl with intestinal neuronal dysplasia type B (IND B). J Med Genet 2000;37:146–50.
101. *Messiaen LM, Callens T, Mortier G i sur*. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. Hum Mutat 2000; 15:541–55.
102. *Stark M, Assum G, Krone W*. A small deletion and an adjacent base exchange in a potential stemloop region of the neurofibromatosis 1 gene. Hum Genet 1991;87:685–7.
103. *Kayes LM, Riccardi VM, Burke W i sur*. Large de novo deletions in a patient with sporadic neurofibromatosis type 1, mental retardation, and dysmorphism. J Med Genet 1992;29:686–90.
104. *Valero MC, Pascual-Catroviejo I, Velasco E, Moreno F, Hernandez-Chico C*. Identification of de novo deletions at the NF 1 gene: no preferential paternal origin and phenotypic analysis of patients. Hum Genet 1997;99:720–6.
105. *Oktenli C, Saglam M, Demirbas S i sur*. A large deletion (1.5 Mb) encompassing the neurofibromatosis type 1 (NF 1) gene in patient with sporadic NF 1 associated with dysmorphism, mental retardation, and unusual ocular and skeletal features. Clin Dysmorphol 2003;12:199–201.
106. *Kluwe L, Siebert R, Gesk S, Friedrich RE, Tinschert S, Kehrer-Sawatzki H, Mautner VF*. Screening 500 unselected neurofibromatosis 1 patients for deletions of the NF 1 gene. Hum Mutat 2004;23:111–6.
107. *Purandare SM, Davidson HR, Lanyon WG, Connor JM*. A novel insertional mutation of a single base in exon 34 of the neurofibromatosis -1 gene. Hum Mutat 1994;3:76–8.
108. *Origone P, Bellini C, Sambarino D i sur*. Neurofibromatosis type 1 (NFl): IdentiEcation of eight unreported mutations in NFl gene in Italian patients. Hum Mutat 2003;22:179–80.
109. *Legius E, Hall BK, Wallace MR, Collins FS, Glover TW*. Ten base pair duplication in exon 38 of the NF1 gene. Hum Mol Genet 1994;3: 829–30.
110. *Gervasini C, Bentivegna A, Venturin M, Corrado L, Larizza L, Riva P*. Tandem duplication of the NF 1 gene detected by high-resolution FISH in the 17q 11.2 region. Hum Genet 2002;110:314–21.
111. *Cawthon RM, Weiss R, Xu G i sur*. A major neurofibromatosis type-1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. Cell 1990;62:193–201.
112. *Watanabe T, Sakamoto A, Tamiya S, Oda Y, Masuda K, Tsuneyoshi M*. H-ras point mutation in malignant peripheral nerve sheeth tumors: polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism analysis and direct sequencing from paraffin-embedded tissue. Int J Mol Med 2000;5:605–8.
113. *Sergeyev AS*. On the mutation rate of neurofibromatosis. Hum Genet 1975;28:129–38.
114. *Samuelsson B, Akesson HO*. Neurofibromatosis in Gothenburg, Sweden. IV. Genetic analyses. Neurofibromatosis 1989;2:107–15.
115. *Clementi M, Barbujani G, Turolla L, Tenconi R*. Neurofibromatosis-1: A maximum likelihood estimation of mutation rate. Hum Genet 1990; 84:116–8.
116. *Collins FS, Ponder BAJ, Seizinger BR, Epstein CJ*. The von Recklinghausen neurofibromatosis region on chromosome 17-genetic and physical maps come into focus. Am J Hum Genet 1989;44:1–5.
117. *Jadayel D, Fain P, Upadhyaya M i sur*. Paternal origin of new mutations in von Recklinghausen neurofibromatosis. Nature 1990;343: 558–9.
118. *Stephens K, Kayes L, Riccardi VM, Rising M, Sybert VP, Pagon RA*. Preferential mutation of the neurofibromatosis type 1 gene in paternally-derived chromosomes. Hum Genet 1992;88:279–82.
119. *Riccardi VM, Dobson CE, Chakraborty R, Bontke C*. The pathophysiology of neurofibromatosis: IX. Paternal age as a factor in the origin of new mutations. Am J Med Genet 1984;18:169–76.

120. *North K*. Neurofibromatosis type 1: Review of the first 200 patients in an Australia clinic. J Child Neurol 1993;8:395–402.
121. *Takano T, Kawashima T, Yamanouchi Y i sur*. Genetics of neurofibromatosis 1 in Japan: mutation rate and paternal age effect. Hum Genet 1992;89:281–6.
122. *Riccardi VM, Lewis RA*. Penetrance of von Recklinghausen neurofibromatosis: A distinction between predecessors and descendant. Am J Hum Genet 1988;42:284–9.
123. *Xu G, O"Connell P, Vickochil D i sur*. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. Cell 1990;62:599–608.
124. *Buchberg AM, Cleveland LS, Jenkins NA, Copeland NG*. Sequence homology shared by neurofibromatosis type-1 gene and IRA-1 and IRA-2 negative regulators of the ras cyclic AMP pathway. Nature 1990;347:291–4.
125. *Marchuk DA, Saulino AM, Tavakko R i sur*. cDNA cloning of the type 1 neurofibromatosis gene: complete sequence of the NF 1 gene product. Genomics 1991;11:931–40.
126. *De Clue JE, Cohen BD, Lowy DR i sur*. Identification and characterization of the neurofibromatosis type 1 protein product. Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:9914–8.
127. *Martin GA, Viskochil D, Bollag G i sur*. The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. Cell 1990;63:843–9.
128. *Hall A*. The cellular functions of small GTP-binding proteins. Science 1990;249:635–40.
129. *Dasgupta B, Dugan LL, Gutmann DH*. The neurofibromatosis 1 gene product neurofibromin regulates pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-mediated signaling in astrocytes. J Neurosci 2003;23: 8949–54.
130. *Reed N, Gutmann DH*. Tumorigenesis in neurofibromatosis: new insights and potential therapies. Trends Mol Med 2001;7:157–62.
131. *Zhu Y, Parada LF*. Neurofibromin, a tumor suppressor in the nervous system. Exp Cell Res 2001;10:19–28.
132. *Knudson AG Jr*. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA 1971;68:820–3.
133. *Knudson AG Jr*. Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. Cancer Res 1985;45:1437–443.
134. *Skuse GR, Kosciolek BA, Rowley PR*. Molecular genetic analysis of tumors in von Recklinghausen neurofibromatosis: loss of heterozygosity for chromosome 17. Gen Chromosom Cancer 1989;1:36–41.
135. *Menon AG, Anderson KM, Riccardi VM i sur*. Chromosome 17p deletions and p53 gene mutations associated with the formation of malignant neurofibrosarcomas in von Recklinghausen neurofibromatosis. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:5435–9.
136. *Lothe RA, Slettan A, Saeter G, Brogger A, Borresen AL, Nesland JM*. Alterations at chromosome 17 loci in peripheral sheath tumors. J Neuropathol Exp Neurol 1995;54:65–73.
137. *Rasmussen SA, Overman J, Thomson SA i sur*. Chromosome 17 loss-of-heterozygosity studies in benign and malignant tumors in neurofibromatosis type 1. Gen Chromosom Cancer 2000;28:425–31.
138. *Upadhyaya M, Han S, Consoli C i sur*. Characterisation of somatic mutational spectrum of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene in neurofibromatosis patients with benign and malignant tumors. Hum Mutat 2004;23:134–46.
139. *Levine AJ, Momamd J, Finlay CA*. The p53 tumour suppressor gene. Nature 1991;351:453–6.
140. *Kapitanović S*. Molecular diagnostics of neurofibromatosis type 1. Period Biol 1998;100:325–30.
141. *Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M*. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). J Med Genet 1996;33:2–17.
142. *Heim RA, Silverman LM, Farber RA, Kam-Morgan LNW, Luce MC*. Screening for truncated NF1 proteins. Nat Genet 1994;8:218–9.
143. *Upadhyaya M, Osborn M, Cooper DN*. Detection of NF1 mutations utilizing the protein truncation (PTT). Methods Mol Biol 2003;217: 315–27.
144. *Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC i sur*. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. JAMA 1997;278:51–7.
145. *Wolkenstein P, Freche B, Zeller J, Revuz J*. Usefulness of screening investigations in neurofibromatosis type 1. A study of 152 patients. Arch Dermatol 1996;132:1333–6.
146. *Listernick R, Louis DN, Packer JR, Gutmann DH*. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: Consensus statement from the NFl optic pathway glioma task force. Ann Neurol 1997;41: 143–9.

ALZHEIMEROVA BOLEST: SUVREMENI DIJAGNOSTIČKI PRISTUP TEMELJEN NA DOKAZIMA

CURRENT CONCEPT OF DIAGNOSTIC PROCEDURE IN ALZHEIMER'S DISEASE: AN EVIDENCE BASED APPROACH

DARIJA MAHOVIĆ, MARINA BOBAN, TOMISLAV BABIĆ*

Deskriptori: Alzheimerova bolest – dijagnostika; Medicina temeljena na dokazima

Sažetak. Cilj ovog članka je dati preporuke za pravodobno otkrivanje Alzheimerove bolesti (AB) temeljeno na dokazima, čime se liječnicima određuju smjernice za optimalno prepoznavanje bolesnika s AB. Također, namjera je unificirati dijagnostički plan bolesnika s demencijom u skladu s objektivnim i specifičnim mogućnostima kod nas. Temeljni dijagnostički postupak se sastoji primarno od anamneze i kliničkog pregleda uz racionalnu uporabu neuroimaginga, elektrofizioloških i laboratorijskih postupaka. Primjena ovih smjernica u medicinskoj praksi kod nas bila bi solidan temelj za buduće epidemiološke i kliničke multicentrične studije s ciljem ranog otkrivanja ovih bolesnika.

Descriptors: Alzheimer disease – diagnosis; Evidence-based medicine

Summary. The aim of this article is to provide evidence-based recommendations for early diagnosis of Alzheimer's disease (AD) and hereby to give clinician the guidelines for optimal detection of patients with AD. Our intention is also to unify diagnostic schemes in accordance with our objective and specific possibilities. Basic diagnostic procedures primaruly are

* **Klinika za neurologiju, KBC Zagreb** (mr. sc. Darija Mahović, dr. med.; Marina Boban, dr. med.; doc. dr. sc. Tomislav Babić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. T. Babić, Klinika za neurologiju, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 25. rujna 2003., prihvaćeno 30. lipnja 2005.