

NEUROKUTÁNNÍ SYNDROMY - KLINICKÝ OBRAZ A JEHO VARIABILITA

Bořivoj Petrák

Klinika dětské neurologie, 2.LF UK a FN Motol

pro studenty 5.ročníku 2.LF UK

NEUROKUTÁNNÍ SYNDROMY

SPOLEČNÉ ZNAKY 1)

- Dříve nazývány „**fakomatosy**“
- Popis pro všechny neurokutánní syndromy nejčastějších **společných patologických nálezů** se v průběhu 20.století měnil (vzhledem k odlišnostem klinického průběhu, určenému genetického přenosu a charakteru patologických nálezů u jednotlivých onemocnění) – v současné době byla navržena jednotná etiologie - **všechny neurokutánní syndromy jsou poruchami vývoje neurální lišty** (neural crest) - tj. **neurocristopatie** . Mohou být postiženy všechny tři zárodečné listy.

NEUROKUTÁNNÍ SYNDROMY

SPOLEČNÉ ZNAKY 2)

- **Mají dědičný podklad**
 - častý je AD typ dědičnosti, s různou expresivitou a variabilitou, významný výskyt nových mutací
- **Jsou vrozenými vývojovými anomáliemi**
 - porucha diferenciacie všech zárodečných listů, ale především neuroektodermu
 - změny v nervovém systému, na kůži a na oku
 - v menší míře kost a vnitřní orgány
- **Možnost proliferace tkání** převážně s tvorbou hamartomů, ale také neoplazmat charakteru benigních nádorů, je možná malignizace.

NEUROKUTÁNNÍ SYNDROMY

ONKOLOGICKÁ RIZIKA

- **Zvýšené onkologické riziko**
- **Tvorba neoplazmat**- hamartomy, benigní nádory, možné jsou také maligní změny
- Sledovaný **gen má charakter tumor-suppressor genu**
 - neurofibromatosis von Recklinghausen typ 1, typ 2
 - tuberosní sklerosa typ.1, typ 2
 - M. von Hippel-Lindau
- Geny, které **ovlivňují utváření neurální lišty, migraci nebo závěrečnou diferenciaci buněk, jsou regulátory růstu a proliferace.**
- **Ztráta heterozygosity (LOH)** - vychází z Knudsonovy hypotesy dvou mutací

NEUROKUTÁNNÍ SYNDROMY

- **Neurofibromatosis von Recklinghausen**
 - typ 1 (NF1) 17q11.2, AD, 1: 3000-4000
 - typ 2 (NF2) 22q12.2, AD, 1: 30 000-40 000 - manif. dosp.
 - Schwannomatosis 22q, AD, 1:40 000, po 40.roce života
 - **Tuberosní sklerosa (M. Bourneville-Pringle, TSC),**
AD, 1: 7000 - 10 000 (USA)
 - typ 1 (TSC1) 9q34
 - typ 2 (TSC2) 16p13.3
 - **Sturge-Weber syndrom,(SWS)** sporadický výskyt, 1:50 000
 - **M. von Hippel-Lindau,(VHL)** 3p26-p25, AD, 1:36000– 53000 – dosp. manif.
 - **Ataxia-telangiectasia (AT)** 11q22.3, AR, 1:40000-100 000
- Další** onemocnění řazená mezi neurokutánní syndromy (cca 40) se vyskytují **vzácně až raritně**

NEUROKUTÁNNÍ SYNDROMY

■ Typické klinické charakteristiky

- Výrazná **variabilita příznaků** a klinického průběhu – i v rámci jedné rodiny
- Velký výskyt **nových mutací**. Jedinec se sporadickým výskytem má pro další generaci již riziko vyplývající z charakteru dědičnosti dané jednotky
- Manifestace příznaků je **věkově vázaná**
- Časté jsou specifické vývojové poruchy učení, chování.

NEUROFIBROMATOSIS VON RECKLINGHAUSEN TYP 1

(NF1)

NEUROFIBROMATOSIS VON RECKLINGHAUSEN TYP 1 (NF1)

- Nejčastější onemocnění ze skupiny neurokutánních syndromů, od 70.let oddělen typ 2.
- Multiorgánové postižení
- Výskyt v populaci 1: 3 000 - 4 000
- AD dědičnost (vzácně mozaika)
- Nové mutace až 50%
- Lokalizace a charakteristika genu
 - NF1 - chromozom 17q11.2, 60 exonů, 350 kbDNA, produkt neurofibromin, 13 kb mRNA, 2818 AMK
 - Tumor-suppressor gen, LOH
 - Somatické mutace
 - Nepřímá i přímá DNA diagnostika, v ČR se provádí.

NEUROFIBROMIN

- Funkce **negativního růstového regulátoru inhibicí aktivity Ras**
 - Ras proteiny: malé G proteiny, lokalizované v membráně, jsou součástí GDP/GTP cyklu
 - Ras jsou aktivovány vazbou specifických růstových faktorů na jejich receptory
 - urychlení a zvýraznění buněčné proliferace
 - aktivací GTPasy (GAP) **změna z aktivní GTP-Ras (hydrolýza) na inaktivní GDP-Ras**
 - redukuje nebo zastaví buněčnou proliferaci

ONKOGENESE U NF1

- U NF1 se vyskytují především **benigní nádory**:
 - **neurofibrom** (NF)
 - **plexiformního neurofibrom** (plex.NF)
 - **low grade gliom** - pilocytární astrocytom grade I , zraková dráha, mozkový kmen, vzácně jiná lokalizace
 - gliom optiku (chiasmatu) u 15-20% pac. s NF1
 - u gliomu chiasmatu je častá pubertas praecox
 - **2/3** gliomů optiků klinicky němé= **asymptomatické**
 - **1/3** gliomů optiků zhoršení zraku, proptosa, abnormální barevné vidění, atrofie papil, paresy = **symptomatické** gliomy optického nervu se manifestují převážně do 6 let věku, později vzácně
 - **příznivý průběh**, lepší než u gliomů bez NF1 (Listernick a kol. 1989, 1994, 1995, 1997, 1999)

ONKOGENESE U NF1

- Riziko **malignizace** 4 - 7 % (nově až 15%)
- U neurofibromů pouze u **plex. NF** na MPNST (Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor)
 - časný příznak je bolest a rychlý růst plex. NF
 - je u **2%** (nově **až 10%**) všech jedinců s NF1,
 - **50% MPNST** má NF1 - **nepříznivý průběh**
- U **low grade gliomů** na gliom vyššího gradu (zrková dráha, mozkový kmen, mícha) (1.5 - 2%)
- Častější výskyt pheochromocytomu, hemoblastos, Wilmsova TU, vzácně rhabdomyosarkom, neuroblastom.

DIAGNOSTICKÁ KRITERIA - PODMÍNKY PRO STANOVENÍ DIAGNOSY NF1

- **Diagnostická kritéria pro NF1** byla stanovana na „National Institutes of Health Consensus Development Conference on Neurofibromatosis“ v roce 1987 - platí dosud
- **Jistá diagnosa NF1 - nález alespoň dvou diagnostických kritérií**
- Podezření na diagnosu NF1 - jedno dg. kritérium
- **Není doporučeno upřednostnit dg. kritéria vycházející z odlišných systémů**

DIAGNOSTICKÁ KRITERIA NF1

- 6 nebo více **skvrn café au lait** (**skvrny barvy bílé kávy**) na kůži - nad 5 mm v průměru před pubertou
- nad 15 mm v průměru později
- **Freckling** - drobné skvrny barvy bílé kávy především lokalizované v axillární nebo inguinální oblasti
- 2 nebo více **neurofibromů** nebo jeden **plexiformní neurofibrom**
- **Gliom optiku**
- 2 nebo více **Lischových nodulů** (hamartomy iris)
- **Kostní léze** (sfenoidální dysplasie, ztenčení kortexu dlouhých kostí s/nebo bez pseudoartrosy)
- **Příbuzný 1.stupně se stanovenou dg. NF1**

DALŠÍ ČASTÉ NÁLEZY U NF1

- **Hypersignální ložiska v T2 vážených obrazech na MRI mozku**
- Skoliosa
- Abnormity obratlů (a žeber)
- Hydrocephalus při expansivním procesu mozku nebo při stenose mokovodu
- Další časté nálezy: makrocephalie, malý vzrůst, specifické vývoj. poruchy učení, poruchy chování, endokrinopatie
- Další vzácné nálezy: fibromuskulární dysplasie cév - cévní mozková příhoda (možný moya-moya syndrom), systémová hypertenze (renální aa.), epilepsie (7%).

CHARAKTERISTIKA HYPERSIGNÁLNÍCH LOŽISEK V T2 VÁŽENÝCH OBRAZECH NA MRI VYŠETŘENÍ MOZKU U NF1

- Nejsou zobrazena při CT vyšetření mozku
- Nemají „mass efekt“ na MRI vyšetření mozku
- Jsou isointensní v T1 vážených obrazech při MRI mozku (vyjimečně může být hyperintensita v oblasti basálních ganglií)
- Ložiska nejsou ohraničena edémem
- Podání kontrastní látky je bez efektu
- Nejsou příčinou ložiskových neurologických nálezů
- Zvažován pouze vztah k vývojovým poruchám, poruchám chování
- Histologie - nejspíše vakuolární změny bílé hmoty
- V dospělém věku postupně regrese velikosti i počtu
- Různé názvy - „hamartomy“, UBO atd.

NEUROFIBROMATOSIS VON RECKLINGHAUSEN TYP 2

(NF2)

NEUROFIBROMATOSIS VON RECKLINGHAUSEN TYP 2 (NF2)

- Jednotka definována dle klinického obrazu od 70.let
- Manifestace převážně ve 3.deceniu (max.kolem 20.roku věku) a později
- Výskyt v populaci 1: 30 000 - 40 000
- AD dědičnost
- Nové mutace asi 50%
- Lokalizace a charakteristika genu
 - NF2 - chromozom 22q12.2, 17 exonů, produkt schwannomin (merlin), stabilizace cytoskeletu, ovlivnění proliferace buňky
 - Tumor-suppressor gen, LOH
 - Nepřímá i přímá DNA diagnostika

DIAGNOSTICKÁ KRITERIA - PODMÍNKY PRO STANOVENÍ DIAGNOSY NF2

- **Diagnostická kritéria pro NF2** byla stanovana v roce 1988 - pokus o revizi v roce 1997 (Gutmann et al.) rozdělil dg. možnosti na diagnosu NF2 prokázanou, pravděpodobnou a možnou.
- **Prokázaná diagnosa NF2 - nález alespoň jednoho z diagnostických kritérií:**
 - oboustranný nález neurinomu (=schwannomu) n.VIII na CT či MRI vyšetření mozku
 - příbuzný 1.stupně s dg.NF2 a buď nález unilaterálního neurinomu n.VIII (do 30 let věku), nebo nálezem alespoň dvou z následujících procesů (meningeom, gliom, schwannom, neurofibrom, juvenilní lentikulární opacita) vícekrát než jednou.

Klinické nálezy u NF2

- Z hlediska dětské neurologie můžeme NF2 nalézt vzácně u dospívajících
- Na dg.NF2 je třeba myslet při nálezu vícečetných nádorových procesů CNS (včetně míšních)
- Malignizace je popisována u 1% pacientů s NF2
- Morbidita a mortalita vychází z lokalizace nádorů, zvl. meningeomů
- Terapie je především neurochirurgická, dle potřeby onkologická.

TUBEROSNÍ SKLEROSA

(TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX - TSC)
(M.Bourneville-Pringle)

TUBEROSNÍ SKLEROSA

(TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX - TSC)

- Multiorgánové postižení
- Výskyt v populaci USA 1:7 000 - 10 000
- AD dědičnost, nové mutace 60%- 80%
- Lokalizace genů
 - TSC typ 1 - chromozom 9q34.3, hamartin
 - TSC typ 2 - chromozom 16p13.3, tuberin
 - komplex hamartin-tuberin, stabilizace cytoskeletu a tvaru buňky. Ovlivnění buněčného růstu a proliferace cestou fosforylace za spoluúčasti PTEN genu s hydrolýzou GTP na GDP-Rheb, dále cestou (kinasy) m-TOR. Na m-TOR působí immunosuppressivum Rapamycin.
 - Vzácně germinální mutace, mozaika
 - Nepřímá i přímá DNA diagnostika

ODLIŠNOSTI FENOTYPU TSC 1 a TSC 2

- **TSC 1** - u 2/3 případů je familiární výskyt
- **TSC 2** - 2/3 případů jako nová mutace (70% všech nových mutací u TSC)
 - rozsáhlé delece u 15% případů
 - častá polycystosa ledvin (x PKD1 gen)
 - lymphangioleiomyomatosa plic u žen
 - častější mentální postižení
 - sporně častěji retinální hamartomy a infantilní spasmy

DIAGNOSTICKÁ KRITERIA TSC - PODMÍNKY PRO STANOVENÍ DIAGNOSY TSC

- Příznaky rozděleny na **hlavní** a **vedlejší**
(revize diagnostických kritérií Roach et al. 1998)
- **Jistá diagnosa TSC**
 - dva hlavní příznaky, nebo jeden hlavní a dva vedlejší příznaky
- **Pravděpodobná diagnosa TSC**
 - jeden hlavní a jeden vedlejší příznak
- **Podezření na TSC**
 - jeden hlavní, nebo dva vedlejší příznaky

DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA TSC

(ROACH et al., 1998)

HLAVNÍ PŘÍZNAKY

- Angiofibromy v obličeji a/nebo fibrózní plaka na čele
- Fibromy v nehtovém lůžku či kolem nehtů
- Hypomelanotické makuly - tři a více
- „Shagreenová“ kůže (= epidermální naevus)
- Mnohočetné retinální nodulární hamartomy
- Mnohočetné tubery kůry CNS
- Subependymální noduly
- Subependymální obrovskobuněčný astrocytom
- (Kongenitální) Srdeční rhabdomyom - jeden či mnohočetný
- Plicní lymfangioleiomyomatóza
- Renální angiomyolipomy

DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA TSC

(ROACH et al., 1998)

VEDLEJŠÍ PŘÍZNAKY

- Mnohočetné, náhodně umístěné otvůrky v zubní sklovině
- Rektální polypy hamartomatózního charakteru
- Kostní cysty
- Radiální migrační linie bílé hmoty mozku
- Fibromy gingivy
- Hamartomy lokalizované v jiných orgánech než v ledvinách
- Achromální skvrna na retině
- Kožní léze typu „confetti“
- Mnohočetné renální cysty

TSC A EPILEPTICKÉ ZÁCHVATY

- Epileptické záchvaty přes 90%
- Bleskové křeče
- Parciální záchvaty
- GM záchvaty
- Záchvaty vycházejí z oblasti **dysplastických změn** v oblasti některého z kortiko-subkortikálních tuberů
- Možnost refrakterní epilepsie
- Lék volby **vigabatrin** (Sabril tbl)
- Často nutnost kombinace léčby
- **Epileptochirurgie**

STURGE – WEBER syndrom

(SWS)

Sturge - Weber (- Dimitri) syndrom (SWS)

- Výskyt v populaci **1: 50 000** (USA)
- **Sporadický výskyt** - nové mutace
- **Angiomy postihující leptomeningy a kůži obličeje** v typické lokalizaci 1. a 2. větve n.V (= encephalotrigeminální angiomatosa)
- **Obličej** - naevus flameus (= port-wine stain), většinou jednostranně, vzácně oboustranně
- **Mozek** - leptomeningeální angiomatosa, většinou jednostranně, vzácně oboustranně, typická lokalizace parietálně a okcipitálně, ipsilaterálně k naevus flameus, tvorba kalcifikací, korová atrofie, uváděna mikrogyrie. Neurologický nálezn odpovídá lokalizaci a rozsahu angiomu. Sekundární epilepsie.

Sturge – Weber syndrom (SWS)

- **Glaukom (a buphthalmos)** - na ipsilaterálním oku
- **Angiomy** v jednotlivých orgánech.
Nádory – feochromocytom
- **potvrzená diagnosa SWS** v případě, že je nalezen **typický kožní angiom** i **leptomeningeální angiomatosa mozku**

Sturge - Weber (- Dimitri) syndrom (SWS)

- CT mozku - kalcifikace, atrofie
- MRI mozku nutno s kontrastem - leptomeningeální angiomatosa, atrofie
- Další příznaky:
 - epilepsie, může být refrakterní na terapii
 - ložiskový neurologický nález (např. hemiparesa, hemianopie)
 - transientní charakter ložiskového nálezu = stroke-like episodes
 - bolesti hlavy
 - specifické vývojové poruchy
 - psychomotorická retardace, mentální retardace
 - progresivní ztráta zraku, slepota (glaukom)

Sturge – Weber syndrom (SWS)

- **Terapie:** - Antiepileptická terapie
 - Epileptochirurgický výkon, je-li doporučován je pak rozsáhlý
- **Terapie laserem**, kožní změny
- **Terapie glaukomu**

Terapie symptomatická, antihypertensiva,
endokrinologická, onkologická

Děkuji za pozornost

