NEUROFIBROMATOZA TIP 2 (CENTRALNA NEUROFIBROMATOZA ILI BILATERALNI AKUSTIČKI NEUROMI, VESTIBULARNI ŠVANOMI): OD FENOTIPA DO GENA

NEUROFIBROMATOSIS TYPE 2 (CENTRAL NEUROFIBROMATOSIS OR BILATERAL ACOUSTIC NEUROMAS, VESTIBULAR SCHWANNOMAS): FROM PHENOTYPE TO GENE

ZLATKO SABOL, LJILJANA KIPKE-SABOL, PAVLE MIKLIĆ, SANJA HAJNŠEK-PROPADALO, FILIP SABOL*

Deskriptori: Neurofibromatoza, tip 2 – dijagnoza, genetika, liječenje

Sažetak. Neurofibromatoza tip 2 (NF2) autosomno-dominantna je bolest koja predisponira razvoj bilateralnih vestibularnih švanoma (neurinoma), drugih tumora središnjeg i perifernoga živčanog sustava (multipli meningeomi, neurofibromi i dr.) i očnih poremećaja (katarakta). NF2-gen je tumorski supresorski gen, lokaliziran na kromosomu 22q12 i enkodira protein zvan švanomin ili merlin koji je sličan skupini membranskih citokoštanih proteina ERM (ezrin-radiksin-meozin proteini). Oko 50% svih slučajeva su nove germinativne genske mutacije, premda oko 30% prividno sporadičnih slučajeva predstavljaju somatski mozaicizam.Većina utvrđenih mutacija NF2-gena su germinativne točkaste mutacije koje rezultiraju skraćenjem ili odsutnošću C-terminalnog dijela švanomina. NF2 se različito klinički očituje s dva osnovna tipa: teški oblik s ranim početkom i progresivnim rastom tumora i umjereni oblik koji ima kasniji početak i manje agresivni tijek. Genotipno-fenotipne korelacije upućuju na mnogo veću varijabilnost kliničke ekspresije bolesti. U ovom članku raspravljamo o epidemiologiji, genskim i kliničkim karakteristikama, dijagnostičkim kriterijima i postupcima, probiru rizičnih osoba te preporukama za zbrinjavanje i liječenje bolesnika s NF2.

Descriptors: Neurofibromatosis 2 – diagnosis, genetics, therapy

Summary. Neurofibromatosis type 2 (NF2) is an autosomal dominant disease that predisposes to bilateral vestibular schwannomas (neurinomas), other central and peripheral nervous system tumours (multiple meningeomas and neurofibromas) and ocular abnormalities (cataract). The NF2 tumour suppresor gene is localised on chromosome 22q12 and encodes protein called schwannomin or merlin which is related to a family of cytoskeleton-to-membrane proteins linkers ERM (ezrin-radixin-moesin proteins). About 50% of all cases are new germline mutations, although about 20% of apparently sporadic cases represent somatic mosaicism. The majority of observed germline NF2 mutations are point mutations which result in schwannomin with an altered or absent C-terminal domain. NF2 has a variable clinical presentation, with two basic types: severe type having early onset and progressive growth of tumors and the milder type having later onset and less aggressive course. The genotype-phenotype correlations indicate a greater variability of clinical disease expression. In this paper we discuss the epidemiology, genetic and clinical characteristics, diagnostic criteria, investigations, screening for risk persons and recommendations for care and therapy of patients with NF2.

Liječ Vjesn 2006;128:309–316

Neurofibromatoza (NF) dugo je vremena smatrana jedinstvenim kliničkim entitetom s različitim kliničkim izražavanjem. Radi se o više bolesti koje imaju raznolike kliničke manifestacije, iako se u nekima preklapaju te različito nasljeđivanje, tijek i prognozu. Prije stotinjak godina i još dugo poslije, neurofibromatoza tip 2 (NF2) ili bilateralni akustički neuromi (neurinomi, neurolemomi) ili vestibularni švanomi kako se najčešće nazivaju u suvremenoj literaturi, opisivana je kao »centralna« NF, oblik Von Recklinghausenove bolesti, periferne NF ili neurofibromatoze tip1 (NF1).[1,2] NF2 karakterizira prisutnost bilateralnih akustičkih neurinoma i živčanih tumora drugih lokalizacija. Odsutni su ili rijetko nazočni tzv. periferni znakovi bolesti, prije svega kutani neurofibromi i pigmentne promjene tipa pjega boje bijele kave – *café au lait* pjege (»zaštitni« znakovi NF1). Prije petnaestak godina, nakon otkrića različitih gena, lokaliziranih na 17. kromosomu za NF1[3] i na 22. kromosomu za NF2[4] ove dvije bolesti konačno su odijeljene u dva posebna klinička i genetička entiteta.

Prvi vjerojatan slučaj NF2 opisao je Wishart[5] 1822. godine. Njegov mladi bolesnik imao je multiple intrakranijalne tumore dure i kranijalnih živaca, uključujući i bilateralne tumore VIII. živca, ali bez zabilježenih kožnih promjena. Gardiner i Frazier[6] 1930. godine dokazali su autosomno-dominantni način nasljeđivanja bolesti u jednoj obitelji analizom čak 38 slučajeva u pet generacija.

Učestalost NF2 je nepoznata, ali je nedvojbeno značajno manja od one NF1. U velikome populacijskom istraživanju Evansa i sur.[7] u Engleskoj utvrđena prevalencija 1:210.000 (4,7–8,6/milijun stanovnika opće populacije) odražava samo broj simptomatskih bolesnika dijagnosticiranih u određenom vremenskom razdoblju. Prava incidencija na rođenju mnogo je viša – 1:33.000–40.562. Prema najnovijim podacima istih autora incidencije su čak i više: godišnja prevalencija 1:85.000 (11,8/milijun), a incidencija na rođenju 1:25.000.[8] U manjem istraživanju za područje južne Finske

* **Poliklinika za dječje bolesti Dr. Sabol, Zagreb** (prim. mr. sc. Zlatko Sabol, dr. med.; mr. sc. Ljiljana Kipke-Sabol, dr. med.; Filip Sabol, cand. med.), **Klinika za neurokirurgiju, KBC, Zagreb** (prof. dr. sc. Pavle Miklić, dr. med.), **Klinika za neurologiju, KBC, Zagreb** (doc. dr. sc. Sanja Hajnšek-Propadalo, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prim. mr. sc. Z. Sabol, dr. med., Poliklinika za dječje bolesti Dr. Sabol, IV. cvjetno naselje 21, 10 000 Zagreb

Primljeno 2. studenoga 2005., prihvaćeno 30. svibnja 2006.

Tablica – Table 1. *Dijagnostički kriteriji za NF2 / Diagnostic criteria for NF2*

NIH kriteriji / NIH criteria[10,11]

1. Bilateralni tumor VIII. živca viđen primjerenim tehnikama pregleda, npr. CT ili MR mozga uz primjenu kontrastnog sredstva (gadolinium) / Bilateral VIIIth nerve masses seen with appropriate imaging techniques, e.g. CT or MR with gadolinium or

   ili/or

2. Rođak u prvom koljenu (roditelj, brat/sestra ili potomak) s NF2 + / A first-degree relative (parent, sibling or offspring) with NF2 plus
   a) unilateralni tumor VIII. živca/unilateral VIIIth nerve mass or
   b) bilo koja od sljedećih promjena: neurofibrom, meningeom, gliom, švanom, juvenilno stražnje supkapsularno zamućenje leće / any of following changes: neurofibroma, meningeoma, schwannoma, juvenile posterior subcapsular lenticular opacity

Dodatni kriteriji po Evansu i sur.[20]

1. Bilateralni vestibularni švanomi / Bilateral vestibular schwannomas

   ili/or

2. Pozitivna obiteljska anamneza za NF2 + / Family history of NF2 plus
   a) unilateralni vestibularni švanom ili / unilateral vestibular schwannoma, or
   b) bilo koji od sljedećih znakova: meningeom, gliom, neurofibrom, švanom i stražnja supkapsularna katarakta, cerebralne kalcifikacije / any one of: meningeoma, glioma, neurofibroma, schwannoma, posterior subcapsular lenticular opacities, cerebral calcification

   ili/or

3. Unilaterni vestibularni švanom + jedna ili više promjena navedenih pod b) / Unilateral vestibular schwannoma plus one or more changes mentioned under b)

   ili/or

4. Multipli meningeomi (dva ili više) + unilateralni vestibularni švanom / Multiple meningeomas (two or more) plus unilateral vestibular schwannoma

   ili/or

5. Multipli meningeomi (dva ili više) + jedna ili više promjena navedenih pod b) / Multiple meningeoma (two or more) plus one or more changes mentioned under b/

utvrđena je incidencija na rođenju 1:87.000.[9] Razlike između viših učestalosti na rođenju i manjih prevalencija dijagnosticirane NF2 proizlaze iz činjenice da većina bolesnika ne dobije simptome i znakove do trećeg ili kasnijih desetljeća života, a mnogi i umiru prije kliničkog početka bolesti.

Dijagnostički kriteriji – klinička slika

Vodeći klinički znak NF2 su bilateralni akustički neurinomi ili vestibularni švanomi. Ovi tumori mogu se razviti i iz drugih kranijalnih te spinalnih i perifernih živaca. Drugi tumori po učestalosti su intraspinalni i intrakranijalni meningeomi (uključujući i meningeome očnih živaca) te niskodiferencirani moždani ependimomi i gliomi.

Klinički dijagnostički kriteriji za NF2, preporučeni od američkoga Nacionalnog instituta za zdravlje (tzv. NIH kriteriji) 1988. godine[10] i dopunjeni 1991. godine[11] općeprihvaćeni su u svakodnevnome kliničkom radu. Evans i sur.[12] na temelju istraživanja u skupini od 120 bolesnika s NF2 uočili su da navedeni kriteriji ne zadovoljavaju dijagnozu u nekih nedvojbenih bolesnika. Osobito se to odnosi na sporadične i one bolesnike bez akustičkih neurinoma, ali s multiplim meningeomima ili švanomima koji mogu prethoditi razvoju tumora VIII. živca tijekom dužeg razdoblja. NIH i dopunjeni Evansovi kriteriji prikazani su na tablici 1. Ni navedeni ni drugi dijagnostički klinički kriteriji nisu dovoljno sigurni za početnu dijagnostičku procjenu za sve bolesnike s NF2, što upućuje na potrebu njihove izmjene i dopune.[13]

U zadnjih petnaest godina u svojim smo ustanovama dijagnosticirali, liječili i klinički pratili devet bolesnika s NF2 koji su ispunjavali navedene kliničke dijagnostičke kriterije. Kliničke značajke i tijek njihove bolesti detaljno ćemo prikazati u posebnom članku.

Vestibularni švanomi po histološkoj su građi benigni tumori Schwannovih stanica koje grade mijelinske ovojnice perifernih živaca. U općoj populaciji oko 95% vestibularnih švanoma je sporadično i unilateralno, a 5%–7% javlja se u sklopu NF2, najčešće bilateralno (slika 1) u kojoj su najstalniji i patognomoničan znak bolesti. Iz nepoznatih razloga njihov razvoj češće počinje u vestibularnoj nego u kohlearnoj grani VIII. živca, najčešće u blizini unutarnjega slušnog otvora ili u samom unutarnjem slušnom kanalu.[14,15] Tumori rastu sporo, obično šire unutarnji otvor slušnog kanala, a zbog manjeg otpora okolnih struktura češće rastu medijalno u pontocerebelarni kut nego lateralno u kanal. Veliki tumori mogu komprimirati jedan ili više susjednih kranijalnih živaca (V, VII, IX, X, XI).[16] Stope rasta vestibularnih švanoma različite su, čak i među bolesnicima jednake dobi u istoj obitelji. Općenito su više u mlađih bolesnika.[17,18] Najraniji simptomi u obliku slabljenja sluha, često jednostrano, javljaju se obično u drugom ili trećem desetljeću života, rijetko u dječjoj dobi.[19–21] U populacijski temeljenom istraživanju u Engleskoj[21] samo u 61 od 334 bolesnika (18%) bolest se počela očitovati u dobi mlađoj od 15 godina. Prvi simptomi sporadičnih unilateralnih vestibularnih švanoma javljaju se poslije četvrtog ili petog desetljeća života. Manifestiraju se kao progresivno slabljenje sluha do gluhoće u 31%–44% (jednostrana u 21%–35%), zujanje u ušima i/ili vrtoglavica ili nestabilnost u hodu u 8–10% slučajeva.[20–24] Navedene smetnje mogu biti praćene kljenutima ličnog živca, ispadima osjeta, hemiparezama, glavoboljama i poremećajima vida ili su čak prvi znak bolesti u oko 10% bolesnika.[22] Vrlo veliki tumori mogu komprimirati moždano deblo i mali mozak s posljedičnim porastom intrakranijalnog tlaka i dovesti do cerebelarne hernijacije.[16]

Istraživanja Sobela i Wanga[25] pokazuju određene razlike u histološkim slikama bilateralnih vestibularnih i sporadičnih unilateralnih švanoma, što bi moglo upućivati na njihovu različitu biološku prirodu. Vestibularni švanomi u NF2 imaju multilobularni rast i češće tkivnu udruženost švanomatoznih i meningeomatoznih struktura za razliku od sporadičnih unilateralnih tumora koje karakteriziraju izrazitija vaskularna proliferacija, tromboze i krvarenja.

Ponekad primarno mjesto nastanka švanoma mogu biti i drugi kranijalni živci, osobito V, a nikada I. i II. jer ne sadržavaju Schwannove stanice.[20] Multipli švanomi u odsutnosti bilateralnih vestibularnih švanoma upućuju na tzv. švanomatozu. Nekada je smatrana sporadičnom nenasljednom bolešću ili mozaičkim (segmentalnim) oblikom NF2.[26] Genska ispitivanja švanoma i odsutnost germinativnih mutacija NF2-gena[27] odnosno najnovija otkrića različitih mutacija NF2-gena u različitim tumorima istih bolesnika upućuju na to da se radi o posebnome kliničkom entitetu.[28–30]



Slika 1. *CT kranija pokazuje opsežne vestibularne švanome (označene strelicama) u našeg bolesnika (dob 23 godine)*
Figure 1. *Cranial CT scan showing large vestibular schwannomas (arrows) of our patient (male, age 23 years)*



Slika 2. *CT kranija pokazuje dva meningeoma u centrotemporalnoj i okcipitalnoj regiji lijevo (označene strelicama) u naše bolesnice (dob 9.5 godina)*
Figure 2. *Cranial CT scan showing two meningeomas in the left centrotemporal and occipital region of the brain (arrows) in our patient (9.5-year old girl)*

Spinalni tumori, česti u NF2 obično su multipli intraduralni i ekstramedularni tumori koji rastu iz stražnjih korjenova kralježnične moždine. Istraživanja[23,31,32] u kojima je učinjen pregled cijele kralježnične moždine s magnetskom rezonancijom (MRI) pokazala su učestalost ovih tumora od 63% do 89%. Većina njih je bila asimptomatska (25%–35% bolesnika imalo je simptome). Zbog visoke incidencije asimptomatskih spinalnih lezija u bolesnika s NF2 preporučuje se njihov probir (engl. screening) s MRI u više presjeka, uz obveznu primjenu kontrastnog sredstva.[33] Ekstramedularni tumori histološki su najčešće švanomi, meningeomi i neurofibromi, a intramedularni – ependimomi, astrocitomi i rijetko švanomi i gangliogliomi.[31,32,34–37] Intramedularna švanoza ili švanomatoza predstavlja mikroskopska žarišta Schwannovih stanica u spinalnoj meduli. Mogu se javiti kao izolirane lezije ili udružene s tumorima glijalnih ili Schwannovih stanica. Biološka priroda ovih promjena je dvojbena. Nastaju ili displastičkim procesima ili reaktivnom proliferacijom Schwannovih stanica. Švanoza koja potječe od perivaskularnoga vezivnog tkiva ponekad se imenuje i kao angioneuromatoza.[38]

Intrakranijalni *meningeomi* potječu od arahnoidalnih stanica meninga. Najčešće su multipli (slika 2) i javljaju se u oko polovice bolesnika s NF2.[20,23,24] Klinički simptomi, ovisno o lokalizaciji, manifestiraju se kao mišićne pareze/paralize, epileptički napadaji, ispadi senzibiliteta, vidni poremećaji, promjene intelekta i osobnosti ili kao prolazni ishemički cerebrovaskularni inzulti.

Meningeoangiomatoza predstavlja displastičke hamartomske lezije građene od meningoendotelnih i vaskularnih staničnih elemenata. U NF2 javlja se obično u kori mozga, a rjeđe u talamusu i mezencefalonu. Ne mora imati simptome. Rubinstein[39] je našao ove promjene na obdukciji u 4/11 bolesnika s NF2.

Glijalni tumori su pilocitički astrocitomi i ependimomi. Histološki su benigne prirode i u NF2 se ne razlikuju od onih u sporadičnih slučajeva. Za razliku od NF1, gliomi vidnog puta ne javljaju se u NF2 s većom učestalošću od one u općoj populaciji.

U oko 50% bolesnika s NF2 razvijaju se i *tumori perifernih živaca*, najčešće švanomi, a rjeđe neurofibromi ili miješani tumori.[20,40] Različita su izgleda, ili kao diskretni, blago uzdignuti, hrapavi i dobro ograničeni kožni plakovi veličine manje od 2 cm u promjeru, ili potkožna multipla nodularna zadebljanja duž većih perifernih živaca, a najrjeđe poput dermalnih neurofibroma u NF1, ali brojčano manji od potonjih. U bolesnika s NF2 opisane su i lezije perifernih živaca bez udruženosti s tumorima poput *mononeuritis multiplex*,[41] distalne simetrične senzomotoričke neuropatije[42,43] i fokalne amiotrofije.[44–45] Patogeneza polineuropatija u NF2 je nepoznata. Novija istraživanja[43] upućuju na njezinu multifaktorsku etiopatogenezu. Nastaju ili kao posljedica razvoja malih endoneurijalnih tumorčića, difuzne proliferacije Schwannovih stanica ili proliferacije perineurijalnih stanica.

Očne su *promjene* jedna od istaknutijih promjena u NF2 i imaju kliničku dijagnostičku vrijednost. 60%–80% bolesnika ima presenilne (juvenilne) posteriorne supkapsularne/kapsularne katarakte.[20,46–48] Njima mogu prethoditi kortikalna klinasta zamućenja leće, prisutna već na rođenju. Katarakte se najčešće razvijaju u dječjoj i mlađoj odrasloj dobi bolesnika te se mogu pojaviti i prije simptoma vestibularnih švanoma. Uzrok slabovidnosti u bolesnika s NF2, osim katarakte, mogu biti i meningeomi, perineuralne kalcifikacije očnog živca, opsežni retinalni hamartomi i fibrozne makulo-

patije.[48–51] Dijagnostička zamjena potonjih promjena s retinoblastomom može dovesti do kobnih posljedica – odstranjenja oka u prvim godinama života.[52] Lischevi noduli irisa, jedna od dijagnostičkih promjena za NF1, nisu nađeni u ispitivanjima velikih skupina ispitanika s NF2, već samo u pojedinačnim slučajevima.[53,54]

Kožne promjene tipa pjega boje bijele kave (*café au lait* pjege) u NF2 javljaju se s mnogo manjom učestalošću i u manjem broju nego u bolesnika s NF1 (25%–50% bolesnika s NF2 ima ove promjene). Aksilarna i ingvinalna pjegavost, inače dijagnostički znak za NF1, ne javlja se u bolesnika s NF2.[20,40,55]

Dosadašnja istraživanja pokazala su čvrstu intrafamilijarnu sličnost u kliničkom tijeku bolesti NF2. Osobito se to odnosi na dob bolesnika u vrijeme prvih simptoma i početka gubitka sluha te broj meningeoma.[56] Ima mišljenja da se unutar kliničkog spektra NF2 mogu razlikovati određeni fenotipovi s obzirom na stupanj težine bolesti.[57,58] Eldridge i sur.[58] klasificirali su NF2 u dva osnovna tipa: 1/ laki umjereni oblik (Gardiner), prema bolesnicima obitelji opisane od Gardinera i Fraziera.[8] Karakteriziraju ga kasniji razvoj i kliničko izražavanje bilateralnih vestibularnih švanoma, spora progresija gubitka sluha i mali broj (ne više od jedan) pridodanih drugih tumora kao što su spinalni tumori ili meningeomi; 2/ teški oblik (Wishart) koji je imao bolesnik opisan od Wisharta[7] – rani početak razvoja bilateralnih vestibularnih švanoma, meningeoma i spinalnih tumora u velikom broju, brzi klinički razvoj bolesti koji dovodi do teškog invaliditeta. Premda se navedeni fenotipovi NF2 mogu povremeno potvrditi specifičnim genskim mutacijama, suvremena molekularna genetička ispitivanja u cilju utvrđivanja fenotipno-genotipnih korelacija upućuju na mnogo veću promjenljivost kliničke ekspresije bolesti.

Genetika

NF2 je autosomno-dominantna bolest s penetracijom gena od približno 100% u dobi od 60 godina.[7,22] Do sada je objavljeno tek nekoliko slučajeva genske nepenetrantnosti.[22,59] Više od polovice bolesnika su tzv. sporadični slučajevi s novom genskom mutacijom.[7,21,60] One mogu nastati u germinativnim stanicama njihovih roditelja (tzv. prezigotičke mutacije) ili u bilo kojoj stanici poslije fertilizacije i stanici u diobi u tijeku procesa kariokineze i citokineze (tzv. postzigotičke mutacije). Potonje mutacije mogu imati za posljedicu somatski mozaicizam koji se javlja u 25%–30% u bolesnika s novom mutacijom NF2-gena.[32,61–64] Mehanizam nastanka mutacija NF2-gena je nepoznat. Zapažanja da maternalno naslijeđena NF2 ima lošiji klinički tijek od paternalnoga familijarnog oblika u smislu ranijeg početka simptoma i brže progresije bolesti[7,65] upućuje na mogućnost da bi promjena gena kod implantacije jajašca mogla biti važna za klinički tijek NF2.[66] Stopa mutacije gena procijenjena je na 6.5×10^{-6},[7] slično kao za gen Von Hippel-Lindauove bolesti (4.4×10^{-6}),[67] a manja za gen NF1- $3.1–10.4\times10^{-5}$.[68]

Gen NF2 i njegov protein – švanomin (merlin)

Početna istraživanja s ciljem otkrivanja lokalizacije i strukture NF2-gena bila su temeljena na brojnim citogenetičkim ispitivanjima najčešćih promjena bolesti – meningeoma i vestibularnih švanoma. Zang i Singer[69,70] u kulturi svježega tumorskog tkiva meningeoma otkrili su monosomiju kromosoma 22, što je potvrđeno i u više kasnijih istraživanja.[71,72] Parcijalni manjak distalnog dijela dugog kraka kromosoma 22 bio je nađen u 10%–30% citogenetičkih analiza tumora, upućujući na kritično mjesto za lokalizaciju NF2-gena.U četiri bazična molekularna genetička ispitivanja[73–76] također je dokazan manjak alela na kromosomu 22 u velikom broju ispitanih meningeoma. Iste kromosomske promjene nađene su i u sporadičnim vestibularnim,[77,78] ali i u nevestibularnim švanomima,[79,80] kasnije potvrđene DNA ispitivanjima,[81] što upućuje na zajedničke procese tumorogeneze ovih tumora, bez obzira na lokalizaciju. Nalazi brojnih germinativnih delecija u bolesnika s NF2 doveli su i do otkrića proteina NF2-gena na mjestu 22q12.1,[82,83] nazvanom *švanomin* ili *merlin*, zbog velike sličnosti sa skupinom membranskih citoskeletnih proteina ERM (ezrin-radiksin-moezin proteini). Gen je dužine 90 kb s najmanje17 eksona sastavljenih od 595 aminokiselina. Iako je utvrđeno međudjelovanje između švanomina i aktinskih struktura koštanih stanica[84,85] njegova je prava funkcija nepoznata. Međutim, brojni nalazi bialeličke inaktivacije NF-gena u švanomima, meningeomima i mezoteliomima upućuju na funkciju švanomina kao tumorskoga supresorskoga gena.[81,82,86]

Genske promjene

Standardnom DNA tehnologijom kao što su metoda analize jednolančanih molekula DNA – SSCP (od engl. single strand conformation polymorphism analysis), denaturirajuća gradijentna gel-elektroforeza – DGGE (od engl. denaturing gradient gel electrophoresis) ili metoda cijepanja eksona uz pomoć restrikcijskih enzima – RFLP (od engl. restriction fragment lenght polymorphism) moguće je utvrditi više od stotinu uzročnih mutacija u 35%–66% bolesnika s bilateralnim vestibularnim švanomima.[81,82,87–90] Većina ovih mutacija su germinativne točkaste mutacije (od engl. germline point mutations), opisane za sve eksone NF2-gena, osim eksona 9 i translacijskog dijela eksona 16 i 17, za razliku od malih delecija koje su najčešće i karakteristične za unilateralne sporadične vestibularne švanome.[89] Tipovi germinativnih promjena gena najčešće su »missense/nonsense«, »frameshift« ili zamjene nukleotida (»splicing«) koje rezultiraju skraćenjem ili odsutnošću C-terminalnog dijela genskog produkta švanomina.[81,82,87,88] Velike delecije nađene su rijetko,[89,90] a kromosomska translokacija s interupcijom gena samo u jednom slučaju.[91] Do sada nisu zapažena tzv. vruća mjesta na NF-2 genu s češćim javljanjem mutacija.

Navedene tehnike genetičkih ispitivanja nisu pouzdane u svih bolesnika s NF2. Ne mogu se primijeniti u bolesnika bez bilateralnih vestibularnih švanoma zbog niskih nivoa mRNA u leukocitima. Njihova relativno niska učinkovitost (oko 60%) u otkrivanju konstitucionalnih NF2-mutacija u sporadičnih bolesnika s novim genskim promjenama može se objasniti somatskim mozaicizmom. U slučajevima somatskih mozaicizama u kojima samo dio stanica sadržava mutirane NF2-gene, konvencionalnom tehnikom cijepanja DNA leukocita metodom PCR (od engl. polymerase chain reaction) dobivaju se preniski nivoi genskih produkata da bi se mogli detektirati i razlikovati od normalnih DNA odsječaka.[61,62] U većini obitelji s više od jednog bolesnika s NF2 analiza genske povezanosti (od engl. linkage analysis) još uvijek predstavlja metodu izbora kojom se postiže gotovo 100%-tna sigurnost genetičke dijagnoze NF2.[4,92]

Genotipno-fenotipna korelacija

Utvrđivanje povezanosti između kliničkog izražavanja bolesti i genskih mutacija bilo je cilj u više istraživanja.[37,93–97] Najranija ispitivanja genotipno-fenotipnih korela-

cija odnosila su se na težinu bolesti. Bolesnici s teškom kliničkom slikom, tj. ranijim početkom simptoma bolesti i s više tumora češće imaju mutacije koje dovode do skraćenja proteina zbog insercija ili delecija (tzv. frameshift i nonsense mutacije). Blaža i umjerena klinička slika rezultat je »missense« mutacija, strukturnih delecija ili DNA abnormalnosti koje se ne mogu otkriti standardnim metodama DNA tehnologije (kao npr. somatski mozaicizmi).[61,62,93,95–97] Od ovog općenitog »pravila« nađeni su i pojedinačni izuzeci.[94]

Kasnija ispitivanja genotipno-fenotipnih korelacija bila su usmjerena na dob početka simptoma NF2. Bolesnici u kojih se bolest počinje očitovati u odrasloj dobi imaju najčešće prve simptome zbog rasta akustičkih neurinoma. Inicijalni simptomi u djece često su povezani sa simptomima zbog drugih kliničkih promjena.[21,49,98]

Novija ispitivanja usmjerena su na povezanost genskih mutacija i broja intrakranijalnih (meningeoma), spinalnih i perifernih živčanih tumora. Bolesnici s konstitucionalnim NF2-genskim mutacijama tipa »missense«, velikih delecija, zamjena nukleotida, somatskog mozaicizma imaju značajno manji broj tumora od bolesnika s konstitucionalnim »nonsense« ili »frameshift« mutacijama. Također je uočena značajna intrafamilijarna korelacija za intrakranijalne meningeome i spinalne tumore (obično švanomi i meningeomi).[37] Prospektivna ispitivanja pokazuju da su dob početka simptoma i dob bolesnika u vrijeme dijagnoze NF2 najvažniji prediktori stope rasta vestibularnih švanoma[17,18] i rizika od mortaliteta.[99,100] Osobe s konstitucionalnom »missense« NF2-mutacijom imaju manji rizik od mortaliteta od osoba s konstitucionalnom »nonsense« ili »frameshift« mutacijama.[99] Buduća istraživanja s ciljem utvrđivanja povezanosti tipa genskih mutacija i razvoja specifičnih tipova tumora i drugih promjena bolesti mogla bi donijeti niz korisnih spoznaja koje bi se mogle iskoristiti u svakodnevnome kliničkom zbrinjavanju bolesnika s NF2.

Genetičko savjetovanje i otkrivanje rizičnih osoba za NF2

Genetičko savjetovanje važan je dio zdravstvene skrbi bolesnika s NF2. Kako se radi o autosomno-dominantnoj bolesti, djeca bolesnika imaju rizik od 50% za nasljeđivanje gena od roditelja. Oko polovice bolesnika ima negativnu obiteljsku anamnezu za NF2. Prije donošenja zaključka da li se radi o sporadičnom slučaju s novom genskom mutacijom ili familijarnom obliku bolesti važna je za svakog bolesnika vrlo detaljna analiza rodoslovnog stabla te pregled njegovih roditelja (ako nisu stariji od 60 godina). Uz detaljan dermatološki i oftalmološki pregled (uključujući indirektnu oftalmoskopiju i pregled procjepnom svjetiljkom) obvezatne su i pretrage ranih slušnih evociranih potencijala moždanog debla i MRI mozga.[7]

Dijagnostička sumnja na NF2 postavlja se na temelju prije raspravljanih početnih kliničkih simptoma i znakova. Rana dijagnoza bolesti od neprocjenjive je važnosti zbog činjenice da veličina tumora ima prediktivnu vrijednost za postoperativno očuvanje sluha koji bi trebao biti dovoljan za socijalnu komunikaciju i funkciju ličnog živca. Ona je lako moguća u familijarnim oblicima kada se osoba prati od ranog djetinjstva, a otežana u sporadičnih bolesnika s novom mutacijom gena.

Dijagnostička metoda izbora za otkrivanje i najmanjih (svega nekoliko mm) vestibularnih švanoma je MRI mozga uz primjenu debljine slojeva od 3 mm kroz unutarnje slušne kanale s primjenom i bez primjene kontrastnog sredstva (golodinium-DTPA), u koronarnim i sagitalnim presjecima.[92,101] Osim vestibularnih švanoma pretraga otkriva i tumore drugih lokalizacija – meningeome, gliome, kalcificirane hamartome i druge promjene povezane s NF2. Prije primjenjivana neuroradiološka procjena kompjutoriziranom tomografijom (CT), dopunjavana često i CT cisternografijom značajno su manje osjetljive metode. Svi bolesnici u kojih se utvrdi dijagnoza NF2 trebaju pregled i cijele kralježnične moždine s kontrastnim sredstvom i bez njega.[92] Premda su standardni audiogrami i vestibulogrami važni u dijagnostičkom i preoperativnom postupku, u slučajevima malih tumora nisu se pokazali osobito dijagnostički efikasni.[55,102] Ispitivanje slušnih evociranih potencijala moždanog debla bolja je dijagnostička pretraga.[103] U jednom istraživanju pokazala je promijenjen nalaz u 96% svih unilateralnih i u 91% tumora većih od 2 cm u promjeru.[104] Uz navedene pretrage bolesnik sa sumnjom ili utvrđenom dijagnozom NF2 zahtijeva okulistički i dermatološki pregled radi otkrivanja perifernih znakova bolesti (katarakta, *café au lait* pjege, periferni neurofibromi, švanomi i dr.).

Kao što je rečeno, genetička dijagnoza NF2 i otkrivanje specifičnih mutacija u familijarnim oblicima su mogući. Oko 50% bolesnika ima nove genske mutacije, a samo u 40%–60% takvih bolesnika moguća je njihova identifikacija.[61] Poseban je problem presimptomatska dijagnoza u osoba s rizikom od NF2: prvi rođaci bolesnika s utvrđenom dijagnozom, osobe s jednostranim vestibularnim švanomima mlađe od 30 godina, multiplim tumorima središnjega živčanog sustava nepoznate etiologije, osobe s jednim ili više neurofibroma, rijetkim *café au lait* pjegama, a bez Lischevih nodula šarenice, djeca sa švanomom ili meningeomom, s izoliranom pojavom juvenilne stražnje katarakte ili retinalnog hamartoma koji su rijetki u općoj populaciji. Djecu bolesnika, koja imaju 50%-tni rizik od NF2 treba pratiti praktički od rođenja. S obzirom na to da samo 10% bolesnika ima simptome prije desete godine života[20] i sve druge osobe s rizikom od NF2 treba pratiti od ranog djetinjstva. Probir za vestibularne švanome, ispitivanje sluha jedanput na godinu evociranim ranim slušnim potencijalima trebalo bi započeti prije nastupa puberteta, od 10. godine. Tumori rijetko daju simptome prije ove dobi, čak i u obiteljima s teškim oblicima bolesti. U slučajevima klinički i audiološki utvrđenog slabljenja sluha u bolesnika treba učiniti MRI mozga i pretragu ponavljati bar jedanput na godinu. U rizičnih osoba urednog sluha inicijalnu neuroradiološku procjenu trebalo bi učiniti u dobi oko 12 godina. U slučaju nalaza tumora pretragu treba ponavljati jedanput na godinu, a u slučajevima odsutnosti tumora u dobi od 15, 25 i 35 godina. U tim životnim dobima normalan nalaz MRI smanjuje rizik da je osoba naslijedila NF2-gen s početnih 50% na 30%, 10% odnosno 5%.[12,52,105]

Razvoj molekularne genetike i sve veće mogućnosti za sigurnu DNA dijagnozu potisnut će u skoroj budućnosti potrebu za kliničkim probirom i praćenjem u većine rizičnih osoba. U današnje vrijeme, u zemljama koje imaju razvijene tehnologije molekularne dijagnostike, analize genske povezanosti s informativnim genskim biljezima mogu se primijeniti i za presimtomatsku i za prenatalnu dijagnozu NF2 u obiteljima s dva ili više bolesnika.[106,107] DNA dijagnoze specifičnih genskih mutacija u obitelji bolesnika omogućit će sigurnu dijagnozu i u rizičnih osoba tako da će se kliničkom probiru podvrgavati samo nosioci NF2-gena.[108,109]

Liječenje i zbrinjavanje bolesnika s NF2

Kao i postupak dijagnoze bolesti tako i simptomatsko kirurško liječenje, rehabilitacija, psihološka i socijalna prila-

godba zbog teškog invaliditeta bolesnika s NF2 zahtijevaju koordinaciju većeg broja liječnika različitih specijalnosti – neurologa, neurokirurga, otolaringologa, oftalmologa, neuroradiologa, genetičara, pedijatra, fizijatra te logopeda, radnih terapeuta, psihologa, a često i psihijatra. Najbolji rezultati kirurškog liječenja vestibularnih švanoma postižu se u, za ovo područje specijaliziranim neurokirurškim centrima.[11,92,110] Iskustva su pokazala da bolesnici liječeni u tim centrima imaju niži rizik od mortaliteta i težeg mortaliteta od onih zbrinjavanih u nespecijaliziranim ustanovama.[111,112]

Odluka o načinu liječenja (mikrokirurgija ili zračenje) vestibularnih švanoma ovisi o dobi bolesnika, stanju sluha na oba uha, neurološkim promjenama, veličini tumora, stopi njihova rasta te procjeni socijalno-psiholoških posljedica koje će takvo liječenje imati na bolesnika. Kirurškom liječenju mora prethoditi procjena stanja sluha na oba uha i procjena stupnja mogućeg akviriranog oštećenja sluha samim zahvatom. Rano neurokirurško odstranjenje tumora, odmah nakon postavljene dijagnoze daje najbolje rezultate u pogledu očuvanja sluha i funkcije ličnog živca. Mali vestibularni tumori (<1.5 cm) čiji je rast ograničen na unutarnji slušni kanal često se mogu potpuno resecirati.[92,113] Za ovakve tumore preporučuje se retrosigmoidalni, a za veće tumore sa značajnijim gubitkom sluha translabirintni pristup.[114] U asimptomatskih bolesnika, s urednim sluhom ili blažim neprogresivnim simptomima preporučuje se samo praćenje rasta tumora s MRI. Kada audiološka ispitivanja upozore na pogoršanje sluha na jednoj strani ili neuroradiološki nalaz MRI mozga na naglo povećanje tumora uz zadovoljavajući sluh (prag sluha iznad 70 dB i zvučni diskriminatorni indeks od najmanje 15%) na suprotnom uhu, indicirano je potpuno kirurško odstranjenje tumora. To se preporučuje i za tumore koji uzrokuju gluhoću ili neurološke simptome, bez obzira na njihovu veličinu i asimptomatske tumore u kojih se mogu očekivati simptomi s već minimalnim povećanjem.[115]

Posljednjih dvadesetak godina sve se više u liječenju vestibularnih švanoma primjenjuju metode stereotaktičke radiokirurgije. Jedna od najčešćih je tzv. gama-nož, dostupna i u Republici Hrvatskoj. Ovom metodom uspijeva se u većine bolesnika postići stabilizacija veličine tumora i odgađanje kirurškog zahvata, ali s različitim rezultatima u pogledu očuvanja sluha i funkcije ličnog živca.[116–119]

U posljednje vrijeme u bolesnika s vestibularnim švanomima koji zahvaćaju unutarnji slušni kanal ili cerebelopontini kut, u tijeku kirurške resekcije tumora implantiraju se multikanalni auditorni implantati. Cilj metode koja se primjenjuje i u našoj zemlji (120) je direktna električka stimulacija nukleusa kohlearisa u moždanom deblu. Obično se ugrađuju u lateralni recesus četvrtog ventrikula. U većini slučajeva metoda se pokazala pouzdanom, ne povećava postkirurški morbiditet, a većina bolesnika ima bolju slušnu komunikaciju, signaliziraju bolju čujnost zvukova u okolini, što im omogućava bolju slušnu i govornu rehabilitaciju.[121,122]

Nema razlika u pristupima liječenju ostalih tumora mozga i kralježnične moždine (nevestibularni švanomi, meningeomi, gliomi, neurofibromi i dr.) u bolesnika s NF2 od onih sporadičnih. Kirurško liječenje je metoda izbora, a ovisi o veličini, lokalizaciji i kliničkim simptomima tumora. Nužno je sustavno neuroradiološko praćenje njihova rasta s MRI.[123]

Nakon otkrića gena i njegova proteinskog produkta – merlina/švanomima u budućnosti je realno očekivati razvoj i napredak na području somatske genske terapije. Zamjena tumorskoga supresorskoga gena u tumorima s pomoću virusa kao vektora ili direktna rekombinacija NF2-gena u njima dovela bi do revolucionarnog preokreta u liječenju takvih bolesnika.

LITERATURA

1. *Henneberg K, Koch M.* Über »centrale« Neurofibromatose und die Geschwülste des Kleinhirnbrückenwinkels (Acusticusneurome). Arch F Psychiatr 1902;36:251–304.
2. *Crowe FW, Schull WJ, Neel JV.* A clinical, pathological, and genetic study of multiple neurofibromatosis. Springfield: Charles C Thomas; 1956.
3. *Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LG i sur.* Genetic linkage of von Recklinghausen neurofibromatosis to the nerve growth factor receptor gene. Cell 1987;49:589–94.
4. *Rouleau G, Seizinger BR, Wertelecki W i sur.* Genetic linkage analysis of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22. Nature 1987;329:246–8.
5. *Wishart JH.* Case of tumours in the skull, dura mater, and brain. Edinburgh Med Surg J 1822;18:393–7.
6. *Gardiner WT, Frazier CH.* Bilateral acoustic neurofibromas: a clinical study and field survey of a family of five generations with bilateral deafness in thirty eight members. Arch Neurol Psychiatry 1930;23:266–302.
7. *Evans DGR, Huson SM, Donnai D i sur.* A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom.I. Prevalence, mutation rate, fitness and confirmation of maternal transmission effect on severity. J Med Genet 1992;29:841–6.
8. *Evans DGR, Moran A, King A, Saeed S, Gurusinghe N, Ramsden R.* Incidence of vestibular schwannoma and neurofibromatosis 2 in the North West of England over a 10-year period: higher incidence than previously thought. Otol Neurotol 2005;26:93–7.
9. *Antinheimo J, Sankila R, Carpen O, Pukkala E, Sainio M, Jaaskelainen J.* Population based analysis of sporadic and NF2-associated meningeomas and schwannomas. J Neurol 2000;54:71–6.
10. *National Institutes of Health Consensus Development Conference.* Neurofibromatosis:conference statement. Arch Neurol 1988;45:575–8.
11. *National Institutes of Health Consensus Development Conference.* Acoustic Neuroma: Consensus Statement 1991;9:1–24.
12. *Evans DGR, Huson SM, Donnai D i sur.* A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. II. Guidelines for genetic counselling. J Med Genet 1992;29:847–52.
13. *Baser ME, Friedman JM, Wallace AJ, Ramsden RT, Joe H, Evans DG.* Evaluation of clinical diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. Neurology 2002;59:1759–65.
14. *Martuza RL, Parker SW, Nadol JB i sur.* Diagnosis of cerebellopontine angle tumours. Clin Neurosurg 1985;32:177–213.
15. *Mattox DE.* Vestibular schwannomas. Otolaryngol Clin North Amer 1987;20:149–59.
16. *Bouldin TW. Nerve biopsy. U: Garsia J i sur, ur.* Diagnostic Neuropathology, vol II. New York: Field and Wood; 1990, str. 175–92.
17. *Baser ME, Makariou EV, Parry DM.* Predictors of vestibular schwannoma growth in patients with neurofibromatosis type 2. J Neurosurg 2002;96:217–22.
18. *Mautner VF, Baser ME, Thakkar SD, Feigen UM, Friedman JM, Kluwe L.* Vestibular schwannoma growth in patients with neurofibromatosis type 2: a longitudinal study. J Neurosurg 2002;96:223–8.
19. *Martuza RL, Eldridge R.* Neurofibromatosis 2 (Bilateral acoustic neurofibromatosis). N Engl J Med 1988;318:684–8.
20. *Evans DGR, Huson SM, Donnai D i sur.* A clinical study of type 2 neurofibromatosis. Q J Med 1992;304:603–18.
21. *Evans DGR, Birch JM, Ramsden RT.* Paediatric presentation of type 2 neurofibromatosis. Arch Dis Child 1999;81:496–9.
22. *Kanter WR, Eldridge R, Fabricant R, Allen JC, Koerber T.* Central neurofibromatosis with bilateral acoustic neuroma: genetic, clinical and biochemical disfunctions from peripheral neurofibromatosis. Neurology 1980;30:851–9.
23. *Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI, Bouzas EA, Pikus A, Patronas N.* Neurofibromatosis 2 (NF2): clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. Am J Med Genet 1994;52:450–61.
24. *Mautner VF, Lindenau M, Baser ME i sur.* The neuroimaging and clinical spectrum of neurofibromatosis 2. Neurosurgery 1996;38:880–6.
25. *Sobel RA, Wang Y.* Vestibular (acoustic) schwannomas: histologic features in neurofibromatosis 2 and in unilateral cases. J Neuropathol Exp Neurol 1993;52:106–13.
26. *Evans DG, Mason S, Huson SM, Ponder M, Harding AE, Strachan T.* Spinal and cutaneous schwannomatosis is a variant form of type 2 neurofibromatosis: a clinical and molecular study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62:361–6.
27. *Seppala MT, Sainio MA, Haltia MJ, Kinnunen JJ, Setala KH, Jaaskelainen JE.* Multiple schwannomas: schwannomatosis or neurofibromatosis type 2?. J Neurosurg 1998;89:36–41.
28. *Leverkus M, Kluwe L, Roll EM i sur.* Multiple unilateral schwannomas: segmental neurofibromatosis type 2 or schwannomatosis. Br J Dermatol 2003;148:804–9.

29. *Kaufman DL, Heinrich BS, Willett C i sur.* Somatic instability of the NF2 gene in schwannomatosis. Arch Neurol 2003;60:1317–20.
30. *Kambe A, Kamitani H, Watanabe T.* A non-NF2 case of schwannomas of vestibular and trigeminal nerves with different genetic alterations of NF2 gene: case report. Surg Neurol 2005;63:62–5.
31. *Mautner VF, Tatagiba M, Lindenau M i sur.* Spinal tumours in patients with neurofibromatosis type 2: MR imaging study of frequency, multiplicy, and variety. Am J Roetgenol 1995;165:951–5.
32. *Patronas NJ, Courcoutsakis N, Bromley CM, Katzman GL, MacCollin M, Parry DM.* Intramedullary and spinal canal tumours in patients with neurofibromatosis 2: MR imaging findings and correlation with genotype. Radiology 2001;218:434–42.
33. *Gillespie JE.* Imaging in neurofibromatosis type 2: screening using magnetic resonance imaging. Ear Nose Throat J 1999;78:102–3.
34. *Egelhoff JC, Bates DJ, Ross JS, Rothner AD, Cohen BH.* Spinal MR findings in neurofibromatosis type 2 and 1. Am J Neuroradiol 1992;13: 1071–7.
35. *Lee M, Rezai AR, Freed D, Epstein FJ.* Intramedullary spinal cord tumours in neurofibromatosis. Neurosurgery 1996;38:32–7.
36. *Sawin PD, Theodore N, Rekate HL.* Spinal cord ganglioglioma in a child with neurofibromatosis type 2. Case report and literature review. J Neurosurg Spine 1999;90:231–3.
37. *Baser ME, Kuramoto L, Joe H i sur.* Genotype-phenotype correlations for nervous system tumors in neurofibromatosis 2: a population-based study. Am J Hum Genet 2004;75:231–9.
38. *Russel DS, Rubinstein LJ.* Pathology of tumours of the nervous system, London: Edward Arnold; 1989:766–808.
39. *Rubinstein LJ.* The malformative central nervous system lesions in the central and peripheral forms of neurofibromatosis. A neuropathological study of 22 cases. U: Rubenstein AE, Binge RP, Housman DE, ur. Neurofibromatosis. New York: N Y Acad Sci; 1986;486:14–29.
40. *Mautner VF, Lindenau M, Baser ME, Kluwe L, Gottschalk J.* Skin abnormalities in neurofibromatosis 2. Arch Dermatol 1997;133:1539–43.
41. *Kilpatric TJ, Hjorth RJ, Gonzales MF.* A case of neurofibromatosis 2 presenting with a mononeuritis multiplex. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:391–3.
42. *Overweg-Plandsoen WC, Brouwer-Mladin R, Merel P, de Vries L, Bijlsma EK.* Neurofibromatosis type 2 in an adolescent boy with polyneuropathy and a mutation in the NF2 gene. J Neurol 1996;243:724–6.
43. *Hagel C, Lindenau M, Lamszus K, Kluwe L, Stavrou D, Mautner VF.* Polyneuropathy in neurofibromatosis 2: clinical findings, molecular genetics and neuropathological alterations in sural nerve biopsy specimens. Acta Neuropathol 2002;104:179–87.
44. *Trivedi R, Byrne J, Huson SM, Donaghy M.* Focal amyotrophy in neurofibromatosis 2. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69:257–61.
45. *Sperfeld AD, Hein C, Schrõder JM, Ludolph AC, Hanemann CO.* Occurence and characterisation of peripheral nerve involvement in neurofibromatosis type 2. Brain 2002;125:996–1004.
46. *Kaiser-Kupfer MI, Freidlin V, Datiles MB, Eldridge R.* The association of posterior capsular lens opacities with bilateral acoustic neuromas in patients with neurofibromatosis type 2. Arch Ophthalmol 1989;107: 541–4.
47. *Bouzas EA, Freidlin V, Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI.* Lens opacities in neurofibromatosis 2: further significant correlation. Br J Ophthalmol 1993:77:354–7.
48. *Ragge NK, Baser ME, Klein J i sur.* Ocular abnormalities in neurofibromatosis 2. Am J Ophthalmol 1995;120:634–41.
49. *Mautner VF, Tatagiba M, Guthoff R, Samii M, Pulst SM.* Neurofibromatosis 2 in the pediatric age group. Neurosurgery 1993;33:92–6.
50. *Bouzas EA, Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI.* Visual impairment in patients with neurofibromatosis 2. Neurology 1993;43:622–3.
51. *Mautner VF, Hazim W, Pohlmann K, Berger R, Kluwe L, Haase W.* Ophthalmologic spectrum of neurofibromatosis type 2 in childhood. Klin Monatsbl Augenheilkd 1996;208:58–62.
52. *Evans DGR, Sainio M, Baser ME.* Neurofibromatosis type 2. J Med Genet 2000;37:897–904.
53. *Garretto NS, Ameriso S, Molina HA i sur.* Type 2 neurofibromatosis with Lisch nodules. Neurofibromatosis 1989;2:315–21.
54. *Kaye L, Rothner A, Beauchamp G, Meyers S, Estes M.* Ocular findings associated with neurofibromatosis type 2. Ophthalmology 1992;99: 1424–9.
55. *Neary WJ, Newton VE, Vidler M i sur.* A clinical, genetic and audiological study of patients and families with bilateral acoustic neurofibromatosis. J Laryngol Otol 1993;107:6–11.
56. *Zhao Y, Kumar RA, Baser ME i sur.* Intrafamilial correlation of clinical manifestations in neurofibromatosis 2 (NF2). Genet Epidemiol 2002; 23:245–59.
57. *Mayfrank L, Wullich B, Wolff G i sur.* Neurofibromatosis 2: a clinically and genetically heterogeneous disease? Report on 10 sporadic cases. Clin Genet 1990;38:362–70.
58. *Eldridge R, Parry DM, Kaiser-Kupfer M.* Neurofibromatosis 2: clinical heterogeneity and natural history in 39 individuals in 9 families and 16 sporadic cases. Proceedings of the Eight International Congress on Human Genetics. Am J Hum Genet 1991:49:133, A676.
59. *Young DR, Eldridge R, Gardiner WJ.* Bilateral acoustic neuroma in a large kindred. JAMA 1970;214:347–53.
60. *Martuza RL, Ojemann RG.* Bilateral acoustic neuromas: clinical aspects, pathogenesis, and treatment. Neurosurgery 1982;10:1–12.
61. *Evans DGR, Wallace AJ, Wu CL, Trueman L, Ramsden RT, Strachan T.* Somatic mosaicism: a common cause of classic disease in tumor-prone syndromes? Lessons from type 2 neurofibromatosis. Am J Hum Genet 1998;63:727–36.
62. *Kluwe L, Mautner VF.* Mosaicism in sporadic neurofibromatosis 2 patients. Hum Mol Genet 1998;7:2051–5.
63. *Kluwe L, Mautner VF, Heinrich B, Dezube R, Jacoby LB, Friedrich RE, MacCollin M.* Molecular study of frequency of mosaicism in neurofibromatosis 2 patients with bilateral vestibular schwannomas. J Med Genet 2003;40:109–14.
64. *Moyhuddin A, Baser ME, Watson C i sur.* Somatic mosaicism in neurofibromatosis 2: prevalence and risk of disease transmission to offspring. J Med Genet 2003;40:459–63.
65. *Kanter W, Eldridge R.* Evidence of a maternal effect in central neurofibromatosis. Lancet 1978;ii:903.
66. *Hall JG.* Genomic imprinting: review and relevance to human disease. Am J Hum Genet 1990;46:857–73.
67. *Maher ER, Iselius L, Yates JR i sur.* Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. J Med Genet 1991;28:443–7.
68. *Huson SM, Compston DA, Clark P, Harper PS.* A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. J Med Genet 1989;26:704–11.
69. *Zang KD, Singer H.* Chromosomal constitution of meningeomas. Nature 1967;216:84–5.
70. *Zang KD.* Cytological and cytogenetic studies on human meningeoma. Cancer Genet Cytogenet 1982;6:249–74.
71. *Bolger GB, Stanberg J, Kirsch IR.* Chromosome translocation t(14;22) and oncogene (c-sis) variant in a pedigree with familial meningioma. N Engl J Med 1985;312:564–7.
72. *Casalone R, Granata P, Simi P i sur.* Recessive cancer genes in meningeomas – an analysis of 31 cases. Cancer Genet Cytogenet 1987; 27:145–59.
73. *Seizinger BR, de la Monte S, Atkins L i sur.* Molecular genetic approach to human meningeoma: loss of genes on chromosome 22. Proc Natl Acad Sci USA 1987;84:5419–23.
74. *Dumanski JP, Carlbom E, Collins VP, Nordenskjöld M.* Deletion mapping of a locus on human chromosome 22 involved in the oncogenesis of meningeoma. Proc Natl Acad Sci USA 1987;84:9275–9.
75. *Dumanski JP, Rouleau GA, Nordenskjöld M, Collins VP.* Molecular genetic analysis of chromosome 22 in meningeoma. Cancer Res 1990; 50;5863–7.
76. *Okazaki M, Nishisho I, Tateishi H i sur.* Loss of genes on the long arm of chromosome 22 in human meningeomas. Mol Biol Med 1988;5:15–22.
77. *Seizinger BR, Martuza RL, Gusella JF.* Loss of genes on chromosome 22 in tumorogenesis of human acoustic neuroma. Nature 1986;332: 644–7.
78. *Fontaine B, Sanson M, Delattre O i sur.* Parental origin of chromosome 22 loss in sporadic and NF2 neuromas. Genomics 1991;10:280–3.
79. *Fontaine B, Hanson MP, VonSattel JP i sur.* Loss of chromosome 22 alleles in human sporadic spinal schwannomas. Ann Neurol 1991;29:183–6.
80. *Wolff RK, Frazer KA, Jackler RK, Lanser MJ, Pitts LH, Cox DR.* Analysis of chromosome 22 deletions in neurofibromatosis related tumours. Am J Hum Genet 1992;51:478–85.
81. *Irving RM, Moffat DA, Hardy DG i sur.* A molecular, clinical and immunohistochemical study of vestibular schwannoma. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;116:426–30.
82. *Rouleau GA, Merel P, Lutchman M i sur.* Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2. Nature 1993;363:515–21.
83. *Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL i sur.* A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumour suppressor. Cell 1993;72:791–800.
84. *Deguen M, Merel P, Goutebroze L i sur.* Impaired interaction of naturally occurring mutant NF2 protein with actin-based cytoskeleton and membrane. Hum Mol Genet 1998;7:217–26.
85. *Bashour AM, Meng JJ, Wallace IP, MacCollin M, Ratner N.* The neurofibromatosis type 2 gene product, merlin, reverses the F-actin cytoskeletal defects in primary human schwannoma cells. Mol Cell Biol 2002;22:1150–7.
86. *Bianchi AB, Mitsunaga SI, Cheng JQ i sur.* High frequency of inactivating mutations in the neurofibromatosis type 2 gene (NF2) in primary malignant mesotheliomas. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:10854–8.
87. *MacCollin M, Ramesh V, Jacoby LB i sur.* Mutational analysis of patients with neurofibromatosis 2. Am J Hum Genet 1994;55:314–20.
88. *Zucman-Rossi J, Legoix P, Der Sarkissian H i sur.* NF2 gene in neurofibromatosis type 2 patients. Hum Mol Genet 1997;7:2095–101.
89. *Watson CJ, Gaunt L, Evans G, Patel K, Harris R, Strachan T.* A disease associated germline deletion maps the type 2 neurofibromatosis (NF2) gene between the Ewing sarcoma region and the leukaemia inhibitory factor locus. Hum Mol Genet 1993;2:701–4.
90. *Sanson M, Marineau C, Desmaze C i sur.* Germline deletion in a neurofibromatosis type 2 kindred inactivates the NF2 gene and a candidate meningeoma locus. Hum Mol Genet 1993;2:1215–20.

91. *Arai E, Ikeuchi T, Nakamura Y.* Characterization of the translocation breakpoint on chromosome 22q12.2 in a patient with neurofibromatosis type 2 (NF2). Hum Mol Genet 1994;3:937–9
92. *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.
93. *Parry DM, MacCollin MM, Kaiser-Kupfer MI i sur.* Germ-line mutations in the neurofibromatosis 2 gene: correlations with disease severity and retinal abnormalities. Am J Hum Genet 1996;59:529–39.
94. *Scoles DR, Baser ME, Pulst SM.* A missense mutation in the neurofibromatosis 2 gene occurs in patients with mild and severe phenotypes. Neurology 1996;47:544–6.
95. *Evans DG, Trueman L, Wallace A, Collins S, Strachan T.* Genotype/phenotype correlations in type 2 neurofibromatosis (NF2): evidence for more severe disease associated with truncating mutations. J Med Genet 1998;35:450–5.
96. *Bruder CE, Ichimura K, Blennow E i sur.* Severe phenotype of neurofibromatosis type 2 in a patient with 7.4-MB constitutional deletion on chromosome 22: possible localization of a neurofibromatosis type 2 modifier gene? Genes Chromosomes Cancer 1999;25:184–90.
97. *Lopez-Correa C, Zucman-Rossi J, Brems H, Thomas G, Legius E.* NF2 gene deletion in a family with a mild phenotype. J Med Genet 2000; 37:75–7.
98. *Nunes F, MacCollin M.* Neurofibromatosis 2 in the pediatric population. J Child Neurol 2003;18:718–24.
99. *Baser ME, Friedman JM, Aeschliman D i sur.* Predictors of the risk of mortality in neurofibromatosis 2. Am J Hum Genet 2002;71:715–23
100. *Otsuka G, Saito K, Nagatani T, Yoshida J.* Age at symptom onset and long-term survival in patients with neurofibromatosis type 2. J Neurosur 2003;99:480–3.
101. *Rodriguez D, Young Poussaint T.* Neuroimaging findings in neurofibromatosis type 1 i 2. Neuroimaging Clin N Am 2004;14:149–70.
102. *Kishore A, O´Reilly BF.* A clinical study of vestibular schwannomas in type 2 neurofibromatosis. Clin Otolaryngol Alliend Sci 2000;25:561–5.
103. *Pikus AT.* Pediatric audiologic profile in type 1 and type 2 neurofibromatosis. J Am Acad Audiol 1995;6:54–62.
104. *Hart RG, Gardiner DP, Howieson J.* Acoustic tumors: atypical features and recent diagnostic tests. Neurology 1983;33:211–21.
105. *Evans DGR, Newton V, Neary W i sur.* Use of MRI and audiological tests in presymptomatic diagnosis of type 2 neurofibromatosis (NF2). J Med Genet 2000;37:944–7.
106. *Sainio M, Strachan T, Blomstedt G i sur.* Presymptomatic DNA and MRI diagnosis of neurofibromatosis 2 with mild clinical course in an extend pedigree. Neurology 1995;45:1314–132.
107. *Baser ME, Mautner VF, Ragge NK i sur.* Presymptomatic diagnosis of neurofibromatosis 2 using linked genetic markers, neuroimaging, and ocular examinations. Neurology 1996;47:1269–77.
108. *Kluwe L, Friedrich RE, Tatagiba M, Mautner VF.* Presymptomatic diagnosis for children of sporadic neurofibromatosis 2 patients: a method based on tumor analysis. Genet Med 2002;4:27–30.
109. *Mohyuddin A, Neary WJ, Wallace A i sur.* Molecular genetic analysis of the NF2 gene in young patients with unilateral vestibular schwannomas. J Med Genet 2002;39:315–22.
110. *Bance M, Ramsden RT.* Management of neurofibromatosis type 2. Ear Nose Throat J 1999;78:91–4.
111. *Evans DG, Ramsden R, Huson SM, Harris R, Lye R, King TT.* Type 2 neurofibromatosis: the need for supraregional care? J Laryngol Otol 1993;107:401–6.
112. *Baser ME, Evans DG, Gutmann DH.* Neurofibromatosis 2. Curr Opin Neurol 2003;16:27–33.
113. *Brackmann DE, Fayad JN, Slattery WH i sur.* Early proactive management of vestibular schwannomas in neurofibromatosis type 2. Neurosurgery 2001;49:274–80.
114. *Silverstein H, Rosenburg SI, Flanzer JM, Wanamaker HH, Seidman MD.* An algorithm for the management of acoustic neuromas regarding age, hearing, tumor size, and symptoms. Otolaryngol Head Neck Surg 1993;108:1–10.
115. *Glasscock ME, Hays JW, Minor LB, Haynes DS, Carrasco VN.* Preservation of hearing in surgery for acoustic neuromas. J. Neurosurg 1993;78:864–70.
116. *Noren G, Arndt J, Hindmarsch T.* Stereotactic radiosurgery in cases of acoustic neurinoma: further experiences. Neurosurgery 1983;13:12–22.
117. *Kida Y, Kobayashi T, Tanaka T, Mori Y.* Radiosurgery for bilateral neurinomas associated with neurofibromatosis type 2. Surg Neurol 2000;53:383–9.
118. *Rowe JG, Radatz MWR, Walton L, Soanes T, Rodgers J, Kemeny AA.* Clinical experience with gamma knife stereotactic radiosurgery in the management of vestibular schwannomas secondary to type 2 neurofibromatosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1288–93.
119. *Wowra M, Muacevic A, Jess-Hempen A, Hempel JM, Muller-Schunk S, Tonn JC.* Outpatient gamma knife surgery for vestibular schwannoma: definition of the therapeutic profile based on a 10-year experience. J Neurosurg 2005;102 Suppl:114–8.
120. *Pegan B, Sollman WP, Ries T, Trotic R, Kekic B, Sindija B.* First Croatian auditory brainstem implantation. J Laryngol Otol 2000;27 Suppl:41–3.
121. *Schwartz MS, Otto SR, Brackmann DE, Hitselberger WE, Shannon RV.* Use of a multichannel auditory brainstem implant for neurofibromatosis type 2. Stereotact Funct Neurosurg 2003;81:110–4.
122. *Kanowitz SJ, Shapiro WH, Golfinos JG, Cohen NL, Roland JT Jr.* Auditory brainstem implantation in patients with neurofibromatosis type 2. Laryngoscope 2004;114:2135–46.
123. *Moffat DA, Quaranta N, Baguley DM, Hardy DG, Chang P.* Management strategies in neurofibromatosis type 2. Eur Arch Otorhinolaryngol 2003;260:12–8.

* * *

Vijesti
News

Glavni odbor Hrvatskoga liječničkog zbora
Povjerenstvo za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora

raspisuje

NATJEČAJ

za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2006. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, usvojenog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvu za odličja i priznanja najkasnije do 31. listopada 2006. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganja odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 115. redovitoj godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2007. godine.

Upitnici za predlaganja odličja mogu se podići u Tajništvu HLZ-a u Zagrebu i na web-stranici HLZ-a: www.hlz.hr.