

Změna terminologie a úprava diagnostických kritérií u diagnózy neurofibromatóza typ 2 (NF2), význam nálezů mozaiky genu *NF2*

Bořivoj Petrák¹, Jana Pokorná¹, Marcela Malíková², Marcela Dvořáková³,
Josef Kraus¹, Šárka Bendová²

¹ **Klinika dětské neurologie, 2.LF UK a FN Motol, Praha**

² **Ústav biologie a lidské genetiky, 2.LF UK a FN Motol, Praha**

³ **Klinika zobrazovacích metod, 2.LF UK a FN Motol, Praha**

Ostrava 29.5.- 31.5.2024

Neurofibromatosis von Recklinghausen typ II (NF2)

Neurofibromatóza typ 2

NF2 related schwannomatosis

- Neurofibromatosis von Recklinghausen typ II (neurofibromatóza typ 2, NF2, OMIM 101000). Je vzácné a klinicky velmi variabilní onemocnění, s manifestací převážně mezi 18. a 24. rokem života nebo později.
- Diagnóza NF2 vychází ze základního popisu dg. neurofibromatózy od F.D.von Recklinghausena z roku 1884 a jako typ II byla definována dle klinického obrazu až v 70.letech 20.století a v roce 1988 byla definována jako samostatná jednotka, následně s nálezem genu *NF2*.
- Geneticky a klinicky se liší od NF1, jedná se o dvě samostatné klinické jednotky.
- Tato terminologie od roku 2022 neplatí – dle závěrů dg.kongresu se dg.NF2 nyní nazývá *NF2 related schwannomatosis*

- **Diagnóza NF2** je s **incidencí 1:25000-33000** živě narozených dětí a **prevalencí v populaci 1:60000**.
- **AD** dědičnost, se zhruba **50% výskytem mutací *de novo***
- Lokalizace a charakteristika genu
 - NF2 - chromozom **22q12.2**, 17 exonů, produkt **schwannomin** (69kDa, 595 aminokyselin), také nazývaný **merlin** (**moesin-ezrin-radixin-like protein**) nebo neurofibromin-2.
 - stabilizace cytoskeletu, ovlivnění proliferace buňky
 - Tumor-suppressor gen, LOH
 - DNA diagnostika může být obtížná, **častý výskyt mozaiky** – další **riziko méně než 50%**
- Třebaže se onemocnění manifestuje v dospívání a časně dospělosti, **lze někdy první příznaky nalézt již v dětském věku** – retinální hamartomy, zesílení optického nervu, juvenilní kataraktu, parézu třetího hlavového nervu, případně opakovanou parézu lícního nervu nebo intermitentní fokální slabosti končetin.

- **NF2** se vyznačuje nálezem **mnohočetných benigních nádorů periferních i mozkových nervů** (schwannomy, ojediněle neurofibromy) **a centrálního nervového systému** (meningeomy, ependymomy a vzácně astrocytomy), ale také postižením oka a kůže.
- **Charakteristický a diagnostický je nález oboustranného vestibulárního schwannomu (VS).**

Diagnostická kritéria NF2 se postupně vyvíjela byla upravována jednotlivými autory.

Současná diagnostická kritéria vycházejí z jednání dg. kongresu (2018-21),

Podezření na dg.NF2 je možné vyslovit při rizikové rodinné anamnéze a při následujících klinických a laboratorních nálezech. (Halliday et al 2023)

Děti – u dětí při nálezů dvou a více uvedených změn

- a) Schwannom v jakékoli lokalizaci, včetně intradermální.
- b) Kožní plaky, které se objeví v novorozeneckém nebo časném dětském věku a histologicky se často jedná o plexiformní schwannom
- c) Meningeom, zláště, když není tvořený buňkami meningoteliálního (arachnoidálního) původu.
- d) Kortikální katarakta (klínovité změny)
- e) Retinální hamartom
- f) Mononeuropatie, zejména způsobující obrnu lícního nervu, akrální slabost končetin (zápěstí ruky nebo nohy), obrnu III.hlavového nervu.

Dospělí - u dospělých při nálezů jedné uvedené změny.

- a) Oboustranné vestibulární schwannomy (VS)
- b) Jednostranný VS provázený kterýmkoli ze dvou z následujících nálezů: meningeom, schwannom, gliom, neurofibrom, katarakta ve formě zadní subkapsulární katarakty (zadní lentikulární opacita) nebo kortikální katarakty (klínovité změny).
- c) Mnohočetné meningeomy provázené některým z následujících příznaků:
 - Jednostranný VS **nebo**
 - Jakékoli dva z následujících nálezů: schwannom, gliom, neurofibrom, katarakta ve formě zadní subkapsulární katarakty (zadní lentikulární opacita) nebo kortikální katarakty (klínovité změny) nalezené do 40 let věku pacienta.
 - Laboratorní nálezy: Patogenní varianta *NF2* genu při testování nádorové tkáně.
 - Rodinná anamnéza: Příbuzný prvního stupně s dg.NF2 u jedince s klinickým nálezem.

Diagnostické příznaky schwannomatózy související s *NF2* genem (*NF2* - related schwannomatosis, *NF2*) (Plotkin et al, 2022)

Pro stanovení dg. *NF2* je třeba najít jednu z uvedených čtyř kombinací klinických příznaků.

- 1 Oboustranný vestibulární schwannom (VS)
- 2 Stejná patogenní varianta genu *NF2* u dvou nebo více anatomicky odlišných nádorů souvisejících s *NF2* (schwannom, meningeom, ependymom). Pokud je nález frakce variantní alely (VAF) v nepostižené tkáni (krev) jasně menší než 50% jedná se o mozaiku *NF2* genu.

- 3 Dvě hlavní diagnostická kritéria.

- 4 Jedno hlavní a dvě vedlejší diagnostická kritéria.

Hlavní diagnostická kritéria:

Jednostranný VS.

b) Příbuzný prvního stupně – jiný než sourozenec s *NF2*.

c) Dva nebo více meningeomů.

d) Patogenní varianta *NF2* genu v nezasažené tkáni (např. v krvi). Pokud je frakce VAF jasně menší než 50%, jedná se o mozaiku *NF2* genu.

Vedlejší diagnostická kritéria:

a) Ependymom, schwannom (nevestibulární). Dva ependymomy nebo 2 nevestibulární schwannomy představují 2 vedlejší kritéria.

b) Jediný meningeom. Dva meningeomy představují hlavní kritérium.

c) Juvenilní subkapsulární nebo kortikální katarakta, retinální hamartom, epiretinální membrána u osoby mladší 40 let. Každý oční projev s výskytem bilat se počítá jen jako jedno vedlejší kritérium.

a)

1.hospitalizace na KDN FNM 3/2023

► **NO:** 6 let a 8 měsíců stará dívka byla přijata na KDN FNM pro protruzi levého bulbu s okohybnou poruchou. Týden před rozvojem obtíží měla respirační/virový infek.

Asi týden bolesti hlavy ráno, bolest za levým okem, nezvracela, bolest spont.ustoupila, neměla noční bolesti - spala klidně.

RA: matka dg. NF2, která stanovena klinicky v 15 letech věku - nálezem oboustranného vestibulárního schwannomu a vícečetných meningeomů mozku a míchy. Postupná progrese nádorových procesů i klinického obrazu. Geneticky opakovaně vyšetřena **bez nálezů patogenní varianty genu NF2**, proto nemohla být provedena cílená genetická porada v těhotenství.

OA: III./II.fyziol.grav.(spont.ab před I.grav.), poslední 2 týdny měla matka hepatopatii s pruritem, porod plánovaně S.C. z indikace matky (NF2), PH 2750g / PD 48 cm, nekříšena, icterus s FT, kojena 3 měs., prospívala. PMV v normě, chůze ve 14 měs.

Reziduum neléčeného superficiálního hemangiomu na pravé tváři.

Oční vyš.: exotropia et exophthalmos oc.sin.

cataracta polaris post. oc.sin.

ORL nálezn bez známek fokusu

Obj. okohybná porucha a protruze levého bulbu, sporně anizokorie sin., ostatní neurologický nálezn bez ložiskových změn, amenigeální. Kůže – rozsáhlejší hemangiom na pravé tváři, st.p. terapii laserem, 4 rozsáhlejší hypomelanotické skvrny, 3 skvrny café-au-lait (CALM) – 1 velikosti nad 5 mm, další drobnější, susp. drobný neurofibrom v levé L oblasti zad.

První hospitalizace zrušena pro kontakt s varicelou

2.hospitalizace na KDN FNM 4/2023

- ▶ K dokončení vyšetření pro protruzi levého bulbu s okohybnou poruchou – nález spont.zlepšen, později zcela upraven._

Oční vyšetření: **cataracta parc.oc.sin.**, esotropia l.sin. – zlepšení nálezu, **susp.dekompenzace fórie při infektu a při lehké amblyopii vlevo**, dop. okluze.

MR mozku 14.4.2023

- ▶ nespec. nádorové ložisko s poruchou HEB - **meningeom** v levém okraji hypothalamu (10x9x7mm) blízko průběhu optického traktu -
- ▶ další ložisko intramedulárně dorsálně – **susp.ependymom** v úrovni C2 (7x6x5 mm)
- ▶ **schwannom** vestibulární větve **n.VIII** vpravo (3x2x2mm), nejspíš i vlevo.
- ▶ **susp. schwannom n.V** v okraji pravého cavum Meckeli (4x3 mm)
- ▶ orbity volné, protruze bulbu není patrná

Diagnózu NF2 jsme stanovili podle nálezu na MRI mozku, očního nálezu katarakty a rodinné anamnézy NF2 (celkem nalezena 2 hlavní a 3 vedlejší diagnostická kritéria).

EEG: Hodnotitelná aktivita bez abnormit.

EP: f-ERG norm., f-VEP: norm., BAEP: vlevo prodl.latence, t-SEP: norm.

3.hospitalizace na KDN FNM 10/2023

► NF2 – kontrolní MR mozku a C míchy po 6 měs.

MR mozku 12.10.2023 ve srovnání s MR v 4/2023

- **mírná progrese meningeomu v levém okraji hypothalamu (8x10x9 mm / 8x8x7 mm)**
- stac. vel. susp.ependymom v úrovni C2 (7x6x5 mm)
- schwannom n.VIII bilat., více vpravo (3x2x2mm)
- susp. schwannom n.V v okraji pravého cavum Meckeli (6x4 mm)

Psychologické vyšetření: Normální nález.

4.hospitalizace na KDN FNM 1/2024

- NF2 – kontrolní MR mozku a C míchy po 3 měs.

MR mozku 03.01.2024 ve srovnání s MR v 10/2023

- opět mírná progrese vel. meningeomu v levém okraji hypothalamu (10x11x9 mm / 8x10x9 mm / 8x8x7 mm)
- stac. vel. susp.ependymom v úrovni C2 (7x6x5 mm)
- schwannom n.VIII vpravo (3x2x2mm) a susp. schwannom n.VIII vlevo
- mm progrese susp. schwannom n.V v okraji pravého cavum Meckeli (6x6 mm)

Oční – zá: katarakta, sledování v kataraktové poradně

ORL vyšetření – sledování

EEG – v mezích normy, bez ložiskových či specifických změn.

Terapie dle ophtalmologa.

Bez neurologické, ORL, onkologické nebo neurochirurgické terapie. Observace.

Genetika

– Pacientka

Karyotyp: 46,XX – v normě.

Array CGH: arr[GRCh37]22q12.2(30030479x2,30035085_30054634x2)

Závěr: Patologický ženský profil. Potvrzena neurofibromatóza typu 2.

Byla nalezena intragenová delece o minimální velikosti 16.5kb (maximálně 24.2kb) ležící uvnitř genu NF2, která zasahuje minimálně exony 3 až 6 (NM_000268.4), při maximálním rozsahu i exony 2 a 7... Doporučeno nové cílené vyšetření matky a dalších příbuzných.

Anamnéza a vyšetření matky dítěte (1981)

Do roku 1995 zdráva, pak **rozvoj paraparézy** – 1996 hospitalizace na KDN FNM: nález **dvou meningeomů** míšních ve výši Th6, Th8 (15 let věku). Operace 1996 na NCH FNM a zpět na KDN FNM. Patologické BAEP, pak **nález oboustranných VS a jednoho meningeomu mozku** – **stanovena dg.NF2**.

- stp. odstranění meningeomu Th6,8 - klinicky minim. reziduum 1997 (NCH FNM).
- oboustranný schwannom n. VIII bil. a n. VII l. dx a mnočetná meningeomatosa intrakraniálně a intrathekálně - celkem 6x terapie na LGK: schwannomu n. VIII l. dx v r. 1997 - slyší ,
- schwannomu VIII l. sin 2007 neslyší.
- meningeom kavernosního splavu v r.1999 , meningeom falxu v r. 2004, meningeom P l. sin 2010, 1/11 schwannom n. VII l. sin a P meningeom 2011.
- 2004 meningeomy v oblasti C2/3, 3/4, Th 8/9 a neurinom foraminální L4/5 vlevo – často zpočátku asymptomatické, neurinom na stehně l. sin.
- Epilepsie od roku 2017. Bolesti, postupně zhoršování sluchu, zraku, progresivní skoliózy.
- **Sledována na Neurologické klinice FN Motol, neurologie Benešov.**
- **Nyní hluchota, těžká porucha zraku, epilepsie, skolióza těžká s poruchou statiky a dynamiky, radikul. sy s max. L4 l. sin. Paraparéza, těžká porucha hybnosti.**

- U matky bylo genetické vyšetření zahájeno po klinickém stanovení dg. NF2 v roce 1997. Molekulárně geneticky nebyla nalezena patogenní varianta genu *NF2*, proto nemohla proběhnout genetická porada v průběhu obou těhotenství.
- Dle nálezu u dcery bylo u matky doplněno další/nové cílené genetické vyšetření. Dokončeno: 2023 s nálezem heterozygotní delece exonů 2-6 genu *NF2* ve formě somatické mozaiky. Zastoupení deletované alely v buňkách bukové sliznice je přibližně 20%. Riziko přenosu této delece na potomstvo je maximálně 50%. Dle současných poznatků lze mozaicismus genu *NF2* považovat za příčinu onemocnění NF2.
- Proběhlo molekulárně-genetické vyšetření *NF2* genu u staršího bratra pacientky – negativní.

Závěry:

- 1) Mezinárodně byla upravena terminologie i diagnostická kritéria dg.NF2 (*NF2*-related schwannomatosis).
- 2) Na možnost dg. NF2 je třeba diferenciatně diagnosticky myslet i v dětském věku.
- 3) Je třeba pomýšlet také na možnost mozaiky genu *NF2*.
- 4) Schwannomatóza při *NF2* genu (NF2) má celoživotní riziko rozvoje mnohočetných nádorů nervového systému a významně tak ovlivňuje kvalitu i délku života pacientů. Přináší rizika poruchy sluchu, zraku, hybnosti (zvl. paraparézy), epilepsie, hydrocefalu.
- 5) Sledování pacientů má být nastaveno individuálně podle manifestace obtíží a podle dynamiky sledované patologie.

Děkujeme za pozornost

