

FAKOMATOZE

Borut PETERLIN, Igor MEDICA

Institut za medicinsku genetiku,
Klinika za ginekologiju i
opstetriciju, Klinički centar
Ljubljana, Slovenija

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Borut Peterlin
Institut za medicinsku genetiku,
Klinika za ginekologiju i opstetriciju,
Klinički centar Ljubljana
Šlajmerjeva 4, Ljubljana, Slovenija
e-mail: borut.peterlin@guest.arnes.si

Primljeno: 21. 1. 2008.
Prihvaćeno: 14. 2. 2008.

Pedijatrija danas 2008;4(1):33-41

Članak prikazuje prvenstveno kliničko-genetičke osobitosti četiri sindroma iz skupine fakomatoza: neurofibromatozu (NF), tuberoznu sklerozu (TS), bolest Von Hippel-Lindau (VHL) i sindrom Sturge-Weber (SWS). Nazivom fakomatoze označuju se različite bolesti koje su primarno karakterizirane nepravilno i mrljasto lokaliziranim manifestacijama u centralnom živčanom sustavu i na koži, pa se nazivaju još i neurokutani sindromi. Osim navedene kombinacije zahvaćenosti dvaju organskih sustava, a što omogućuju i kliničku dijagnozu fizikalnim pregledom, kod njih su često prisutni i drugi, sistemski simptomi. Za fakomatoze su karakteristične i benigne neoplazije ili hamartomi, koji mogu u nekim slučajevima i maligno alterirati. Fakomatoze su često genetske etiologije, uzrokovane tumorsko supresorskim genima, a pojavljuju se i sporadično. Liječenje je simptomatsko, a u slučaju fakomatoza genetske etiologije značajno je genetsko savjetovanje: ono obavezno prethodi genetskoj dijagnostici koje omogućuje prevencije bolesti.

Ključne riječi: Fakomatoze ▪ Neurofibromatoza ▪ Tuberozna skleroza ▪ Bolest Von Hippel-Lindau ▪ Sindrom Sturge-Weber

Uvod

Bolesti koje povjesno zajednički ubrajamo u skupinu fakomatoza, a kojima je zajedničko ponajprije zahvaćenost kože i živčanoga sustava, te retine, zatim, točkasti raspored lezija (phakos grč. znači točka), te fakomi ili hamartomi, jesu neurofibromatoza (NF), tuberozna skleroza (TS), Von Hippel-Lindau bolest (VHL) i Sturge-Weber sindrom (SWS).

S obzirom na sistemsku zahvaćenost, skupina fakomatoza preklapa se sa skupinom neurokutanih bolesti, odnosno s

bolestima ektodermalnih struktura: živčanog sustava, kože, retine, očne jabučice, a ponekad i visceralnih organa. Po strogoj definiciji SWS ne pripada skupini fakomatoza (jer nema prisutnosti fakoma niti hamartoma), a VHL je fakomatoza, a ne pripada skupini neurokutanih sindroma (jer nema razvojnih lezija kože).

I ostali neurokutani sindromi su konatalne bolesti koje se odlikuju razvojnim lezijama kože, središnjeg i perifernog živčanog sustava, te sklonošću razvoju multiplih tumora - hamartoma ili malignih tumora. Danas je poznato preko 100 neurokutanih sindroma. To je heterogena skupina multisistemskih bolesti, neke su nasljedne, a neke se pojavljuju sporadično, a u skupinu su uključeni: ataxia-teleangiectasia sindrom, sindrom epidermalnih nevusa, Proteus sindrom, Klippel-Trenaunay, Parkes Weber sindrom, inkontinencija pigmenta, hipomelanoza Ito, i mnoge druge bolesti.

U članku smo se ograničili na 4 spomenuta sindroma, prikazane su kliničke osobitosti ovih fakomatoza, kao i uloga genetskoga testiranja i genetskoga savjetovanja.

Neurofibromatoza

NF je najčešća fakomatoza i jedna od najčešćih autosomno dominantno nasljednih bolesti čovjeka. Pored dobro definiranih NF sindroma - 1 i 2, predložena je klasifikacija u još 6 dodatnih podskupina NF, ali je definicija njihove kliničke slike i genetsko značenje upitno.

Neurofibromatoza tip 1 (Von Recklinghausen)

Ovaj oblik, koji čini više od 90% svih oblika NF, pojavljuje se s prevalencijom od 1:5000. Nasljeđuje se autosomno dominantno s potpunom penetrancijom, ali izrazito varijabilnom ekspresijom. Bolest karakteriziraju brojne pjege boje bijele kave, aksilarne i ingvinalne

pigmentacije, brojni kožni neurofibromi, te Lisch čvorići irisa, ali i smetnje učenja.

Oko 50% slučajeva NF1 posljedica je mutacije nastale »de novo«. Najčešće su mutacije očinskog porijekla, iako dob oca ne igra značajnu ulogu. Gen za NF1 lokaliziran je na kromosomu 17, te je identificiran kao gen koji kodira protein za neurofibromin i ima značajke tumor supresorskog gena.

Dijagnostika

Kliničke manifestacije NF1 su jako varijabilne, kako između bolesnika, tako i kod istog bolesnika u raznim životnim razdobljima. Kliničku dijagnozu obično možemo postaviti već u 3. godini. Dijagnoza se postavlja ukoliko kod pacijenta ustanovimo dva ili više dijagnostička kriterija iz popisa simptoma: najmanje 6 »cafe au lait« pigmentacija > 15 mm u odraslih i > 5 mm u djece; dva ili više neurofibroma ili jedan pleksiformni neurofibrom; aksilarne ili ingvinalne pigmentacije; Lisch noduli (hamartomi irisa); dva ili više; gliomi optičkog puta; specifična anomalija kosti, npr. displazija sfenoidnog krila ili stanjeni korteks dugih kostiju s ili bez pseudoartroze; NF1 dijagnosticirana u barem jednog rođaka u prvom koljenu (roditelj, brat/sestra, dijete).

Samo polovica djece s NF1, a bez obiteljske anamneze o NF1, ispunjava ove dijagnostičke kriterije u prvoj godini života; u dobi od 8 godina gotovo sva djeca s NF1 imati će razvijene simptome i ispunjavati dijagnostičke kriterije. U djece u koje je jedan od roditelja već dijagnosticiran kao NF1, dovoljan je tek jedan dijagnostički kriterij za dijagnozu (najčešće su to »cafe au lait« pigmentacije koje se razviju već tijekom djetinjstva u 95% NF1 bolesnika) i dijagnoza se postavi već u prvoj godini života. Djecu koja osim »cafe au lait« pigmentacija nemaju drugih kliničkih znakova i simptoma treba pratiti klinički i oftalmološki do odrasle dobi (1, 2).

Bolest se klinički manifestira izrazito varijabilno. Kožne promjene prisutne su u gotovo svih bolesnika. Kožni i potkožni neurofibromi prisutni su u odraslih, a pleksiformni su rjeđi i opasniji, jer su češće unutarnji i asimptomatski. Optički gliom može dovesti do sljepila, a Lisch čvorići su bezazleni.

Komplikacije NF1 mogu biti posljedica neurofibroma odnosno perifernih tumora ovojnice perifernih živaca, neurološke, kardiovaskularne i ortopedske.

Neurofibromi, koji se rijetko javljaju prije 7. godine života mogu se manifestirati kao kožni, potkožni ili kao pleksiformne lezije. Kožni neurofibromi mogu prouzrokovati svrbež ili probadanje, a potkožni mogu prouzrokovati neurološke ispade zbog pritiska na živce. Pritisak je još jači kod pleksiformnih neurofibroma, koji su obično prisutni već kod rođenja. Postoji oko 10%-tni rizik da pleksiformni neurofibromi maligno alteriraju. Pleksiformni neurofibromi su učestaliji kod osoba sa potkožnim neurofibromima (u usporedbi s onima koji imaju samo kožne) pa ih zbog toga treba pozornije pratiti. Veća je mogućnost maligne alteracije kod osoba s pleksiformnim neurofibromima brahijalnog i lumbosakralnog pleksusa, te kod onih s osobnom ili familijarnom anamnezom o malignim bolestima, ili delecijom u NF1 genu. Stalna bol, promjena konzistencije, brzo povećanje veličine i neurološki deficit vezan za neurofibrom znakovi su maligne alteracije.

Najčešća neurološka komplikacija NF1 (50% bolesnika) je kognitivni nedostatak povezan sa lakše smanjenim IQ, poteškoćama u učenju i smetnjama ponašanja. Ostale neurološke komplikacije mogu biti povezane s tumorima (gliomi, ependimomi), koštanim displazijama (npr. displazija sfenoidnog krila, skolioza), neurofibromatoznom vaskulopatijom centralnog živčanog sustava (stenozna cerebralnih arterija, aneurizme, krvarenje), te sa već spomenutim pritiskom neurofibroma na živce.

Kardiovaskularne bolesti vezane za hipertenziju (esencijalna, te hipertenzija zbog stenoze renalne arterije ili feokromocitoma) su poglaviti razlog prijevremene smrti bolesnika s NF1.

Koštani problemi uključuju sniženje koštane mineralne gustoće, pseudoartroze, skoliozu i »bowing« - krivljenje dugih kostiju.

Molekularna dijagnostika

Genetska dijagnostika podrazumijeva analizu mutacija u NF1 genu - senzitivnost genetskog testa je oko 95%. DNA testiranje provodi se prije svega u klinički suspektih, kao i u svrhu planiranja prenatalne, odnosno, preimplantacijske genetske dijagnostike. Molekularno genetska analiza uključuje sekvencioniranje, te FISH (fluorescent in situ hibridization) i MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) tehniku (3).

Ako je NF1 posljedica mutacije u kasnijem embrionalnom razvitku, doći će do mozaičnog oblika NF. U slučaju zadovoljenih kliničkih kriterija moguće je postaviti dijagnozu segmentne NF1, a ukoliko to nije slučaj mozaični oblik je jedan od diferencijalno dijagnostičkih mogućnosti.

Diferencijalna dijagnoza uključuje više od 15 bolesti, kao što su npr. NF2, švanomatoza, Noonan i Watson sindrom, autosomno dominantne »cafe au lait« pigmentacije i druge.

Genetsko savjetovanje

Cilj genetskog savjetovanja je upoznati bolesnike, odnosno njihove rođake, s rizikom za pojavu NF1 kod njihovog potomstva, odnosno upoznati ih s prognozom bolesti kod njih samih. Istovremeno, bolesnike se upoznaje i s varijabilnošću bolesti, te s njenim komplikacijama.

Genetsko savjetovanje slijedi autosomno dominantno nasljeđivanje. Bolesnik ima 50% vjerojatnosti da prenese gen odgovoran za

bolest na potomka. DNA test omogućuje i presimptomatsku dijagnostiku, kao i prenatalnu odnosno preimplantacijsku genetsku dijagnostiku.

Zahtjevnije je genetsko savjetovanje u slučajevima sporadične pojave bolesti. Zbog kliničke varijabilnosti, potrebno je detaljno pregledati barem roditelje i braću i sestre bolesnika. Tako je vjerojatnost da je dijete naslijedilo mutirani gen od jednog od oboljelih roditelja vrlo mala, ako u dobi od 5 godina nema niti madeža boje bijele kave, niti se okulističkim pregledom ustanove Lisch noduli.

Preporuča se da se djeca s NF1 prate u jednogodišnjim razdobljima od strane kliničara dobro upoznatog s problematikom NF1. Poseban naglasak potreban je na kožne simptome, krvni tlak, kognitivno stanje, ortopedske i oftalmološke probleme (4).

Neurofibromatoza tip 2

To je centralni oblik NF, a karakteriziraju ga tumori osmog kranijalnog živca - vestibularni švanomi (obično bilateralni), ali i švanomi ostalih kranijalnih ili spinalnih živaca, meningeomi, i švanomi dorzalnih korijena leđne moždine. Pojavljuje se s prevalencijom 1:210000, novija istraživanja upućuju na prevalenciju veću od 1:100000. Nasljeđuje se autosomno dominantno s visokom penetrancijom od 100%. Varijabilne je ekspresije što se tiče veličine, lokalizacije i broja tumora. Tumori nisu maligni, ali su mnogobrojni, a ponekad i nepristupačni, što bolest čini teškom pa i smrtonosnom (prosječna dob preživljavanja je 36 godina). Mutacija se pojavljuje »de novo« u 49% bolesnika, stupanj mutacije je $6,5 \times 10^{-6}$. Ukazano je na mogućnost da nasljeđivanje preko majke dovodi do težeg oblika bolesti.

Lokalizacija NF2 gena na kromosomu 22 potvrđena je analizom povezanosti, nakon što je dokazan gubitak heterozigotnosti nekih gena na kromosomu 22. Identificirani gen za

švanomin (SCH), koji pripada skupini proteina povezanih s citoskeletom, odgovoran je za NF2.

Bolest u prosjeku počinje u dobi 18-24 godine, bilateralni vestibularni švanomi se gotovo obavezno pojavljuju najkasnije do 30. godine, ali početak bolesti može varirati od 2 - 70 godina. Klinički, NF2 dijeli se u dva oblika: oblik s ranim početkom, brzim tijekom i mnogobrojnim drugim tumorima osim bilateralnih vestibularnih tumora - švanoma (Wishartov tip), te oblik s kasnim početkom, benignijim tijekom i, uobičajeno, samo s bilateralnim vestibularnim švanomima (Gardnerov tip). Analizom genetske povezanosti nisu nađeni dokazi genetske heterogeničnosti bolesti.

Dijagnostika

Rana dijagnostika omogućuje bolju prognozu i preživljavanje. NF2 se smatra bolešću odraslih, pa je zato kod djece rijetko prepoznata, a upravo kod djece je i atipične prezentacije - kod njih su najčešće prvi simptomi kožni tumori i očne manifestacije tipa zamućenja leće.

U kliničkoj slici dominiraju vestibularni švanomi koji se manifestiraju tinitusom, gubitkom sluha i smetnjama ravnoteže. Spinalni tumori razvijaju se u više od 2/3 bolesnika - multipli, često asimptomatski. U polovice bolesnika razvit će se meningeom - ponekad kao prvi simptom, osobito u djece. Osim subkapsularnih zamućenja leće, druge očne manifestacije bolesti su smanjena oštrina vida, retinalni hamartomi i epiretinalna membrana, intraorbitalni tumor. Mononeuropatije i polineuropatije s manifestacijama tipa lične pareze ili pareze ruke ili noge, također se učestalije pojavljuju u djece (5).

Molekularna dijagnostika

Kao i pri NF1, i pri NF2 moguća je učinkovita indirektna molekularna genetska dijagnostika upotrebom vrlo informativ-

nih polimorfnih genetskih markera, vrlo blisko smještenih NF2 lokusu. Direktna dijagnostika je pri NF2 jednostavnija nego pri NF1. Iste godine kad je otkriven gen za švanomin, otkriveno je i 24 mutacija. Time je definitivno dokazano da gen za švanomin ima ključnu ulogu u patogenezi NF2 i meningeoma povezanih s NF2. Molekularno genetska dijagnostika počinje testiranjem na veće delecije upotrebom MLPA tehnike, a nastavlja se sekvencijskom analizom egzona 1-15, te eventualno indirektnom dijagnostikom. Sekvencioniranje i analiza mutacija otkrit će mutaciju u do 75% slučajeva, delecije/duplikacije otkrit će se testiranjem u oko 10-15% slučajeva (3).

Diferencijalna dijagnostika

NF2 treba najprije razlikovati od NF1. Bolesnici nemaju intelektualni deficit, nemaju Lisch čvoriće, švanomi ne alteriraju maligno, nemaju značajno povećani broj pjega boje bijele kave.

NF2 treba diferencijalno dijagnostički razlikovati i od solitarnih vestibularnih tumora- švanoma koji su unilateralni i javljaju se u kasnijoj dobi, te od multiplih meningeoma, koji se također javljaju u kasnijoj dobi.

Pokazano je da je i NF3 (neurilemomatosa, švanomatoza, miješani centralni i periferni oblik)- koju obilježavaju multipli kožni neurilemomi i spinalni švanomi, bez vestibularnih švanoma i drugih obilježja NF1 i NF2 - također, u rijetkim slučajevima, posljedica mutacija u NF2 genu, mozaičnog tipa.

Zanimljivo je i otkriće da je NF2 gen značajni čimbenik pri malignom mezotelom (koji izvire iz mezoderma).

Genetsko savjetovanje

Genetsko savjetovanje je u skladu s autosomno dominantnim nasljeđivanjem. Jed-

nostavan je molekularno genetski pristup u dijagnostici, prediktivnom testiranju, prenatalnoj i preimplantacijskoj dijagnostici.

Klinička dijagnostika potencijalnih nosilaca mutiranoga gena u sporadičnih slučajeva NF2 lakše je nego pri NF1, pošto je bolest manje varijabilna. Tako je dijagnostički postupak usmjeren prvenstveno na otkrivanje vestibularnih švanoma, a koji su prisutni pri 98,4% bolesnika. Najosjetljivija metoda je MR snimanje s gadolinijem, te evocirani potencijali moždanoga debla. Uobičajena srednja starost početka bolesti je 21,6 godina. Gore navedenim metodama otkriveni su mali akustični neuromi (veličine manje od 8 mm) u dvoje asimptomatske djece dobi 7 i 11 godina. Rano otkrivanje tumora je osobito važno, jer omogućuje uspješnije operativno liječenje (4, 6).

Osjetljivi dijagnostički test za rano otkrivanje nosioca mutacije u NF2 genu je i nalaz posteriornih kapsularnih/subkapsularnih katarakti, a koje su prisutne u oko 80% bolesnika.

Uz rano otkrivanje nosilaca mutiranoga gena, potrebno je redovito kontroliranje zbog ranog otkrivanja mogućih komplikacija/manifestacija bolesti: spinalni tumori su u istraživanju bili prisutni u 67,4% bolesnika, a meningeomi pri 49,2% bolesnika. U djece s NF2 treba izbjeći radioterapiju.

Tuberozna skleroza

TS je autosomno dominantna genetska bolest koju obilježavaju brojni hamartomi, a pojavljuje se s prevalencijom od 1:27000. Ekspresivnost bolesti je varijabilna, penetrancija je potpuna. Dio mutacija nastalih »de novo« iznosi 60%, a stupanj mutacija $2,5 \times 10^{-6}$.

Bolest je posljedica mutacija u 2 gena: TSC1- smještenog na kromosomskom lokusu 9q34, koji kodira za gen hamartin, i TSC2- na 16p13.3, koji kodira za tuberin. Oba gena su tumor supresorski geni.

Dijagnostika

Bolest se klinički dijagnosticira ukoliko su prisutna 2 glavna obilježja ili 1 glavni i 2 sporedna. U glavne kliničke simptome ubrajaju se: angiofibromi lica, ungvalni i periungvalni fibromi, tri i više hipomelanotične makule, »chagrin« mrljaste promjene, retinalni hamartomi, tuberi cerebralnog korteksa, subependimalni čvorići, subependimalni astrocitom, kardijalni rbdomiosarkom, limfangiomomatoza, renalni angiomiolipom.

U sporedne simptome spadaju: promjene na caklini, rektalni hamartomski polipi, koštane ciste, migracijske linije u bijeloj tvari i fokalna kortikalna displazija, gingivalni fibromi, retinalne mrlje, kožne lezije, multiple renalne ciste (7).

Molekularna dijagnostika

Molekularno genetska ispitivanja pokazala su da je mutacija odgovorna za bolest bila prisutna u 27% pacijenata u TSC1 genu (male delecije i insercije, supstitucije), a u 73% u TSC2 genu (veće delecije). Molekularna analiza provodi se u svrhu potvrde kliničke dijagnoze, te u prenatalnoj dijagnostici, a podrazumijeva sekvencioniranje. U 20-30% bolesnika s TS ne identificira se mutacija odgovorna za bolest (3).

Diferencijalna dijagnostika

Veći broj simptoma TS je nespecifičan, i može biti sastavni dio drugih bolesti, ili izolirani nalaz, čak i bez patološkog značenja.

Genetsko savjetovanje

Genetsko savjetovanje u skladu je s autosomno dominantnim nasljeđivanjem. Analiza mutacija u tuberinskom i hamartinskom genu omogućava direktnu dijagnostiku i u obiteljima i u sporadičnim slučajevima.

Kliničko dijagnosticiranje preasimptomatskih nosilaca mutiranoga gena za TS otežano je zbog varijabilne ekspresije. U ispitivanju roditelja iz 13 nepovezanih obitelji, koristeći klinički pregled (uključujući i pregled Wood svjetiljkom), fundoskopiju, Rtg ruku, nogu i lubanje, UZV bubrega i CT mozga, otkriveno je 4 asimptomatska nosioca mutacije: 3 su imali kožne promjene, 3 kalcifikacije na CT-u, a 1 ciste bubrega.

U drugom istraživanju, na osnovi ispitivanja 40 parova roditelja i 24 braće ili sestara bolesnika, zaključeno je da je u tih rođaka, ukoliko su bez kožnih simptoma, indicirano samo učiniti pretragu CT mozga, a nije potrebno i sistematično izvođenje UZV bubrega i Rtg skeleta. Također je ustanovljeno da ni ehokardiografija nije učinkovita u ranom otkrivanju nosilaca mutiranoga TS gena.

Nakon opisa multiplih jamica u zubnoj caklini pri 71% bolesnika, predložen je njihov pregled kao potencijalni pokazatelj u identifikaciji asimptomatskih nosilaca mutiranoga gena, ipak vrijednost ovih pokazatelja je upitna pošto su prisutni i u općoj populaciji.

U genetskom savjetovanju potrebno je i informirati i dijagnosticirati moguće komplikacije bolesti, a pojavljuju se s učestalošću: epilepsija u 85% bolesnika, mentalna retardacija u 50% bolesnika, retinalni fakomi u 20-50%, angiomiolipomi i bubrežne ciste u 50-80%, rbdomiosarkom srca u 30-50% bolesnika (8).

Početna evaluacija u svrhu dijagnostike osim osobne, obiteljske anamneze i fizikalnog pregleda, obuhvaća još i CT/MR mozga, UZV bubrega, oftalmološki pregled, kardiološki, neurorazvojnu i psihološku, te neuropedijatrijsku evaluaciju, te CT toraksa.

Nakon uspostavljene dijagnoze TS potrebno je redovito pratiti bolesnika: UZV bubrega u intervalima od 2 puta godišnje do jednom u 3 godine, te po potrebi CT/MR bubrega, CT/MR mozga u djece i adolescenata jednom u 1-3 godine, te ukoliko

simptomi zahtijevaju još i neuropedijatrijske i psihološke kontrolne preglede, uključujući EEG, te kardiološka evaluacija uz UZV srca, te CT toraksa.

Bolest Von Hippel Lindau

VHL je autosomno dominantno nasljedna bolest, visoke penetrance - ovisne o dobi, a s prevalencijom 1:53000. Stupanj mutacije je oko $4,4 \times 10^{-6}$, relativna fertilitetnost bolesnika je 83%. Glavni simptomi bolesti su angiomi retine i hemangioblastomi cerebeluma.

Gen za bolest VHL na kromosomu 3 identificiran je kao VHL tumorsko supresorski gen. Ispitivanjem u 114 VHL obitelji otkriveno je 85 mutacija (75%). Ustanovljeno je da pri VHL s feokromocitomom (VHL2) prevladavaju mutacije koje imaju za posljedicu promjenu jedne aminokiseline, dok je pri bolesnicima s VHL bez feokromocitoma ustanovljeno da prevladavaju mikrodelecije/insercije, delecije i točkaste mutacije koje zaustavljaju DNA prepisivanje. Produkt VHL tumorsko supresorskoga gena je jezgrin protein koji vjerojatno prelazi iz jezgre u citosol.

Dijagnostika

Uz pozitivnu obiteljsku anamnezu dovoljan je jedan simptom za dijagnozu, a u sporadičnih slučajeva, dva od slijedećih simptoma: hemangioblastom retine, hemangioblastom mozga ili leđne moždine, renalne ciste, renalni karcinom, feokromocitom, pankreatične ciste (9, 10).

Molekularna dijagnostika

Provodi se dijagnostički, prediktivno i prenatalno. U svrhu utvrđivanja mutacija koriste se sekvencioniranje i molekularne tehnike koje detektiraju delecije (3).

Diferencijalna dijagnostika

Osim bolesti koje se manifestiraju feokromocitomom kao npr. MEN2 ili NF1, diferencijalno dijagnostički dolaze još u obzir: HLR-CC sindrom (hereditarna leiomiomatoza s renalnim karcinomom) i Birt-Hogg-Dube' sindrom koji se manifestira kožnim promjenama, plućnim cistama i renalnim tumorima.

Genetsko savjetovanje

Genetsko savjetovanje slijedi principe autosomno dominantnog nasljeđivanja. Najbolja je specifična dijagnostika - direktna mutacijska analiza u VHL genu.

S obzirom na najčešće simptome bolesti: cerebelarni hemangioblastom (60% bolesnika), retinalni angiom (60%), spinalni (13-44%) i hemangioblastom moždanoga debla (18%), bubrežni karcinom (28%), feokromocitom (7%), predložen je klinički protokol za rođake s povišenim rizikom: klinički pregled s analizom urina jedanput godišnje, oftalmoskopija od 5. godine i dalje - jedanput godišnje, MRI mozga svake 3 godine od 15 do 40 godine života, kasnije svakih 5 godina, jedanput godišnje UZV bubrega, CT abdomena svake 3 godine od 20. do 65. godine života, jedanput godišnje analiza VMA u 24-satnom urinu.

Sturge-Weber sindrom

Za razliku od tri prethodno opisana sindroma koje klasično uvrštamo u fakomatoze, pri SWS nije prisutna značajna genetska komponenta. SWS je obilježen prisutnošću nevus flammeus na licu i angioma meningi. Osim kranijalno (ili rjeđe ekstrakranijalno) lokaliziranog nevusa, koji dominira kliničkom slikom, u bolesnika su s manjom učestalošću primijećeni epilepsija, neurološki ispadi i glaukom. Opisana je obitelj sa SWS kod oca i sina (11, 12). Moguće je da je patogenetska podloga kožnih promjena somatski mozaicizam.

Zaključak

Metode molekularne genetike su značajno pridonijele razumijevanju patogeneze bolesti, specifičnoj dijagnostici i prevenciji fakoma-

toza. Unatoč ovom napretku zbog značajne kliničke varijabilnosti ovih bolesti, odluke roditelja vezano za planiranje obitelji i odluke o pristupu prenatalnoj dijagnostici ostaju teške.

Literatura

1. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997;278:51-7.
2. 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.
3. Genetests.org [Homepage on the Internet]. Seattle: University of Washington; 1993-2008 [cited 2008 Feb 15]. Available from: <http://www.genetests.org/>.
4. Nfinc.org [Homepage on the Internet]. Minneapolis: Neurofibromatosis, Inc; [cited 2008 Feb 15]. Available from: <http://www.nfinc.org/>. Evans DG, Huson SM, Donnai D et al. A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Q J Med*. 1992;84:603-18.
5. Evans DG, Baser ME, O'Reilly B et al. Management of the patient and family with neurofibromatosis 2: a consensus conference statement. *Br J Neurosurg*. 2005;19:5-12.
6. Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol*. 2004;19:643-9.
7. Tsalliance.org [Homepage on the Internet]. Silver Spring: Tuberous Sclerosis Alliance; [cited 2008 Feb 15]. Available from: <http://www.tsalliance.org/>.
8. Catapano D, Muscarella LA, Guarnieri V, Zelante L, D'Angelo VA, D'Agruma L. Hemangioblastomas of central nervous system: molecular genetic analysis and clinical management. *Neurosurgery*. 2005 Jun;56:1215-21.
9. Vhl.org [Homepage on the Internet]. Cancer Research Fund / VHL Alliance; [updated 2008 Feb 8; cited 2008 Feb 15]. Available from: <http://www.vhl.org/>.
10. Debicka A, Adamczak P. Przypadek dziedzicznego zespołu Sturge'a-Webera. *Klin Oczna*. 1979;81:541-2.
11. Sturge-weber.org [Homepage on the Internet]. The Sturge-Weber Foundation; [cited 2008 Feb 15]. Available from: <http://www.sturge-weber.org/>.

Summary

PHAKOMATOSES

Borut PETERLIN, Igor MEDICA

Clinical Institute of Medical Genetics, Department of
Gynecology and Obstetrics, University Medical Centre Ljubljana

The article presents the characteristics of four syndromes which are considered as phakomatoses in a more restricted context: neurofibromatosis, tuberous sclerosis complex, Von Hippel-Lindau disease and Sturge-Weber syndrome, and their clinical genetics aspects. Phakomatoses are a diverse set of disorders related principally by a similar tendency to produce patchy manifestations that affect the central nervous system and the skin, these manifestations aiding the visual diagnosis of diseases. Various other tissues may be affected resulting in systemic symptoms. The common characteristics for the group of disorders also involve the occurrence of benign neoplasm or hamartomatous growths which may malignantly alterate. They may be inherited, linked to the action of tumour suppressor genes or they may be sporadic. The management of phakomatoses is symptomatic. In genetic forms genetic counselling is important in the context of genetic testing and for the prevention of the disease.

Key words: Phakomatoses ▪ Neurofibromatosis ▪ Tuberous sclerosis complex ▪ Von Hippel-Lindau disease ▪ Sturge-Weber syndrome

Received: 21 January 2008

Accepted: 14 February 2008