

Vnitřní strana obálky:

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Neurovědy

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Školící pracoviště: Klinika dětské neurologie UK 2.LF a FN Motol

Autor: MUDr. Marie Glombová

Školitel: prof. MUDr. Vladimír Komárek, CSc.

Konzultant: MUDr. Bořivoj Petrák, CSc.

Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne:vhod.
kde:

S dizertační prací je možno se seznámit na děkanátu
2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy.

Obsah	
Abstrakt	2
Abstract	3
Úvod	4
Neurologické projevy NF1	5
Diferenciální diagnostika	8
Management sledování a terapie.....	8
Biomarkery	8
Cíle a hypotézy	9
Materiál a metodika	9
Výsledky	12
Diskuze	21
Seznam zkratk	28
Reference	29
Seznam publikací	36

Abstrakt

Cíle práce:

- 1) Zhodnotit klinický význam nálezů na MR zobrazeních mozku, především gliomů a hydrocefalu, a dle výsledků upravit indikační kritéria MR tak, aby tyto život ohrožující komplikace byly včas zachyceny.
- 2) V rámci zpracování všech dat v celém souboru odhalit možné příčiny vysokého počtu sporadických případů.
- 3) Vyhodnotit diagnostický význam využití biomarkerů – neuron specifické enolázy (NSE) a proteinu S100B u pacientů s mozkovými gliomy.

Metodika: Samostatně jsem zpracovala soubor 285 dětí s NF1, které byly sledovány na Klinice dětské neurologie UK 2. LF a FN Motol v letech 1990 – 2010. Všechny děti měly MR zobrazení mozku. Hodnotila jsem incidenci nálezů na MRI mozku, klinický vývoj, věk v době manifestace gliomů a nutnost léčby. Dále jsem u pacientů sledovala obecná data, mimo jiné i vliv věku rodičů na sporadický výskyt NF1 a z neurologických komplikací výskyt epilepsie. Statisticky jsem nálezy u skupiny NF1 pacientů s gliomy porovnávala se skupinou pacientů bez gliomů mozku.

Výsledky: Gliom mozku mělo celkem 87/285 (30.5 %) pacientů s NF1 – 77/285 (27 %) gliom zrakové dráhy (OPG) a 29/285 (10.2 %) gliom mimo zrakovou dráhu (GOOP), z toho 19 zároveň OPG i GOOP. Celkem bylo pro gliom léčeno 43/87 (49.4 %), resp. 43/285 (15.1 %) dětí. Obstrukční hydrocefalus byl zjištěn u 22/285 (7.7 %) pacientů a nejčastější příčinou byl gliom (14/22) a idiopatická stenóza akveduktu (6/22). Další nálezy na MRI mozku: hypersignální ložiska v T2 vážené sekvenci (FASI), cysty, cévní abnormality a nespecifické gliové změny. Sporadický výskyt NF1 byl zjištěn u 120/285 (42.1 %) dětí a zjistili jsme, že vyšší věk rodičů, zejména otců, má vliv na výskyt sporadických případů NF1. Epilepsii mělo 20/285 (7 %) dětí s NF1. Průměrná hodnota plazmatické hladiny NSE a S100 proteinu nebyla u pacientů s gliomem mozku signifikantně vyšší než u ostatních NF1 pacientů.

Závěr: Všechny děti s NF1 profitují ze screeningového MR vyšetření mozku. Doporučujeme první MRI mozku provést do šesti let věku, kdy je nejvyšší riziko vzniku gliomu zrakové dráhy, s plánem dalších kontrol v závislosti na nálezech a rizicích dalších komplikací. Prokázali jsme významný vliv vyššího věku rodičů, zejména otců,

na výskyt sporadických případů NF1. Plazmatické hodnoty biomarkerů NSE a S100B proteinu nejsou vhodné ke sledování gliomů mozku u NF1 pacientů.

Abstract

The aim of the study was to evaluate the importance of brain MRI's findings, and modify the criteria for brain MR imaging in NF1 patients according to this data, to improve the quality of life with early detection of important NF1 complications. Description of the whole cohort, with emphasis to possible cause of high range of sporadic NF1 cases. Evaluation the possibility diagnosis or follow up of brain gliomas by plasmatic values of neuron specific enolase (NSE) and S100B protein.

Subjects and methods: I analysed data from 285 NF1 children followed up on our department from 1990 to 2010 by the same examination battery. I evaluated the incidence of brain MRI findings, clinical development, age at gliomas manifestation and necessity of treatment. I also described the whole cohort and made statistic analysis of plasmatic values of NSE and S100B protein in NF1 patients, with and without brain gliomas.

Results: OPGs were found in 77/285 (27 %) children and GOOPs in 29/285 (10.2 %) of NF1 children, of who 19 had OPG and GOOP together, so the total number of brain glioma was 87/285 (30.5 %). Totally, 43/87 (49.4 %), respectively 43/285 (15.1 %) children with brain glioma were treated, and 4/285 (1.4 %) of this children died. Obstructive hydrocephalus was found in 22/285 (7.7 %) patients and was caused especially by glioma (14/22) or idiopathic aqueduct stenosis (6/22). Other MRI findings were: hyperintense lesions on T2W images called FASI (Focal Areas of Signal Intensity), cysts, vascular lesions, developmental abnormality, intracranial spreading neurofibroma and perinatal changes on MRI. Parental, especially paternal, age in sporadic cases of NF1 was significant higher than in general population. Plasmatic values of NSE and S100B protein were not significantly different in analysed subgroups.

Conclusion: All NF1 children benefit from screening brain MRI. We recommend doing the first brain MRI up to the six years of age, because of the highest risk of OPG in this period, and next examinations due to MRI and clinical findings and risk of the other complications. We confirmed an association of advanced parental and

particularly paternal age with the occurrence of sporadic NF1. Biomarkers NSE and S100B protein are not suitable for monitoring or diagnosis of gliomas in NF1 children.

Úvod

Neurofibromatóza typ 1 (NF1), také nazývaná morbus Recklinghausen, patří mezi nejčastější onemocnění ze skupiny neurokutánních onemocnění. Incidence je uváděná kolem 1:2500 – 3000 a průměrná celosvětová prevalence 1: 3000 (od 1:960 v Izraeli do 1:7812 v Rusku) (Friedman J.M., 2018; Gutmann D.H. *et al.*, 2017; Rasmussen S.A. a Friedman J.M., 2000). NF1 gen se nachází na 17. chromosomu (17q11.2) a kóduje tumor supresorový protein *neurofibromin*, který se podílí na regulaci Ras-MAP kinázní signální cesty (Ferner R.E. *et al.*, 2007; Gutmann D.H., 2014). Neurofibromatóza je autozomálně dominantně dědičné onemocnění, s vysokým výskytem sporadických mutací (až 30 – 50 %) onemocnění vzniká na podkladě *de novo* mutace. Vysoký výskyt sporadických mutací nebyl spolehlivě vysvětlen, ale jedna z hypotéz uvádí vliv vyššího věku otců v době početí – vznikem bodových mutací na základě dlouhodobé metylace DNA některých spermií (Snajderova M. *et al.*, 2012).

Onemocnění je spojeno s onkologickou problematikou – jak benigní tak maligní, ale i s typickými nenádorovými procesy a často vede k výrazné morbiditě. Délka života je u pacientů s NF1 zkrácená o 8-21 let a zahrnuje i vyšší počet úmrtí u mladých jedinců (mladších 40 let věku) v porovnání s běžnou populací, kteří nejčastěji umírají na maligní nádory (Gutmann D.H. *et al.*, 2017).

Diagnóza onemocnění je založena na splnění klinických diagnostických kritérií definovaných *National Institute of Health* (NIH, 1988) v roce 1988. Ke stanovení diagnózy je potřeba nalézt dvě z následujících sedmi diagnostických kritérií:

- 1/ skvrny café au lait (CALM) – skvrny barvy bílé kávy na kůži v počtu 6 a více – u dětí do puberty musí být o průměru minimálně 5 mm, po pubertě o průměru nejméně 15 mm
- 2/ axilární nebo inguinální freckling – drobné skvrny barvy bílé kávy
- 3/ dva a více neurofibromů nebo jeden plexiformní neurofibrom
- 4/ gliom optického nervu

- 5/ typické kostní léze – dysplázie křídla sfenoidální kosti nebo ztenčení kortikální části dlouhých kostí, s nebo bez pseudoartrózy
- 6/ dva nebo více Lischových nodulů (hamartomy duhovky) oboustranně
- 7/ příbuzný prvního stupně (rodič, sourozenec nebo potomek) s prokázanou diagnózou NF1 dle uvedených kritérií (NIH, 1988)

Při stanovování diagnózy je zapotřebí dodržet diagnostická kritéria a myslet i na diferenciální diagnostiku onemocnění. Jde o onemocnění s autozomálně dominantním typem dědičnosti, ale s výraznou inter- i intra- familiární variabilitou, a s věkově vázanou klinickou manifestací příznaků. Nález kauzální mutace přímou DNA analýzou umožňuje prenatální a preimplantační genetickou diagnostiku u postižených rodin.

Neurologické projevy NF1

1/ Gliom zrakové dráhy (Optic Pathway Glioma, OPG)

OPG patří mezi nejčastější nádory mozku spojované s NF1. Přestože OPG tvoří pouze 2 – 5 % všech nádorů u dětí, téměř 70 % z nich je spojena s diagnózou NF1 (Listernick R. *et al.*, 1997) a oboustranná manifestace je prakticky vždy spojena s NF1. Nejčastěji uváděná incidence OPG je 15 – 20 % (Ferner R.E. *et al.*, 2007; Gutmann D.H. *et al.*, 2017; Listernick R. *et al.*, 2007; Williams V.C. *et al.*, 2009). Typicky se manifestují do 6 let věku, resp. během první dekády života, ale je popisována i pozdější manifestace OPG (Guillamo J.S. *et al.*, 2003; Listernick R. *et al.*, 2007). Histologicky se většinou jedná o pilocytární astrocytomy grade I, v polovině až dvou třetinách případů bývají asymptomatické (Friedrich R.E. and Nuding M.A., 2016) a jejich biologický potenciál je příznivější než u pacientů bez NF1 (Blanchard G. *et al.*, 2016; Helfferich J. *et al.*, 2016). Incidence symptomatických OPG u NF1 je dle Listernicka *et al.* 1.5 – 7.5 %. Z dlouhodobého hlediska však může dojít k progresi OPG – klinické a/nebo radiologické i v odstupu několika let a vývoj u konkrétního jedince je na počátku nepředvídatelný (Listernick R. *et al.*, 1997). Symptomatické OPG se spíše indikují k terapii, ale také je u těchto pacientů přihlíženo na závažnost příznaků a jejich vývoj. Indikace k terapii, včetně výběru modality, je v rukou dětského onkologa. U NF1 pacientů je popisována i možnost spontánní regrese OPG (Helfferich J. *et al.*, 2016; Kornreich L. *et al.*, 2001).

Ke klasifikaci OPG dle lokalizace se používá modifikována anatomická klasifikace dle Dodge (MDC) (Taylor T. *et al.*, 2008):

1/ Postižení zrakového nervu nebo nervů

2/ Gliom zasahuje do oblasti chiasmatu

3/ Gliom v oblasti optických traktů

4/ Gliom v posteriorních traktech

H+/- léze chiasmatu zasahuje/nezasahuje do hypotalamu

LM +/- přítomen/nepřítomen leptomeningeální rozsev

Pouze 2 % OPG jsou lokalizované v postchiasmatických optických traktech nebo radiaci (Taylor T. *et al.*, 2008).

2/ Gliomy mimo zrakovou dráhu (Glioma outside optic pathway, GOOP)

GOOP bývají u NF1 zmiňovány méně často. Gutmann *et al.* zmiňuje 5 % výskyt gliomů kmene (Gutmann D.H. *et al.*, 2017). Histologicky se nejčastěji jedná o pilocytární astrocytomy grade I, ale mohou se vyskytnout i difúzní astrocytomy vyššího gradu. Obecně je jejich biologický potenciál ve srovnání s gliomy u pacientů bez NF1 častěji méně agresivní, ale pokud je porovnáme s OPG u NF1, tak jsou závažnější. Nejčastěji popisovaná lokalizace je mozkový kmen a mozeček (Créange A. *et al.*, 1999; Ferner R.E. *et al.*, 2007; Guillamo J.S. *et al.*, 2003). V diferenciální diagnostice je někdy problematické odlišení těchto lézí od FASI (Focal Areas of Signal Intensity). Terapie je opět zcela v rukou onkologa, ale platí, že i zde je častěji využíván postup „wait and see“ čili pouze sledování.

3/ Hypersignální ložiska v T2W sekvencích MRI (Focal Areas of Signal Intensity, FASI)

Hypersignální ložiska v T2W sekvencích MRI jsou pro NF1 charakteristické. Tyto změny mají svou dynamiku, začínají se objevovat v dětství (kolem tří let) a mohou přetrvávat i do dospělosti. Dle Osborn *et al.* jsou nazývány FASI (Focal Areas of Signal Intensity) (Osborn A.G., 2016). V literatuře se objevují také pod názvy UBOs (Unidentified Bright Objects) nebo hamartomy. Typicky bývají hyperintenzní na T2W a FLAIR MR obrazech a izo- až slabě hypointenzní na T1W sekvencích. Někdy vykazují

nepatrné zkrácení v T1, které je přisuzováno shlukům myelinu nebo mikrokalciifikacím. Typicky u těchto lézí chybí mass efekt, vazogenní edém nebo sycení po podání kontrastní látky (Rossi L.N. *et al.*, 1999). Výjimku tvoří léze v oblasti globus pallidus, které mohou příležitostně vykazovat mírný mass efekt nebo mohou být hyperintenzní v T1W sekvencích (DiPaolo D.P. *et al.*, 1995). FASI bývají typicky mnohočetné, bilaterální a asymetrické. Nejčastější lokalizací jsou bílá hmota, bazální ganglia, mozečkové hemisféry, střední pedunkly, kmen a také zraková dráha (Gutmann D.H. *et al.*, 2017). Nejedná se o nádorové léze, ale v některých případech je jejich odlišení od tumoru složité, zejména v oblasti kmene (Bilaniuk L.T. *et al.*, 1997; Gutmann D.H. *et al.*, 2017) a proto je důležité dlouhodobé sledování těchto lézí. Incidence FASI je u NF1 dětí v ČR popisována kolem 86% (Petrák B. *et al.*, 2008).

4/ Obstrukční hydrocefalus a idiopatická stenóza distální části akveduktu

Obstrukční hydrocefalus bývá nejčastěji způsobený expanzivní lézí, která komprimuje likvorové cesty – zejména tumory lokalizované v oblasti chiasmatu, hypotalamu nebo mozkového kmene. Další možností je u NF1 pacientů popisovaná pomalu progredující idiopatická stenóza akveduktu. Incidence idiopatické stenózy akveduktu u NF1 bývá popisována kolem 1.5 – 2 % a její příčina není objasněna (Aoki N., 1989; Créange A. *et al.*, 1999; Ferner R.E. *et al.*, 2007; Riccardi V.M. and Eichner J.E., 1986; Van Es S. *et al.*, 1996). Tok likvoru akveduktem lze zobrazit pomocí phase-contrast MRI (MR cine) (Stoquart-El Sankari S. *et al.*, 2009).

5/ Epilepsie

Epilepsie bývá u NF1 pacientů popisována s frekvencí 3.8 – 7 % (Ferner R.E. *et al.*, 2007; Friedman J.M., 2018; McGaughan J.M. *et al.*, 1999; Vivarelli R. *et al.*, 2003). Léčba se neliší od terapie u pacientů bez NF1, ale zejména u pacientů s nádorem je potřeba zvážit i neurochirurgický výkon.

6/ Nádory míchy

Nádory míchy a páteře jsou symptomatické asi u 2 % NF1 pacientů a při vyšetření magnetickou rezonancí bývají patrné asi u 40 % (Kluwe *et al.*, 2003). Přibližně

polovina těchto nádorů je mnohočetných a může je provázet malformace - například syringomyelie. Varianta NF1 dříve nazývaná familiální spinální neurofibromatóza, v dospělosti charakterizována mnohočetnými nádory míchy a kožním nálezem CALM, je variantou NF1

Diferenciální diagnostika NF1

V dětském věku přicházejí v rámci diferenciální diagnostiky v úvahu zejména Legius syndrom, stran CALM McCune-Albrightův syndrom nebo kolem puberty NF2. Jako plexiformní neurofibromy mohou vypadat nálezy u některých syndromů s přerůsty. Podezření na NF1 může vzniknout u některých onemocnění ze skupiny rasopatií, mezi které patří i Legius syndrom.

Management sledování a terapie

NF1 je multisystémové onemocnění, proto i přístup k pacientovi musí být multioborový. Interval kontrol vychází zejména z klinického obrazu a je postaven individuálně. Základní roli hraje u dětských pacientů zejména pediatr (obvodní lékař) a dětský neurolog. Sledování v dalších odborných ambulancích závisí na dalších potížích pacienta.

Kauzální terapie neexistuje a prozatím je možné léčit pouze symptomy. I když s novými poznatky stran funkce neurofibrominu se jeví nadějně některé nové možnosti zejména preparáty ovlivňujícími Ras-MAPK signální dráhu. Vše je ale zatím v různých fázích klinických studií a na možné klinické využití si ještě musíme počkat.

Biomarkery

Nádorové buňky plexiformních neurofibromů a gliomů optiku u NF1 vykazují imunohistochemicky imunoreaktivitu gliálního fibrilárního proteinu, S-100 proteinu, vimentinu a neuron specifické enolázy (NSE).

NSE je glykolytický enzym primárně se vyskytující v cytoplasmě neuronů a využívá se k diagnostice procesů v neuronech. S100 protein je kyselý kalcium vázající protein (acidic calcium-binding protein), který se nachází v mozku jako dimér 3 izomerních podjednotek, zahrnujících alfa (A) a beta (B) (S-100B) podjednotku. S-

100B je přítomen ve vysoké hladině v gliových a Schwannových buňkách a má význam pro vývoj glie a neuronů během vývoje centrálního nervového systému. S-100 byl také zjištěn v nádorech, jako jsou gliomy, melanomy, schwannomy a neuroblastomy.

U NF1 jsou NSE a S-100 používány k histopatologickému hodnocení nádorových procesů. U NF1 ani u jiných neurokutánních onemocnění zatím nebyly sledovány plazmatické hladiny těchto markerů a nebyl porovnáván nález plazmatických hodnot, klinických změn a histopatologických nálezů.

Cíle a hypotézy

- 1) Zlepšení kvality života u pacientů s NF1 posouzením klinické významnosti zjištěných neurologických komplikací na MR zobrazení mozku a zobrazeních míchy, zejména zhodnocení nálezů gliomů mozku a hydrocefalu. Cílem je úprava indikačních kritérií MRI mozku při současných doporučeních dle Listernick et al. z roku 1997 a 2007, kdy je u NF1 pacientů (včetně dětí) MRI indikováno až při klinických příznacích očních či neurologických. Předpokládáme, že včasný záchyt neurologických komplikací na MRI mozku, hlavně u gliomů a hydrocefalu, významně přispěje k dřívější intervenci, před rozvojem dalších komplikací.
- 2) Celkové zhodnocení souboru se zaměřením na sporadický výskyt NF1, se snahou odhalit jeho možné příčiny. Zhodnocení výskytu epilepsie.
- 3) Vyhodnotit diagnostický význam využití biomarkerů – neuron specifické enolázy (NSE) a proteinu S100B u pacientů s mozkovými gliomy.

Materiál a metodika

Samostatně jsem zpracovala souboru 285 pacientů s NF1, kteří byli vyšetřeni na Klinice dětské neurologie FN Motol v letech 1990 – 2010. U všech hodnocených pacientů byla diagnóza stanovena na základě platných NIH diagnostických kritérií (NIH, 1988).

V hodnoceném souboru 285 NF1 pacientů bylo 154 (54%) chlapců a 131 (46%) dívek. Podmínkou pro zařazení do hodnocené skupiny byl věk do 19 let, oční vyšetření, neurologické vyšetření a MR zobrazení mozku.

U části pacientů bylo k dispozici vyšetření S100B a NSE z krve. Krevní vzorky byly analyzovány v biochemické laboratoři FN Motol. Hodnoty NSE $\geq 17 \mu\text{g/l}$ a S100B $\geq 0,105 \mu\text{g/l}$ byly hodnoceny jako patologické.

Hodnocená data

I. Nálezy na MRI mozku a MRI/CT páteře:

Protokol MRI mozku obsahoval zobrazení v T1 a T2 váženém obraze a FLAIR, vždy byla provedena koronální sekvence ke zhodnocení optických nervů. Ve většině případů byla podána kontrastní látka. Při zobrazení páteře nešlo o jednotná vyšetření, ale zobrazení byly indikovány na základě klinických obtíží a často šlo o zobrazení pouze určité etáže. Všechny nálezy byly hodnoceny na Klinice zobrazovacích metod UK 2. LF a FN Motol.

1/ OPG byl definován jako rozšíření optického nervu nad 4.0 mm, v oblasti chiasmatu nad 4.0 x 10.0 mm (výška x šířka).

Hodnoceno: Lokalizace dle Dodge modifikovaných kritérií, věk v době diagnózy, oční nález v době diagnózy a v průběhu sledování, terapie. Vyčleněna podskupina OPG Dodge 2 s propagací do hypotalamu, podskupina pacientů s regresí nálezu. Porovnání klinické významnosti OPG Dodge 1 a Dodge 2. Zhodnocení klinické významnosti při manifestaci ≤ 10 let a > 10 let. Diskuze nad rozdílnou incidencí OPG v literatuře.

2/ GOOP byl hodnocený na základě přítomnosti 2 a více z následujících radiologických kritérií: expanzivní léze, sycení po aplikaci kontrastní látky a mass efekt (Guillamo J.S. *et al.*, 2003). Histologické nálezy byly revidovány dle WHO klasifikace nádorů centrálního nervového systému (Louis D.N. *et al.*, 2016).

Hodnoceno: lokalizace, věk v době manifestace, výskyt dalších příznaků jako je hydrocefalus, histologické nálezy a nutnost terapie. Vyčleněna podskupina s vícečetným výskytem gliomů, porovnání klinické významnosti OPG a GOOP.

3/ FASI byly definované jako hyperintenzní léze na T2 vážených a FLAIR sekvencích a izo- či lehce hypointenzní na T1 vážených obrazech, bez mass efektu nebo vazogenního edému (Rossi L.N. *et al.*, 1999).

Hodnoceno: zastoupení FASI v souboru.

4/ Obstrukční hydrocefalus a stenóza akveduktu – hydrocefalus byl definován jako rozšíření komorového systému, stenóza akveduktu jako zúžení mokovodu vedoucí k hydrocefalu. U idiopatické stenózy akveduktu byly vyloučeny jiné příčiny jako zánět CNS, radioterapie CNS či ložisko v okolí stenózy.

Hodnoceno: příčina vzniku a věk v době manifestace hydrocefalu. Podrobnější rozbor pacientů se stenózou akveduktu, včetně klinických dat.

5/ Zhodnocení dalších nálezů na MR mozku – incidence cyst, cévních změn, vrozených vývojových vad,...

6/ Zhodnocení nálezů na MRI/CT páteře – zejména lokalizace tumoru (intraforaminálně, extradurálně, intradurálně – extramedulárně, intramedulárně), jiná patologie.

II. Zhodnocení obecných dat souboru:

1/ Výskyt jednotlivých diagnostických kritérií, sporadický/familiální výskyt onemocnění, vliv věku rodičů na výskyt sporadických případů NF1.

2/ První příznak onemocnění.

2/ Zhodnocení výskytu epilepsie a její etiologie u dětí v souboru.

III. Hodnocení plazmatických hladin biomarkerů NSE a proteinu S100B – porovnání hodnot u pacientů s a bez gliomu mozku.

Statistická analýza dat

Ke statistickému hodnocení klinické významnosti OPG a GOOP byl použitý χ^2 test, se statisticky významným p-value <0.01, a statisticky velmi významným p-value <0.001.

U biomarkerů NSE a proteinu S100B jsem hodnotila výskyt patologických hodnot. Dále průměrnou hodnotu u pacientů s NF1 s gliomem a bez gliomu mozku. Ke statistickému zhodnocení, zda je průměrná hodnota biomarkerů vyšší u pacientů s gliomem, než u pacientů bez gliomu mozku jsme použili Welchův dvouvýběrový t test.

Výsledky

I. Nález na MRI mozku a MRI/CT páteře:

1/ Gliomy zrakové dráhy (OPG)

- OPG byly nalezeny u 77/285 (27 %) pacientů (tab. 1).
- Byly diagnostikovány od narození až do 19 let věku, medián 6 let (72 měsíců).
- 56/77 (73 %) dětí mělo OPG diagnostikovaný do 10 let věku včetně a 21/77 (27 %) OPG bylo diagnostikováno po 10. roce věku.
- OPG Dodge 3 a 4 nebyly ve sledované skupině nalezeny.
- 14/42 dětí mělo Dodge 2 s propagací do hypotalamu (Dodge 2 H+).
- Všichni Dodge 2 H+ pacienti byli symptomatictí, léčeno bylo 13/14 (neléčen 1 pacient, který neměl poruchu zraku).
- Spontánní regrese OPG byla zdokumentována u 3 pacientů.
- Porucha zraku v době diagnózy OPG byla zjištěna u 36/77 pacientů, z nich 8 nebylo léčeno a zrak zůstal stabilní (tab. 2).
- Léčeno bylo celkem 32/77 OPG (28 s poruchou zraku vstupně, 4 jiné příznaky), z nich jen u 12 zůstal zrak stabilní, mírné zlepšení po terapii bylo evidováno pouze u jednoho pacienta (tab. 2B).
- Častěji byly léčeny OPG diagnostikované ≤ 10 let (29/32 léčených, 90.6 %) než po 10. roce věku (3/32 léčených, 9.4 %).
- Dodge 2 OPG byly signifikantně klinicky významnější než Dodge 1 ($p < 0.001$)

Tab. 1: Klasifikace OPG v souboru

	Celkem	Ž/M	Léčení	Hydrocefalus	Zemřeli	Spont. Regrese
Dodge 1	35	18/17	6	0	0	1
<i>Vlevo</i>	<i>11</i>	<i>6/5</i>	<i>3</i>			<i>1</i>
<i>Vpravo</i>	<i>13</i>	<i>5/8</i>	<i>1</i>			
<i>Bilaterálně</i>	<i>11</i>	<i>7/4</i>	<i>2</i>			
Dodge 2	42	19/23	26	2	1	2
<i>Dodge 2 H+</i>	<i>14</i>	<i>4/10</i>	<i>13</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	
Celkem	77	37/40	32	2	1	3

Tab. 2 – OPG – symptomy, terapie

A – OPG pouze sledované											
Dodge klasifikace		Vízus vstupně		Vízus během sledování		Jiné oční příznaky	Endokrinologické Problem				
		Normalní	Porucha	Stabilní	Zhoršení						
Dodge 1 29	Jednostranný OPG 20	17	3 *	20	0	Protruze bulbu 1	Terapie růst.hormonem 1 Puberta tarda 1				
	Bilaterální OPG 9	6	3 **	8	1						
Dodge 2 16		14	2 +	16	0		Puberta praecox 4 Terapie růst.hormonem 1				
B - léčené OPG											
Dodge klasifikace		Vízus vstupně		Vízus během sledování		Jiné oční příznaky	Endokrinologické Problem	Terapie			
		Normalní	Porucha	Stabilní	Zhoršení			NCH	RT	CHT	Multi
Dodge 1 6	Jednostranný OPG 4	1	3 §	Amauróza 3	1	Amauróza po NCH 3	Puberta praecox 1	3		1	
	Bilaterální OPG 2	0	2 §§	0	2						2
Dodge 2 26	Dodge 2 H – 13	2	11	7	5	Exoftalmus 1 Nystagmus 3 Strabismus 1	Puberta praecox 5 Hyperprolaktinémie 1	2	6	2	3
	Dodge - 2 H+ 13	1	12	5 Zlepšení 1	7	Protruze bulbu 2 Strabismus 1	Puberta praecox 9 Jiná endokrinopatie 1	1	4	3	5

NCH = neurochirurgická léčba, RT = radioterapie, CHT = chemoterapie, Multi = kombinovaná léčba, * hypermetropie s astigmatismem 1, myopie 1, zhoršený vízus 1; ** jednostranně zhoršený vízus 2, hypermetropie 1; + amblyopie a porucha zraku 2; § těžká porucha zraku (prakticky slepota), §§ těžká porucha zraku

2/ Gliomy mimo zrakovou dráhu (GOOP)

- GOOP byl zjištěn u 29/285 (10.2 %) NF1 pacientů, u 10 šlo jen o GOOP a v 19 případech současně OPG i GOOP.
- Diagnostikovány byly mezi 3 roky a 3 měsíci až 18 lety, medián 9 let a 10 měsíců.
- GOOP byly rozděleny do tří podskupin: supratentoriálně lokalizované (9/29), infratentoriálně (12/29) a mnohočetné, resp. pacienti s dvěma a více GOOP (8/29) (tab. 3).
- Celkově lze říci, že 7/29 pacientů s GOOP bylo asymptomatických a 22/29 bylo léčeno.
- Histologické nálezy zahrnovaly astrocytomy grade I nebo II, jen v jednom případě šlo o astrocytom grade II-III.
- Porovnali jsme klinickou významnost GOOP a OPG (podle nutnosti terapie) a zjistili, že GOOP jsou u NF1 signifikantně významnější než OPG ($p < 0.01$).
- Tři pacienti s GOOP zemřeli během sledování.

Tab. 3 – GOOP – lokalizace, hydrocefalus, terapie

GOOP	Celkem	F/M	Hydr	Zemřel	Regr	OPG	Terapie
Supratentoriálně	9	6/3	5	1	2	5	6
<i>hypotalamus</i>	3	1/2			2	2	
<i>talamus</i>	3	3/0	3	1		2	Multi 3
<i>bazální ganglia</i>	1	1/0	1				Multi 1
<i>glandula pinealis</i>	1	1/0	1				NCH 1
<i>temporální lalok</i>	1	0/1				1	RT 1 *
Infratentoriálně	12	4/8	5	2		9	8
<i>mozeček</i>	5	1/4	1			4	NCH 3
<i>kmen</i>	6	3/3	3	1		4	NCH 1, RT 1, Multi 2
<i>mozeček+kmen</i>	1	0/1	1	1		1	Multi 1
Vícečetné	8	3/5	2			5	8
<i>2/mnohočetné bez OPG</i>	3	2/1	2				RT 1, Multi 2
<i>mnohočetné s OPG</i>	5	1/4				5	NCH 1, CHT 1, RT 2 **, Multi 2
Celkem	29	13/16	12	3	2	19	22

Ž/M = žena/muž, Hydr = hydrocefalus, Regr = spontánní regrese, NCH = neurochirurgická léčba, RT = radioterapie, CHT = chemoterapie, Multi = více modalit,

* gamma nůž, ** 2x gamma nůž, 1x aplikace Yttria do cysty

- Kumulativní incidence gliomů lépe odráží problematiku nádorů mozku u dětí než jen incidence OPG. Představuje součet všech pacientů s OPG a GOOP, bez těch, kteří mají současný výskyt OPG a GOOP. V hodnoceném souboru se jedná celkem o 87/285 (30.5 %) dětí s NF1, které měly diagnostikovaný nádor mozku.
- Léčeno bylo celkem 43/87 (49.4 %) dětí s gliomem mozku, z toho bylo 14 pacientů s výskytem jak OPG tak GOOP. Pouze u 1 pacienta byl léčen současně OPG i GOOP (chemoterapií), u 3 pacientů byl léčen pouze GOOP. Zbýlých 10 dětí muselo podstoupit léčbu opakovaně a léčba OPG a GOOP proběhla na sobě nezávisle, v jiné době.

3/ FASI

- FASI byly nalezeny u 232/281 (82.6 %) pacientů – 109 dívek a 123 chlapců.
- FASI byly zjištěny v typických lokalizacích u NF1 pacientů.
- U sporných/nejednoznačných lézí stran rozlišení FASI x GOOP je nutné dlouhodobé sledování, jak klinické, tak pomocí MRI.

4/ Obstrukční hydrocefalus a stenóza akveduktu

- Obstrukční hydrocefalus byl diagnostikován u 22/285 (7.7 %) pacientů.
- Medián manifestace: 10 let a 1 měsíc (rozmezí od 3 let a 6 měsíců do 19 let věku).
- Příčina: ve 14/285 (4.9 %) případech gliom (2 OPG a 12 GOOP), 6/285 (2.1 %) idiopatická stenóza akveduktu, u jednoho pacienta expanzivně se chovající arachnoidální cysta a u jednoho pacienta sekundární stenóza akveduktu v.s. po radioterapii.

Idiopatická stenóza akveduktu

- Zjištěna byla u 2 dívek a 4 chlapců, celkem 6/285 (2.1 %) dětí.
- Manifestace: od 7 let a 6 měsíců do 16 let a 11 měsíců, medián 11 let a 2 měsíce.
- OPG byl zjištěn u jednoho pacienta, GOOP neměl žádný z těchto pacientů.
- Klinické příznaky:
 - po dlouhou dobu (řádově měsíce) velmi nenápadné a ve většině byla prvním příznakem bolest hlavy
 - u dvou pacientů byla popsána těžká porucha vývoje řeči několik let před vznikem hydrocefalu a byl zvažován i vztah k rozvoji stenózy
 - u dvou dětí bylo zpětně popisováno občasné zvracení, které se původně dávalo do souvislosti s gastrointestinální problematikou
 - u jednoho chlapce předcházelo zvýšení frekvence záchvatů, ale bylo to pokládáno za nedostatečnou antiepileptickou medikaci

- u jedné dívky byl hydrocefalus zjištěn náhodně při onkologické kontrole (zhoršený nález v oblasti páteře), dívka byla bez neurologických příznaků ukazujících na zvýšený nitrolební tlak
- Všichni pacienti s hydrocefalem byli léčeni – u 4 byla provedena interventrikulostomie (IVS) se zavedením zkratu z třetí do čtvrté komory (Bretův drén) a u dvou pacientů byl zaveden ventrikuloperitoneální zkrat (VPZ).
- U dívky s náhodně zjištěným, zcela asymptomatickým hydrocefalem, došlo k závažným komplikacím po neurochirurgickém zavedení VPZ – rozvoj centrální spastické kvadruparézy, vegetativního stavu a epilepsie.

5/ Další nálezy na MRI mozku u NF1 pacientů – u 64/285 (22.5 %) pacientů (u malé části pacientů bylo zjištěno více nálezů současně).

Cysty (32/285, 11.2 %):

- Arachnoidální 22/285 (7.7 %)
- Choroidální 4/285 (1.4 %)
- Pineální 3/285 (1.1 %)
- Další: v epifýze 1, parenchymová 1, v septum pellucidum 1

Cévní změny (7/285, 2.5 %):

- Venózní angiom, kavernom 4/285 (1.4 %)
- Moya-moya syndrom 2/285 (0.7 %)
- Jiné: stenóza ACI dx. s atypickým průběhem Willisova okruhu dx. 1

Vývojové abnormality (7/285, 2.5 %):

- Chiari I 2/285 (0.7 %)
- Ageneze septum pellucidum 1
- Hypoplázie levé mozkové hemisféry s maximem FT 1
- Nodulární heterotopie 1, fokální kortikální dysplázie 2

Další nálezy:

- Plexiformní neurofibrom zasahující intrakraniálně 6/285 (2.1 %), neurinomy hlavových nervů 1
- Nespecifické gliové změny/změny z perinatálního období 14/285 (4.9%)
- Postkontuzní změny 2

6/ Nález na MRI/CT páteře

Zobrazení bylo provedeno u 98/285 (34.4 %) pacientů. Indikací byly klinické obtíže, většinou paravertebrální neurofibrom či progredující skolióza. Často šlo o zobrazení jen určitého úseku páteře v závislosti na klinice. Někteří pacienti měli více nálezů současně.

Nález:

- Paravertebrálně nebo prevertebrálně uložené neurofibromy – bez průniku do intervertebrálních foramin 22, zasahující do intervertebrálních foramin, ale ne do páteřního kanálu 11.
- Neurofibromy pronikající do páteřního kanálu nebo v páteřním kanálu 7, u 5 pacientů tlak na míchu v jednom případě i myelopatie, všech 5 bylo operováno.
- FASI 13.
- Durální ektázie 10.
- Rozšíření centrálního kanálku až syrinx 4, syringomyelie 4.
- Degenerativní změny, bez jiných nálezů 3.
- Pouze skolióza, bez jiné patologie 11.
- Normální nález při vyšetření 17.
- Další nálezy: arachnoidální cysta 3 (ve 2 případech expanzivní chování, byla operována), gliom oblongaty zasahující do oblasti C míchy 1 (byl operován, histologicky pilocytární astrocytom gr. I), infiltrace mening při gliomu mozku – 2 pacienti.

II. Hodnocení obecných dat:

1/ Výskyt diagnostických kritérií u pacientů v hodnoceném souboru:

- CALM byly zjištěny u všech pacientů.
- U 112/285 (39.3 %) byly CALM patrné již při narození, resp. u 147/285 (51.6 %) se CALM manifestovaly během prvního roku života.
- Z kostních diagnostických příznaků převažovaly abnormality dlouhých kostí (15/285, 5.3 %) a jen u 2/285 (0.7 %) dětí byla popsána dysplázie křídla kosti sfenoidální.
- V článku Snajderova et al., 2012, jsme publikovali signifikantně vyšší průměrný věk rodičů, zejména otců, v době narození u pacientů se sporadickým výskytem NF1 než v běžné populaci. V článku bylo hodnoceno celkem 103 dětí se sporadickým výskytem NF1, z toho 98 bylo z předkládaného souboru.

Tab. 4: Výskyt diagnostických kritérií v souboru

	Ano	Ne	Nejsou údaje
CALM	285	0	
Freckling	271	8	6
Neurofibromy	224	58	3
Lischovy noduly	115	95	75
OPG	77	208	
Kostní změny	17	266	2
Familiární výskyt	161	120	4

2/ První příznak NF1:

- CALM: 209/285 (73.3 %) dětí, jednalo se o nejčastější první příznak NF1.
- Neurofibrom (zejména plexiformní): 31/285 (10.9 %) pacientů, lokalizovaný byl v obličeji, orbitě, na krku nebo v mediastinu.
- Oční problémy: 16/285 (5.6 %) – porucha zraku 8, strabismus 4, nystagmus 2, ptóza 1, protruze bulbu 1.
- Další příznaky byly vzácné a jednalo se o jednotlivé pacienty: bolesti hlavy, Hornerův syndrom, hydronefróza, JMML, ložiskový neurologický nález, rhabdomyosarkom inguiny, skolióza, pakloub, změny na dolní končetině a syndrom nitrolební hypertenze.
- U 17/285 (6 %) pacientů jsem tento údaj nezjistila.

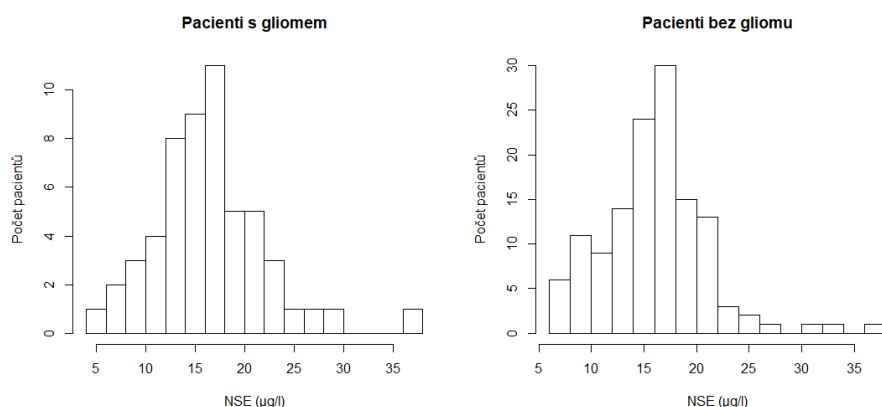
3/ Epilepsie

- Epilepsie byla zjištěna u 20/285 (7 %) pacientů, a u jednoho chlapce se objevil ojedinělý symptomatický záchvat při varicele.
- V 8 případech se jednalo o sekundární epilepsii: VVV mozku 1, FCD 1, pozitivní perinatální anamnéza a změny na MRI 2, tumor 3, po NCH výkonu pro hydrocefalus 1.
- U 12 dětí šlo o idiopatickou epilepsii.
- Terapie se nelišila od jiných pacientů s epilepsií.
- Ve 2 případech začaly záchvaty bleskovými křečemi v časném kojeneckém období (u pacienta s VVV mozku a jednoho s perinatálními komplikacemi).

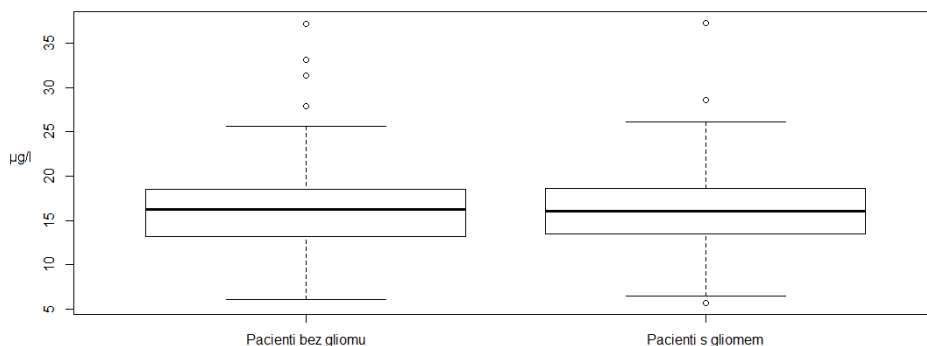
III. Biomarkery

NSE

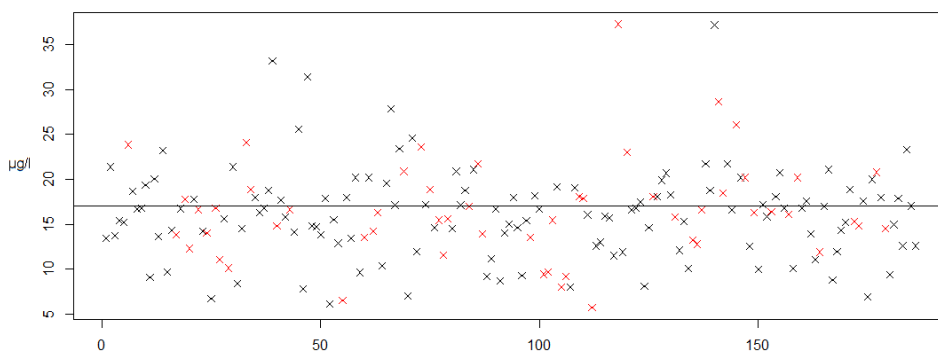
- Vyšetřeno u 187 dětí s NF1, část pacientů byla vyšetřena opakovaně.
- 55/187 mělo gliom mozku, 132/187 nemělo gliom mozku.
- Patologická hodnota (NSE >17 µg/l) byla zachycena u 30/55 (54.4 %) dětí s gliomem a 66/132 (50 %) bez gliomu mozku.
- Průměrná hodnota zjištěna u dětí s gliomem byla 16.4 µg/l a u dětí bez gliomu 16.1 µg/l (v obou případech se jednalo o hodnotu v normálním rozmezí).
- Welchovým dvouvýběrovým t-testem jsme neprokázali signifikantně vyšší hodnotu NSE u dětí s gliomem mozku než u těch bez gliomu mozku (p – value = 0,35).



Boxový diagram - průměrné hodnoty NSE jednotlivých pacientů

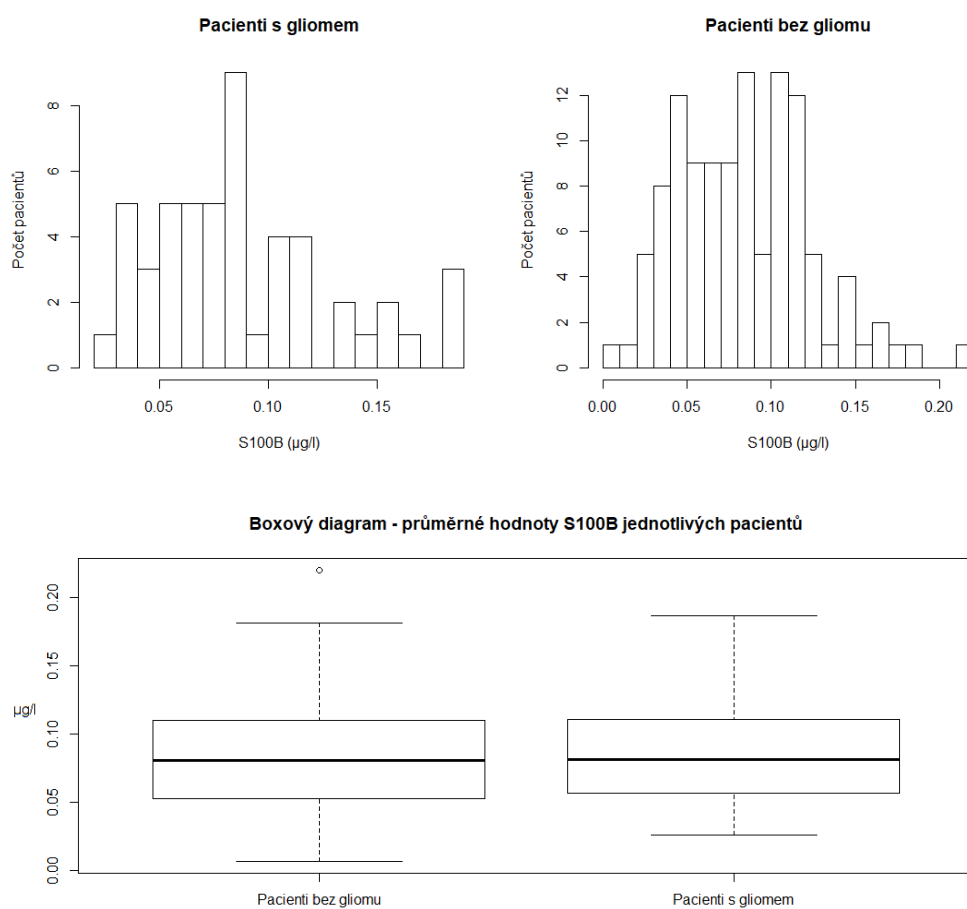


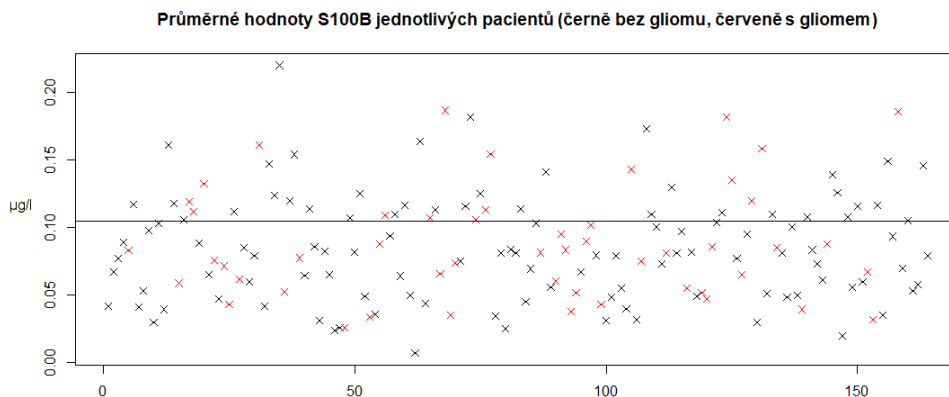
Průměrné hodnoty NSE jednotlivých pacientů (černě bez gliomu, červeně s gliomem)



Protein S100B

- Byl vyšetřen u 166 dětí s NF1, část pacientů byla vyšetřena více než jednou.
- 51/166 s gliomem mozku a u 115/166 bez gliomu mozku.
- Průměrná hodnota byla u pacientů s gliomem 0.088 $\mu\text{g/l}$ a bez gliomu 0.084 $\mu\text{g/l}$ (obě hodnoty v normě).
- Patologická hodnota ($\text{S100} > 0.105 \mu\text{g/l}$) byla zjištěna u 18/51 (35.3 %) dětí s gliomem a 43/115 (37.4 %) dětí bez gliomu mozku.
- Welchovým dvouvýběrovým t-testem jsme neprokázali signifikantně vyšší hodnotu proteinu S100B u dětí s gliomem mozku než u těch bez gliomu mozku, (p – value = 0,29).





Diskuze

NF1 je onemocnění spojené s řadou komplikací, včetně signifikantně vyššího rizika vzniku nádorů a rizika rozvoje hydrocefalu.

I. MR nálezy při zobrazení mozku:

1/ Gliomy zrakové dráhy (OPG)

V 90. letech minulého století se zobrazení mozku, nejprve CT a pak i MR, stalo součástí standardního vyšetřovacího plánu u neurologických pacientů. V té době se také začínají objevovat souhrnné práce hodnotící incidenci OPG u NF1 pacientů. Incidence se v těchto studiích významně liší od 4.8 % popisovaných McGaughran et al. a 7.3 % u Sigorini et al. k nejvyšším číslům uváděným ve studiích Blazo et al. 28.6 % a Leisti 29 % (Blazo M.A. et al., 2004; McGaughran J.M. et al., 1999; Leisti E.-L., 2003; Sigorini M. et al., 2000). Souhrnné studie zabývající se NF1 popisují nejčastěji incidenci OPG 15 – 20 % (Ferner R.E. et al., 2007; Gutmann D.H. et al., 2017; Hersch J.H., 2008; Listernick R. et al., 2007; Williams V.C. et al., 2009). V hodnoceném souboru bylo 27 % pacientů s OPG. Příčina těchto rozdílů nebyla zatím jasně vysvětlena. Lze předpokládat, že rozdílná incidence OPG souvisí s rozdílným věkovým ohraničením studií (děti a dospělí dohromady, jen děti do 6 let, atd.), v různých indikačních kritériích k zobrazení mozku a neméně také na definici OPG při hodnocení MR nálezů. Definice OPG jsou u jednotlivých autorů vesměs dosti obecné a nálezy na MR nejednoznačně vymezené. Co je pokládáno za normální šíři optického nervu je zmiňováno pouze v několika pracích. Např. Karim et al. popisuje šíři optického nervu jako 3.99 ± 0.04 mm hned za bulbem a snižuje se posteriorně až k 3.50 ± 0.04 mm a dle Votruba et al. je normální šíře optického nervu 3.5 ± 0.3 mm (Karim S. et al., 2004; Votruba M. et al., 2000). V předkládané práci je patologie definována jako rozšíření optického nervu nad 4.0 mm a v oblasti chiasmatu nad 4.0 x 10.0 mm (výška x šířka). Sycení po aplikaci kontrastní

látky či další upřesňující informace jsou pouze pomocnými, doplňujícími informacemi OPG. Tato definice je užívána na Klinice zobrazovacích metod FN Motol.

Léčebná strategie OPG se v posledních třiceti letech zásadně změnila. Přispěla k tomu běžná dostupnost MR vyšetření, ale zejména lepší znalosti o biologické povaze lézí, které jsou často benigního charakteru. Vzhledem ke změnám v léčbě OPG i GOOP a také vzhledem k tomu, že léčba je vedena výhradně onkology, uvádím v práci pouze počty léčených pacientů jednotlivými modalitami, bez dalšího rozboru. V hodnoceném souboru nebylo léčeno, ale pouze sledováno, téměř 55 % pacientů s OPG, což odpovídá v literatuře uváděným 1/2 až 2/3 asymptomatickým nebo dlouhodobě stacionárním nálezům OPG (Listernick R. *et al.*, 2007) (Tab. 2). Porovnání potřeby terapie u OPG Dodge 1 a Dodge 2 v naší práci ukázalo, že gliomy Dodge 2 jsou klinicky signifikantně závažnější než Dodge 1 ($p < 0.001$). Dvě třetiny OPG byly diagnostikovány v první dekádě života a jen třetina v druhé dekádě, resp. do 19 let věku. Dle literatury by OPG diagnostikované po 10. roce věku měly být agresivnější a častěji potřebovat terapii (Listernick R. *et al.*, 2007), ale v předkládaném souboru to neplatí – z 21 OPG diagnostikovaných po 10. roce věku byly léčeny pouze 3 děti (9.4 % léčených OPG), ostatní pacienti byli jen dlouhodobě sledováni a nálezy byly stabilní.

Někteří autoři popisují možnost spontánní regrese OPG (Kornreich L. *et al.*, 2001; Parsa C.F. *et al.*, 2001; Piccirilli M. *et al.*, 2006). Listernick *et al.* a další autoři uvádějí, že vývoj OPG je nepředvídatelný, s tím, že většina zůstává beze změny po dlouhou dobu a u malé části dochází k progresi velikosti a/nebo klinické manifestaci a velmi malá část nálezů spontánně regreduje (Avery R.A. *et al.*, 2011; Listernick R. *et al.*, 1997; Liu G.T. *et al.*, 2013; Segal L. *et al.*, 2010). Podobné rozdělení klinických nálezů bylo patrné i v naší kohortě. Popsali jsme 4/285 (1.4 %) pacienty se spontánní regresí gliomu.

2/ Gliomy mimo zrakovou dráhu (GOOP)

Gliomy lokalizované mimo zrakovou dráhu jsou popisovány u NF1 méně často než OPG, přestože bývají klinicky významnější. Ferner *et al.* uvádí skupinu GOOP, zejména v oblasti kmene a mozečku s frekvencí 2 – 3 % (Ferner R.E. *et al.*, 2007). Noble *et al.* popisuje 4 pacienty s GOOP ve své kohortě 121 vyšetřovaných pacientů (3.3 %), a Williams *et al.* uvádí gliomy lokalizované v kmeni, diencefalu a mozečku s frekvencí 3.5 % (Noble F. *et al.*, 2007; Williams V.C. *et al.*, 2009). V hodnocené studii mělo 10.2 % (29/285) dětí GOOP, a z toho 8/285 (2.8 %) pacientů mělo 2 a více GOOP. Dvacet dva/29 (75.9 %) NF1 dětí s GOOP bylo léčeno a 3/29 (10.3 %, resp. 3/285, 1.1 %) zemřely (tab. 3). GOOP se

vyskytují u dětí s NF1 méně často než OPG, ale v hodnocené skupině byly klinicky signifikantně závažnější než OPG ($p < 0.01$). Dostupné histologické nálezy byly převážně low-grade gliomy, gliomy vyššího gradu byly výjimečné, což koreluje s daty Gutmann et al. (Gutmann D.H. *et al.*, 2002).

Některé studie uvádějí kumulativní incidenci gliomů mozku, ale mnohdy je předkládána incidence pouze OPG, kdežto GOOP jsou opomíjeny. V předkládaném souboru byly gliomy zjištěny u téměř třetiny hodnocených NF1 pacientů 87/285 (30.5 %). Kumulativní incidence gliomů mozku u NF1 lépe odráží celkové riziko vzniku nádoru mozku než pouze frekvence OPG.

3/ FASI

FASI patří mezi nejčastější nález na MR zobrazení u dětí s NF1, ale rozlišení od nádoru může být někdy velmi obtížné, zejména v oblasti bazálních ganglií nebo v oblasti kmene. Původ FASI a důvod jejich dynamických změn v období dětství nebyl zatím uspokojivě vysvětlen (Liu G.T. *et al.*, 2013). Část autorů je zvažuje jako další potenciální diagnostické kritérium (Lopes Ferraz Filho J.R. *et al.*, 2008).

4/ Hydrocefalus a idiopatická stenóza akveduktu

Incidence obstruktivního hydrocefalu je u NF1 popisována 1 – 5 % bez podrobnějšího popisu etiologie (Créange A. *et al.*, 1999; Dincer A. *et al.*, 2011; Garg P. *et al.*, 2016; Leisti E.-L., 2003; Riccardi V.M. a Eichner J.E., 1986; Van Es S. *et al.*, 1996). Hlavní příčinou obstruktivního hydrocefalu jsou nádory, zejména gliomy chiasmatu, hypotalamu nebo infratentoriálně lokalizované gliomy kmene a/nebo mozečku (Friedrich R.E. a Nuding M.A., 2016; Gutmann D.H. *et al.*, 2017; Riccardi V.M., 1991; Shuper A. *et al.*, 2000). U 1.2-2 % bývá zmiňována vzácná, ale s NF1 spojovaná, idiopatická stenóza distální části akveduktu (Créange A. *et al.*, 1999; Ferner R.E. *et al.*, 2007; McGaughan J.M. *et al.*, 1999; North K., 1993; Riccardi V.M. a Eichner J.E., 1986;). Prevalence hydrocefalu v našem souboru dětí s NF1 byla 7.9 %, tedy vyšší než u jiných autorů. Etiologicky dominoval hydrocefalus na podkladě gliomu, ale významný byl i nález hydrocefalu na podkladě idiopatické stenózy akveduktu u 6 dětí (2.1 % NF1 pacientů). Hydrocefalus na podkladě idiopatické stenózy akveduktu může být i zcela asymptomatický, přes významný nález na zobrazení, což jsme popsali i u jedné naší pacientky (Créange A. *et al.*, 1999).

Všichni pacienti s NF1 a hydrocefalem jsou indikováni k neurochirurgické léčbě – zavedení VPZ, interventrikulostomie (IVS) nebo v posledních letech preferované endoskopické ventrikulostomie třetí komory (endoscopic third ventriculostomy, ETV), využívané zejména u idiopatické stenózy akveduktu (Créange A. *et al.*, 1999; Dincer A. *et al.*, 2011b; Garg P. *et al.*, 2016; Roth J. *et al.*, 2017). Všichni pacienti v našem souboru s idiopatickou stenózou akveduktu byli léčeni před zavedením ETV ve FN Motol. V současnosti je ETV preferovanou metodou i ve FN Motol.

Pivalliza *et al.* publikoval kazuistiku 21 letého pacienta s NF1, u kterého došlo k náhlé dekompenzaci dříve nepoznaného hydrocefalu po banálním výkonu v celkové anestezii. Přes rychlou léčbu tento pacient zemřel (Pivalliza E.G. *et al.*, 2000). Riziko rozvoje hydrocefalu při idiopatické stenóze akveduktu je také dalším důvodem rutinního zobrazení mozku u dětí s NF.

5/ Další nálezy u NF1 pacientů na MR mozku

Cysty, kavernomy, angiomy či vrozené vývojové vady, které byly zjištěny u pacientů v souboru, se vyskytují i v běžné populaci.

Problematické jsou nálezy plexiformních neurofibromů, které se šíří i intrakraniálně. Většinou jde o plexiformní neurofibromy orbity. Operační řešení těchto lézí je obtížné, ale v indikovaných případech je nutné neurochirurgické, alespoň částečné, odstranění.

Otázka rutinního – screeningového zobrazení mozku je diskutována v řadě prací. V roce 1997 publikoval Listernick *et al.* článek „Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 optic pathway glioma task force.“ (Listernick R. *et al.*, 1997) a v roce 2007 na něj navázal článkem „Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations.“ (Listernick R. *et al.*, 2007). V těchto pracích nedoporučuje provádět MR mozku preventivně, ale pacienty systematicky sledovat s detailním pravidelným očním vyšetřením, neurologickými kontrolami a monitorací endokrinologických komplikací, zejména známek předčasné puberty, s doplněním zobrazení až při abnormálních nálezech během sledování.

Mezi hlavní argumenty proti rutinnímu zobrazení patří, že velká část OPG je asymptomatická, dlouhodobě stacionární, tudíž nevyžaduje terapii a je pouze sledovaná. V případě klinických obtíží se zobrazení indikuje. Indikace k terapii závisí na klinických obtížích, nálezech na zobrazeních, ale také na časovém vývoji nálezů jak klinických tak na

zobrazení. Provedení zobrazení až při klinických obtížích nevede k pozdnímu zahájení terapie OPG, vzhledem k tomu, že k léčbě jsou indikovány až symptomatické OPG. Dalším argumentem je nutnost celkové anestezie při vyšetření u malých a/nebo nespolupracujících pacientů.

Pro preventivní zobrazení u NF1 dětí ukazuje obtížnost, či někdy až nemožnost, podrobného sledování zejména zrakových funkcí u velmi malých a malých dětí, které patří do nejrizikovější skupiny stran vzniku OPG (věk do šesti, resp. deseti let). V našem souboru byl OPG diagnostikován ≤ 10 let věku u 56 dětí a v polovině případů byla indikována terapie (29/56). Nicméně dalším významným argumentem pro preventivní zobrazení, který ale v doporučeních Listernicka et al. chybí, jsou další, pro NF1 závažné, nálezy na MRI mozku, zejména GOOP a hydrocefaly. Včasný záchyt GOOP jistě vede k benefitu pro pacienta, protože přispívá k časnější indikaci terapie, mnohdy před rozvojem závažných komplikací. V našem souboru mělo 10.2 % dětí s NF1 GOOP (29/285) a 22 jich bylo léčeno. Hydrocefalus jsme zjistili u 22/285 (7.7 %) dětí. Hydrocefalus na podkladě idiopatické stenózy akveduktu je pro NF1 pacienty závažný a rizikový, a vzhledem k často nenápadným příznakům nitrolební hypertenze může zůstat po dlouhou dobu nerozpoznaný. K jeho dekompenzaci však může dojít i z banální příčiny. Z ostatních nálezů na MRI mozku je potřeba věnovat větší pozornost ještě intrakraniálně se šířícím plexiformní neurofibromům, které je někdy potřeba, alespoň parciálně, resekovat. Většinou jde o plexiformní neurofibromy orbity.

Na Klinice dětské neurologie UK 2.LF a FN Motol je zastáván názor, že každý pacient s NF1 by měl být pravidelně sledován zejména neurologem a na očím, ale také by měl mít zobrazení mozku, nejlépe opakovaně, ke zhodnocení nálezů a dynamiky změn na MRI v rámci diagnózy NF1. Načasování vyšetření u konkrétního pacienta je vhodné diskutovat s ohledem na další neurologické příznaky a/nebo oční nálezy, s preferencí vyšetření bez celkové anestezie. Nicméně ideální je provést první MRI mozku do šesti, případně deseti let věku, kdy je největší riziko vzniku OPG. Kontrolní vyšetření pak kolem 10. – 11. roku věku, kdy je medián výskytu jak GOOP tak hydrocefalu při idiopatické stenóze akveduktu. Další kontroly plánovat individuálně, dle nálezů na MRI a vývoje klinických obtíží.

6/ Nálezy na MRI/CT páteře

V našem souboru mělo alespoň částečné vyšetření páteře pomocí CT nebo MR 98/285 (34.4 %). Nejvýznamnější byly nálezy neurofibromů, které u 5 dětí vedly ke kompresi míchy.

Mezi další významné nálezy patřily arachnoidální cysty v páteřním kanálu (3) a durální ektázie (10). U dvou pacientů byl zjištěn leptomeningeální rozsev v páteřním kanálu při GOOP.

FASI byly nalezeny i v oblasti míchy (13 pacientů), ale nešlo o tak frekventovaný nález jako při MRI mozku, i když z těchto dat se to nedá přesně hodnotit (někteří pacienti byli vyšetřeni jen CT, nebo měli zobrazený pouze určitý úsek páteře).

Frekvence symptomatických nádorů míchy a páteře u NF1 je uváděná kolem 2 % (Kluwe L. *et al.*, 2003; Thakkar S.D. *et al.*, 1999), nádory se mohou objevit kdekoli v celém rozsahu páteře. Thakkar *et al.* upozorňuje, že u NF1 pacientů s nádorem míchy/páteře je velmi častý mnohočetný výskyt těchto nádorů (Thakkar S.D. *et al.*, 1999). Khong *et al.* vyšetřil MR celé páteře u 53 dětí s NF1 a hodnotil význam prospektivního vyšetření MR páteře u dětí. Celkově hodnotil nálezy nádorů míchy a páteře u NF1 dětí jako relativně časté, ale screeningové MRI vyšetření páteře nepovažuje za přínosné (Khong P.-L. *et al.*, 2003). I dle našich nálezů je zobrazení míchy dostačující až v případě klinických symptomů.

II. Celkové hodnocení souboru

Kožní příznaky patří mezi nejčastější, typické a často i na první pohled patrné příznaky NF1. CALM a freckling mají jen kosmetický efekt, ale bývají patrné prakticky u všech pacientů. Nesmíme však zapomínat, že jde o kožní nález dosti častý – až 10 % lidí má 1–2 CALM (Ferner R.E. *et al.*, 2007), a proto při absenci jiných příznaků, či familiární složky, nediagnosticskovat NF1 předčasně. Plexiformní neurofibromy jsou problematické svým onkologickým potenciálem a celoživotním rizikem malignizace (Ferner R.E. *et al.*, 2007; Gutmann D.H. *et al.*, 2017). Relativně nízký záchyt Lischových nodulů v našem souboru je dán tím, že jde o dětské pacienty a Lischovy noduly se začínají manifestovat později. Kostní abnormality byly diagnostikovány prakticky pouze, pokud vedly ke klinickým příznakům.

Přes autozomálně dominantní charakter NF1 onemocnění, je frekvence sporadického výskytu velmi vysoká. Příčina není zcela známá. V článku Snajderova M. *et al.*, 2012, jsme prokázali vliv vyššího věku rodičů, zejména otců, na zvýšený sporadický výskyt NF1. Několik prací v dalších letech pak v souhlasu s námi potvrdilo, že NF1 patří mezi onemocnění, kde se zvyšujícím se věkem rodičů v době narození, se zvyšuje pravděpodobnost vzniku onemocnění.

Hodnocení prvního příznaku onemocnění potvrdilo dominanci kožních změn – CALM. U pacientů, u kterých byl první příznak onemocnění méně charakteristický – např. Hornerův syndrom, pakloub či rabdomyosarkom se na NF1 často primárně nemyslelo.

Epilepsie je u NF1 popisována u 4.3 – 7 % pacientů (Ferner R.E. *et al.*, 2007; McGaughan J.M. *et al.*, 1999, Vivarelli R. *et al.*, 2003). V našem souboru byla epilepsie zjištěna u 7 % pacientů. O sekundární epilepsii šlo u 8 dětí. Vivarelli *et al.* hodnotila 198 pacientů s NF1 a epilepsii zjistila u 14/198 (7%) z nich. Ve 3 případech měli pacienti vrozenou vývojovou vadu mozku a u 5 z nich byla epilepsie způsobena tumorem (Vivarelli R. *et al.*, 2003), což jsou obdobná data, jako naše. Léčba se nelišila od jiných pacientů s epilepsií.

III. Biomarkery

Mezi biomarkery uváděné při vyšetření pacientů s NF1 patří pouze stanovení katecholaminů v moči. Ty jsou sledovány zejména v souvislosti s feochromocytomem. V našem souboru jsme vyšetřovali také plazmatické hladiny NSE a proteinu S100B. Parciální výsledky (z menšího vzorku pacientů) byly publikovány na mezinárodní konferenci formou posteru – byly hodnoceny NSE a S100B u pacientů s NF1 a tuberózní sklerózou a porovnány s kontrolní skupinou pacientů s respiračním onemocněním. Hladiny NSE byly při porovnání s kontrolní skupinou signifikantně vyšší ($p < 0.01$), a stejně i hodnoty S100B ($p < 0.05$) (Petrák B. *et al.*, 2010). Nyní jsem porovnávala skupinu pacientů s gliomem mozku a ostatní NF1 pacienty. Signifikantní rozdíly jsem nezjistila ani u NSE ani u proteinu S100B, proto tyto biomarkery není možné využít k detekci ani sledování gliomů mozku.

Závěr

1/ NF1 je závažné onemocnění, spojené s onkologickou problematikou. Gliom mozku byl zjištěn u 30.5 % pacientů. U 14/285 (4.9 %) dětí šlo o významný gliom zrakové dráhy propagující se do hypotalamu a u 29/285 (10.2 %) dětí se jednalo o, v literatuře často opomíjený, gliom mimo zrakovou dráhu. Dalším významným nálezem byl 7.7 % výskyt obstrukčního hydrocefalu, který byl u 6 dětí (2.1 % NF1 pacientů) zjištěn na podkladě idiopatické stenózy akveduktu. Nepoznaný obstrukční hydrocefalus na podkladě idiopatické stenózy akveduktu představuje významnou, život ohrožující komplikaci pro NF1 pacienta. Díky k často velmi nenápadné klinické manifestaci, je zobrazení mozku prakticky jedinou možností jeho včasné diagnostiky.

Vzhledem k těmto výsledkům všechny děti s NF1 profitují ze screeningového MR zobrazení mozku, které doporučujeme provádět v období nejvyššího rizika vzniku

gliomu, tj. do šestého roku dítěte. Naše závěry tak zpochybňují dosavadní doporučení Listernicka z roku 2007 a měly by vést k jeho přehodnocení.

- 2/ Prokázali jsme, že vyšší věk rodičů, především otců, je jednou z příčin vysokého počtu sporadických případů NF1.
- 3/ Nepotvrdili jsme přínos sledování plazmatických hodnot biomarkerů NSE a S100B pro diagnostiku gliomů mozku u NF1 pacientů.

Seznam zkratk

CALM – skvrny café au lait (café au lait macules)

ETV – endoskopická ventrikulostomie třetí komory (Endoscopic Third Ventriculostomy)

FASI – hypersignální ložiska v T2W sekvencích MRI (Focal Areas of Signal Intensity)

FCD – fokální kortikální dysplázie

GOOP – gliomy mimo zrakovou dráhu (Gliomas Outside Optic Pathway)

IVS – interventikulostomie

MR(I) – magnetická rezonance (imaging/zobrazení)

NF1 – neurofibromatóza typ 1

NF2 – neurofibromatóza typ 2

NIH – National Institute of Health

NSE – neuron specifická enoláza

OPG – gliom zrakové dráhy (Optic Pathway Glioma)

T1W – T1 vážená sekvence

T2W – T2 vážená sekvence

VPZ – ventrikuloperitoneální zkrat

VVV – vrozená vývojová vada

REFERENCE

Aoki N. Von Recklinghausen's neurofibromatosis and aqueduct stenosis. *Neurosurgery* 1989; 25(2): 318 (correspondence).

Avery RA, Fisher MJ, Liu GT. Optic Pathway Gliomas. *J Neuro-Ophthalmol* 2011; 31: 269-278.

Bilaniuk LT, Molloy PT, Zimmerman RA, Phillips PC, Vaughan SN, Liu GT, et al. Neurofibromatosis type 1: brain stem tumours. *Neuroradiology* 1997; 39: 642-653.

Blanchard G, Lafforgue M-P, Lion-François L, Kemlin I, Rodriguez D, Castelnau P, et al. Systematic MRI in NF1 children under six years of age for the diagnosis of optic pathway gliomas. Study and outcome of a French cohort. *Eur J Paediatr Neurol* 2016; 20(2): 275-281.

Blazo MA, Lewis RA, Chintagumpala MM, Frazier M, McCluggage C, Plon SE. Outcomes of Systematic Screening for Optic Pathway Tumors in Children With Neurofibromatosis Type 1. *Am J Med Genet A* 2004; 127A: 224-229.

Créange A, Zeller J, Rostaing-Rigattieri S, Brugirères P, Degos J-D, Revuz J, et al. Neurological complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. *Brain* 1999; 122(3): 473-481.

Dincer A, Yildiz E, Kohan S, Özek MM. Analysis of endoscopic third ventriculostomy patency by MRI: value of different pulse sequence parameters, and the imaging planes for investigation of flow void. *Childs Nerv Syst* 2011a; 27: 127-135.

Dincer A, Yener U, Özek MM. Hydrocephalus in Patients with Neurofibromatosis Type 1: MR Imaging Findings and the Outcome of Endoscopic Third Ventriculostomy. *Am J Neuroradiol* 2011b; 32: 643-46.

DiPaolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB, Zackai LH, Bilaniuk LT, Yachnis AT. Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal intensity foci in the brain. *Radiology* 1995; 195(3): 721-724.

Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007; 44: 81-88.

Friedman JM. Neurofibromatosis 1. Gene Reviews. NCBI Bookshelf. Last revision: May17, 2018.

Friedrich RE, Nuding MA. Optic Pathway Glioma and Cerebral Focal Abnormal Signal Intensity in Patients with Neurofibromatosis Type 1: Characteristics, Treatment Choices and Follow-up in 134 Affected Individuals and a Brief Review of the Literature. *Anticancer Research* 2016; 36(8): 4095-4121.

Garg P, Shruthi KM, Maheshwaran V, Devanand B. Rare case of non-neoplastic aqueductal stenosis due to web in a patient with neurofibromatosis type-1. *Neurology India* 2016; 64(6): 1384-1387.

Guillamo JS, Créange A, Kalifa Ch, Grill J, Rodriguez D, Doz F, et al. Prognostic factors of CNS tumours in neurofibromatosis 1 (NF1): A retrospective study of 104 patients. *Brain* 2003; 126: 152-160.

Gutmann DH. Eliminating barriers to personalized medicine. Learning from neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2014; 83: 463-471.

Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nature Reviews, Disease Primers* 2017; 3(17004): 1-17.

Gutmann DH, Rasmussen SA, Wolkenstein P, MacCollin MM, Guha A, Inskip PD, et al. Gliomas presenting after age 10 in individuals with neurofibromatosis type 1 (NF1). *Neurology* 2002; 59: 759-761.

Hersch JH, American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis. *Pediatrics* 2008; 121(3): 633.

Helffferich J, Nijmeijer R, Brouwer OF, Boon M, Fock A, Hoving EW, et al. Neurofibromatosis type 1 associated low grade gliomas: A comparison with sporadic low grade gliomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 104: 30-41.

Kalužová M, Petrák B, Lisý J, Vaculík M, Bendová Š, Komárek V. Idiopatická stenóza akveduktu a porucha vývoje řeči u dětí s neurofibromatosis von Recklinghausen typ 1 – Dvě kazuistiky. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(5): 633-636.

Karim S, Clark RA, Poukens V, Demer JL. Demonstration of Systematic Variation in Human Intraorbital Optic Nerve Size by Quantitative Magnetic Resonance Imaging and Histology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 1047–1051.

Khong PL, Goh WH, Wong VC, Fung CW, Ooi GC. MR imaging of spinal tumors in children with neurofibromatosis 1. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180(2): 413-7.

Kluwe L, Tatagiba M, Fünsterer C, Mautner V-F. NF1 mutations and clinical spektrum in patiens with spinal neurofibromas. *J Med Genet* 2003; 40: 368-371.

Kornreich L, Blaser S, Schwartz M, Shuper A, Vishne TH, Cohen IJ, et al. Optic Pathway Glioma: Correlation of Imaging Findings with the Presence of Neurofibromatosis. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1963-1969.

Leisti E-L. Radiologic findings of the head and spine in neurofibromatosis I (NF I) in Northern Finland. Academic Disertation, Faculty of Medicine, University of Oulu, Oulu 2003.

Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol* 2007; 61(3): 189-198.

Listernick R, Charrow J, Gutmann DH. Intracranial Gliomas in Neurofibromatosis Type 1. *Am J Med Genet* 1999; 89(1): 38-44.

Listernick R, Louis DN, Packer RJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 optic pathway glioma task force. *Ann Neurol* 1997; 41: 143-149.

Liu GT, Katowitz JA, Rorke-Adams IB, Fisher MJ. Optic pathway gliomas. Neoplasms, not hamartomas. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131: 646-650.

Lopes Ferraz Filho JR, Munis MP, Soares Souza A, sanches RA, Goloni-Bertollo EM, Pavarino-Bertelli EC. Unidentified bright objels on brain MRI in children as a diagnostic criterion for neurofibromatosis type 1. *Pediatr Radiol* 2008; 38: 305-310.

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131: 803-820.

McGaughran JM, Harris DI, Donnai D, Teare D, MacLeod R, Westerbeek R, et al. A clinical study of type 1 neurofibromatosis in North West England. *J Med Genet* 1999; 36: 197-203.

National Institute of Health Consensus Development Conference Statement: Neurofibromatosis. *Arch Neurol Chicago* 1988; 45: 575-578.

Noble F, Kornberg AJ, Elder JE, Delatycki MB. Retrospective analysis of patients attending a neurofibromatosis type 1 clinic. *J Paediatr Child Health* 2007; 43: 55-59.

North K. Neurofibromatosis Type 1: Review of the First 200 Patients in an Australian Clinic. *J Child Neurol* 1993; 8: 395-402.

Osborn AG. Neurofibromatosis Type 1. In: Diagnostic Imaging Brain, eds Osborn AG, Salzman KL, Jhaveri MD, 3th edition, pp.84-87, Elsevier 2016, Philadelphia.

Parsa CF, Hoyt CS, Lesser RL, Weinstein JM, Strother CM, Muci-Mendoza R, et al. Spontaneous Regression of Optic Gliomas Thirteen Cases Documented by Serial Neuroimaging. *Arch Ophthalmol* 2001;119(4):516-529.

Petrak B, Lisy J., Kraus J, Kyncl M, Zatrava T. The focal areas of high-signal intensity on T2-weighted MRI of the brain are significant for the diagnosis of neurofibromatosis von Recklinghausen type 1. *Pediatrics* 2008; 121(Suppl 2): S147

Petrak B, Kaluzova M, Kotaska K, Blahova K, Kraus J. Plasmatic biomarkers in children with neurofibromatosis von Recklinghausen type 1 and tuberous sclerosis. Poster, 14th Annual European Neurofibromatosis meeting, 9-12 September 2010, Oslo, Norway.

Piccirilli M, Lenzi J, Delfinis C, Trasimeni G, Salvati M, Raco A. Spontaneous regression of optic pathways gliomas in three patients with neurofibromatosis type I and critical review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 1332–1337.

Pivalizza EG, Rabb MF, Johnson S. Fatal Hydrocephalus in a Patient with Neurofibromatosis. *Anesthesiology* 2000; 92(2): 630 (correspondence).

Rasmussen SA and Friedman JM. NF1 Gene and Neurofibromatosis 1. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 33-40.

Riccardi VM. Neurofibromatosis: past, present, and future. *N Engl J Med* 1991; 324(18): 1283-1285.

Riccardi VM, Eichner JE. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis. Baltimore. The John Hopkins. University Press, 1986.

Rossi LN, Triulzi F, Parazzini C, Maninetti MM. Spontaneous Improvement of Optic Pathway Lesions in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Neuropediatrics* 1999; 30: 205-209.

Roth J, Ber R, Wisoff JH, Hidalgo ET, Limbrick DD, Berger DS, et al. Endoscopic Third Ventriculostomy in Patients with Neurofibromatosis Type 1: A Multicenter International Experience. *World Neurosurgery* 2017; 107: 623-629.

Segal L, Darvish-Zargar M, Dilenge M-E, Ortenberg J, Polomeno RC. Optic pathway gliomas in patients with neurofibromatosis type 1: Follow-up of 44 patients. *AAPOS* 2010; 14: 155-158.

Shuper A, Kornreich L, Michowitz S, Schwartz M, Yaniv I, Cohen IJ. Visual pathway tumors and hydrocephalus. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17: 463-468.

Sigorini M, Zuccoli G, Ferrozzi F, Bacchini E, Street ME, Piazza P, et al. Magnetic resonance findings and ophthalmologic abnormalities are correlated in patients with neurofibromatosis type 1 (NF1). *Am J Med Genet* 2000; 93: 269-272.

Snajderova M, Riccardi VM, Petrak B, Zemkova D, Zapletalova J et al. The importance of advanced parental age in the origin of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet Part A* 2012; 158A: 519-523.

Stoquart-El Sankari S, Lehmann P, Gondry-Jouet C, Fichten A, Godefroy O, Meyer M-E, et al. Phase-Contrast MR Imaging Support for the Diagnosis of Aqueductal Stenosis. *Am J Neuroradiol* 2009; 30: 209-214.

Taylor T, Jaspan T, Milano G, Gregson R, Parker T, Ritzmann T, et al. Radiological classification of optic pathway gliomas: experience of a modified functional classification system. *Br J Radiol* 2008; 81: 761-766.

Thakkar SD, Feigen U, Mautner VF. Spinal tumours in neurofibromatosis type 1: an MRI study of frequency, multiplicity and variety. *Neuroradiol* 1999; 41: 625-629.

Van Es S, North KN, McHugh K, Silva de M. MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study. *Pediatr Radiol* 1996; 26: 478-487.

Vivarelli R, Grosso S, Calabrese F, Farnerani MA, Di Bartolo R, Morgese G et al. Epilepsy in Neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2003; 18: 338-342.

Votruba M, Leary S, Losseff N, Bhattacharya SS, Moore AT, Miller DH, et al. MRI of the intraorbital optic nerve in patients with autosomal dominant optic atrophy. *Neuroradiology* 2000; 42(3): 180-183.

Williams VC, Lucas J, et al. Neurofibromatosis Type 1 Revisited. *Pediatrics* 2009; 123: 124-133.

Seznam publikací

1. publikace *in extenso*, které jsou podkladem dizertace
a/ s impact faktorem

Články:

Kalužová M, Petrák B, Lisý J, Vaculík M, Bendová Š, Komárek V. Idiopatická stenóza akveduktu a porucha vývoje řeči u dětí s neurofibromatosis von Recklinghausen typ 1 – dvě kazuistiky. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(5):633-636 (**IF=0.258**)

Snajderova M, Riccardi VM, Petrak B, Zemkova D, Zapletalova J, Mardesic T, Petrakova A, Lanska V, Marikova T, Bendova S, Havlovicova M, **Kaluzova M**. The Importance of Advanced Parental Age in the Origin of Neurofibromatosis Type1. *Am J Med Genet Part A* 2012,158A:519-523, doi 10.1002/ajmg.a.34413 (**IF=2.505**)

Glombova M, Petrak B, Lisy J, Zamecnik J, Sumerauer D. Brain gliomas, hydrocephalus and idiopathic aqueduct stenosis in children with neurofibromatosis type 1. *Brain and*

Development 2019, přijato k tisku 2.4.2019, doi.org/10.1016/j.braindev.2019.04.003 (IF 1.544)

Abstrakta:

Kaluzova M, Petrak B, Bendova S, Lisy J, Kraus J., Zackova J. The development of obstructive hydrocephalus due to aqueductal stenosis in a boy with neurofibromatosis von Recklinghausen type 1. Poster 012NCDP, International Conference Diagnosis and Treatment in Pediatric Neurology, Warsaw, Poland, May 14-17, 2008. Eur J Ped Neurol 2008;12:S29 (IF= 1.36)

Kraus J, Petrak B, **Kaluzova M**, Lisy J. Evoked Potential Changes Related To MRI Findings In Patients With Neurofibromatosis Von Recklinghausen Type 1. Poster 007NCDP, International Conference Diagnosis and Treatment in Pediatric Neurology, Warsaw, Poland, May 14-17, 2008. Eur J Ped Neurol 2008;12:S27 (IF= 1.36)

Kaluzova M, Petrak B, Lisy J, Radvanska J, Kraus J, Schwabova J: Frequency, localization and clinical aspects of the brain tumors in children with neurofibromatosis von Recklinghausen type 1 (NF1). Lecture O9-1, 8th European Paediatric Neurology Congress, Harrogate, UK, 30.9.-3.10.2009. Eur J Ped Neurol 2009;13(Suppl 1):S21 (IF= 1.421)

Kraus J, Petrak B, **Kaluzova M**, Lisy J: Follow-up of evoked potential changes related to MRI findings in patients with neurofibromatosis von Recklinghausen type1 (NF1). Poster P059, 8th European Paediatric Neurology Congress, Harrogate, UK,30.9.-3.10.2009.Eur J Ped Neurol 2009;13(Suppl 1):S39 (IF= 1.421)

Lisy J, Petrak B, Kyncl M, Kraus J, Simonovsky V, **Kaluzova M**. Progression of foci of altered signal intensity in neurofibromatosis von Recklinghausen type 1 prevails over their regression only during puberty. Poster P88, ESPR, Istanbul, Turkey, 31.5.-4.6.2009. Pediatr Radiol 2009;39(Suppl 3):S575 (IF= 1.186)

Kaluzova M, Petrak B, Lisy J, Kraus J. Idiopathic aqueductal stenosis and other causes of hydrocephalus in NF1 children. 9th Congress of the European Paediatric Neurology Society, Cavtat, Croatia, May 11-14, 2011, poster P27.1, Eur J Paed Neurol 2011;15(Suppl 1):S138. (IF=1.994)

b) bez IF

Petrák B, Bendová Š, Lisý J, Kraus J, Zatrpa T, **Glombová M**, Zámečník J. Neurofibromatosis von Recklinghausen typ 1 (NF1) – klinický obraz a molekulárně-genetická diagnostika. Čes–slov Patol 2015;51:34-40.

Petrák B, **Glombová M**. Neurofibromatosis von Recklinghausen typ 1 (NF1) – nejčastější onemocnění ze skupiny neurokutánních chorob. Neurologie pro praxi 2018;19(2):104-107.

2. publikace *in extenso* bez vztahu k tématu dizertace

a) s IF (uvést hodnotu IF)

Články:

Schwabova J, Brozkova DS, Petrak B, Mojzisova M, Pavlickova K, Haberlova J, Mrazkova L, Hedvicakova P, Hornofova L, **Kaluzova M**, Fencel F, Krutova M Zamecnik J, Seeman P. Homozygous *EXOSC3* Mutation c.92G→C, p.G31A is a Founder Mutation Causing Severe Pontocerebellar Hypoplasia Type 1 Among the Czech Roma. *J Neurogenetics* 2013,27(1-4):163-169. doi:10.3109/01677063.2013.814651. (IF=2.159)

Zieg J, Glombova M. Psychiatric disorders are associated with increased risk for developing hyponatraemia in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28(9-10):1195-1196. (IF=1.086)

Abstrakta:

Petrak B, Kotaska K, **Kaluzova M**. Plasmatic Value Of The Neuron-Specific Enolase, Protein S100 And Anti-Vimentin Antibodies In Children With Tuberous Sclerosis Complex. Poster O10NCDP, International Conference Diagnosis and Treatment in Pediatric Neurology, Warsaw, Poland, May 14-17, 2008. *Eur J Ped Neurol* 2008;12:S28 (IF= 1.36)

Jahodová A, Kršek P, Petrák B, **Kalužová M**, Kudr M, Kynčl M, Komárek V. Abnormal background EEG activity and mental retardation are main predictors of intractable epilepsy in tuberous sclerosis patients. *Epilepsia*. 50(Suppl. 10):1-182 (28th International Epilepsy Congress, Budapest, June 28th - July 2nd 2009) (IF = 3.733)

Petrak B, Cerný M, Chaloupecky V, Kyncl M, **Kaluzová M**, Jahodova A. Signification of the long time follow-up of children with congenital cardiac rhabdomyomas for the early diagnosis of the tuberous sclerosis. Poster P054, 8th European Paediatric Neurology Congress, Harrogate, UK, 30.9.-3.10.2009. *Eur J Ped Neurol* 2009;13(Suppl 1):S37-38 (IF= 1.421)

Petrak B, **Kaluzova M**, Kotaska K, Blahova K, Kraus J. Plasmatic levels of the neuron-specific enolase and protein S100B in children with tuberous sclerosis complex. 9th Congress of the European Paediatric Neurology Society, Cavtat, Croatia, May 11-14, 2011, poster P09.13, *Eur J Paed Neurol* 2011;15(Suppl 1):S72. (IF= 1.994)