



# Krótkie spojrzenie na NF2

Dr n. med. Agnieszka Jatczak-Gaca

CM UMK Bydgoszcz

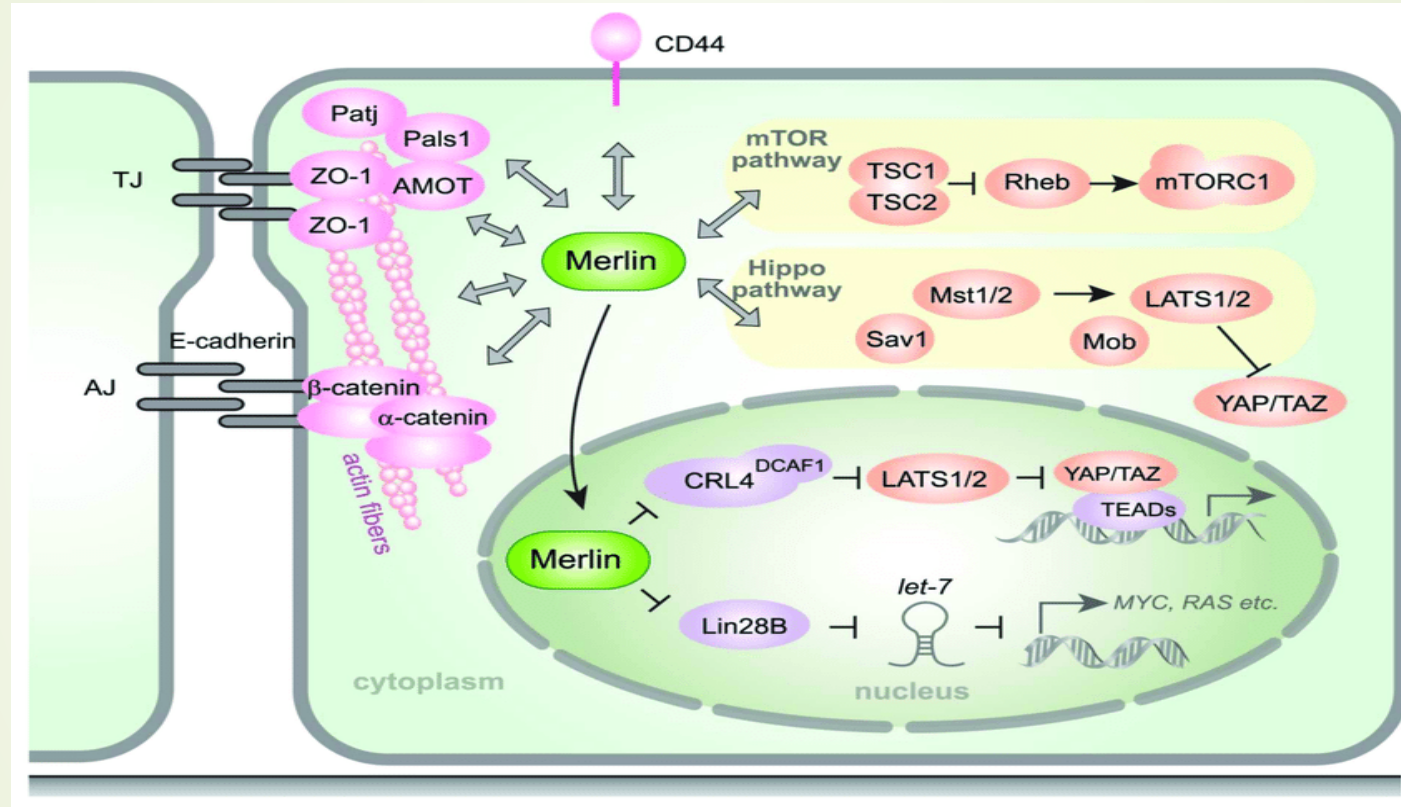
Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii

Szpital Uniwersytecki Nr 1 w Bydgoszczy

# Neurofibromatoza typu 2 ( NF2)

- ▶ Choroba genetyczna, dziedziczona **autosomalnie dominująco**, co oznacza, że w **50%** pacjenci chorujący na NF2 może przekazać chorobę swoim dzieciom
- ▶ Gen znajduje się w chromosomie 22 q12.2 kodującym neurofibrominę-2, zwaną także merliną.
- ▶ 50% pacjentów z NF2 posiada historię rodzinną
- ▶ 25-50%- występowanie mozaicyzmu
- ▶ Jeśli wykryto rodzinnie występującą mutację istnieje możliwość wykrycia prenatalnego.

# NF2- model



Tatsuhiro Sato 2018

# NF2- częstość występowania

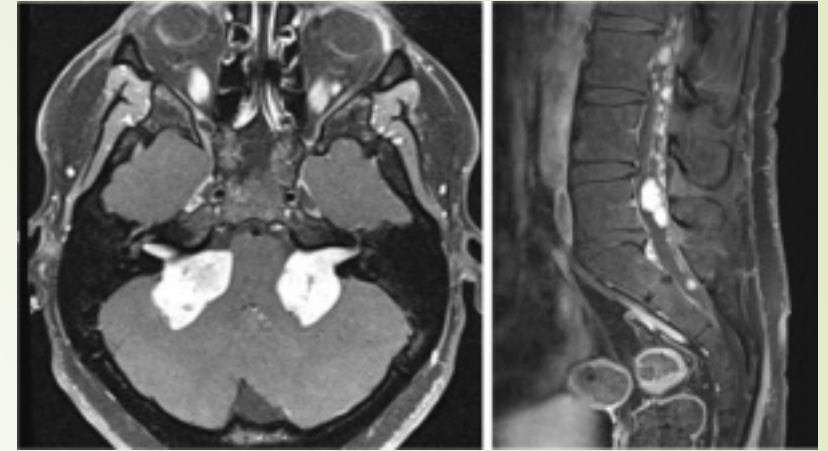
- Choroba rzadka, występuje u mniejszej ilości ludzi niż NF1
- Częstość występowania w europejskiej populacji rozpoznawana jest 1:210 000, ale jest niedoszacowana, rzeczywista częstość żywych urodzeń oceniana jest na 1:25-45000.
- W Polsce mamy około 37 750 000 ( 2021)  
Szacuje się na około 839-1510 osób  
( w porównaniu do NF1 ok 15 tys osób)

# NF2 - objawy

Inability to lift wrist or fingers  
(extensor weakness AKA Wrist Drop)



Ośrodkowy układ  
nerwowy



Obwodowy  
układ  
nerwowy



skóra

NF2

oczy



Credit: ARZTSAMUI/Shutterstock



# NF2- KRYTERIA KLINICZNE

- ▶ Obustronnie występujące nerwiaki nerwu słuchowego
- ▶ Identyczny wariant patogenny NF2 w dwóch lub większej liczbie anatomicznie odrębnych, związanych z NF2 guzów ( ostoniak ostonkowy, oponiak i/lub wyściółczak)

Uwaga: jeśli frakcja wariantów alleli ( VAF) w nienaruszonej tkance np. krwi wynosi wyraźnie poniżej 50%, to oznacza to, że możemy rozpoznać mozaicyzm NF2

- ▶ Dwa duże kryteria
- ▶ Jedno duże i dwa małe



## NF2 kryteria duże

- Jednostronnie występują schwannoma n VIII
- Krewny pierwszego stopnia z NF2
- Dwa lub więcej oponiaki
- NF2 patogeniczny wariant w tkankach

## NF2- kryteria małe

- ▶ Wyściółczak, nerwiak ( ale nie dotyczy nerwu słuchowego)

Uwaga: dwa wyściółczaki lub dwa nerwiaki poza nerwem słuchowym liczone są jako 2 kryteria małe

- ▶ Pojedynczy oponiak

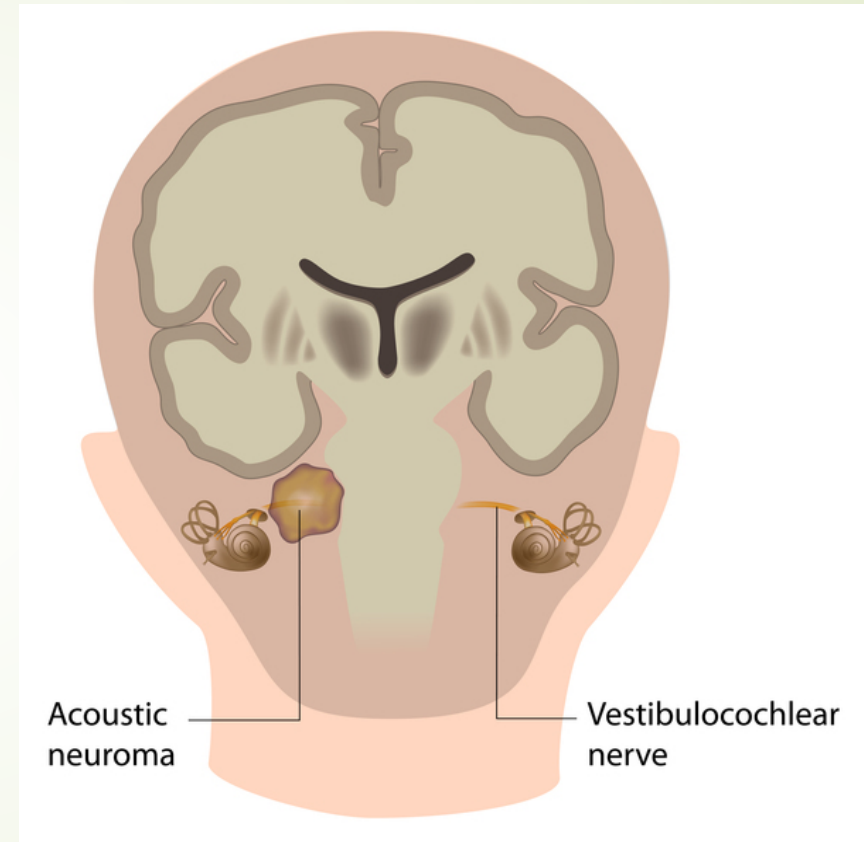
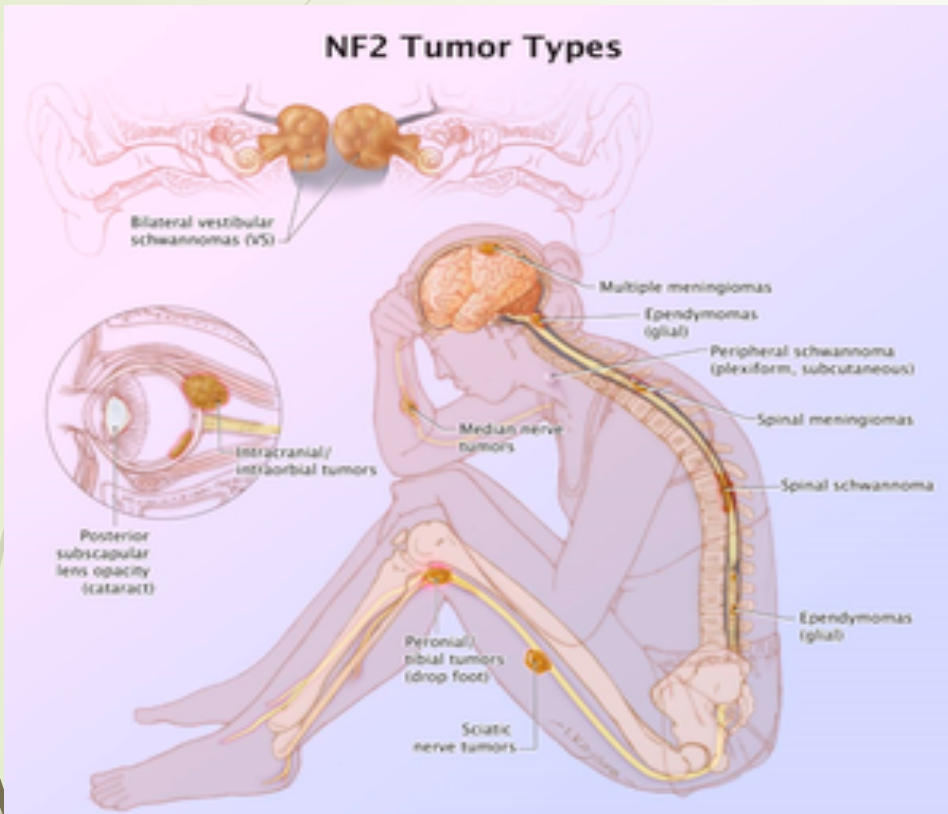
Uwaga: występujące 2 oponiaki liczone są jako kryterium duże

- ▶ Młodzieńcza zaćma podtorebkowa lub korowa, hamartoma siatkówki, błona przedsiatkówkowa u osób poniżej 40 roku życia

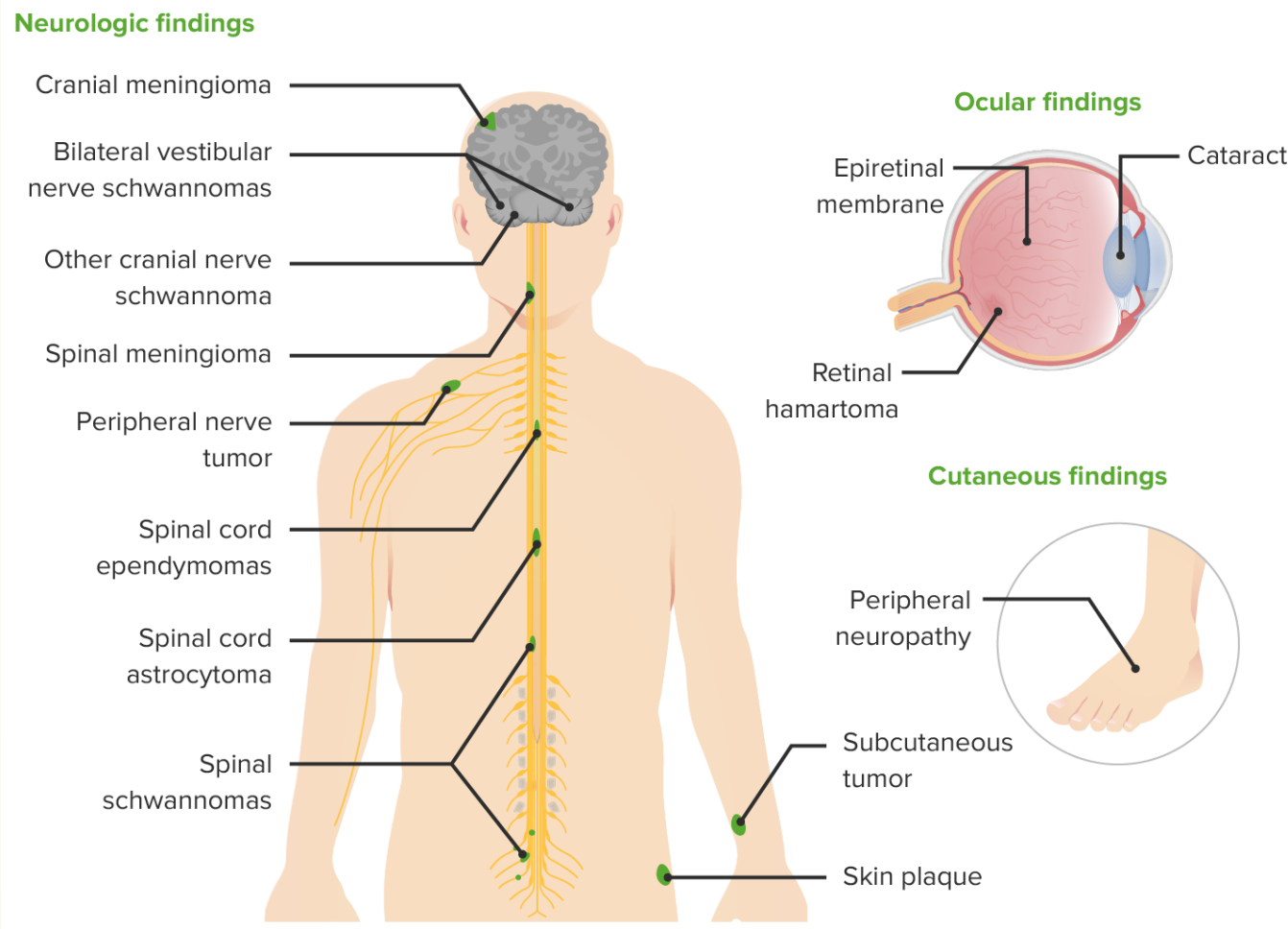
Uwaga: wszystkie objawy okulistyczne występujące obustronnie liczone są jako jedno małe kryterium



# NF2- objawy



# NF2- objawy





# NF2- w zależności od wieku- dzieci

- ▶ nerwiaki w jakiejkolwiek lokalizacji, w tym śródkórnie
- ▶ Blaszki skórne obecne od urodzenia lub we wczesnym dzieciństwie ( często nerwiak splotowaty w badaniu histopatologicznym)
- ▶ Oponiak,
- ▶ Zaćma klinowa korowa
- ▶ Hamartomy siatkówki
- ▶ Mononeuropatia , szczególnie dotyczące porażenia nerwu twarzowego, opadającej stopy lub nadgarstka lub porażenie nerwu III

# NF2-przebieg kliniczny u dzieci

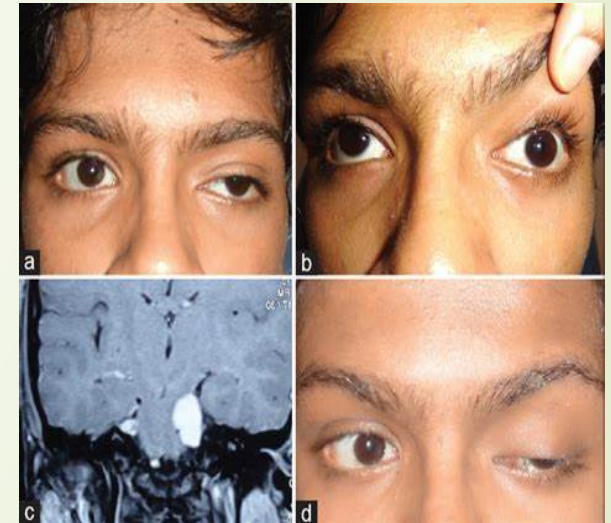
## ► Zmiany skórne

- najczęściej guzki śródskórne, często ze zwiększona pigmentacja i owłosione
- Często przybierają postać blaszek skórnych: małych, kolorowych, wypukłych plam na skórze, zwykle o średnicy mniejszej niż 2 cm.
- Nowotwory rozwijające się pod skórą mogą urosnąć do rozmiarów piłki golfowej i mogą być bolesne, jeśli rozwijają się wzdłuż odcinka nerwu.
- Plamy typu CAL, ale znacznie mniej w stosunku do NF1

## ► Porażenie nerwu III

## ► Zmiany oczne:

ścieńczenie n II, zaćma, która może być wrodzona.  
niedowidzenie jednego oka tzw „oko leniwe”,  
hamartoma siatkówki  
błona przedsiatkówkowa



# NF2- objawy u dzieci

## ► **Mononeuropatia** spowodowana guzem:

Porażenie nerwu VII,

opadająca stopa lub nadgarstek:

- mrowienia w dotkniętej chorobą części ciała drętwienie
- Zmniejszone odczuwanie bólu lub zmian temperatury
- Piekące bóle szczególnie stopy i ręce
- Osłabienie mięśni

## ► Izolowane oponiaki, nerwiaki w jakimkolwiek umiejscowieniu:

Bóle głowy, nudności , wymioty, drgawki, omdlenia, zaburzenia osobowości, trudności w mówieniu







# NF2- objawy u dorosłych

- ▶ Obustronny nerwiak nerwu słuchowego
- ▶ Pojedynczy nerwiak nerwu słuchowego z towarzyszącymi: oponiakierm, nerwiakiem, glejakiem, nerwiakowłkniekiem, zaćmą w postaci podtorebkowej lub zaćmy klinowej korowej
- ▶ Liczne oponiaki, którym towarzyszą:

Jednostronny nerwiak nerwu słuchowego

Jeden z dwóch: nerwiak, wyściółczak, zaćma  
zdiagnozowane u ludzi poniżej 40 roku życia



# NF 2 - kliniczny przebieg

- ▶ Średni wiek rozpoznania objawów u pacjentów z nerwiakami związanymi z NF2 to młodzi dorośli 18-24 lat
- ▶ Najczęstsza przyczyna to zaburzenia słuchu związane z obecnością guzów nerwu/ nerwów słuchowych
- ▶ Inne objawy związane mogą być z występowaniem guzów: oponiakami, wyściółczakami, rzadziej gwiaździakami:

Bóle głowy

Porażenie nerwów obwodowych np. twarzowego

Nudności, wymioty, szczególnie w godzinach rannych

Niedowładny, porażenia kończyn

Zaburzenia równowagi, zaburzenia słuchu

# NF2- przebieg kliniczny

Zmiany	%
Obustronne nerwiaki n VIII	88%
Oponiaki	48%
Wyściółczak	25%



# NF2- objawy

## ► **Nerwiak nerwu słuchowego**

-Początkowe objawy: niedosłyszenie, szумы uszne czy też utrata słuchu, zaburzenia równowagi

-Początki objawów mogą być nagłe

Pierwsze symptomy to np. niedosłyszenie podczas używania telefonu, brak poczucia stabilności podczas chodzenia nocą

Z czasem powiększania guza dochodzi do wzrostu ciśnienia śródczaszkowego, wodogłowia.

Nerwiak może rozwijać się też obwodowo głównie z zaburzeniami sensorycznymi

U dzieci i młodych dorosłych z izolowanym nerwiakiem N VIII lub innych nerwów czaszkowych należy rozważyć występowanie mosaicyzmu NF2



# NF2- guzy rdzenia

- ▶ Występują u 70 % chorych
- ▶ Najbardziej popularne to nerwiaki znajdujące się w kanale kręgowym
- ▶ Guzy śródrzeniowe rdzenia kręgowego ( gwiaździaki i wyściółczaki) występują u 5-33% chorych
- ▶ Większość osób z guzami śródrzeniowymi posiada ich więcej niż jeden guz
- ▶ Często początkowo uwidaczniamy je w badaniach obrazowych MRI, ponieważ nie dają początkowo objawów





# NF2- oponiaki

- ▶ Występują u 50% chorych na NF2
- ▶ Jednak ryzyko wystąpienia wynosi 8-0%
- ▶ Większość występuje wewnątrzczaszkowo
- ▶ Oponiaki oczodołu mogą uciskać nerwy wzrokowe i w konsekwencji spowodować utratę wzroku.
- ▶ Inne objawy ucisku to neuropatie, wodogłowie, wzrost ciśnienia śródczaszkowego



# Nf2- neuropatie

- ▶ Mononeuropatie mogą pojawiać się już w dzieciństwie
- ▶ U młodych dorosłych postępująca polineuropatia związana jest najczęściej ze wzrostem guza.



## NF2- prognozy

- Różna ekspresja choroby NF2 wśród chorych
- Występujące guzy są łagodne
- Zagrożenie życia jest spowodowane ich niekorzystną lokalizacją oraz wzrastaniem
- Pogorszenie jakości życia



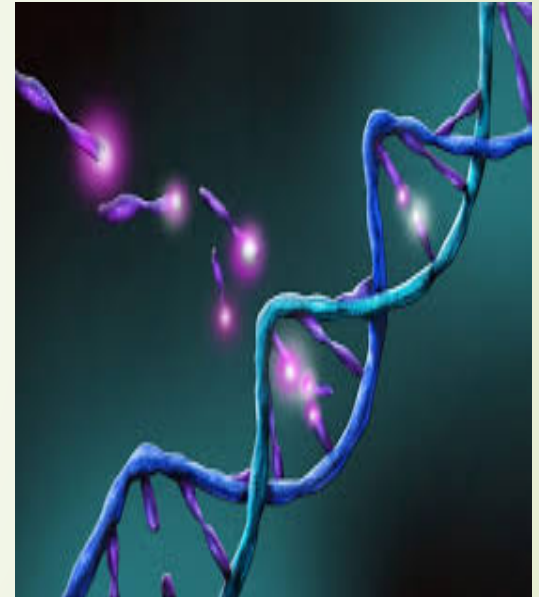
# NF2 objawy

► **Klinicznie wyróżniono podtypy choroby:**

- postać umiarkowaną (**typ Gardnera**) z początkiem około 25. roku życia, dominującymi objawami spowodowanymi VS i słabo wyrażonymi objawami skórnymi, oraz
- postać ciężką (**typ Wisharta**) z początkiem przed 25. rokiem życia i VS tylko u połowy chorych; zwykle przebiega szybko i wiąże się z wczesnym zgonem.

# NF2- genetyka

- Mozaicyzm jest podejrzewany wśród pacjentów z jednostronnym nerwiakiem przedsionkowym i innymi ipsilateralnymi guzami. Może powodować od łagodnych do ciężkich objawów choroby, jednak osoby mozaiki mają łagodniejszy przebieg choroby
- Potwierdzono to u większości chorych, u których analizowano DNA nowotworów
- Istnieją korelacje między genotypem a fenotypem:
  - duże delecje NF2 związane są z łagodnym fenotypem
  - rodzaj wariantu patogenetycznego dla linii zarodkowej jest ważnym wyznacznikiem liczby oponiaków wewnątrzczaszkowych, nowotworów kręgosłupa i obwodowych nerwów
  - patogenetyczny wariant w 3'NF2 ( szczególnie te w eksonach 14-16) są skorelowane z mniejszym ryzykiem wystąpienia oponiaków







# NF2-postępowanie

- ▶ Na dzień dzisiejszy brak jest możliwości wyleczenia choroby
- ▶ Ze względu na różnorodność objawów, pacjenci powinni mieć opiekę specjalistyczną:
  - okulistyczną
  - neurologiczną i neurochirurgiczną
  - laryngologiczną i audiologiczną
  - onkologiczną
  - rehabilitacyjną
  - genetyczną
  - inne



# NF2-postępowanie

- Monitorowanie NF2 obejmuje:
  - raz w roku badanie MRI celem oceny istniejących guzów lub wykrycie
  - Corocznie badanie okulistyczne pod kątem zaćmy
  - corocznie audiogram celem oceny słuchu
- W zależności od objawów testy powinny być wykonywane adekwatnie do potrzeb pacjenta.
- Kontakt z ośrodkiem koordynującym leczenia i opiekę nad pacjentem

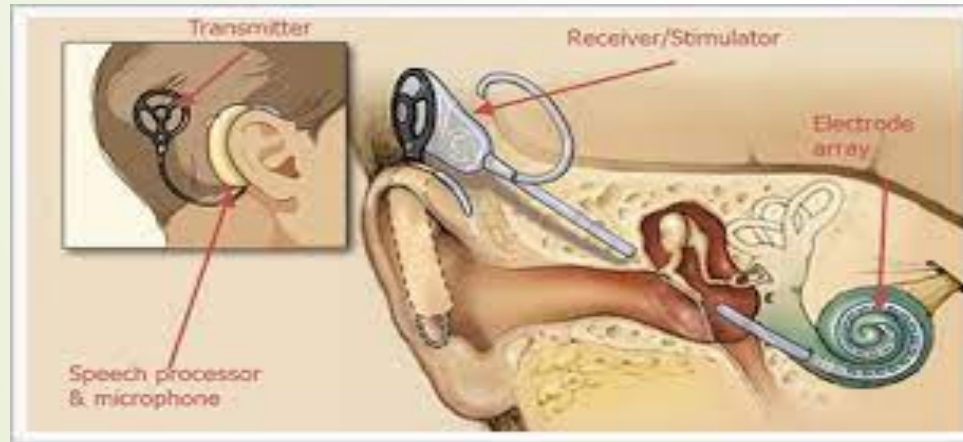


# NF2- chirurgia

- Usuwanie guzów, ale należy wziąć pod uwagę ryzyko zabiegu i powikłań w stosunku do korzyści. Czasem korzystniejsze jest obserwowanie guza
- Radioterapia- gamma-knife, - leczenie takie stwarza możliwości zezłóśliwienia guzów ( efekt radiacji). Uważa się, że prawdopodobieństwo takiego powikłania jest mało prawdopodobne, jednak należy wziąć je pod uwagę
- Implanty słuchowe pnia mózgu (ABI) i implanty ślimakowe.
- Zaćma dziecięca- zbieg w okresie dzieciństwa

# NF2- problemy ze słuchem

- Nauka czytania z ruchu warg
- Nauka języka migowego
- Terapie szumów usznych
- Korzystanie z programów w telefonach, tabletach.



Implant ABI



Implant ślimakowy




# NF2- leczenie objawowe

- ▶ Leki stosowane w polineuropatiach
- ▶ Leki p/bólowe przy przewlekłych bólach
- ▶ Leki/padaczkowe
- ▶ Opieka psychologiczna/psychiatryczna
- ▶ Zabiegi rehabilitacyjne





# NF2- badania kliniczne

- ▶ Przeciwciało anty VEGF Bevacizumab
  - ▶ Inhibitory Kinaz Tyrozynowych- Lapatynib
  - ▶ Inhibitory m-TOR: Everolimus
- 



# NF2- leczenie biologiczne- BEVACIZUMAB

**A systematic review of targeted therapy for vestibular schwannoma in patients with NF2- related schwannomatosis**

**Shivani Chiranth et al., 2023**

- wieloośrodkowa, ok 200 pacjentów w wieku 10-79 lat ( lata 2012-2020)
- badano lek podawany w dwóch dawkach 5 mg/kg/tydz i 2,5 mg/kg/tydz
- zmniejszenie guza i poprawa słuchu w 45% niezależnie od stosowanej dawki
- powikłania to głównie nadciśnienie tętnicze i krwawienia
- lepsze efekty u starszych osób
- pacjenci poniżej 18 roku życia wykazują większy odsetek progresji



# NF2- inhibitory kinaz tyrozynowych

- ▶ Lapatinib regresja guza i poprawa słuchu o 10dB 4/17
- ▶ Erlotynib- stabilizacja choroby u 27% badanych
- ▶ Nilotynib i Lapatinib wraz z radioterapią wykazały większy stopień regresji guza
- ▶ Mniej powikłań niż Bevacizumab
- ▶ Wymagają dalszych badań



# NF2 – inhibitory m-TOR

Ewerolimus

- ▶ nie wykazał działania hamującego wzrost guza
- ▶ Nie poprawił słuchu u żadnego badanego pacjenta

# NF2- badania w USA

NF2									
Notes	Trial ID	TARGET	Agent		Phase 0	Phase 1	Phase 1/2	Phase 2	Phase 3
Skin schwannomas <b>NEW</b>	NCT05521048	30S ribosomal subunit	Doxycycline		█				
VS	NCT03079999	NSAID agent	Aspirin		█				
VS <b>NEW</b>	NCT04374305	Multiple	Brigatinib, Neratimib (INTUITT-NF2)		█				
All NF2 Tumors	NCT03095248	MEK	Selumetinib		█				
Meningioma	NCT05130866	HDAC	REC-2282		█				

MAY 17 IS WORLD  
**NEUROFIBROMATOSIS**  
AWARENESS DAY



Dziękuję za uwagę