

## ESETISMERTETÉSEK

# A 2-es típusú neurofibromatosis nonsense, 193 c>t mutánsa – idegsebészeti kihívás

Bobest Mátyás<sup>1</sup>, Tóth Csaba<sup>2</sup>, Gyurcsó Mária<sup>3</sup>, Molnár Mária Judit<sup>4</sup>, Garzuly Ferenc<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vas Megye és Szombathely Megyei Jogú Város Markusovszky Kórháza,

Idegsebészeti Osztály, Szombathely

<sup>2</sup>Vas Megye és Szombathely Megyei Jogú Város Markusovszky Kórháza, Patológiai

Osztály, Szombathely

<sup>3</sup>Gyermek- és Ifjúsági Mentálhigiénés Gondozó, Győr

<sup>4</sup>Országos Neurológiai és Pszichiátriai Intézet, Molekuláris Neurológia Osztály,

Budapest

Levelező szerző (correspondent):

Dr. Garzuly Ferenc, Vas Megye és Szombathely Megyei Jogú Város Markusovszky Kórháza, Patológiai Osztály,

9700 Szombathely, Markusovszky u. 3. Telefon: (94) 515-535, fax: (94) 327-873, e-mail: [garzuly@t-online.hu](mailto:garzuly@t-online.hu)

## ÖSSZEFOGLALÁS

Tüdőszűrő vizsgálat során a 15 éves, panaszmentes fiú röntgenképén mellkasfali, körülírt térfoglalást találtak. A daganatot eltávolították, az első bordaközi ideg schwannomájának bizonyult. Két év múlva szédülés, hallászavar, agytörzsi és kisagyi tünetek jelentkeztek. Az MR-vizsgálat bilaterális, nagy kiterjedésű, kisagy-hídszögleti és többszörös, gerincvelő-kompressziót okozó nyaki intraduralis tumorra utalt. A műtét során csak a bal oldali, nagyobb vestibularis schwannoma részleges eltávolítására volt lehetőség. A spinalis psammomatosus meningeomákat viszont sikerült reszekálni. A beteg három hónap múlva szeptikus szövődmény következtében meghalt.

Édesanyja hasonló betegségben szenvedett, súlyos agytörzsi kompressziót okozó kétoldali vestibularis schwannoma miatt 12 éve, 24 éves korában műtötték, a beavatkozást csak két héttel élte túl. Az anyának elhunyt fián kívül még két gyermeke született, ikrek, 14 évesek. Az MR-vizsgálat a fiúgyermek esetében kétoldali vestibularis tumort derített ki, a lány egészséges. A fiú molekuláris biológiai vizsgálata a 2-es típusú neurofibromatosis génjének 2. exonjában nonsense, C193T-mutációt mutatott ki, a GLN65stop kodon csonkolt fehérjét hozott létre. Ez a mutáció feltételezhetően összefügg a kedvezőtlen klinikai lefolyással. A betegség korai felismerése az eredményes idegsebészeti beavatkozás alapvető feltétele.

**Kulcsszavak:** 2-es típusú neurofibromatosis, klinikum, genetika

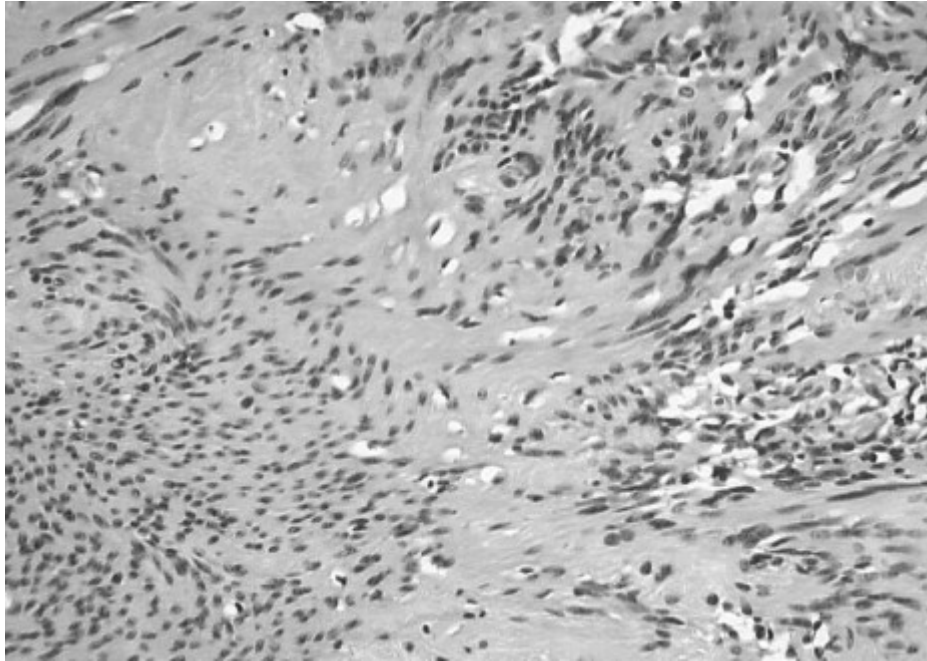
Érkezett: 2006. február 9. Elfogadva: 2006. április 5.

A 2-es típusú **neurofibromatosis** (NF2) autoszomális domináns módon öröklődő betegség. Karakterisztikus jellemzője a bilaterális vestibularis schwannoma. Az izoláltan jelentkező, hasonló lokalizációjú, nem familiáris, egyoldali daganattal szemben az elváltozás rendszerint már az élet második évtizedében jelentkezik, és sokkal intenzívebben nő. Korán felismerni nehéz, a késői diagnózis viszont kudarcra ítélheti a sebészi beavatkozást a fiatal betegek esetében. A tragédia egy család több generációját is érintheti.

## Esetismertetés

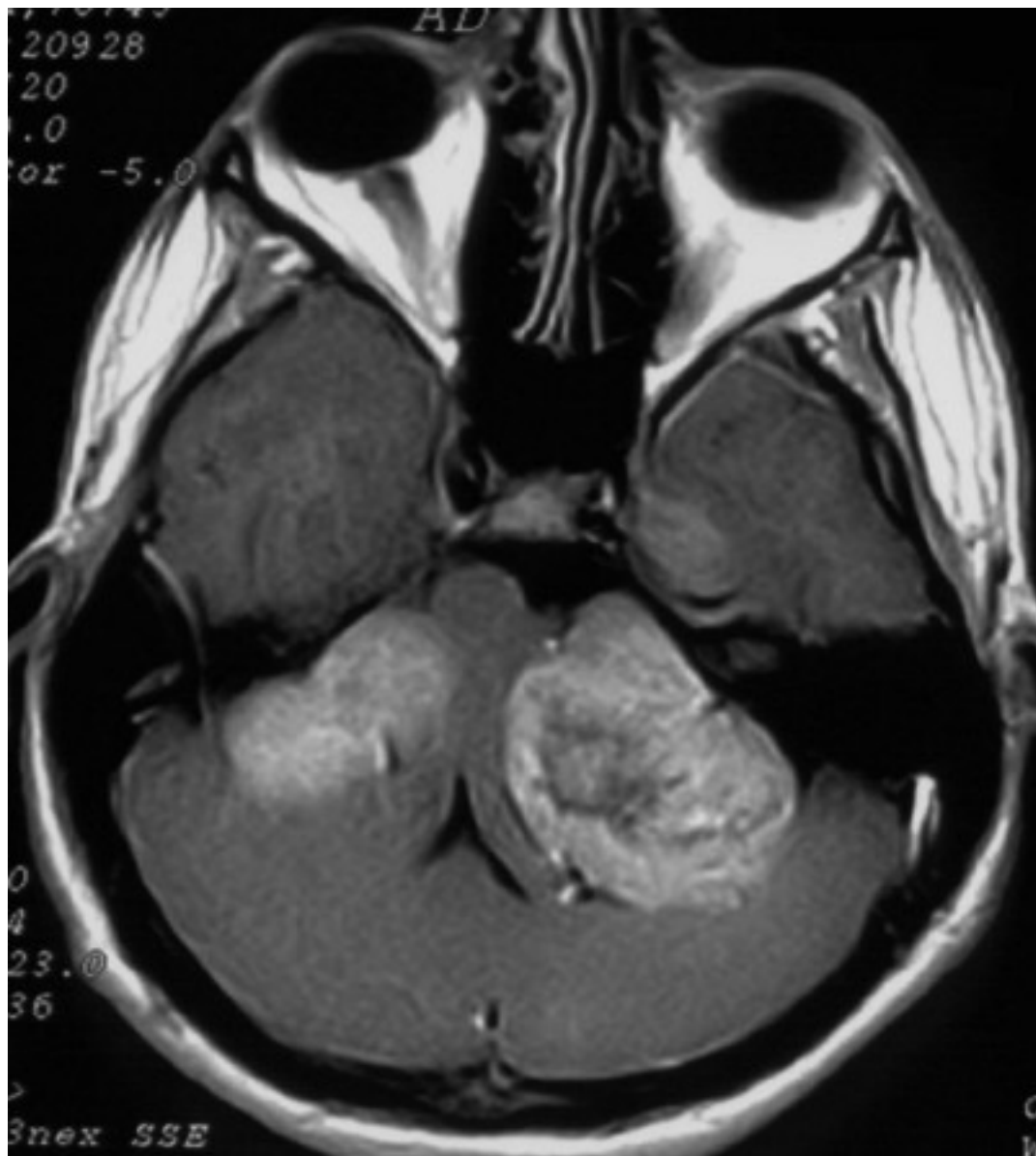
Tizenöt éves fiú esetében tüdőszűrés során panaszokat nem okozó – az első bordaközi idegből eredő –, 4,5×3×2,4 cm nagyságú, intercostalis tumort találtak. Thoracotomia útján teljes egészében eltávolították a képletet. A szövetszaporulat szövettanilag schwannomának bizonyult (**1. ábra**).

**1. ÁBRA.** Mellkasfali daganat. Schwannoma, típusos Antoni A és B területekkel (hematoxilín-eozin festés, 100× nagyítás)



Két évvel később kisagy- és agytörzsi tünetcsoport jelentkezett. Járása bizonytalanná vált, rosszul hallott. Az MR-vizsgálat kétoldali, kisagy-hídszögleti, coronalis felvételeken jobboldalt 3,5×2,5 cm, baloldalt 5×4 cm nagyságú daganatra és többszörös, összesen hét, intraduralis, extramedullaris cervicalis tumorra derített fényt, a legnagyobb az utóbbiak közül 2,5×2 cm volt (2., 3. ábra). A daganatok a mesencephalon, a medulla oblongata és a cervicalis gerincvelő kompressziójához vezettek.

**2. ÁBRA.** Axiális koponya-CT-vizsgálat, bilaterális kisagy-hídszögleti daganat

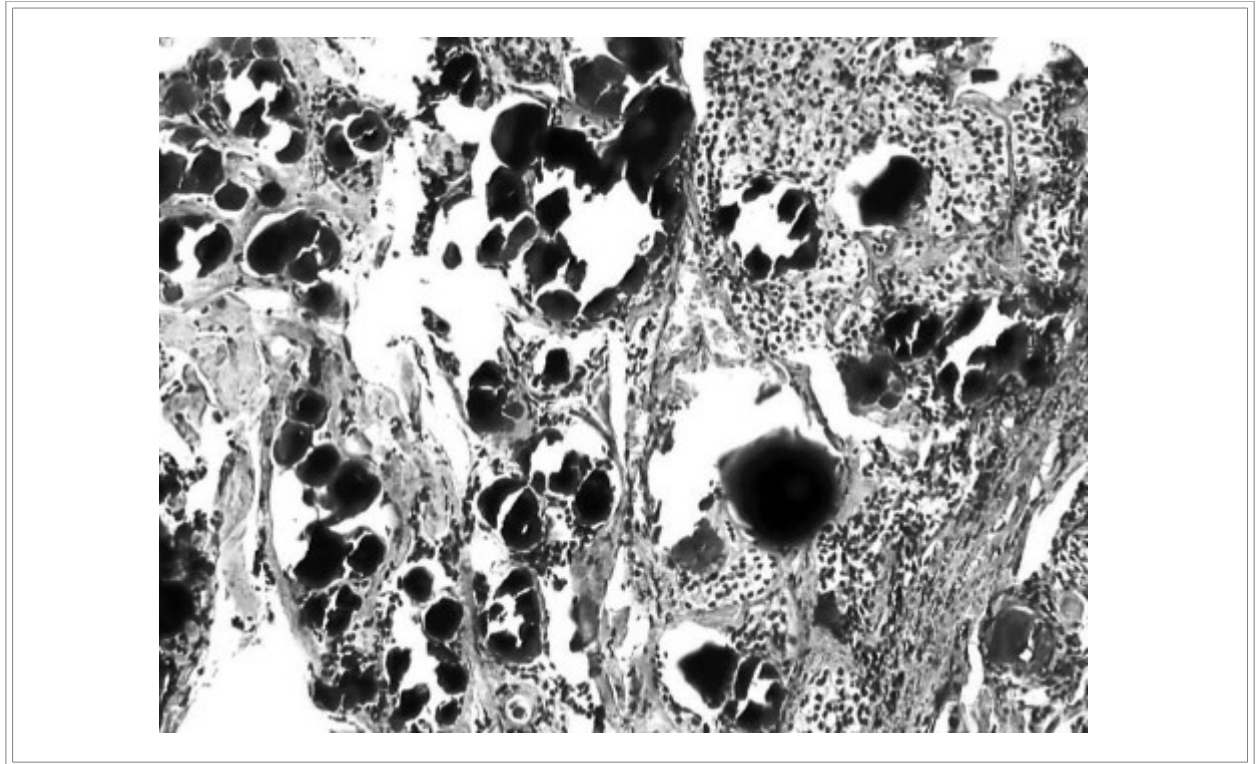


**3. ÁBRA.** Sagittalis irányú CT-felvételen cervicalisan elhelyezkedő daganatok



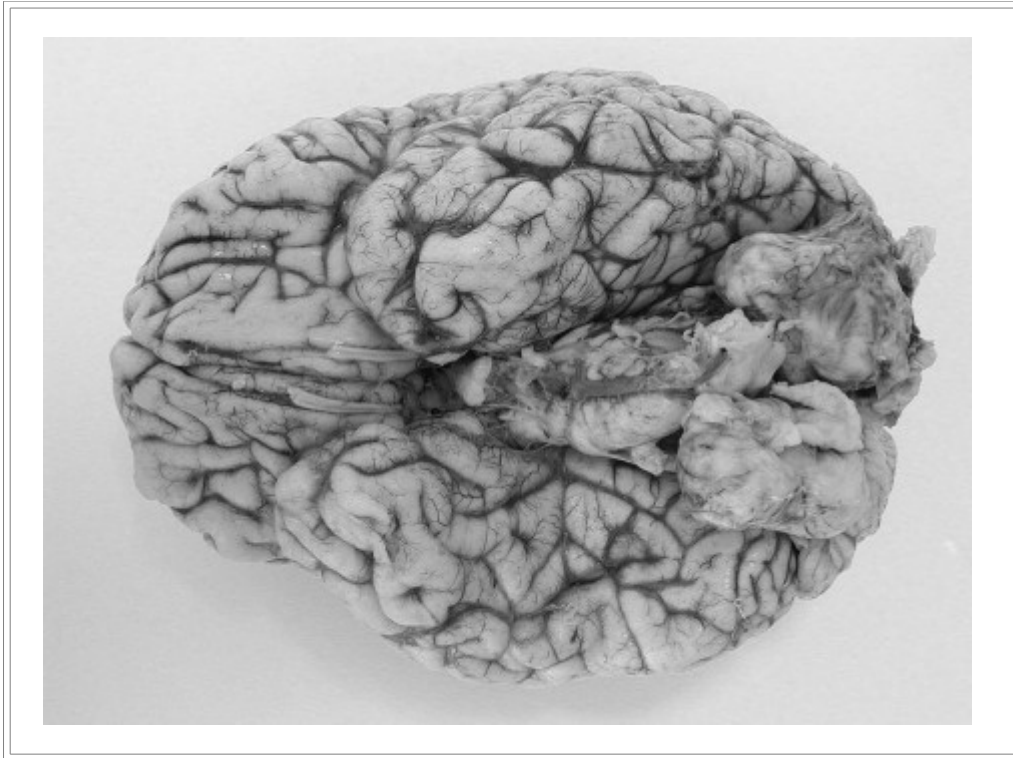
A műtét során a kisagy-hídszögleti daganatok közül – tekintettel a nagy műtéti kockázatra – csak a nagyobb részleges eltávolítására volt mód, amely szövettanilag schwannomának bizonyult. A cervicalis daganatokat – psammomatosis meningeomákat – sikerült teljesen eltávolítani (4. ábra).

**4. ÁBRA.** A cervicalis tumorok egyike: psammomatosis meningeoma (hematoxin-eozin festés, 40× nagyítás)



Állapota a műtétet követően nem javult. Három hónap múlva rehabilitációs intézetben halt meg pneumonia, szeptikus komplikációk miatt. Az agy boncolásakor a kisagy-hídszögletet mindkét oldalon tetemes nagyságú daganat foglalta el (**5. ábra**). Ezek benyomták a kisagyféltekéket a basalis medialis oldalakon, és komprimálták a hidat, a mesencephalont és a IV. kamrát. Az agyban hypoxiára utaló eltéréseken kívül mást nem találtunk.

**5. ÁBRA.** Bilateralis vestibularis schwannoma szekciós felvétele



A beteg nagyszülei egészségesek voltak, időskorban haltak meg. Anyja 24 éves korában bilaterális vestibularis schwannoma részleges reszekciója után két héttel halt meg. A beteg testvérei ikrek, egy fiú és egy lány, 14 évesek, panaszmentesek.

A familiaritás, a talált elváltozások egyértelműen 2-es típusú **neurofibromatosis** mellett szóltak. Az öröklődő betegség felvetette az ikrek érintettségét. Az MR-vizsgálat a fiú esetében bilaterális vestibularis tumort igazolt (12×6×5 mm és 4×5×3 mm) (**6. ábra**). Rendszeres MR- és neurológiai ellenőrzése gyermek- és ifjúsági gondozón keresztül biztosított, a műtéti ellátás tervezett.

**6. ÁBRA.** Kétoldali vestibularis tumor MR-felvétele az ikerpár érintett tagja esetében



Az ikerpár fiú tagja genetikai vizsgálata a 2-es típusú **neurofibromatosis** gén 2. exonjában a DNS 193. nukleotidjánál C>T nonsense mutációt talált. A Gln65stop kodon csonkolt fehérje keletkezését eredményezi. A vizsgálatot az OPNI Molekuláris Biológiai Osztálya közreműködésével a Department de Genetique et Procreation, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble végezte.

## Megbeszélés

A schwannoma (neurinoma, neurilemmoma) a Schwann-sejtekből indul ki. Gyakori a bőrben és a bőr alatti szövetekben, de lokalizálódhat idegekre, gyökökre, agyidegekre. A daganat többségében izolált, de jelentkezhet autoszomális domináns módon öröklődő betegség formájában, mint 2-es típusú **neurofibromatosis**. Az



elnevezés nem találó, hiszen elsősorban schwannomáról van szó, kérdés, hogy egyáltalán előfordul-e neurofibroma ebben a betegségben<sup>1</sup>.

A neurofibroma a Schwann-sejtekből és fibroblastokból indul ki, a daganatban mindkét szövettani komponenst megtaláljuk. Amíg schwannomákban az úgynevezett Antoni A és B területeket, lazán és sűrűn elhelyezkedő sejtek csoportjait látjuk egymás mellett, addig neurofibromában ez a szövettani jellemző hiányzik. Schwannomában a daganattal kapcsolatban lévő ideg a daganat szélén fut, míg neurofibromában kötegekre ágazóva a daganaton keresztül. A neurofibroma is lehet kután vagy szubkután lokalizációjú, de előfordul perifériás idegekben, gyökökben is. Lehet izolált, de öröklődő betegség formájában is megjelenhet, ez a von Recklinghausen-féle betegség, 1-es típusú **neurofibromatosis** (NF1).

Míg az 1-es típusú **neurofibromatosis** viszonylag gyakori és a bőrön látható elváltozásokról könnyen felismerhető, a 2-es típusú ritka, incidenciája 1/40 000, és feltűnő bőrijelenségek hiányában nehezebben is diagnosztizálható. Amióta az MR-vizsgálat rutinszerűen elérhető, gyakorisága nőtt<sup>2</sup>. Fő jellemzője morfológiailag a bilaterális vestibularis schwannoma. Az elváltozás akusztikus neurinoma néven vált ismertté, a daganat azonban nem a nervus acusticusból, hanem a nervus vestibularisból indul ki, ezért az elnevezés nem helytálló, de még ma is elfogadott. A kétoldali daganat diagnosztikus értékű 2-es típusú neurofibromatosisra. Egyoldali elváltozás nem zárja ki a betegséget<sup>1</sup>.

A leggyakoribb és legjellemzőbb kísérői a vestibularis schwannomáknak a multiplex meningeomák. Ezek elsősorban spinalisak. Schwannoma más helyeken, kután és szubkután lokalizációban, gyökök, idegek mentén is kialakulhat. Általános és karakterisztikus a hátsó subcapsularis lencsehomály. Retinalis hamartomák is előfordulnak, chorioidealis melanomát is közöltek<sup>3</sup>.

A betegség által okozott további idegrendszeri manifesztáció a schwannosis, Schwann-sejtek proliferációja tényleges daganat kialakulása nélkül. Egyes vizsgálok a betegek nagy többségében polyneuropathia elektrofiziológiai jeleit észlelték, amit a fokális schwannomatosus folyamatok következményeként értékeltek<sup>4</sup>. A meningeomák mellett a kéregben meningoangiomas is kialakulhat (izolált

corticalis vagy multiplex elváltozás formájában). Epilepsziás rohamot okozhat, de gyakran csak patológiai melléklet. Gliális microhamartomák is előfordulhatnak. Kalcifikáció a cerebralis vagy cerebellaris cortexben, vagy periventricularisan szokott kialakulni. Esetünkhöz hasonló, bordaközi idegen elhelyezkedő schwannomáról egy közlést találtunk, nőbeteg esetében emlődaganatot utánczolt<sup>5</sup>. Egy esetben írtak le a nervus vagus mentén kialakult mediastinalis tumort<sup>6</sup>. Amíg von Recklinghausen-kórban számolhatunk rosszindulatú daganatok kialakulásával az idegrendszerben vagy azon kívül, itt kifejezetten ritka<sup>7</sup>.

A bilateralis vestibularis schwannoma életveszélyt jelent, bemutatott családjunkban két generációból egy-egy áldozatot szedett. Mire a fiatal betegek jelzik a panaszt, már késő lehet. Ezért fontos, hogy a betegség korán jelentkező tüneteire felfigyeljünk. Ilyenek a lencsehomály, a fülzúgás és a hallászavar. Epilepsziás roham, ataxia, agyidegbénulás, gerincvelő-kompresszióra utaló tünetek, polyneuropathia már fenyegető jelek<sup>8</sup>.

A korai műtét életmentő 2-es típusú neurofibromatosisos betegek esetében. Sok esetben a betegség gyermekkori műtéti beavatkozással kellően befolyásolható volt<sup>9</sup>. A vestibularis schwannoma bizonyos megszorítások mellett stereotaxiás radioterápiával is visszafejleszthető, elpusztítható<sup>10-12</sup>.

A daganatok és különösen a bilateralis schwannoma korai felderítése döntő fontosságú. Azokat a családokat, ahol a betegség előfordult, rendszeresen ellenőriznünk kell. A daganat kifejezett proliferációs aktivitása, gyors növekedése miatt a betegek radiológiai követése különösen fontos. A vestibularis schwannoma miatt operált betegeket is ellenőriznünk kell, elsősorban multiplex meningeomák lehetősége miatt. Logikusnak látszik az a következtetés is, hogy ha schwannomát találunk a végtagokon vagy belső szervekben, kutassunk 2-es (vagy 1-es) típusú **neurofibromatosis** után.

A 2-es típusú **neurofibromatosis** génje a 22 kromoszóma hosszú karján (22q11.2) helyezkedik el, fehérjeproductuma az 595 aminosavból felépülő merlin (schwannomin)<sup>13</sup>. A gént inaktiváló mutációk autoszomális domináns módon öröklődnek. Esetünkben a 2. exon C193T nonsense mutációja következtében a

protein translációját befejező stopkodon keletkezett, a korai termináció következtében csonkolt fehérje jött létre. Az észlelt fenti mutációt már leírták. Az újonnan diagnosztizált betegek esetében majdnem minden második új mutáció. 2005 szeptemberéig 64 nonsense mutáció volt ismert, számuk fokozatosan nő<sup>14</sup>.

Nonsense mutációkban – mint betegünk esetében is – a klinikai lefolyás sokkal kedvezőtlenebb, mint egyéb mutációkban. A tünetek már 20 évesnél fiatalabb korban jelentkeznek, a betegség gyorsan progrediál<sup>15</sup>. Két műtött betegünk a betegség felismerésekor már közel inoperábilis volt. Szignifikánsan csökken ezekben a családokban a generációk száma is<sup>15</sup>.

A molekuláris biológiai vizsgálat a 2-es típusú neurofibromatosisos családokban lehetővé teszi a preszimptomás diagnosztikát<sup>16</sup>, a daganatok korai felismerését, és időben történő eltávolítását.

## Irodalom

1. *Louis DN, Stemmer-Rachamimov AO, Wiestler OD. Neurofibromatosis type 2. In: Kleihus P, Cavenee WK (eds.). Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon: IARC Press; 2000. p. 219-22.*
2. *Evans DG, Moran A, King A, Saeed S, Gurusinghe N, Ramsden R. Incidence of vestibular schwannoma and neurofibromatosis 2 in the North West of England over a 10-year period: higher incidence than previously thought. Otol Neurotol 2005;26:93-7.*
3. *Matafsti A, Zografos L, Chamot L, Schalenbourg. Choroidal melanoma in a neurofibromatosis type 2: description of a case. J Fr Ophtalmol 2003;26:477-80.*
4. *Sperfeld AD, Hein C, Schroder JM, Ludolph AC, Hanemann CO. Occurrence and characterization of peripheral nerve involvement in neurofibromatosis type 2. Brain 2002;125:996-1004.*
5. *Ozaki S, Miyata Y, Arita M, Takahashi M, Haruta R, Asahara T, et al. Chest wall schwannoma associated with neurofibromatosis 2 – a case report. Hiroshima J Med Sci 2004;53:47-50.*
6. *Kobayashi T, Sumimoto T, Kohno N, Murakami E, Hiwada K, Takahashi H, et al. A case of neurofibromatosis 2 combined with a vagal neurilemmoma in the mediastinum. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1991;29:1474-8.*
7. *Chen Y, Diamond S, Vaheesan KR, Schneider S, Valderrama E. Retroperitoneal neurofibrosarcoma in a patient with neurofibromatosis 2: a case report and review of the literature. Pediatr Pathol Mol Med 2003;22:375-81.*
8. *Ruggieri M, Iannetti P, Polizzi A, La Mantia I, Spalice A, Giliberto O, et al. Earliest clinical manifestations and natural history of neurofibromatosis type 2 (NF2) in childhood: a study of 24 patients. Neuropediatrics 2005;1:21-34.*
9. *Cunningham CD3rd, Friedman RA, Brackmann DE, Hitselberger WE, Lin HW. Neurotologic skull base surgery in pediatric patients. Otol Neurotol 2005;26:231-6.*
10. *Rowe JG, Radatz M, Walton L, Kemeny AA. Stereotactic radiosurgery for type 2 neurofibromatosis acoustic neuromas: patient selection and tumour size. Stereotact Funct Neurosurg 2002;79:107-16.*

11. Roche PH, Robitail S, Pellet W, Deveze A, Thomassin JM, Regis J. Results and indications of gamma knife radiosurgery for large vestibular schwannomas. *Neurochirurgie* 2004;50:377-82.
12. Hasegawa T, Kida Y, Kobayashi T, Yoshimoto M, Mori Y, Yoshida J. Long-term outcomes in patients with vestibular schwannomas treated using gamma knife surgery: 10-year follow up. *J Neurosurg* 2005;102:10-6.
13. Badiu C, Stefanache F. **Neurofibromatosis**. Nosological considerations. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2000; 104:39-40.
14. Kluwe L, Nygren AO, Errami A, Heinrich B, Matthies C, Tatagiba M, et al. Screening for large mutations of the NF2 gene. *Genes Chromosomes Cancer* 2005;42:384-91.
15. Evans DG, Trueman L, Wallace A, Collins S, Strachan T. Genotype/phenotype correlations in type 2 **neurofibromatosis** (NF2): evidence for more severe disease associated with truncating mutations. *J Med Genet* 1998;35:450-5.
16. Kluwe L, Friedrich RE, Tatagiba M, Mautner VF. Presymptomatic diagnosis for children of sporadic **neurofibromatosis** 2 patients: A method based on tumor analysis. *Genetics in Medicine* 2002;4:27-30.

#### NONSENSE MUTATION 193C>T OF **NEUROFIBROMATOSIS** TYPE 2 – A NEUROSURGICAL CHALLENGE

Bobest M, MD; Tóth Cs, MD; Gyurcsó M, MD; Molnár MJ, MD; Garzuly F, MD

**Ideggy Sz 2007;60(1–2):41–45.**

A 15 years old male was operated because of incidentally found intercostal schwannoma. Two years later severe cerebellar ataxy and left sided anacusis developed. MRI revealed bilateral vestibularis tumors and multiple cervical intradural extramedullar myelon compressing lesions. After partial resection of the huge left sided cerebello-pontin tumor, histologically schwannoma, and the extirpation of the multiple cervical meningiomas the patient died three months later due to septic complications. The 24 years old mother had been operated on similar lesions 12 years earlier, after two weeks postoperative period she died. Her 14 years old twins are living, a boy also with bilateral acoustic tumours and a girl who is intact. Genetic investigation revealed C>T nonsense mutation at position 193 in the exon 2 of the NF2 gene. This mutation cause premature truncation of the gene protein and is probably in connection with the clinically severe phenotype. Early diagnosis of this type of **neurofibromatosis** is mandatory concerning the therapy.

**Keywords:** **neurofibromatosis** type 2, clinics, genetics