

Nemzeti Neurofibromatózis Regiszter létrehozása és felhasználási területei

Ideggyógyászati Szemle



Horváth András
SE Neurológiai Klinika
2014.01.28.

- Miért éppen a neurofibromatózis (NF)?
- Betegregiszterek-helyzetkép
- NNFR bemutatása



1882

Leggyakoribb monogenetikusan
öröklődő neurológiai betegség

NF-genetika

- ☐ AD (Gardner), 50%familiáris, 50%sporadikus
- ☐ 40%frameshift, 10%missense, 6-6% duplicatio,deletio (Nemethova et al.)
- ☐ NF1-17q,neurofibromin, NF2-22q, merlin
- ☐ Smarce1 (Smith et al.)

JM Friedman:
Neurofibromatosis 1. Gene
reviews, I.u. 2012.

NF-megjelenési formák

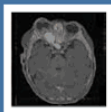
- NF-1: 1:3.000
- NF-2: 1:25.000
- Swannomatózis: 1:40.000
- NF-3 Kevert forma
- NF-4 Variáns (diffúz forma)
- NF-5 Szegmentális forma
- NF-6 Kizárólag multiplex cafe au lait foltok
- NF-7 Késői kezdetű forma
- NF-8 Nem klasszifikálható forma

NF1 SYMPTOMS:

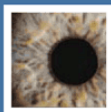
NF2 SYMPTOMS:

seizures
brain blood vessel defects
headaches
brain tumors
learning disabilities
macrocephaly - oversized head

optic glioma
(tumor of the nerve)



Lisch nodules
(benign pigmented tumors in the iris)



speech impairments

high blood pressure

freckling

(where skin meets skin: armpits, groin, under the breasts)

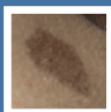
neurofibroma
(may appear anywhere on skin)



scoliosis
(abnormal curvature of the spine)

digestive tract neurofibromas
(may cause pain, vomiting, chronic constipation or diarrhea)

café au lait spots
(similar to dark birthmarks - may occur anywhere)



early or delayed puberty
(neurofibromas may increase in size and number and may also occur during pregnancy)

pseudarthrosis
(failure of a fracture to heal)

knock-knees or bowlegs
(genuvalgum or genuvarum)

bone deformities

meningioma (and other brain tumors)

cataracts (visual impairment/blindness)

tinnitus (ringing in the ears)
hearing loss (and/or deafness)

bilateral vestibular schwannomas
(acoustic neuromas)

schwannomas of the peripheral
nerves and skin tumors

spinal tumors

Tumors!!!

Other complications may include delay in learning to talk or walk, short stature, poor school performance, increase in size and number of tumors during pregnancy, severe itching, psychosocial burdens, and cancer.

Source: NF, Inc.

Balance problems, dizziness, seizures, headaches, and general muscle wasting can be associated with NF2.

Texas
Neurofibromatosis
Foundation

Neurológiai eltérések

- Fejfájás
- Epilepsziás roham
- Tanulási nehézségek
- Mentális retardáció
- Agytumороk (UBO!)
- Süketség
- Hydrocephalus
- Stroke (Moyamoya)

J.H. Tonsgard: Clinical manifestations and management of NF type 1. Semin Pediatr Neurol 13:2-7.2006.

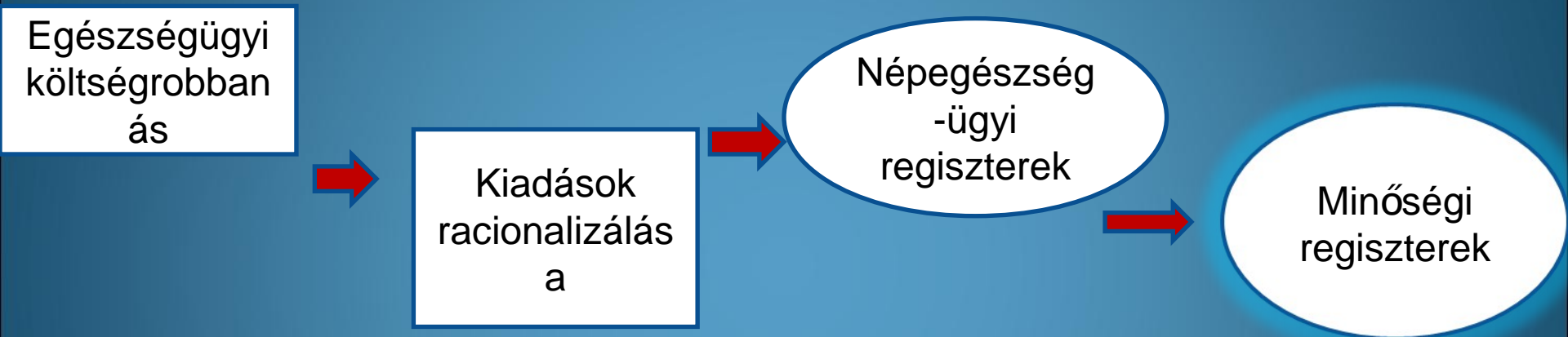
NF-diagnózis

Diagnostic Criteria for NF1

- 6 or more café-au-lait spots, >0.5 cm in prepubertal children >1.5 cm in postpubertal individuals
- Axillary or inguinal freckling
- 2 or more cutaneous neurofibromas
- 1 plexiform neurofibroma
- 2 or more iris Lisch nodules
- An optic glioma
- A characteristic bony lesion (pseudarthrosis, hypoplasia of sphenoid wing, severe kyphoscoliosis)
- First degree relative with NF1

In order to make the diagnosis, at least 2 major criteria are required.

Regiszterek





- 1943 Dán Rákregiszter, 1958 Svéd Rákregiszter
- 1971 Magyar Gyermek Tumor Regiszter
- 1949 SM Regiszter, Dánia

Horváth L.: Betegregiszterek jelene és jövője. IME. 11:1:40-47. 2012.

Rare diseases are rare, but rare disease patients are numerous

• Rare? <1:2000  6000-8000 db


• Numerous? 6-8%  27-36 millió beteg


• 588 Orphanet regiszter EU-ban

• Franciaország: 130

Magyarország: 3

• Duchenne and Becker muscular dystrophy and spinal muscular dystrophy patient registries in Hungary

• Hungarian cystic fibrosis patient registry

• Hungarian severe chronic neutropenia registry

2011 EUCERD Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe.

www.orphanet.eu

NNFR

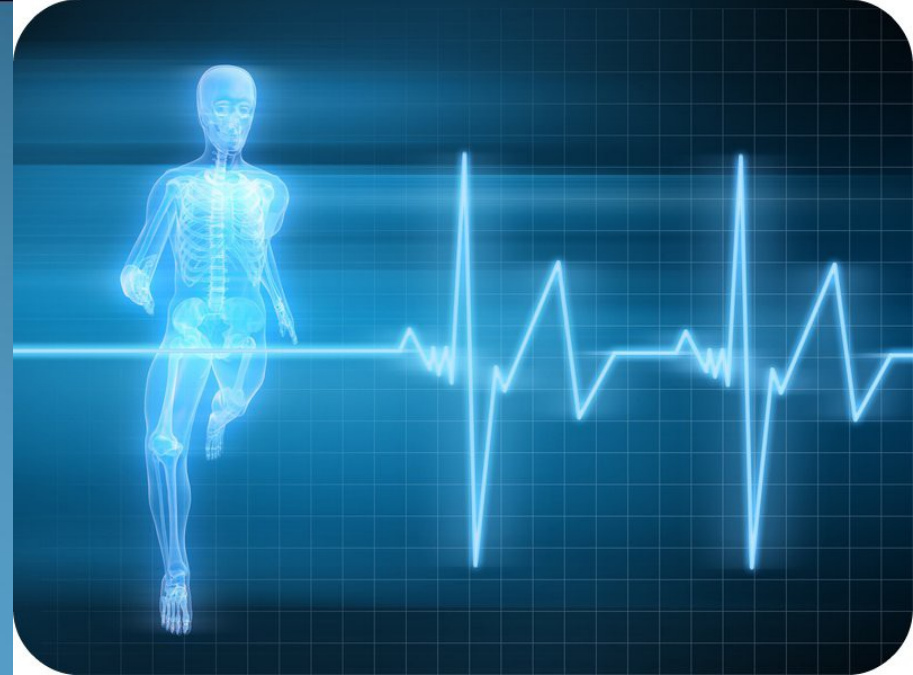
Szakorvosi adatok

- ✓ Általános adatok (pseudoanonimizáció)
- ✓ Genetika
- ✓ Szimptómák (bőr, mozgásszervi, szemészeti, kardiovaszkuláris, hormonrendszeri, immunológiai, KIR)
- ✓ Onkológiai adatok (hisztológia, TNM, Grade, lokalizáció, diagnózis alapja, kezelés)
- ✓ Laboratóriumi adatok (vérkép, ionok, vese-, májfunkció)
- ✓ Radiológiai leletek (progresszió követés)
- ✓ Invazív beavatkozások

MIÉRT EZEK?

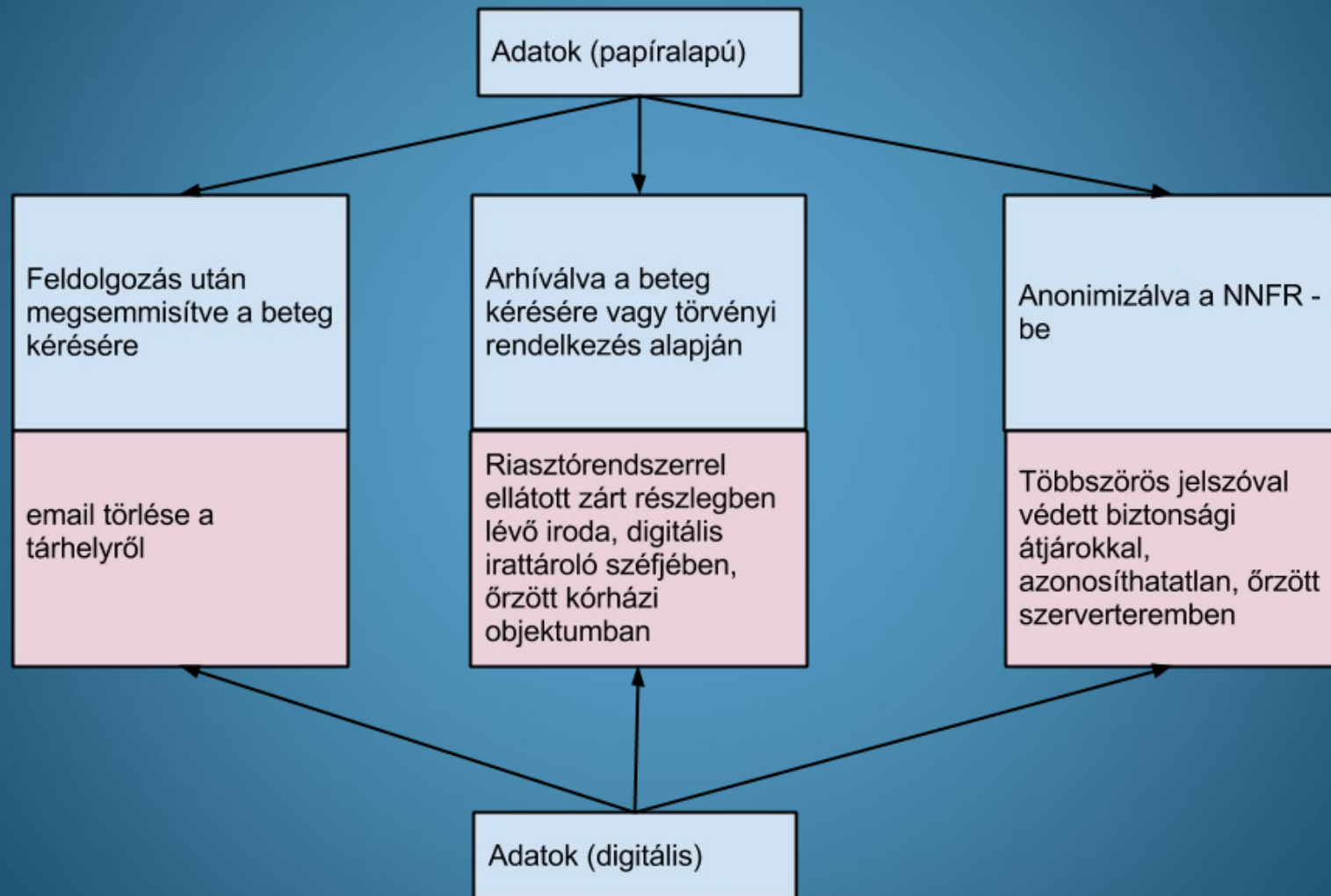


Életmódi adatok



- IPAQ
- EMI
- MNA
- Beck-féle depresszió skála, Spielberger-féle szorongás skála (Y forma)
- Diener-féle elégedettség kérdőív (Martos), Berni-féle szubjektív jóllét (Grob és Sallay)
- Aspirációs kérdőív (Komlósi)

Adatkezelés



„vizsgáljuk meg mindenekeelőtt, mit kell gyógyítanunk, utána pedig a gyógyítás módjait.” Seneca

- Genetikai predispozíció: pl. miR-10b és neurofibromin expresszió kapcsolata MPNST-re (*Weng et al.*)
- Tumormarkerek keresése: pl. IGFB-1 MPNST-é? (*Park et al.*)
↑ ↑
- Laboratóriumi eltérések: seCa (*Armstrong et al.*), seTGFB (*Rhodes et al.*)
- Diagnosztika: DTI gyermekeknél (*de Blank et al.*), IR-FAF (*Makino et al.*)
- Sebészi terápia: vestibularis schwannoma és Gamma-kés (*Lustgarten et al.*), arc transzplantáció (*Lauren Lantieri*)
- Gyógyszeres terápia: Vaccináció (*Moertel*), Repamycin+

Köszönetnyilvánítás

- Prof. Dr. Kamondi Anita, OITI
- Dr. Farkas Viktor, SE. I. sz.
Gyermekegyógyászati Klinika
- Dr. Nagy Zsolt genetikus
- NF Magyarország betegei és dolgozói,
Bach Rezső elnök

NF-klinikai manifesztációk

- Bőrjelenségek: „cafe au lait” foltok, neurofibroma, plexiform neurofibroma
- Csontrendszeri eltérések: scoliosis, pseudoarthrosis, craniomegalia, stressz fracturák
- Onkológia: carcinoid, phaeochromocytoma, CML, MPNST
- Szemészeti eltérések: Lisch csomók, opticus glioma

- 636 Neurofibromatosis type 1
- 637 Neurofibromatosis type 2
- 93921 Neurofibromatosis type 3
- 2678 Neurofibromatosis type 6