

Współwystępowanie nerwiakowłókniakowości typu 1. i glejaka skrzyżowania nerwów wzrokowych – opis przypadku

Coexistence of neurofibromatosis type 1 and optic chiasm glioma – case report

Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Adres do korespondencji: Dr n. med. Alina Kułakowska, Klinika Neurologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku,
ul. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok, tel.: 85 746 83 26, faks: 85 746 86 08, e-mail: alakul@amb.edu.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Nerwiakowłókniakowość typu 1. (NF1, choroba von Recklinghausena) jest zaliczana do schorzeń nerwowo-skrórných, tzw. fakomatoz. Jest to jedno z najczęstszych zaburzeń dziedzicznych autosomalnie dominująco, występujące z częstością około 1:3000 urodzeń. Typowe objawy NF1 to przebarwienia skórne typu „kawa z mlekiem”, piegi w okolicach pach i pachwin, nerwiakowłókniki oraz guzki Lischa na tęczówkach. U pacjentów częściej niż w populacji ogólnej obserwuje się również występowanie zarówno nowotworów łagodnych, jak i złośliwych. Guzem najczęściej spotykanym w przypadku NF1 (tj. u około 15-20% pacjentów) jest glejak drogi wzrokowej, tzw. gwiazdziak włosowaty, który zajmuje nerwy wzrokowe i/lub skrzyżowanie nerwów wzrokowych oraz prowadzi do ubytków w polu widzenia. Glejaki drogi wzrokowej rosną powoli, niekiedy mogą być bezobjawowe, rzadko przybierają agresywną formę i tylko jedna trzecia pacjentów wymaga leczenia operacyjnego. Wśród innych nowotworów u chorych z NF1 spotykamy również: mięsaki nerwów obwodowych, mięsaki prążkowanokomórkowe, guz *pheochromocytoma*, rakowiaka dwunastnicy, białaczkę nielinfocytarną. Do innych objawów nerwiakowłókniakowości typu 1. zaliczamy dysplazje i deformacje kostne, makrocefalię, niski wzrost, opóźnienie umysłowe, zaburzenia orientacji wzrokowo-przestrzennej, gorszą pamięć, dysleksję oraz padaczkę. W pracy przedstawiono przypadek 19-letniego chorego z rozpoznaną nerwiakowłókniakowością typu 1. ze współistniejącym glejakiem skrzyżowania nerwów wzrokowych oraz padaczką lekooporną.

Słowa kluczowe: nerwiakowłókniakowość typu 1., choroba von Recklinghausena, fakomatozy, glejak skrzyżowania nerwów wzrokowych, padaczka

Summary

Neurofibromatosis type 1 (NF1, von Recklinghausen's disease) is known to be the neurocutaneous disease, called phacomatoses. It is one of the most common inherited autosomal dominant disorder, occurring with a frequency of approximately 1:3000 births. The typical symptoms of NF1 are café au lait spots, axillary, groin freckling, neurofibromas and Lisch nodules on the irises. In patients also more frequently than in the general population is observed occurrence of benign and malignant tumours. The most common tumour in the case of NF1, approximately in 15-20% of patients, is visual pathway glioma, known as capillary astrocytoma, which involves visual nerves and/or the optic chiasm and leads to visual field loss. The visual pathway gliomas grow slowly, sometimes can be asymptomatic and rarely take an aggressive form, and only one third of patients require surgery. Among other cancers in patients with NF1 we also have: sarcoma of peripheral nerves, striated cell sarcoma, a pheochromocytoma, carcinoid of the duodenum, nonlymphocytic leukaemia. Other symptoms of NF1 include dysplasia and bone deformities, macrocephaly, short height, mental retardation, impaired visual-spatial orientation, poorer memory, dyslexia, and epilepsy. We present a case of 19-year-old patient diagnosed with neurofibromatosis type 1 with coexisting optic chiasm glioma and drug resistant epilepsy.

Key words: neurofibromatosis type 1, von Recklinghausen's disease, phacomatoses, optic chiasm glioma, epilepsy

WSTĘP

Nerwiakowłóknikowość typu 1. (NF1; neurofibromatoza typu 1; choroba von Recklinghausena) jest jednym z najczęstszych zaburzeń dziedzicznych autosomalnie dominująco, którego częstość występowania wynosi 1:3000 urodzeń^(1,2). Zaliczamy ją do schorzeń nerwowo-skrórných (fakomatoz), w przebiegu których stwierdza się zaburzenia w narządach pochodzenia ektodermalnego: skórze, układzie nerwowym i narządzie wzroku, oraz mezodermalnego: oponach mózgu i układzie naczyniowym^(1,3-5). Choroba ta jest spowodowana mutacjami w genie *NF1* znajdującym się na chromosomie 17q11.2, kodującym białko neurofibrominę^(4,6). Najbardziej charakterystycznymi cechami nerwiakowłóknikowości typu 1. są zmiany skórne typu „kawa z mlekiem” (*café au lait*) oraz piegi w okolicach pach i pachwin, jak również nerwiakowłókniki w powłokach skórnych, w mięśniach na przebiegu nerwów oraz w jamach ciała⁽⁶⁻⁸⁾. Padaczka występuje u około 5% (4,2-6%) chorych⁽⁹⁻¹¹⁾.

W NF1 stwierdza się również częstsze niż w populacji ogólnej występowanie nowotworów⁽¹²⁾. Guzem najczęściej spotykanym jest glejak drogi wzrokowej, który może zajmować nerwy wzrokowe i/lub skrzyżowanie nerwów wzrokowych^(1,2,13-17). Zaliczamy go do guzów astrocytarnych o I stopniu złośliwości⁽¹⁸⁾. Tylko jedna trzecia guzów wymaga leczenia operacyjnego, gdyż rosną one powoli i rzadko powodują objawy ubytkowe ze strony drogi wzrokowej⁽¹⁹⁻²²⁾. Niekiedy u pacjentów z NF1 rozpoznaje się także inne nowotwory złośliwe.

W pracy przedstawiono przypadek 19-letniego chorego z rozpoznaną nerwiakowłóknikowością typu 1. ze współistniejącym glejakiem skrzyżowania nerwów wzrokowych.

OPIS PRZYPADKU

Dziewiętnastoletni pacjent, upośledzony umysłowo w stopniu umiarkowanym, z rozpoznaną w 5. roku życia NF1 oraz padaczką, uprzednio wielokrotnie hospitalizowany w oddziałach neurologii z powodu nawracających napadów padaczkowych ogniskowych wtórnie uogólnionych, został przyjęty do tutejszego oddziału z powodu stanu padaczkowego. Wywiad rodzinny bez obciążenia.

W badaniu przedmiotowym zwracały uwagę: niski wzrost (155 cm), makrocefalia, skolioza w odcinku piersiowym kręgosłupa oraz upośledzenie umysłowe w stopniu lekkim. Na skórze chorego stwierdzono 15 zmian skórnych o typie plam „kawy z mlekiem”, liczne nerwiakowłókniki oraz piegi w okolicy tułowia, pachwin i pach (rys. 1). Badaniem neurologicznym nie stwierdzono ogniskowych objawów ubytkowych, w tym ubytków w polu widzenia (ze względu na utrudnioną współpracę z chorym wynikającą z upośledzenia umysłowego nie udało się wykonać badania za pomocą polomierza). W badaniu okulistycznym zaobserwowano liczne guzki Lischa na tęczówce obu oczu.

Wyniki badań dodatkowych mieściły się w granicach normy laboratorium. W badaniu elektroencefalograficznym stwierdzano zapis nieprawidłowy, zmiany o charakterze napadowym

uogólniające się do wszystkich odprowadzeń. Rezonans magnetyczny (MRI) głowy uwidoczniał w obrębie skrzyżowania nerwów wzrokowych twór guzowaty wielkości około 27×13×11 mm, niewzmacniający się po podaniu środka kontrastowego, radiologicznie odpowiadający zmianie o charakterze glejaka. Ponadto ujawniono poszerzony wodogłowiowo układ komorowy, bez cech wstecznego wchłaniania płynu mózgowo-rdzeniowego oraz torbiel pajęczynówki o wymiarach 40×28×23 mm w tylnym dole czaszki (rys. 2, 3). Z posiadanej przez chorego dokumentacji medycznej wynikało, że glejak skrzyżowania nerwów wzrokowych został rozpoznany u niego przed 9 laty (w 10. roku życia). W wykonywanych kontrolnych badaniach neuroobrazowych głowy (uprzednio oraz w trakcie obecnego pobytu) nie stwierdzano progresji guza ani powiększania wodogłowia, w związku z czym pacjent nie został zakwalifikowany do leczenia operacyjnego.

OMÓWIENIE

Po raz pierwszy nerwiakowłóknikowość została opisana przez von Recklinghausena w 1881 roku. Stwierdził on, iż charakterystyczne dla niej guzy skórne są zbudowane z tkanki włóknistej otaczającej nerwy obwodowe. Jest to choroba uwarunkowana genetycznie o autosomalnym dominującym sposobie dziedziczenia, spowodowana mutacjami w genie *NF1* znajdującym się na chromosomie 17q11.2, kodującym białko neurofibrominę^(4,6). W połowie przypadków schorzenie jest spowodowane nową mutacją⁽⁴⁾ i podobnie jak u opisywanego pacjenta nie stwierdza się występowania NF1 w rodzinie chorego. Neurofibromina aktywuje GTP-azę, będącą regulatorem aktywności onkogenu p21ras i syntezy niektórych czynników wzrostowych, np. z rodziny NGF⁽²³⁾.

Rutynowo nie stosuje się badań genetycznych w diagnozowaniu NF1⁽⁴⁾. Chorobę rozpoznaje się na podstawie obrazu klinicznego. Pierwsze kryteria diagnostyczne NF1 zostały opracowane przez National Institutes of Health w 1987 roku, a następnie uaktualnione w 1997 roku i określone jako NF1 NIH Consensus Conference Criteria⁽²⁴⁾.



Rys. 1. Zmiany skórne o typie plam „kawy z mlekiem”, nerwiakowłókniki oraz piegi w okolicy tułowia

Aby rozpoznać NF1, należy stwierdzić co najmniej dwa z następujących kryteriów:

- sześć lub więcej plam *café au lait*, przekraczających 5 mm przed okresem dojrzewania i 15 mm po okresie dojrzewania;
- dwa lub więcej nerwiakowłókniaków jakiegokolwiek typu lub jeden nerwiakowłókniak spłotowaty;
- piegi i/lub przebarwienia w niedostępnych dla światła okolicach ciała (pachy, pachwiny, wzgórek łonowy);
- glejak nerwu wzrokowego;
- dwa lub więcej guzków Lischa;
- dysplazja kości klinowej lub piszczelowy staw rzekomy;
- krewny pierwszego stopnia spełniający powyższe kryteria.

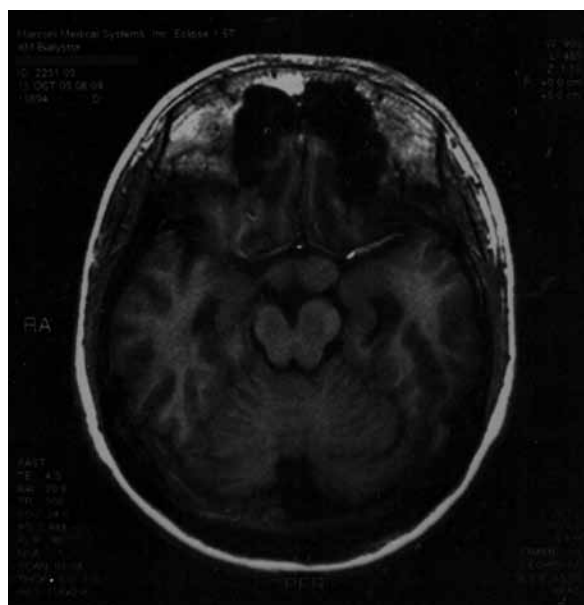
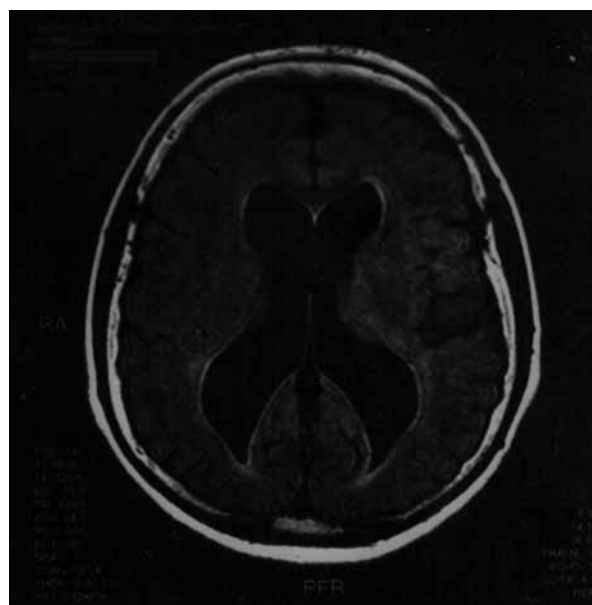
Najbardziej charakterystycznymi cechami nerwiakowłókniakowatości typu 1. są zmiany skórne typu „kawa z mlekiem” oraz piegi w okolicach pach i pachwin, jak również nerwiakowłókniaki w powłokach skórnych, mięśniach na przebiegu nerwów oraz w jamach ciała^(7,8,24-27). Plamy *café au lait* występują u ponad 99% chorych, natomiast piegi i przebarwienia u około 70% i pojawiają się około okresu dojrzewania. Włókniaki skórne obserwowane są prawie u każdego pacjenta, po okresie pokwitania. Mniej więcej u 5% bolesne włókniaki guzowate stwierdza się na przebiegu pni nerwowych, co powoduje szereg objawów neurologicznych^(1,4,5). Włókniaki spłotowate występują u około 35% chorych. Guzki podskórne rosną szybko w pierwszych latach życia i mogą ulegać zezłośliwieniu. Guzki Lischa, tzw. *hamartomata* tęczówki, spotykane są zwykle po 3. roku życia u 90-95% pacjentów.

U opisywanego chorego występowały prawie wszystkie z wyżej wymienionych zmian: 15 plam na skórze o typie *café au lait*, przekraczających 15 mm, liczne nerwiakowłókniaki, piegi w okolicy tułowia, pachwin i pach, liczne guzki Lischa na tęczówkach

oraz glejak nerwu wzrokowego. Nie stwierdzono występowania choroby wśród najbliższych krewnych pacjenta.

U chorych z NF1 często występują nowotwory⁽¹²⁾. Szczególnie wysokie ryzyko rozwoju guzów mózgu notuje się w pierwszej dekadzie życia⁽²⁸⁾. Najczęściej spotykanym guzem jest glejak drogi wzrokowej, który zajmuje nerwy wzrokowe i/lub skrzyżowanie nerwów wzrokowych^(1,2,13-17). Częstość występowania tego guza szacuje się na około 15%^(25,28), w niektórych badaniach powyżej 20%^(16,29). Glejaki drogi wzrokowej zostały zaklasyfikowane przez WHO jako guzy astrocytarne o I stopniu złośliwości, tzw. gwiaździki włosowate (*pilocytic astrocytoma*)⁽¹⁸⁾. Za ich powstawanie odpowiada brak neurofibrominy⁽³⁰⁾. Guz jest wykrywany najczęściej u małych dzieci, zwykle około 4.-5. roku życia, często przypadkowo w badaniach neuroobrazowych lub w sytuacji postępujących deficytów wzrokowych^(19,20,31). Do najczęstszych objawów glejaka drogi wzrokowej należą obniżenie ostrości wzroku lub ubytki w polu widzenia. U opisywanego w niniejszym artykule pacjenta guz został stwierdzony w 10. roku życia przypadkowo w badaniu neuroobrazowym, przy braku uchwytnych ubytków w polu widzenia.

Glejaki drogi wzrokowej rzadko przybierają agresywną formę i tylko jedna trzecia pacjentów z NF1 oraz ze współistniejącym glejakiem drogi wzrokowej wymaga leczenia operacyjnego. Większość guzów rośnie powoli w okresie wczesnego dzieciństwa, rzadko kontynuuje wzrost lub powoduje objawy w okresie późniejszym⁽¹⁹⁻²²⁾. Niekiedy dochodzi do samoistnej regresji lub stabilizacji wzrostu guza⁽⁴⁾. U opisywanego chorego nie wykazano progresji guza w neuroobrazowych badaniach kontrolnych, w związku z czym nie został on zakwalifikowany do leczenia chirurgicznego.



Rys. 2 i 3. Badanie rezonansu magnetycznego głowy – w obrębie skrzyżowania nerwów wzrokowych twór guzowaty wielkości około 27×13×11 mm, niewzmacniający się po podaniu środka kontrastowego, odpowiadający zmianie o charakterze glejaka, układ komorowy poszerzony wodogłowiowo, bez cech wstecznego wchłaniania płynu mózgowo-rdzeniowego oraz torbiel pajęczynówki w wymiarach 40×28×23 mm w tylnym dole czaszki

Niekiedy w przebiegu NF1 spotyka się również inne nowotwory złośliwe, takie jak mięsaki nerwów obwodowych (ok. 1,5%), mięsaki prążkowanokomórkowe (ok. 1,5%, do 5. roku życia), *pheochromocytoma* (ok. 0,7%, po 10. roku życia) czy rakowiak dwunastnicy (ok. 1,5%, po 10. roku życia). Często również występuje białaczka nielimfocytarna osób młodych (tzw. *juvenile onset non lymphocytic leukaemia*), która ma cięższą postać i wykazuje większą oporność na leczenie u pacjentów z NF1 w porównaniu z innymi chorymi^(32,33).

Dysplazje i deformacje kostne, głównie pod postacią skoliozy w odcinku piersiowym kręgosłupa, występują u około 25% chorych z NF1⁽³⁴⁾. U połowy pacjentów obserwujemy makrocefalię, z kolei niski wzrost stwierdzany jest w około 30% przypadków. Również opisywany przez autorów pacjent był niski (155 cm), miał makrocefalię oraz znacznie nasiloną skoliozę w odcinku piersiowym kręgosłupa.

U około 5% pacjentów z NF1 występuje padaczka^(9,10,21,35). Częstość występowania napadów padaczkowych jest dwa razy większa niż w populacji ogólnej^(11,36,37). U chorych z NF1 napady padaczkowe mogą wynikać ze zmian strukturalnych w neuronach⁽³⁸⁾. W dotychczas przeprowadzonych badaniach stwierdzono, iż neurofibromina znajduje się w korze mózgu i jest odpowiedzialna za tworzenie synaps oraz produkcję neuroprzekazników⁽³⁹⁾. Zhu i wsp. odkryli, iż mutacja w genie NF1 u myszy powoduje zaburzenia w rozwoju kory mózgowej i prowadzi do powstania astrogliozy⁽⁴⁰⁾. Rosman i Pearce opisali nieprawidłową hiperintensywną strukturę warstwową kory u pacjentów z NF1, co może leżeć u podstaw epileptogenezy.

U naszego chorego napady padaczkowe pojawiły się w 5. roku życia, miały postać uogólnionych napadów toniczno-klonicznych. Wydaje się, że mogą one wynikać z nieprawidłowości w rozwoju kory mózgu, jak również być przyczynowo związane z obecnością glejaka. Pacjent od momentu rozpoznania padaczki był leczony kwasem walproinowym, który obecnie przyjmuje w dawce 1500 mg na dobę.

Opóźnienie umysłowe stwierdzone jest u mniej niż 1% chorych z NF1, z kolei określone deficyty kognitywne, np. zaburzenia orientacji wzrokowo-przestrzennej, gorszą pamięć oraz dysleksję – u 30-60% pacjentów^(3,4,6,24,41-43). Opisany pacjent ukończył specjalną szkołę podstawową i gimnazjum, a obecnie uczy się w zawodowej szkole specjalnej. W ocenie neuropsychologicznej wykazano upośledzenie umysłowe w stopniu lekkim (IQ=50).

Nerwiakowłókniakowatość stopnia 1. jest chorobą przewlekłą, w przebiegu której zazwyczaj dochodzi do wystąpienia różnorodnych deficytów neurologicznych, a często również do rozwoju nowotworów. W trakcie badania chorych z objawami neurologicznymi należy pamiętać o dokładnej ocenie skóry pacjenta, gdyż może to znacznie ułatwić postawienie właściwej diagnozy.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Riccardi V.M.: Von Recklinghausenneurofibromatosis. N. Engl. J. Med. 1981; 305: 1617-1627.
2. Sørensen S.A., Mulvihill J.J., Nielsen A.: Long-term follow-up of von Recklinghausenneurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms. N. Engl. J. Med. 1986; 314: 1010-1015.
3. Friedmann J.M.: Neurofibromatosis type 1 gene clinics. Adres: <http://www.geneclinics.org/profiles/nf1/details.html>.
4. Huson S.M., Korf B.: Phakomatoses. W: Emery's and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. Churchill-Livingstone, London 2002, vol. III: 3162-3202.
5. Riccardi V.M.: Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis. Wyd. 2. Johns Hopkins University Press, Baltimore 1986.
6. Gusella J.: Neurofibromatosis at the Millenium. The National Neurofibromatosis Foundation Millenium Lecture, 2000. Adres: <http://www.nf.org>.
7. Ward B.A., Gutmann D.H.: Neurofibromatosis 1: from lab bench to clinic. *Pediatr. Neurol.* 2005; 32: 221-228.
8. Bertherat J., Gimenez-Roqueplo A.P.: New insights in the genetics of adrenocortical tumors, pheochromocytomas and paragangliomas. *Horm. Metab. Res.* 2005; 37: 384-390.
9. Kulkantrakorn K., Geller T.J.: Seizures in neurofibromatosis 1. *Pediatr. Neurol.* 1998; 19: 347-350.
10. Korf B.R., Carrazana E., Holmes G.L.: Patterns of seizures observed in association with neurofibromatosis 1. *Epilepsia* 1993; 34: 616-620.
11. Vivarelli R., Grosso S., Farnetani M. i wsp.: Epilepsy in neurofibromatosis 1. *J. Child Neurol.* 2003; 18: 338-342.
12. Friedman J.M., Gutmann D.H., MacCollin M. i wsp.: Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis. Wyd. 3. Johns Hopkins University Press, Baltimore 1999.
13. Listerick R., Darling C., Greenwald M. i wsp.: Optic pathway tumors in children: the effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history. *J. Pediatr.* 1995; 127: 718-722.
14. Listerick R., Louis D.N., Packer R.J. i wsp.: Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force. *Ann. Neurol.* 1997; 41: 143-149.
15. Listerick R., Charrow J., Greenwald M. i wsp.: Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *J. Pediatr.* 1988; 114: 788-792.
16. Menor R., Martí-Bonmati L., Mulas F. i wsp.: Imaging considerations of central nervous system manifestations in pediatric patients with neurofibromatosis type 1. *Pediatr. Radiol.* 1991; 21: 389-394.
17. Mulvihill J.J., Parry D.M., Sherman J.L. i wsp.: NIH Conference: neurofibromatosis 1 (von Recklinghausendisease) and neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis) – an update. *Ann. Intern. Med.* 1990; 133: 39-52.
18. Kleihues P., Louis D.N., Scheithauer B.W. i wsp.: The WHO classification of tumors of the nervous system. *J. Neuro-pathol. Exp. Neurol.* 2002; 61: 215-225.
19. King A., Listerick R., Charrow J. i wsp.: Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1: the effect of presenting symptoms on outcome. *Am. J. Med. Genet.* 2003; 122A: 95-99.
20. Thiagalingam S., Flaherty M., Billson F. i wsp.: Neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: follow-up of 54 patients. *Ophthalmology* 2004; 111: 568-577.
21. Guillamo J.S., Creange A., Kalifa C. i wsp.: Prognostic factors of CNS tumours in neurofibromatosis 1 (NF1): a retrospective study of 104 patients. *Brain* 2003; 126: 152-160.
22. Listerick R., Ferner R.E., Piersall L. i wsp.: Late-onset optic pathway tumors in children with neurofibromatosis 1 (NF1). *Neurology* 2004; 63: 1944-1946.

23. Bernards A.: Neurofibromatosis type 1 and Ras-mediated signaling: filling in the GAPS. *Biochim. Biophys. Acta* 1995; 1242: 43-59.
24. Gutmann D.H.; Consensus Group, Aylsworth A., Carey J. C. i wsp.: The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA*. 1997; 278: 51-57.
25. Duzovali O.: Neurofibromatosis type 1 and multiple primary malignancies. *Pediatr. Blood Cancer* 2005; 44: 289.
26. Januszewicz W., Wocial B., Sznajderman M. i wsp.: Współistnienie z innymi chorobami. W: *Guz chromochłonny*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000: 127-133.
27. Opocher G., Conton P., Schiavi F. i wsp.: Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and neurofibromatosis type 1. *Fam. Cancer* 2005; 4: 13-16.
28. Zöller M.E., Rembeck B., Odén A. i wsp.: Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer* 1997; 79: 2125-2131.
29. Lund A.M., Skovby F.: Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Eur. J. Pediatr.* 1991; 150: 835-838.
30. Distelmaier F., Fahsold R., Reifenberger G. i wsp.: Fatal glioblastoma multiforme in a patient with neurofibromatosis type I: the dilemma of systematic medical follow-up. *Childs Nerv. Syst.* 2007; 23: 343-347.
31. Listernick R., Charrow J., Greenwald M. i wsp.: Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *J. Pediatr.* 1994; 125: 63-66.
32. Shannon K.M., Watterson J., Johnson P. i wsp.: Monosomy 7 myeloproliferative disease in children with neurofibromatosis, type 1: epidemiology and molecular analysis. *Blood* 1992; 79: 1311-1318.
33. Zajączek S., Peregud-Pogorzelski J., Cybulski C. i wsp.: Juvenile onset chronic myeloid leukaemia in a girl with the familial form of NF-1. *Klin. Genet.* 1999; 11: 477.
34. Goldberg M.J.: *The Dysmorphic Children – An Orthopedic Perspective: VI. Neurofibromatosis and the Historical Phakomatoses*. Raven Press, NY, 1987: 225-246.
35. Gutmann D.H., James C.D., Poyhonen M. i wsp.: Molecular analysis of astrocytomas presenting after age 10 in individuals with NF1. *Neurology* 2003; 61: 1397-1400.
36. Kulkantrakorn K., Geller T.J.: Seizures in neurofibromatosis 1. *Pediatr. Neurol.* 1998; 19: 347-350.
37. Korf B.R., Carrazana E., Holmes G.L.: Patterns of seizures observed in association with neurofibromatosis 1. *Epilepsia* 1993; 34: 616-620.
38. Rosman N.P., Pearce J.: The brain in multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease): a suggested neuropathological basis for the associated mental defect. *Brain* 1967; 14: 829-840.
39. Li C., Cheng Y., Gutmann D.A. i wsp.: Differential localization of the neurofibromatosis 1 (NF1) gene product neurofibromin, with the F-actin or microtubule cytoskeleton during differentiation of telencephalic neurons. *Dev. Brain Res.* 2001; 130: 231-248.
40. Zhu Y., Romero M.I., Ghosh P. i wsp.: Ablation of NF1 function in neurons induces abnormal development of cerebral cortex and reactive gliosis in the brain. *Genes Dev.* 2001; 15: 859-876.
41. Benjamin C.M., Colley A., Donnai D. i wsp.: NF1: knowledge, experience and reproductive decisions of affected patients and families. *J. Med. Genet.* 1993; 30: 567-594.
42. Friedmann J.M., Birch P., Greene C.; NNFF International Database Participants: National Neurofibromatosis Foundation International Database. *Am. J. Med. Genet.* 1993; 45: 88-91.
43. North K., Joy M.A., Yuille D. i wsp.: Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: significance of MRI abnormalities. *Neurology* 1994; 44: 878-883.