

Łukasz B. Pilarz<sup>1</sup>,  
Katarzyna Mrówka-Kata<sup>1</sup>,  
Grzegorz Bajor<sup>2</sup>,  
Weronika Bułska<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Oddział Kliniczny Laryngologii  
w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny  
w Katowicach

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej,  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>3</sup>Koło Naukowe STN przy Katedrze  
i Zakładzie Anatomii Prawidłowej,  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

# Zmiany kąta mostowo-mózdkowego i piramidy kości skroniowej w przebiegu wybranych chorób nerwowo-skrórných

## Changes of ponto-cerebellar angle and temporal bone pyramid in the course of neuro-cutaneous diseases

### STRESZCZENIE

Celem niniejszej pracy jest zwrócenie uwagi na występowanie zmian w obrębie kąta mostowo-mózdkowego ze szczególnym uwzględnieniem nerwiaków nerwu słuchowego z innymi objawami spotykanymi w fakomatozach. Fakomatozy, zwane także chorobami nerwowo-skrórnymi lub neurodermatozami, są genetycznie uwarunkowanymi chorobami, w których obserwuje się liczne nowotwory wielu narządów, w tym szczególnie często nerwiaki bądź nerwiakowłókniaki. W związku z tym istnieje możliwość zetknięcia się z tą grupą chorób również przez lekarzy otolaryngologów, przy okazji diagnostyki zmian zlokalizowanych w kątach mostowo-mózdkowych. Do najczęstszych fakomatoz należą: choroba von Recklinghausena (nerwiakowłókniakowatość), zespół Sturge'a-Webera, zespół von Hippel-Lindaua, zespół Klippel-Trénaunaya.

Forum Medycyny Rodzinnej 2014, tom 8, nr 6, 298–309

słowa kluczowe: fakomatozy, kąt mostowo-mózdkowy, nerwiak nerwu słuchowego

### ABSTRACT

The aim of this study is to draw attention to the occurrence of changes within ponto-cerebellar angle with the emphasis neurinomas of auditory nerve with other symptoms commonly found in facomatoses. Facomatoses otherwise known as neuro-cutaneous diseases are genetically conditioned diseases in which multiple tumors observed in many organs, especially the often neurinomas or neurofibromas. Therefore, there is a possibility of contact with this group of diseases of the ENT doctors on the occasion of diagnostic changes are located in the ponto-cerebellar angle. The most common facomatoses are: Von Recklinghausen's disease (neurofibromatosis), Sturge-Weber's syndrome, von Hippel-Lindau's syndrome, Klippel-Trénaunay's syndrome.

Forum Medycyny Rodzinnej 2014, vol 8, no 6, 298–309

key words: facomatoses, pontocerebellar angle, acoustic neurinoma

### Adres do korespondencji:

lek. Łukasz B. Pilarz  
Katedra i Oddział Kliniczny Laryngologii  
Śląski Uniwersytet Medyczny  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 10, 41-800 Zabrze  
e-mail: lukas129@poczta.onet.pl

## WSTĘP

Fakomatozy (od greckiej nazwy *phakoma* — znamię, plama) to zaburzenia rozwojowe w tkankach pochodzących z trzech listków zarodkowych, uwarunkowane genetycznie. Są to zwykle choroby jednogenowe. Mutacje w genach wywołujące fakomatozy zaburzają powstawanie zawiązków tkanek we wczesnym okresie życia płodowego — 3.–4. tydzień życia płodu [1]. Wynikiem tego jest obecność zmian dysplastycznych w narządach ektodermalnych — przeważnie ośrodkowy, obwodowy układ nerwowy (OUN) oraz skóra. W związku z częstą lokalizacją w obrębie OUN oraz skóry fakomatozy są określane w literaturze jako schorzenia nerwowo-skróne, neurodermatozy, ektodermatozy, czy dysplazje nerwowo-skróne, dysplazje neuroektomezodermalne. Predylekcja zmian dysplastycznych do układu nerwowego świadczy o ich neuroektodermalnym pochodzeniu. Mimo tego, zmiany mogą dotyczyć również pozostałych listków zarodkowych. Według kryteriów rozpoznania fakomatoz najważniejsze okazują się ilościowe zmiany w obrębie mózgowia oraz nerwów obwodowych. Schorzenia nerwowo-skróne charakteryzują się występowaniem licznych nerwiakowłókników pochodzących z komórek Schwanna oraz fibroblastów błony komórkowej nerwów obwodowych. Szczególnie dotyczy to nerwiakowłóknikowości 1 i 2, chorób, w których zmiany są uwarunkowane genetycznie z powodu mutacji — odpowiednio — w obrębie genu dla neurofibrominy 1 i 2 [2].

Wśród najczęściej spotykanych schorzeń nerwowo-skrónych wyróżnia się: chorobę von Recklinghausena [*neurofibromatosis*; nerwiakowłóknikowość typu 1 (NF-1) i typu 2 (NF-2)]; zespół Sturge’a-Webera, zespół von Hippel-Lindaua, zespół Klippel-Trénaunaya.

Cechą charakterystyczną fakomatoz jest częste występowanie nowotworów wielu narządów, szczególnie guzów nerwów obwodowych i czaszkowych. Sztandarowym przykładem tych ostatnich są nerwiaki nerwu słuchowego (VIII).

Nowotwory te wywodzą się w tych przypadkach z warstwy ektodermalnej.

Większość zmian, w tym także nowotworowych, ma charakter wrodzony, ale mogą się ujawniać dopiero w późniejszym wieku [1].

Celem niniejszej pracy jest zwrócenie uwagi na problem współwystępowania zmian o charakterze nowotworowym w obrębie kątów mostowo-mózdkowych u chorych w przebiegu najczęściej występujących fakomatoz.

## CHOROBA VON RECKLINGHAUSENA (NERWIAKOWŁÓKNIKOWATOŚĆ TYPU 1)

Nerwiakowłóknikowość (choroba von Recklinghausena) to choroba, w której objawy są wynikiem zaburzeń różnicowania i migracji grzebienia nerwowego podczas wczesnych stadiów embriogenezy. Czynnikiem wzrostowy nerwów i gleju pełni w tym przypadku znaczącą rolę. Każdy układ i narząd może zostać objęty procesem chorobowym, więc NF przebiega z dość zmiennym obrazem klinicznym u różnych pacjentów. Choroba Recklinghausena jest najczęściej pojawiającą się i diagnozowaną dysplazją nerwowo-skróną, a częstość jej występowania w populacji ogólnej jest oceniana w zakresie 1 : 2500–1 : 4000.

Mutacje dotyczące genu *NF-1* odpowiadają za pojawienie się choroby autosomalnej dominującej. Większość mutacji występuje w ojcowskiej linii terminalnej. Białko neurofibromina 1 jest produktem genu *NF-1* w regionie chromosomowym 17q11.2 kodującym 11–13 kb mRNA o wielkości 59 eksonów. Badania dostarczają wiedzy na temat 300 niezależnych mutacji genu *NF-1* [3].

Wyróżniamy dwie postacie NF: typ pierwszy (NF-1) *neurofibromatosis* jest bardziej rozpowszechniony (około 1/4000 urodzeń), a typ drugi (NF-2) *neurofibromatosis* stanowi 10% wszystkich przypadków NF (około 1/50 000 urodzeń) [3].

Do rozpoznania NF-1 wymagane jest stwierdzenie co najmniej dwóch z następujących kryteriów: 1) krewni I stopnia z NF-1; 2) plamy *cafe-au-lait* o liczbie większej niż



**Cechą charakterystyczną fakomatoz jest częste występowanie nowotworów wielu narządów, szczególnie guzów nerwów obwodowych i czaszkowych. Sztandarowym przykładem tych ostatnich są nerwiaki nerwu słuchowego (VIII). Nowotwory te wywodzą się w tych przypadkach z warstwy ektodermalnej**

5 i średnicy większej niż 5 mm przed pokwitaniem (lub  $\geq 6$  o średnicy  $> 15$  mm u ludzi starszych); 3) piegi pachowe lub pachwinowe; 4) guzki Lischa w tęczęwce; 5) zmiany kostne (na przykład wygięcie strzałki, puszczeli); 6) glejaki nerwów wzrokowych; 7) nerwiakowłókniaki  $\geq 2$  (ewentualnie jeden nerwiakowłókniak spłotowaty) [3, 4]. Najważniejsze znaczenie mają nerwiaki (*neurinoma*) i nerwiakowłókniaki (*neurofibroma*). Najczęściej położone są wzdłuż nerwów obwodowych, naczyń krwionośnych, w obrębie narządów wewnętrznych ze szczególną predylekcją do przewodu pokarmowego. Istotny jest również fakt, iż nerwiakowłókniaki mogą ulec przemianie w nerwiakowłókniakomięsaki lub złośliwe nerwiaki osłonowe. Te z kolei są charakterystycznymi zmianami dla kąta mostowo-mózdkowego. Guz zbudowany jest z jednorodnych komórek o morfologii komórek Schwanna. Jądra komórkowe są wydłużone, układają się w charakterystyczne struktury w postaci wirów lub pasm. Charakterystyczne jest również tworzenie się ciałek Verocaya. W części przypadków wraz ze wzrostem gęstości komórkowej jądra przyjmują okrągły lub wieloboczny kształt. Typ histologiczny, w którym komórki są zbite i ustawione pałisadowato, nazywany jest typem Antoni A; typ o nieregularnym, chaotycznym i luźnym układzie komórek to typ Antoni B [5].

Należy zwrócić uwagę na nerwiakowłókniaki spłotowate. U chorych z NF-1 mogą pojawić się w każdym wieku. Wszystkie wymienione zmiany o lokalizacji w kącie mostowo-mózdkowym mogą być przyczyną pojawienia się zespołu kąta mostowo-mózdkowego.

Zespół kąta najczęściej spowodowany jest guzem w tej okolicy. Do zmian tych zaliczane są na pierwszym miejscu nerwiaki osłonkowe nerwu przedsionkowego, ale również oponiaki i torbiele epidermoidalne. Do stosunkowo rzadkich przyczyn, o występowaniu raczej kazuistycznym, są guzy przerzutowe, nerwiaki osłonkowe innych nerwów czaszkowych tej okolicy (najczęściej nerwu trójdzielnego),

tętniaki, torbiele pajęczynówki. Do obrazu klinicznego zespołu zalicza się objawy uszkodzenia nerwu VIII: zaburzenia słuchu, szumy uszne, zawroty głowy, objawy uszkodzenia nerwu trójdzielnego, do których zalicza się osłabienie lub brak odruchu rogówkowego, niedoczulica połowy twarzy, zanik czucia skórnego twarzy, objawy uszkodzenia nerwu VII: obwodowy niedowład (porażenie Bella), objawy mózdkowe po stronie ipsilateralnej występowania zmiany oraz współwystępujące objawy piramidowe po stronie kontralateralnej. W zaawansowanej postaci zespołu mogą również pojawić się objawy uszkodzenia innych nerwów czaszkowych (językowo-gardłowego, błędnego i podjęzykowego) oraz w kazuistycznych przypadkach cechy charakterystyczne dla zespołu ciasnoty śródczaszkowej [6].

Przyczyną znacznej śmiertelności są glejaki nerwów wzrokowych, oponiaki rdzenia kręgowego, nerwiakowłókniaki, gwiaździaki, nerwiaki osłonowe. Warto zwrócić uwagę na ich wyższą częstość występowania u pacjentów z *neurofibromatosis 1* niż w populacji ogólnej [3].

Zespół objawów wskazujących na istnienie nerwiaka w kącie mostowo-mózdkowym pod postacią niedosłuchu i szumów usznych może — mimo wszystko — powodować pomyłki diagnostyczne w przypadku chorych z rozpoznaną chorobą Recklinghausena. Okazuje się bowiem, że w przebiegu tej fakomatozy mogą pojawiać się również inne nowotwory mające swoją lokalizację w obrębie kości skroniowej. Jednym z nich jest kłębczak bębenkowy, dający podobne objawy ze związanym z nerwiakowłókniakowością typu 1 w 7% przypadków. Może on wtedy współwystępować z rakiem rdzeniastym tarczycy, gruczolakiem przytarczyc oraz *pheochromocytoma*. Rozpoznanie kłębczaka, z uwagi na jego budowę (komórki APUD, *amine precursor aptake and decarboxylase cells*) i wydzielanie wielu neurohormonów może być ułatwione, ze względu na współwystępowanie w obrazie klinicznym objawów endokrynologicznych. Najczęściej są

one podobne do zespołu rakowiaka lub guza chromochłonnego nadnerczy, ze względu na wydzielanie serotoniny i metabolitów katecholamin [7].

Częstość występowania zaburzeń w obrębie głowy i szyi u pacjentów z NF została oszacowana między 25% a 35% [8]. Według Kimmelmanna [9] nieprawidłowości pojawiły się w granicach 22–47%, natomiast Maceri i Saxon [10] przedstawili 63 pacjentów na 170 (37%) z zaburzeniami otolaryngologicznymi.

W klinice *Montreal Children's Hospital* [11] spośród 164 pacjentów, 8 wymagało konsultacji otolaryngologicznych z różnych powodów związanych z chorobą Recklinghausena. Siedmiu z nich miało kliniczne objawy zgodne z rozpoznaniem NF-1, badania nie wykazały obecności NF-2, a jeden przypadek wykazywał nietypowy przebieg NF. Utrata słuchu oraz zwężenie dróg oddechowych były najczęstszymi dolegliwościami. Według White i wsp. [12] 21% pacjentów ma różne postacie zaburzenia słuchu. Spośród dzieci z ubytkami słuchu dwoje miało odbiorczy charakter o nieznanym pochodzeniu, z prawidłowymi badaniami tomografii komputerowej oraz rezonansu magnetycznego, oraz jeden przypadek głuchoty przewodzeniowej. U 75% pacjentów występował *plexiform neurofibroma*. U większości chorych zmiany te zwykle pojawiają się w głowie i szyi jako pierwsze i często wynikają z nerwów czaszkowych: III, V, VII, IX.

Shambull i wsp. [13] przedstawili dwa przypadki pacjentów płci żeńskiej z NF-1 i towarzyszącą utratą słuchu. U jednego pacjenta zaobserwowano występowanie plam typu *cafe-au-lait*, podczas gdy u drugiego pacjenta obserwowano w MRI zmiany w obrębie mózgowia. W obu przypadkach stwierdzono głęboki niedosłuch obustronny. Utrata słuchu jest zwykle objawem charakterystycznym u pacjentów z nerwiakiem nerwu słuchowego w przebiegu nerwiakowłóknikowości typu 2, ale należy pamiętać, że może być również ważnym objawem u pacjentów z nerwiakowłóknikowością typu 1.

Mimo wszystko, zmiany w obrębie kąta mostowo-mózdzkowego u pacjentów z rozpoznaniem NF-1 są stosunkowo rzadkie. Przeciwnie jest w przypadku nerwiakowłóknikowości typu 2 (NF-2), gdzie guzy kanału słuchowego wewnętrznego są podstawowym kryterium diagnostycznym. Dziedziczenie następuje autosomalnie dominująco, a częstość występowania choroby w populacji ogólnej jest oceniana na 1 : 50 000. Gen związany z NF-2 zlokalizowany jest na chromosomie 22 (22q11.21-q13.1). Do rozpoznania NF-2 wymagane jest stwierdzenie co najmniej jednego z następujących kryteriów: 1) obustronne nerwiaki nerwów słuchowych (VIII) na podstawie badania TK lub MRI; 2) bliscy krewni z NF-2 i jednostronny nerwiak nerwu VIII; 3) występowanie więcej niż dwóch zmian: nerwiakowłókniak, glejak, nerwiak osłonowy, oponiak, młodzieńcze tylne podtorebkowe zmętnienie soczewki [14].

Według badań Moffata i wsp. [15] średni wiek wystąpienia objawów wynosi 29 lat (8–55 lat), zaś średni wiek diagnozy NF-2 to 32,5 roku. Średnie opóźnienie w diagnostyce stanowi 3,5 roku (0–25 lat), a u 17% pacjentów opóźnienie trwało więcej niż 10 lat.

Nerwiakowłóknikowość typu 2 jest klinicznie znaną niejednorodną chorobą z dwiema odrębnymi formami: łagodną (Gardner-Frazier) oraz ciężką (Wishart). Łagoda postać charakteryzuje się późnym początkiem i powolnym, obustronnym rozwojem nerwiaka osłonowego nerwu VIII, z rzadkimi objawami skórnymi i innymi nowotworami ośrodkowego układu nerwowego. Odwrotnie, ciężka postać odznacza się wczesnym wiekiem zachorowania i szybką progresją *bilateral vestibular schwannoma* z częstym występowaniem różnorodnych guzów w obrębie OUN [16, 17]. Ruttledge i wsp. [18] odkryli, że mutacje typu przesunięcia ramki odczytu oraz powstawanie kodonu nonsensownego w genie NF-2 prowadzą do obciążenia białka, co skutkuje cięższym przebiegiem choroby — postaci Wisharta; natomiast mutacja typu zmiany sensu powoduje



**Nerwiakowłóknikowość typu 2 jest klinicznie znaną niejednorodną chorobą z dwiema odrębnymi formami: łagodną (Gardner-Frazier) oraz ciężką (Wishart). Łagoda postać charakteryzuje się późnym początkiem i powolnym, obustronnym rozwojem nerwiaka osłonowego nerwu VIII, z rzadkimi objawami skórnymi i innymi nowotworami ośrodkowego układu nerwowego**



**Badania przesiewowe dla zagrożonych członków rodziny powinny zawierać: MRI mózgu za pomocą kwasu gadopentenowego, audiogram tonalny, audiogram słowny oraz ocenę genetyczną z pobraniem krwi dla sprawdzenia mutacji w obrębie NF-2**

zmianę pojedynczego aminokwasu w białku i jest związana z łagodniejszą formą choroby — postać Gardnera-Frazier.

Szczególne znaczenie posiadają w związku z tym badania obrazowe mózgu, ze szczególnym uwzględnieniem okolicy części skalistej piramidy kości skroniowej i okolicy kąta mostowo-mózdkowego. Duże znaczenie mają badania MRI mózgu i rdzenia kręgowego z zastosowaniem kwasu gadopentenowego (gadolinum). Szczególną uwagę należy zwrócić na badania audiometryczne i badanie potencjałów słuchowych. Jest to przydatne do oceny stopnia uszkodzenia dróg słuchowych w szczególności u dzieci, gdzie zmiany kątów mostowo-mózdkowych mają charakter wrodzony [4].

Badania przesiewowe dla zagrożonych członków rodziny powinny zawierać: MRI mózgu za pomocą kwasu gadopentenowego, audiogram tonalny, audiogram słowny oraz ocenę genetyczną z pobraniem krwi dla sprawdzenia mutacji w obrębie NF-2 [15].

Nerwiakowłóknikowość 2 (NF-2) stanowi mniej niż 10% wszystkich przypadków zmian w obrębie kąta i przejawia się w występowaniu dwustronnych nerwiaków osłonowych (*schwannoma*), wielu guzów typu *schwannoma* korzeni rdzenia kręgowego, oponiaków, nowotworów glejowych. Zmiany w obrębie OUN mają charakter *hamartoma*. Wiestler wsp. [19] zaobserwowali występowanie wielu dysplastycznych ognisk niedojrzałych komórek neuroektodermalnych w korze mózgowej i jądrach podstawy u sześciu pacjentów cierpiących na nerwiakowłóknikowość typu 2. Komórki te, chociaż często polimorficzne i wielojądrowe (cechy charakterystyczne dla zmian typu *hamartoma*), nie wykazują aktywności mitotycznej lub skłonności do transformacji nowotworowej. Aby określić histogenezę tych ognisk, wykonano badania immunocytochemiczne z reakcją z przeciwciałami dla linii komórek nerwowych i glejowych. Na podstawie badania cytologicznego wyglądu, dystrybucji i reakcji immunoreaktywności stwierdzano, że niektóre ogniska

mają cechy charakterystyczne dla zmian typu *mikrohamartoma* u większości pacjentów z nerwiakowłóknikowością typu 1. Występowanie obuustronnych guzów nerwu słuchowego u chorych z NF-2 z pewnością powoduje powstanie dodatkowych problemów związanych z leczeniem. Wybór właściwego leczenia jest niewątpliwie trudniejszy niż w przypadku nerwiaków jednostronnych. Należy przy nim uwzględnić możliwość wystąpienia całkowitej głuchoty obuusznej po leczeniu operacyjnym. Ponadto należy pamiętać o możliwości współwystępowania innych zmian o charakterze nowotworowym z lokalizacją wewnątrzczaszkową, które również należy uwzględnić podczas leczenia chirurgicznego. Obecnie leczenie całkowitej głuchoty obuusznej, która dość często dotyczy pacjentów z NF-2, opiera się na implantach pnia mózgu. Zasada działania oparta jest na pobudzaniu elektrodą jądra ślimakowego grzbietowego i dolnej części jądra ślimakowego brzuszego na poziomie zachyłka bocznego komory czwartej. Obecnie zaleca się, aby stosować metodę tak zwanego uspionego implantu, czyli jego wszczepienie podczas usunięcia pierwszego guza [19].

*Vestibular schwannomas* zwykle pojawiają się w obrębie przewodu słuchowego wewnętrznego i wywodzą się z komórek Schwanna, obejmują jedną lub obie gałęzie nerwu przedsionkowego. Najczęstszym miejscem wyjścia guza jest strefa między tkanką glejową a osłonką Schwanna, tak zwana strefa Obersteiner-Redlicha, która leży wewnątrz przewodu słuchowego wewnętrznego. Znacznie rzadziej guzy znajdują się w przedsionku czy ślimaku. Mogą one rozprzestrzeniać się przez bezpośrednie przedłużenie zmian wewnątrz przewodu albo pojawiają się w uchu wewnętrznym *de novo*. Wykazano, że osłonka nerwu ósmego przechodzi przez kanał Rosenthala do uzdeczki przebitej i to jest miejsce pochodzenia pierwotnych guzów wewnątrzprzedsionkowych. Na początku dwudziestego wieku zainteresowano się występowaniem rzadkich pierwotnych guzów w obrębie przed-

sionka oraz ucha wewnętrznego i pierwsze badanie *post mortem* zostało opisane przez Mayera w 1917 roku. Gray w 1933 roku opisał pacjentów z NF-2 ze zmianami w uchu wewnętrznym. W jednym przypadku występował zdecydowany naciek guza z przewodu słuchowego wewnętrznego do ucha wewnętrznego, natomiast w innych przypadkach pierwotna zmiana dotyczyła schodów bębienka i dolnego końca wrzecionka. Pięć lat później Scott opisał przypadek NF-2 z bezpośrednim przedłużeniem guza z wewnętrznego przewodu słuchowego do przedsionka, z niedrożnością przedsionka i z ekspansją nowotworu do górnego oraz bocznego kanału półkolistego i dolnych części ślimaka. W 1963 roku Hallpike opisał przypadek głuchoty przewodzeniowej u pacjenta z NF-2 z guzem znalezionym w przedsionku, utrudniającym ruch strzemiączek. Podobne zdarzenie opisali w 1981 roku Johnsson i Kingsley, przy czym 1,5 mm guz wywodził się ze schodów bębienka [20].

Według badań Ito i wsp. [21] średni wiek początku występowania nerwiaka osłonowego nerwu przedsionkowego w przebiegu *neurofibromatosis 2* wynosi 23 lata, 44% pacjentów prezentuje swoje pierwsze objawy w drugiej dekadzie życia. Przy czym wiek zachorowania jest znacząco niższy dla guzów rosnących (16,7 lat) niż dla stabilnych nowotworów (30,2 roku). Średnie tempo wzrostu objętości guza wynosi 0,45 cm<sup>3</sup>/miesiąc. Początkowe objawy *vestibular shwannoma* dotyczyły zaburzenia słuchu i dzwonienia w uszach tylko w 56%, zaburzenia widzenia w 11%, zaburzenia czucia i ruchu także w 11% oraz neuralgii nerwu trójdzielnego w 7%. U 70% pacjentów poza nerwiakiem osłonowym nerwu VIII występowały też inne guzy nerwów czaszkowych, u 44% wewnątrzczaszkowy oponiak, a u 96% *spinal extramedullary tumor*, który raczej nie korelował ze złym rokowaniem.

U bardzo nielicznych pacjentów może powstać asymptomatyczny guz o niewielkich rozmiarach, na przykład u 89-letniej kobiety obustronny guz wywodził się z wrzecion-

ka oraz u 72-letniej pacjentki z nerwiakiem osłonowym wewnątrz ślimaka [22].

Małe nerwiaki osłonowe nerwu przedsionkowego (< 3 cm) są leczone głównie radiochirurgicznie za pomocą *gamma-knife*, natomiast większe zmiany powyżej 3 cm wymagają chirurgicznej resekcji [21].

*Vestibular schwannomas* (VS) jako łagodne guzy wywodzące się z części przedsionkowej nerwu VIII stanowią więcej niż 80% guzów kąta mostowo-mózdzkowego u pacjentów z NF-2. W nerwiakowłókniakowości stwierdza się ich obustronne występowanie aż w 90%. Bikhazi i wsp. [16] porównują NF-2 z *familial unilateral vestibular shwannoma*, z chorobą, która nie spełnia obecnych kryteriów rozpoznania nerwiakowłókniakowości typu 2. Rodzinne występowanie jednostronnego nerwiaka osłonowego nerwu VIII prawdopodobnie może być wynikiem mutacji w genie *NF-2*. Przypuszcza się, że ten fenotyp może reprezentować różną ekspresję NF-2 albo całkiem nową chorobę genetyczną. Dalsze badania genetyczne będą mogły wyjaśnić etiologię tej jednostki chorobowej. Mutacje dotyczące genu *NF-2* zaobserwowano w 22–59% pacjentów ze sporadycznym występowaniem VS. *Vestibular shwannomas* w NF-2 histologicznie mają ogniska o większej komórkowatości, większej zrazikowatości, wykazują tendencję pojawiania się w młodszym wieku z większym rozmiarem guza w prezentacji klinicznej, niż ich odpowiedniki sporadyczne.

*Cochleovestibular shwannomas* głównie prezentują typ histologiczny Antoni A i na ogół wykazują agresywny przebieg, najczęściej dotyczący labiryntu. Zmiany wewnątrz ślimaka i przedsionka przeważnie są wynikiem wtórnej degeneracji. W wielu przypadkach *shwannoma* mogą występować dodatkowe guzy — *meningoma*, tak jak w przypadku 43-letniej kobiety opisanej przez Nam i wsp. [22]. Poza tym u pacjentki zdiagnozowano dodatkowe *schwannomas* wewnątrz schodów bębienka, przedsionka i w tylnym kanale

półkolistym. Znaleziono również oddzielne *shwannomas* w nerwie twarzowym wewnątrz labiryntu, w zwoju kolanka i w dystalnej części sutkowej. Ślimak wykazywał częściową utratę komórek włoskowatych narządu spiralnego, umiarkowaną atrofię prążka naczyniowego i obecność kwasochłonnego osadu wewnątrz endolimfy i perylimfy. Natomiast wspomniany oponiak tylnego dołu czaszki naciekał na komórki wyrostka sutkowa- tego z ogniskowym naciekaniem na woreczek endolimfatyczny. Wszystkie te zmiany doprowadziły do odbiorczej utraty słuchu oraz niedowładu twarzy.

Rzadkie przypadki wielu oponiaków bez występowania *vestibular schwannoma* były zgłaszane u pacjentów z *neurofibromatosis 2*. *Meningomas* mogą poprzedzać rozwój nerwiaka osłonowego nerwu VIII i ich obecność w dzieciństwie powinno się traktować jako możliwie wczesny znak NF-2. Natomiast dorośli z wielokrotnymi oponiakami oraz bez *vestibular schwannoma* są niskim ryzykiem dla NF-2 [23].

Według badań prowadzonych przez Nam i wsp. [22] okazało się, że 58% badanych kości skroniowych (15 z 26) wykazało obecność *shwannoma* nerwu twarzowego, co świadczy o niezadkim współwystępowaniu z *acoustic neuroma*.

Kiroğlu i wsp. [24] przedstawiają nietypowy przypadek 20-letniej kobiety z obustronnym nerwiakiem nerwu słuchowego oraz z dwustronnym nerwiakiem osłonowym (*shwannoma*) nerwu twarzowego w przebiegu *neurofibromatosis 2*. U pacjentki znaleziono w prawej śliniance przyusznej zgrubienie wielkości 4 × 4 cm, z obwodowym lewostronnym paraliżem twarzy oraz lewostronnym niedowładem połowicznym, a także zdiagnozowano zapalenie ucha środkowego z wysiękiem. Testy audiometryczne potwierdziły występowanie obustronnej głuchoty odbiorczej. Tomografia komputerowa kości skroniowej wykazała obecność masy w uchu środkowym, powiększony przewód słuchowy wewnętrzny lewy aż do kąta mostowego-mózdzkowego i powiększoną wrzecionowatą zmianę w pra-

wym przewodzie słuchowym wewnętrznym, również sięgającą do kąta mostowo-mózdzkowego. Badanie ujawniło także udar lakunarny w prawej przedniej części mostu, z powodu przebytego 10 lat wcześniej zapalenia opon mózgowych i wielokrotne zwapnienia w parenchymie mózgu. U pacjentki nie pojawił się prawostronny paraliż twarzy, ponieważ guz w obrębie ślinianki przyusznej miał wystarczająco dużo przestrzeni od sąsiadujących kości, natomiast *facial schwannoma* po lewej stronie była ograniczona tylko do kości skroniowej, a paraliż lewostronny był prawdopodobnie spowodowany uciskiem w uchu środkowym lub uciskiem przewodu słuchowego wewnętrznego. Chociaż niektórzy neurologowie byli przekonani, że wszystkie objawy były następstwem zapalenia opon mózgowych.

Moffat i wsp. [15] przeprowadzili statystykę 62 guzów kąta mostowo-mózdzkowego w przebiegu *neurofibromatosis 2*, z czego 59 stanowiły *vestibular schwannomas*, dwa *meningomas* i jeden *facial schwannoma*. Czterdziestu dziewięciu nerwiakom osłonowym nerwu VIII towarzyszyła również neuropatia innych nerwów czaszkowych. Nerw III, IV i VI stanowiły razem 2%, nerw trójdzielny 16,3%, nerw twarzowy stopnia pierwszego według skali House-Brackmanna 98%, zaś stopnia drugiego 2%, nerw IX, X, XI i XII 6%, oraz obrzęk tarczy nerwu wzrokowego 22,4%.

Po leczeniu radiochirurgicznym metodą *gamma-knife* pięciu guzów stopnia pierwszego w obrębie nerwu twarzowego według skali House-Brackmanna, dwa z nich pogorszyły się, osiągając stopień drugi i trzeci, natomiast trzy nie uległy żadnej poprawie. Natomiast po zabiegu mikrochirurgicznym 15 guzów, trzy pozostały bez zmian, trzy osiągnęły stopień 2, cztery stopień 3, jeden stopień 5 oraz 4 przypadki stopień 6. Wyniki te świadczą o nieskuteczności tych metod. Najlepsze rezultaty osiągnięto według strategii *watch and wait*. Z 22 przypadków tylko jeden pogorszył się i osiągnął stopień trzeci [15].

## **ZESPÓŁ VON HIPPLA-LINDAUA (VON HIPPEL-LINDAU DISEASE)**

Choroba von Hippel-Lindaua to rzadka (1/36 000 urodzeń) choroba genetyczna, autosomalna dominująca ze zmienną penetracją i opóźnioną ekspresją. Jest spowodowana mutacjami w genie *VHL* zlokalizowanym na krótkim ramieniu chromosomu 3p25-p26 [3]. Długość genu wynosi około 14 500 par zasad genomowego DNA i zawiera 3 eksony [25].

Zespół von Hippel-Lindaua cechuje się zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia nowotworów nerek, ośrodkowego układu nerwowego, torbieli nerki, trzustki lub wątroby [3]. Cechą najbardziej charakterystyczną jest obecność co najmniej jednego naczyniaka płodowego (HBL, *haemangioblastoma*) zlokalizowanego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Naczyniaki najczęściej mają umiejscowienie w mózdzku i siatkówce. W szczególności ta pierwsza lokalizacja ma duże znaczenie ze względu na bliskość kąta mostowo-mózdzkowego. To z kolei może powodować, że naczyniaki mózdzku powodują objawy charakterystyczne dla guzów kąta. Niezbędne okazuje się w tym miejscu badanie obrazowe (MRI mózgu) oraz neurologiczne (charakterystyczne objawy mózdzkowe: dysdiadochokineza, oczopląs, niezborność, zawroty głowy typu centralnego, dysartria, mowa skandowana, drżenie zamiarowe, chwiejny chód na szerokiej postawie, dysmetria, hipermetria, hipometria, hipotonia, dekompozycja ruchów).

*Haemangioblastomas* są łagodnymi guzami, stopnia pierwszego, stanowiącymi 1–1,5% wszystkich guzów wewnątrzczaszkowych i 2–3% guzów wewnątrz rdzenia kręgowego i 7,5% wszystkich guzów dołu tylnego czaszki [26, 27]. Chociaż jest to łagodna postać z dowolnym wzrostem, to jednak HBL powoduje komplikacje zagrażające życiu z powodu wzrostu torbieli okołoguzowych. U pacjentów z zespołem von Hippel-Lindaua HBL najczęściej znajduje się w tylnym dole czaszki (około 80%) i rdzeniu kręgowym (około 20%).

Inne lokalizacje dotyczą pnia mózgu czy samego kąta mostowo-mózdzkowego [27]. Według prowadzonych badań przez Padhi i wsp. [26] *haemangioblastoma* mózdzku pojawia się najczęściej w 71% (u 35 na 49 pacjentów), a średni wiek w momencie postawienia diagnozy wynosi 32 lata. Lokalizacja guza dotyczy głównie półkul mózdzku, rzadziej samego robaka [27]. Ciekawym stwierdzeniem jest, że u 10% pacjentów występuje policytomia w wyniku produkcji erytropoetyny przez komórki *haemangioblastoma*, zaś Richard i wsp. [27] podają, że wtórna policytomia w przebiegu HBL mózdzku może wynosić nawet 20%. U 100% badanych wystąpiły bóle głowy, u 70% objawy mózdzkowe, u 65% obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, u 20% porażenie nerwów czaszkowych, a u 16% słabość kończyn.

Wyróżnia się cztery makroskopowe typy *haemangioblastoma*, przy czym HBL mózdzku charakteryzuje się wielkością osiagającą 7 cm średnicy, budową torbielowatą z ksantochromatycznym płynem i obecnością przyściennego, gęstego, czerwonego guzka (0,5–2,5 cm średnicy) [27].

Kanno i wsp. [28] przedstawiają przypadek 66-letniego mężczyzny z *VHL*, z *haemangioblastoma* mózdzku w prawej półkuli oraz z oponiakami meningotelialnym w tylnym dole czaszki. To ciekawy przykład, ze względu na występowanie *meningoma*, co w chorobie von Hippel-Lindaua jest dosyć rzadkie. *Meningoma* to drugi najczęstszy typ guza w przebiegu *neurofibromatosis 2* i związany z częściową utratą chromosomu 22q w tkankach, jednak te badania ujawniły, że przyczyną może być także inaktywacja genu *VHL*.

U chorych z zespołem von Hippel-Lindaua obserwuje się liczne nowotwory, rozwijające się wielogniskowo, obustronnie oraz występujące w zdecydowanie młodszym wieku niż w populacji ogólnej [4]. Z punktu widzenia otolaryngologa szczególnie dotyczy to zwiększonej częstości występowania guza woreczka endolimfatycznego (ELST, *endolymphatic sac tumor*) [29]. Guzy te rzad-



ko pojawiają się w ogólnej populacji, jednak u pacjentów dotkniętych VHL wykrycie za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego waha się w granicach 11–16%, przy czym nie wszystkie zmiany mogą być wykryte w odpowiednim czasie. U znacznej części osób dotkniętych VHL z objawami z powodu dysfunkcji przedsionka i ślimaka badania nie zawsze wskazują ewidentnie na guz woreczka endolimfatycznego [30]. Guz woreczka endolimfatycznego (ELST) najczęściej rozwija się na tylnej ścianie piramidy kości skroniowej. Rozrastając się, powoduje powolną destrukcję kości w tej okolicy [29]. Normalnie jasna i beznaczyniowa tylna powierzchnia kości skalistej wykazuje ogromną neowaskularyzację w niektórych przypadkach u pacjentów z VHL [31].

Dostępne są trzy badania nad mutacjami w genie VHL w przebiegu ELST. Substytucja C zamiast T w pozycji 194 skutkuje wymianą aminokwasu w S65L. Druga mutacja dotyczy insercji 3 nukleotydów w miejsce splicingu wewnątrz eksonu 2. Natomiast trzecia — delecję pary nukleotydów w pozycji 502, wynikiem czego jest terminacja w kodonie 87 [32].

Makroskopowo guz jest opisywany jako dobrze unaczyniona, czerwona lub niebieskawa tkanka, o miękkiej konsystencji, przy części obejmującej kość o bardziej zwartej i stałej gęstości [25]. Przypuszcza się, że guzy bogato zasilone w naczynia krwionośne są wynikiem nieprawidłowej formy lub nieobecności białka, co może powodować wzrost czynnika HIF (czynnik indukowany niedotlenieniem) stymulującego angiogenezę. Normalnie gen *VHL* reguluje czynnik VEGF i istnieją dowody, że inaktywacja tego genu promuje nadekspresję VEGF. To może tłumaczyć wysoce unaczyniony charakter wszystkich guzów w przebiegu zespołu von Hippel-Lindau [33].

Mikroskopowo przeważają dwie formy: gruczołowa oraz brodawkowata. W pierwszej gruczołowej postaci występują cysty wypełnione koloidalną substancją, które są otoczone przez pojedynczą warstwę epitelialnych ko-

mórek o kształcie sześciennym, lekko spłaszczonym, przeważnie jasnym kolorze, czasem kwasochłonne z owalnym jądrem. Podobieństwo do pęcherzyków tarczycy jest znacznie zauważalne. Postać brodawkowata jest bardziej stałą, dobrze uformowaną tkanką, charakteryzującą się komórkami z ogromną ilością jasnej cytoplazmy i centralnie położonym jądrem, przypominająca *renalis carcinoma*. W obu mikroskopowych rodzajach guza postaci mitotyczne są rzadkie, martwica nieobecna i minimalny pleomorfizm [25].

Guzy woreczka endolimfatycznego wywodzą się zarówno z dystalnej części przewodu śródchłonki, jak i u większości pacjentów z proksymalnej części woreczka śródchłonki. Częste jest również jednoczesne występowanie guzów w obu woreczkach i przewodach u osób dotkniętych VHL. Przypuszcza się, że obustronne występowanie nowotworów może wynosić nawet 30% ELST w przebiegu VHL. Pacjenci z zespołem von Hippel-Lindau wykazują utratę słuchu w 95–100%, dzwonięcie w uszach w 92%, zawroty głowy lub nierównowagę w 62%, uczucie pełni w uszach w 29% i niedowład twarzy w 8%. U 43% pacjentów ELST pojawia się nagle i w klinicznie odznaczający się sposób, u kolejnych 43% stopniowo w ciągu 3–6 miesięcy, natomiast u 14% choroba wykazuje przebieg bardziej podstępny ze stopniową utratą słuchu, która jest nieodwracalna i pojawia się najczęściej w drugiej dekadzie życia (średnio 22 lata). Nasilające się dzwonięcie w uszach współistnieje z zawrotami głowy, które często są początkiem utraty słuchu. Głuchota odbiorcza może być wynikiem krwotoku wewnątrz labiryntu, co zwykle jest zauważalne podczas badania rezonansu magnetycznego, jednak zanotowano przypadki, że krwotok był widoczny dopiero po roku od zdarzenia. Krwotok wewnątrz labiryntu może być wskaźnikiem mikroskopowego ELST u pacjentów z zespołem von Hippel-Lindau, więc osoby słyszące i pozbawione zmian w badaniach obrazowych, ale z wyraźnie zauważalnym krwotokiem są

kandydatami do interwencji chirurgicznej. Częstość nieodwracalności objawów, a szczególnie głuchoty u tych pacjentów może być wynikiem degeneracji ślimaka lub nerwów albo wtórnego zapalenia [30].

Wyróżniamy małe ELST, które nie powodują zmian w torebce usznej i ograniczają się tylko do bocznej części kości skroniowej. W tym przypadku występowanie objawów przedsionkowo-ślimakowych nie zależy od rozmiarów guza, ale od skojarzonego z guzem krwotoku lub obrzęku [30].

Według prowadzonych badań przez Choo i wsp. [31] na grupie 129 pacjentów z potwierdzonym genetycznie VHL, u 21 z nich na podstawie MRI zdiagnozowano guz woreczka endolimfatycznego, co stanowi 16%, podobne jak we wcześniej wspomnianych badaniach. Badanie obejmowało również 46 ludzi ze zdiagnozowaną chorobą VHL, jednak wynik testu genetycznego okazał się negatywny. Częstość występowania ELST u kobiet i mężczyzn wynosi odpowiednio 13 : 8, a średni wiek w momencie rozpoznania stanowi 37,4 roku (pacjenci od 11. do 77. roku życia). Guz woreczka endolimfatycznego (ELST) występuje w podobnym wieku również u ludzi bez zespołu von Hippa-Lindaua i zauważono u nich znacznie rzadziej utratę słuchu, dzwonienie w uszach, zawroty głowy, brak równowagi niż u pacjentów z potwierdzonym VHL.

Ze względu na częste występowanie *haemangioblastomas* mózdzku i pnia mózgu u pacjentów z zespołem von Hippa-Lindaua potrzebna jest dokładna analiza, by odróżnić centralne zaburzenia równowagi od obwodowej, dotyczącej narządu przedsionkowego. Według przeprowadzonych badań, pięciu pacjentów z ELST wykazywało objawy braku równowagi pochodzenia mózdzkowego albo pnia mózgu.

Rao i wsp. [32] opisują przypadek 33-letniej kobiety z VHL oraz ELST z postępującymi zaburzeniami słuchu, zawrotami i bólami głowy. Badanie rezonansem magnetycznym (MRI) ujawniło masę (wielkości

4,5 × 3,8 × 3,5 cm) w prawym kącie mostowo-mózdzkowym, niszczącym mózdzek. Natomiast tomografia komputerowa wykazała nadmierną destrukcję kości skalistej i struktur ucha środkowego. U matki i siostry również występowały podobne objawy z powodu przebytego *haemangioblastoma* mózdzku. U pacjentki w guzie woreczka śródchłonkowego większość komórek wykazywała zwiększoną reaktywność cytokeratyny, CK5/6, CK7, CK18, CK19, nabłonkowego antygenu błonowego, wimentyny, ale negatywną reaktywność CK20. Ogniskowe obszary wykazywały immunoreaktywność białka S-100. Całkowity brak GFAP, P63, D2-40, synaptofizyny, chromograniny, tyreoglobuliny, czynnika transkrypcyjnego tarczycy 1. Guz woreczka endolimfatycznego (ELST) składał się z kompleksu brodawkowatych struktur pokrytych pojedynczą warstwą niskich sześciennych komórek, a czasem koloidalnych, przypominających cysty czy pęcherzyki tarczycy. Jest to przykład brodawkowo-gruczołowej postaci ELST.

W przebiegu choroby von Hippa-Lindaua możliwe jest wystąpienie porażenia nerwu twarzowego z powodu guzów kości skroniowej tak, jak to miało miejsce w przypadku opisanym przez Krzystolika i wsp. u 19-letniego chłopca [25]. Po operacji badanie histopatologiczne ujawniło brodawczaka spłotu naczyniówkowego. Trzy lata później pojawiła się ataksja i postawioną diagnozą była *haemangioblastoma* mózdzku.

Skalova i wsp. [33] opisują interesujący przypadek kobiety z masą w uchu środkowym, wystającą do zewnętrznego kanału słuchowego. Guz naczyniowy przeniknął i zniszczył sąsiadującą część skalistą kości skroniowej z destrukcją części sutkowej oraz kanałów półkolistych. Pacjentka przeszła usunięcie guza z ucha środkowego, części sutkowej i skalistej. Jakkolwiek niszczący, nawracający guz w uchu środkowym pojawił się po 26 miesiącach. W drugim przypadku opisanym przez Skalovę u 66-letniej kobiety przypuszczano występowanie oponiaka, jednak ostateczną diagnozą

był ELST. Guz woreczka endolimfatycznego może być także przyczyną błędnej diagnozy *paranglioma*, *angioblastic meningoma* czy innych guzów okolicy kości skroniowej [32].

### ZESPÓŁ KLIPPLA-TRÉNAUNAYA-WEBERA

Zespół Klippa-Trénaunaya-Webera (KTWS, *Klippel-Trenaunay-Weber syndrome*) jest również chorobą wrodzoną, charakteryzującą się triadą zmian. Zaliczamy do nich: znamiona naczyniowe, żyłki oraz przerosty kości i tkanek miękkich. Skaza naczyniowa skóry oraz żyłki to często pierwsze objawy [34]. Malformacje naczyniowe zwykle dotyczą żył głębokich, szczególnie kończyn dolnych i objawiają się jako *hypoplasia*, *aplasia* czy niewydolność zastawek. Dla większości pacjentów zmiany są jednostronne, a zmiany w obrębie głowy i szyi nie są powszechne [35]. Na uwagę otolaryngologa w związku z patologiami kąta mostowo-mózdkowego zasługuje ze względu na naczyniaki, zwapnienia i przerosty kości podstawy czaszki tej okolicy [34]. Makrowaskularne zmiany w przebiegu odbiorczej utraty słuchu u pacjentów z zespołem Klippa-Trénaunaya-Webera dotyczą proksymalnych naczyń krwionośnych odchodzących od tętnicy błędnika albo naczyń krwionośnych, które mogą być widoczne bez użycia technik mikroskopowych [35].

Zanotowano także teleangiektatyczne malformacje naczyniowe w obrębie mostu. U tych pacjentów występują różne objawy, w tym bóle i zawroty głowy, nieprawidłowy chód, a także utrata słuchu [35].

Suver i wsp. [36] opisują przypadek 14-letniej dziewczynki z ipsilateralną mieszaną utratą słuchu i przerostem kości skroniowej rozciągającej się od ślimaka do jamy ucha środkowego. Badanie ujawniło białą masę w uchu środkowym za przednią, górną ćwiartką błony bębenkowej. U pacjentki pojawiał się pulsujący szum oraz przerywane uczucie ucisku w uchu. Przewodząca głuchota może być wynikiem bezpośredniego oddziaływania guza na błonę bębenkową i na ruch kosteczek słuchowych, zaś mechanizm odbiorczej utra-

ty słuchu w tym przypadku nie jest do końca jasny, a najprawdopodobniejszą przyczyną jest wyciek enzymów z aktywnego źródła otosklerozy do śródcłonki, co uszkadza narząd Cortiego i więzadło spiralne. Inne teorie sugerują, że zespolenie żyłne między błędnikiem błoniastym, a miejscem aktywnej otosklerozy prowadzi do zatoru żylnego, niedotlenienia ślimaka i uszkodzenia komórek włoskowych narządu spiralnego.

Ishimoto i wsp. [35] przedstawiają przypadek 7-letniego chłopca z lewostronnym odbiorczym zaburzeniem słuchu od 65 db w przebiegu choroby Klippa-Trénaunaya-Webera. Badania obrazowe ujawniły ogromną ipsilateralną malformację żylną w kącie mostowo-mózdkowym w okolicy ósmego nerwu czaszkowego.

W przebiegu choroby Klippa-Trénaunaya-Webera możliwa jest hipertrofia mózgu oraz mózdzku tak, jak w przypadku 13-miesięcznej dziewczynki opisanej przez Anlara i wsp. [37]. Wynikiem tego była asymetria zarazem twarzy, jak i całego ciała. Przerost kończyny dolnej i *haemangioma* skórna zwykle współtowarzyszą po tej samej stronie, co nieprawidłowości struktury mózgu. Torregrosa i wsp. [38] wspominają o chłopcu z KTWS i występującą malformacją Arnolda-Chiariego, polegającą na wpukleniu się migdałków mózdzku do otworu wielkiego.

### PODSUMOWANIE

Fakomatozy są chorobami, które ze względu na liczne zajęcie różnych narządów, wymagają uwagi specjalistów różnych dziedzin. Ze względu na zajęcie narządów pochodzenia neuroektodermalnego (układ nerwowy, skóra) pacjenci z podejrzeniem neurodermatoz trafiają w pierwszej kolejności do neurologów i dermatologów. Jednak w toku dalszego leczenia współpraca ze specjalistami innych dziedzin okazuje się niezbędną. Dotyczy to również laryngologów, w szczególności w związku z obustronnym występowaniem nerwiaków nerwu słuchowego.

## PIŚMIENNICTWO

1. Józwiak S. Fakomatozy. W: Józwiak S., Michalowicz R. (red.) *Neurologia dziecięca w praktyce*. BiFolium, Lublin 2001: 251–271.
2. Sucharzewska-Tomczak M., Grzegorzewska A. Zmiany nerwowo-skróne (fakomatozy), a choroby nerek. *Nowiny Lekarskie* 1999; 68: 961–65.
3. Haslam R.H. Neurocutaneous syndromes. W: Kliegman R., Behrman R., Jenson H., Stanton B. (red.) *Nelson Text Book of Pediatrics*. Wyd. 18. Saunders Elsevier, Philadelphia 2007: 2483–2488.
4. Dobrzyński P., Gawrońska-Przyrowska E., Sznajder-Łukczak M. Nerwiakowłokniakowatość typu 1 w obrębie twarzoczaszki i szyi. *Otorn.* 2009; 8: 96–99.
5. Franz D.N. Non-neurologic manifestations of tuberous sclerosis complex. *J. Child Neurol.* 2004; 19: 690–698.
6. Ogawa T., Mitsukawa T., Ishikawa T., Tamura K. Familial pheochromocytoma associated with von Recklinghausen's disease. *Intern. Med.* 1994; 33: 110–114.
7. Flieder D.B., Travis W.D. Clear cell "sugar" tumor of the lung: association with lymphangiomyomatosis and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in a patient with tuberous sclerosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1997; 10: 1242–1247.
8. Putney F.J., Moran J.J., Thomas G.K. Neurogenic tumors of the head and neck. *Laryngoscope* 1964; 74: 1037–1059.
9. Kimmelmann C.P. Otolaryngological aspects of neurofibromatosis. *Arch Otolaryngol* 1979; 105: 732–736.
10. Maceri D.R., Saxon K.G. Neurofibromatosis of the head and neck. *Head Neck. Surg.* 1984; 6: 842–850.
11. Sobol S.E., Tewfik T.L., Ortenberg J. Otolaryngologic manifestations of neurofibromatosis in children. *Otolaryngol.* 1997; 26: 13–19.
12. White A.K., Smith R.J., Brooke W.F. i wsp. Manifestations of neurofibromatosis. *Laryngoscope* 1986; 96: 732–737.
13. Shamboul K., Grundfast K. Hearing loss in neurofibromatosis type 1: report of two cases. *East. Afr. Med. J.* 1999; 76: 117–119.
14. Karbowiczek M., Astrinidis A., Balsara B.R. i wsp. Recurrent lymphangiomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 167: 976–982.
15. Moffat D.A., Quaranta N., Baguley D.M., Hardy D.G., Chang P. Management strategies in neurofibromatosis type 2. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2003; 260: 12–18.
16. Bikhazi N.B., Slatery W.H., Lalwani A.K. Familial occurrence of unilateral vestibular schwannoma. *Laryngoscope.* 1997; 107: 1176–1180.
17. Walter J., Kuhn S.A., Brodhun M., Reichart R., Kalff R. Pulmonary meningioma and neurinoma associated with multiple CNS tumours in a patient with neurofibromatosis type 2. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2009; 111: 454–459.
18. Rutledge M.H., Andermann A.A., Phelan C.M. i wsp. Type of mutation in the neurofibromatosis type 2 gene (NF2) frequently determines severity of disease. *Am. J. Hum. Genet.* 1996; 59: 331–342.
19. Wiestler O.D., von Siebenthal K., Schmitt H.P., Feiden W., Kleihues P. Distribution and immunoreactivity of cerebral micro-hamartomas in bilateral acoustic neurofibromatosis (neurofibromatosis 2). *Acta Neuropathol.* 1989; 79: 137–143.
20. O'Keefe L.J., Camilleri A.E., Gillespie J.E., Cairns A., Ramsden R.T. Primary tumours of the vestibule and inner ear. *The Journal of Laryngology and Otology.* 1997; 11: 709–714.
21. Ito E., Saito K., Yatsuya H., Nagatani T., Otsuka G. Factors predicting growth of vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2. *Neurosurg. Rev.* 2009; 32: 425–433.
22. Nam S.I., Linthicum F.H., Merchant S.N. Temporal bone histopathology in neurofibromatosis type 2. *Laryngoscope.* 2011; 121: 1548–1554.
23. Evans D.G. Neurofibromatosis 2. Bilateral acoustic neurofibromatosis, central neurofibromatosis, NF2, neurofibromatosis type II. *Genet. Med.* 2009; 11: 599–610.
24. Kiroglu M.M., Zorludemir S., Süleymanova D. Bilateral acoustic neurofibromatosis with bilateral multicentric facial schwannomas. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 1996; 253: 305–308.
25. Krzysztofik K., Cybulski C., Sagan L., Nowacki P., Lubiński J. Endolymphatic sac tumours and von Hippel-Lindau disease — case report, molecular analysis and histopathological characterization. *Folia. Neuropathol.* 2009; 47: 75–80.
26. Padhi S., Sarangi R., Challa S., Bussary P., Panigrahi M.K., Purohit A.K. A 10-year retrospective study of hemangioblastomas of the central nervous system with reference to von Hippel-Lindau (VHL) disease. *J. Clin. Neurosci.* 2011; 18: 939–944.
27. Richard S., Campello C., Taillandier L., Parker F., Resche F. Haemangioblastoma of the central nervous system in von Hippel-Lindau disease. French VHL Study Group. *J. Intern. Med.* 1998; 243: 547–553.
28. Kanno H., Yamamoto I., Yoshida M., Kitamura H. Meningioma showing VHL gene inactivation in a patient with von Hippel-Lindau disease. *Neurology.* 2003; 60: 1197–1199.
29. Miyakawa T., Kamada N., Kobayashi T. Neurofibromatosis type 2 in an infant with multiple plexiform schwannomas as first symptom. *J. Dermatol.* 2007; 34: 60–64.
30. Kim H.J., Butman J.A., Brewer C. i wsp. Tumors of the endolymphatic sac in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for their natural history, diagnosis, and treatment. *J. Neurosurg.* 2005; 102: 503–512.
31. Choo D., Shotland L., Mastroianni M. i wsp. Endolymphatic sac tumors in von Hippel-Lindau disease. *J. Neurosurg.* 2004; 100: 480–487.
32. Rao Q., Zhou J., Wang J.D. i wsp. Endolymphatic sac tumor with von Hippel-Lindau disease: report of a case with analysis of von Hippel-Lindau gene and review. *Ann. Diagn. Pathol.* 2010; 14: 361–364.
33. Skalova A., Sima R., Bohus P., Curik R., Lukás J., Michal M. Endolymphatic Sac tumor (aggressive papillary tumor of middle ear and temporal bone): report of two cases with analysis of the VHL gene. *Pathol. Res. Pract.* 2008; 204: 599–606.
34. Uchańska G., Wankiewicz A., Romańska-Gocka K., Placcek W. Zespół Klippel-Trenaunaya ze współistnieniem innych anomalii naczyniowych. *Post. Dermatol. Alergol.* 2006; 23: 94–99.
35. Ishimoto S., Ito K., Matsuzaki M., Kimura M. Sensorineural hearing loss with intracranial venous malformations in Klippel-Trenaunay syndrome. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2002; 111: 558–562.
36. Suver D.W., Perkins J., Manning S.C. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome with labyrinthine bony overgrowth and mixed hearing loss, a case report. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2004; 68: 1075–1079.
37. Anlar B., Yalaz K., Erzen C. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome: a case with cerebral and cerebellar hemihypertrophy. *Neuroradiology.* 1988; 30: 360.
38. Torregrosa A., Martí-Bonmatí L., Higuera V., Poyatos C., Sanchís A. Klippel-Trenaunay syndrome: frequency of cerebral and cerebellar hemihypertrophy on MRI. *Neuroradiology.* 2000; 42: 420–423.