

# Nerwiakowłóknikowość typu I — obraz kliniczny i diagnostyka

## Type I neurofibromatosis — clinical features and diagnosis

Karolina Krawczyk<sup>1</sup>, Marta Kołt-Kamińska<sup>1</sup>, Adam Reich<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Dermatologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 w Rzeszowie

<sup>2</sup>Zakład Dermatologii, Uniwersytet Rzeszowski

### STRESZCZENIE

Zaburzenia w rozwoju zarodkowym wszystkich 3 listków zarodkowych skutkują powstaniem zespołów skórno-mięśniowych, tak zwanych fakomatoz. Nerwiakowłóknikowość typu 1 (NF-1) jest najczęstszą z nich. NF-1, inaczej choroba Recklinghausena, występuje z częstością 1:2500–1:3000 z podobnym rozkładem wśród kobiet i mężczyzn bez względu na rasę i jest spowodowana mutacjami genu *NF1* na ramieniu długim chromosomu 17q11.2. Choroba jest dziedziczona autosomalnie dominująco ze zmienną ekspresją genu i niecałkowitą penetracją, co przejawia się znaczną zmiennością obrazu klinicznego. Około 70% przypadków choroby jest wykrywanych między 5. a 18. rokiem życia. Do najbardziej charakterystycznych objawów zaliczane są plamy *café au lait*, nerwiakowłókniki, nerwiakowłókniki splotowate, piegi w dołach pachowych i pachwinach, gulejka nerwu wzrokowego, guzki Lischa i zmiany kostne. Plamy *café au lait* występują u 99% chorych, ale to nerwiakowłókniki, będące guzami osłonek nerwów obwodowych, są znakiem rozpoznawczym tej choroby.

Forum Derm. 2020; 6, 3: 67–72

**Słowa kluczowe:** choroba Recklinghausena, fakomatoza, genodermatoza

### ABSTRACT

Disorders in the embryonic development affecting three germ layers result in the formation of skin-muscular syndromes — phakomatoses. Type 1 neurofibromatosis (NF-1) is the most common phakomatosis. NF-1, also known as Recklinghausen's disease, occurs at a frequency of 1:2500–1:3000, with equal distribution in males and females regardless of race, and is caused by mutations of the *NF1* gene on the long arm of chromosome 17q11.2. This is an autosomal dominant disease with variable gene expression and incomplete penetration, resulting in variable clinical picture. Over 70% of patients are diagnosed between 5<sup>th</sup> and 18<sup>th</sup> year of age. Café-au-lait spots, neurofibromas, plexiform neurofibromas, skinfold freckling, optic nerve glioma, Lisch nodules and skeletal abnormalities are the most common symptoms. Café-au-lait spots occur in 99% of patients, but neurofibromas, which are tumors of the peripheral nerve sheaths, are the hallmark of this disease.

Forum Derm. 2020; 6, 3: 67–72

**Key words:** Recklinghausen's disease, phakomatosis, genodermatosis

### WPROWADZENIE

W wyniku zaburzeń w rozwoju zarodkowym wszystkich 3 listków zarodkowych dochodzi do powstania zespołów skórno-nerwowych (tzw. fakomatoz). Fakomatoza jest wspólnym terminem dla niepowiązanych ze sobą pod względem etiologii genodermatoz, które jednak manifestują się objawami ze strony podobnych układów (skóry, układu nerwowego, naczyniowego, narządów wewnętrznych). Do najbardziej znanych chorób należących do tej grupy można wymienić nerwiakowłóknikowość (NF, *neurofibromatosis*) (tab. 1), stwardnienie guzowate (TSC,

*tuberous sclerosis complex*), zespół Sturge'a-Webera (*encephalotrigeminal angiomatosis*) czy zespół von Hippel-Lindaua. Najczęstszą stwierdzaną genodermatozą jest NF typu I (choroba Recklinghausena, NF-1), której obrazowi klinicznemu, rozpoznaniu oraz leczeniu poświęcono niniejsze opracowanie.

### EPIDEMIOLOGIA I DZIEDZICZENIE

Choroba Recklinghausena występuje z częstością 1:2500–1:3000, z równą częstością u obu płci i bez względu na rasę [1]. Jest spowodowana mutacjami genu *NF1* na

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Adam Reich, Zakład Dermatologii, Uniwersytet Rzeszowski, ul. Szopena 2, 35–055 Rzeszów  
tel.: 605 076 722, e-mail: adi\_medicalis@go2.pl

**Tabela 1.** Podział neurofibromatoz

Typ	Wzór dziedziczenia	Cechy kliniczne
Neurofibromatoza typu I (choroba Recklinghausena, NF-1, OMIM 162200)	AD	Plamy <i>café au lait</i> , nerwiakowłókniaki, guzki Lischa, piegi w dołach pachowych, zmiany kostne i neurologiczne, nowotwory łagodne i złośliwe
Neurofibromatoza typu II (NF-2, OMIM 101000)	AD	Obustronny nerwiak nerwu słuchowego, nieliczne plamy <i>café au lait</i> , zaćma, oponiaki i guzy rdzenia
Neurofibromatoza mieszana (NF-3, OMIM 162260)	AD	Objawy typowe zarówno dla NF-1, jak i NF-2
Atypowa neurofibromatoza Riccardi (NF-4, OMIM 162270)	Nieznany	Zmienna manifestacja w odniesieniu do plam <i>café au lait</i> , nerwiakowłókniaków, guzów centralnego układu nerwowego, guzków Lischa
Rodzinna rdzeniowa neurofibromatoza (OMIM162210)	AD	Częste występowanie guzów rdzenia. Inne objawy typowe dla NF-1 mogą, ale nie muszą wystąpić
Neurofibromatoza i zespół Noonan (OMIM 601321)	AD	Łączy cechy klasyczne NF-1 (nerwiakowłókniaki, plamy <i>café au lait</i> , piegi w dołach pachowych, guzki Lischa) z cechami występującymi w zespole Noonan (niedorozwój kości jarzmowej, ptoza, hiperteloryzm, nisko schodząca linia owłosienia na karku, krótka szyja, niski wzrost, wrodzone wady serca, upośledzenie umysłowe, hipotonia)
Liczne plamy <i>café au lait</i> (OMIM 114030)	Nieznany	Liczne plamy <i>café au lait</i> występujące rodzinnie, brak innych wykładników neurofibromatozy
Segmentarna neurofibromatoza	Nie dziedziczny się	Nerwiakowłókniaki i plamy <i>café au lait</i> występują w jednym segmencie ciała, nie przekraczając linii pośrodkowej ciała

AD — autosomalny dominujący

ramieniu długim chromosomu 17q11.2, który koduje neurofibrominę. Około 50% przypadków stanowią mutacje *de novo*. Choroba jest dziedziczona autosomalnie dominująco ze zmienną ekspresją genu i niecałkowitą penetracją, co przejawia się w znacznej zmienności fenotypowej obrazu klinicznego. Około 70% przypadków jest wykrywanych między 5. a 18. rokiem życia [2].

## OBRAZ KLINICZNY

Charakterystyczna jest chronologia pojawiania się poszczególnych objawów i nasilania się z czasem niektórych z nich. Zwykle pierwszym objawem są plamy typu *café au lait* (koloru kawy z mlekiem; CALMs — *café-au-lait macules*) (ryc. 1). W 1. roku życia mogą już występować stawy rzekome, upośledzenie umysłowe oraz zewnętrzne włókniaki splotowate. Przed 8. rokiem życia pojawiają się zazwyczaj piegi, glejak nerwu wzrokowego, skolioza,

**Rycina 1.** Plamy *café au lait* i pojedyncze nerwiakowłókniaki

a u nastolatków — plamki Lischa oraz nerwiakowłókniaki na skórze. Nowotwory złośliwe, pheochromocytoma, włókniaki splotowate przykręgosłupowe, stwardnienie rozsiane czy neuropatia spotykane są przede wszystkim w wieku dorosłym [1]. W tabeli 2. umieszczono kryteria diagnostyczne NF-1.

## OBJAWY SKÓRNE

### Plamy typu *café au lait*

Plamy *café au lait* występują u 99% chorych [1]. Wynikają z nagromadzenia melaniny w keratynocytach warstwy podstawnej bez zwiększenia liczby melanocytów. Czasem w ich obrębie stwierdza się olbrzymie melanosomy.

**Tabela 2.** Kryteria diagnostyczne nerwiakowłókniakowości typu 1 na podstawie kryteriów ustalonych przez *National Institutes for Health* w 1988 roku (aby rozpoznać schorzenie, muszą być spełnione co najmniej 2 kryteria z 7 poniższych) [3]

Sześć lub więcej plam <i>café au lait</i> o średnicy > 5 mm u dzieci w okresie przed pokwitaniem i > 15 mm po okresie pokwitania, umiejscowionych po obu stronach ciała
Dwa nerwiakowłókniaki lub 1 nerwiakowłókniak splotowaty
Piegi w dołach pachowych lub pachwinach umiejscowione po obu stronach ciała
Glejak nerwu wzrokowego
Co najmniej dwa guzki Lischa
Charakterystyczne zmiany kostne (dysplazja klinowa lub ścięczenie kory kości długich z obecnością lub bez stawu rzekomego)
Krewny 1. stopnia z nerwiakowłókniakowością typu 1

Typowe CALMs to owalne, jasnobrunatne plamy z równomiernym zabarwieniem, delikatnie odgraniczone (ryc. 1). Różnią się od atypowych CALMs, które wykazują mniej wyraźną i nieregularną granicę oraz niejednorodną pigmentację i są rzadko spotykane w NF-1 [4]. Zmiany nie występują zazwyczaj na dłoniach, podszewach i w okolicy narządów płciowych.

Pojedyncze plamy są spotykane w ogólnej populacji z częstością 10–26%, jednak obecność 6 i więcej plam wiąże się z 75–95-procentowym prawdopodobieństwem wystąpienia NF-1 [4]. Kryteria diagnostyczne u osób o ciemnej karnacji są mniej wiarygodne, ponieważ populacja ta może posiadać więcej plam tego typu. Plamy *café au lait* mogą być obecne już przy urodzeniu, ale zazwyczaj pojawiają się do 8. roku życia [1, 4]. Wraz ze wzrostem dziecka aż do okresu dojrzewania — szczególnie w pierwszych 2 latach życia — zazwyczaj zwiększa się proporcjonalnie ich wielkość i liczba. Mają one skłonność do zanikania w dorosłości. Większe plamy z hipertrychozą mogą być wyczuwalne palpacyjnie ze względu na leżące pod nimi włókniaki spłotowate [4, 5]. U chorych na NF-1 razem z CALMs współwystępują częściej niż w populacji ogólnej drobne plamy z hipopigmentacją oraz naczyniaki starcze (*Campbell de Morgan spots*) [1].

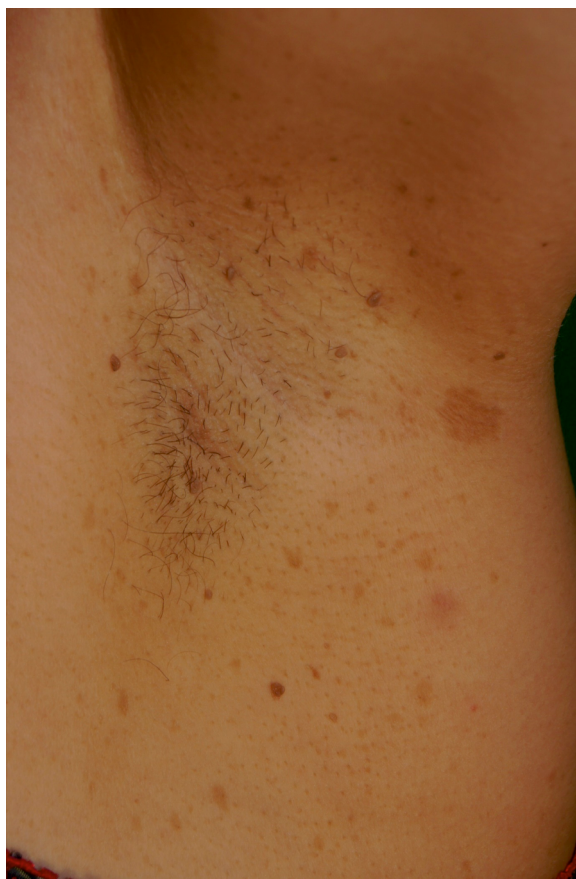
Plamy *café au lait* mogą być również obecne — poza NF-1 — między innymi w zespole McCune'a-Albrighta, zespole LEOPARD, zespole Cowden, zespole alaksja-teleangiektazja, przy anemii Fanconiego, w zespole Turnera, zespole Noonan czy zespołach MEN1 i MEN2B [4].

### Piegi w dołach pachowych

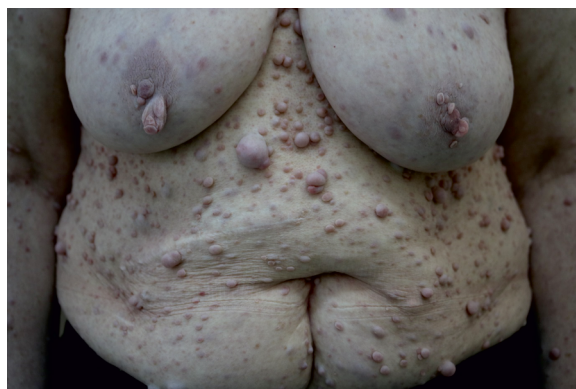
Piegi w dołach pachowych, inaczej objaw Crowe'a, są objawem patognomonicznym — występują u około 85% pacjentów (ryc. 2) [1]. Pierwsze zmiany pojawiają się między 3. a 5. rokiem życia, utrzymują się w okresie dojrzewania i dorosłości. Są to drobne plamy typu *café au lait* w okolicach pach, pachwin, ale również na karku i wokół ust, na górnej powiece i pod piersiami [1, 4, 6].

### Nerwiakowłókniki

Nerwiakowłókniki to guzy osłonek nerwów obwodowych (PNSTs, *peripheral nerve sheath tumors*). To dzięki ich pojawianiu się w pewnym okresie życia u każdego z pacjentów choroba zyskała swoją nazwę, a nerwiakowłókniki są jej znakiem rozpoznawczym (ryc. 3). Guzy w NF-1 są tworzone przez komórki Schwanna, aksony, komórki perineuralne, komórki tuczne, fibroblasty oraz komórki śródbłonka. Dla odróżnienia w NF-2 nerwiakowłókniki są zbudowane wyłącznie z komórek Schwanna [1]. Podczas konferencji *National Institute of Health* (NIH) w 2016 roku w Bethesie zaproponowano klasyfikację nerwiakowłókników w NF-1 (tab. 3) [7].



Rycina 2. Objaw Crowe'a



Rycina 3. Mnogie nerwiakowłókniki

Nerwiakowłókniki skórne (występują u ok. 99% chorych) i podskórne (występują u ok. 15% chorych) rozwijają się w okresie dojrzewania, rzadko występują u młodszych dzieci, wraz z wiekiem wzrasta ich liczba i wielkość. Również okres ciąży nasila powstawanie nowych zmian, czego jednak nie obserwuje się przy stosowaniu doustnej antykoncepcji. Nie stwarzają ryzyka złośliwej transformacji [1, 4]. Nerwiakowłókniki skórne są to miękkie guzki o barwie ja-

**Tabela 3.** Klasyfikacja guzów z osłonek nerwów obwodowych występujących w neurofibromatozie typu I

Nerwiakowłókniak skórny/podskórny
Nerwiakowłókniak spłotowaty
Nerwiakowłókniak z cechami atypii
Nerwiakowłókniak komórkowy ( <i>cellular neurofibroma</i> )
ANNUBP
Złośliwy guz z osłonek nerwów obwodowych o niskim stopniu złośliwości
Złośliwy guz z osłonek nerwów obwodowych o wysokim stopniu złośliwości

ANNUBP (*atypical neurofibromatous neoplasm of unknown biologic potential*)  
— nietypowy guz nerwiakowłókniakowy o nieznanym potencjale biologicznym

snoróżowej, cielistej lub brązowej, o kształtach kulistych bądź spłaszczonych, uszypułowane lub siedzące. Nerwiakowłókniki zazwyczaj są bezobjawowe, jednak u osób z setkami nerwiakowłókników może pojawić się nasilony świąd [8]. Powodują również znaczny stres psychiczny związany ze zniekształcaniem skóry. Nerwiakowłókniki podskórne występują głębiej w skórze właściwej jako twarde i dobrze odgraniczone guzy. Mogą uciskać sąsiadujące nerwy obwodowe, powodując parestezje czy zaburzenia czucia na skórze. Zwykle częściej występują u mężczyzn [1, 4].

Nerwiakowłókniki spłotowate (*plexiform neurofibroma*) występują u około 60% chorych [1, 4]. Mogą być obecne już od urodzenia jako zlokalizowane guzy rosnące wzdłuż korzeni grzbietowych nerwów rdzeniowych i spłotów nerwowych w tkance podskórnej albo jako rozproszone guzy mogące naciekać otaczającą tkankę miękką, a nawet powięź, mięśnie, kości i narządy wewnętrzne [5]. U małych dzieci zazwyczaj są zlokalizowane w obrębie powiek, szyi i kończyn [6]. Naskórek nad nerwiakowłóknikami spłotowatymi może być zanikowy bądź ciemniejszy i owłosiony [5]. Nad większymi guzami tworzą się fałdy wiotkiej skóry. Często dochodzi do przerostu otaczającej guz tkanki łącznej i pobliskich kości. Guzy są tkliwe, twarde, a te leżące bardziej powierzchownie często bywają przy palpacji obrazowo określane jako „worek z robakami” [1, 4, 9]. Nerwiakowłókniki spłotowate mają tendencję do szybkiego, agresywnego wzrostu i naciekania okolicznych tkanek. Ze względu na swoje histologiczne pochodzenie z osłonek nerwów rdzeniowych są bardzo dobrze unaczynione, co wiąże się z zagrażającymi życiu krwotokami i infekcjami przy próbie ich chirurgicznego usunięcia. Całkowita resekcja często jest bardzo trudna, gdyż dużych rozmiarów guz nacieka liczne nerwy. Z tego powodu trzeba uwzględnić ryzyko wznowy oraz uszkodzenia sąsiadujących z guzem nerwów. Rany pooperacyjne goją się źle [3]. Rozległe guzy wewnątrz jamy brzusznej czy w okolicy korzeni nerwów rdzeniowych mogą powodować znaczne bóle neuropatyczne i ubytki neurologiczne [1]. Duże jest również

ryzyko transformacji do złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych (MPNST, *malignant peripheral nerve sheath tumor*), wynoszące około 10% [3].

Drobne nerwiakowłókniki skórne na szyi czy karku mogą być usunięte laserem. Przy pojedynczych, dużych i bolesnych nerwiakowłóknikach spłotowatych podejmowane były do tej pory próby resekcji chirurgicznej, pociągającej jednak ze sobą duże ryzyko powikłań.

W ciągu całego życia u chorych z NF-1 istnieje 7–13-procentowe ryzyko rozwoju MPNST, zwykle na podłożu nerwiakowłóknika spłotowatego, jednak może on powstać również *de novo* [1]. Szczyt zachorowania na ten nowotwór przypada na 3. dekadę życia, jednak może rozwinąć się w każdym wieku. Złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych wykazuje różnorodność obrazu klinicznego, począwszy od zmian rozrostowych zlokalizowanych (*low-grade* MPNST występuje w 85%), które są całkowicie wyleczalne poprzez radykalny zabieg operacyjny, a skończywszy na uogólnionym procesie rozrostowym (*high-grade* MPNST występuje w 15%) z przerzutami do płuc, wątroby, mózgu, tkanek miękkich, przestrzeni zaotrzewnowej, kości, skóry i regionalnych węzłów chłonnych. Nowotwór ten, gdy powstaje *de novo*, na podłożu innym niż nerwiakowłókniki spłotowate, wykazuje się dużo większą agresywnością. Do klinicznych cech sugerujących przekształcenie nerwiakowłóknika spłotowatego w formę złośliwą zalicza się co najmniej jeden z wymienionych objawów: stały, uporczywy lub nocny ból, szybki wzrost wielkości nerwiakowłóknika, niewyjaśniony deficyt neurologiczny, zmiana konsystencji na twardą masę [1].

Diagnostyka na podstawie objawów klinicznych jest trudna, ponieważ wiele objawów nowotworowych MPNST pokrywa się z objawami niezłośliwych nerwiakowłókników spłotowatych. Pomocne w takim przypadku okazują się badania obrazowe. Rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) uwidacznia lokalizację i wielkość objawowej zmiany, ale nie zawsze wykrywa cechy złośliwości [1]. Za łagodną biologią guza w obrazowaniu przemawiają: rozmiar mniejszy niż 5 cm, dobrze zdefiniowane marginesy, jednorodna gęstość sygnału oraz brak martwicy [4]. Ze względu na rozproszony charakter utkania niektórych nerwiakowłókników spłotowatych i MPNST, biopsja gruboigłowa może nie zostać pobrana z obszaru guza o utkaniu złośliwym. Najlepszym nieinwazyjnym wskaźnikiem złośliwego potencjału jest pozytonowa tomografia emisyjna w połączeniu z tomografią komputerową (PET-CT, *positron emission tomography, computed tomography*) i z użyciem znakowanej glukozy FDG (2-fluoro-2-deoksy-D-glukoza). Wychwył FDG jest oceniany za pomocą wystandaryzowanego współczynnika gromadzenia znacznika — SUV. W badaniu z 2009 roku diagnozowano pacjentów PET-CT FDG i zobrazowano wyniki po 90 minutach i po 4 godzinach, co

przeżyło się na wykrycie 21 guzów MPNST związanych z NF-1 u 69 pacjentów, czułość i swoistość tego badania wyniosła odpowiednio 97% i 87% [1]. Przedłużony klirens tkankowy FDG po 4 godzinach sugeruje charakter złośliwy utkania [4].

Celem leczenia jest wycięcie MPNST z marginesem zdrowych tkanek [1]. Korzyść zabiegu powinna być zrównoważona ryzykiem powikłań. Usunięcie chirurgiczne przynosi najlepsze efekty w przypadku zmian powierzchownych, dobrze ograniczonych oraz o niewielkich rozmiarach, co pozwala uniknąć powikłań pooperacyjnych. Radioterapia jest zalecana przy nieradykalnym wycięciu zmian, przy guzach o wysokim stopniu złośliwości (*high-grade*) oraz gdy MPNST jest większy niż 5 cm. Chemioterapię z wykorzystaniem doksorubicyny lub ifosfamidu wykorzystuje się przede wszystkim w leczeniu paliatywnym, ale również w przypadku przerzutów lub w celu zmniejszenia masy guza przed planowaną operacją [1, 4]. Skuteczność zastosowanego leczenia jest mierzona na podstawie oceny klinicznej pacjenta, rozmiarów guza w badaniach obrazowych oraz obecności przerzutów [1].

### Pozostałe objawy skórne

Osoby chore na NF-1 mają nieco większą skłonność do prezentowania rzadkich zmian, takich jak:

1. Żółtakoziarniniak młodzieńczy (*xanthoanguloma juvenile*) — występuje u 0,7% pacjentów, głównie we wczesnym dzieciństwie, między 2. a 3. rokiem życia [1]. Są to przemijające pomarańczowe grudki lub guzki, zlokalizowane na głowie, tułowiu i kończynach. *Xanthoanguloma juvenile* może być również objawem paraneoplastycznym młodzieńczej postaci przewlekłej białaczki szpikowej u pacjentów z NF-1.
2. *Nevus anemicus* — jest to objaw charakteryzujący się występowaniem na skórze nieregularnie odgraniczonych plam, które są jaśniejsze od otoczenia. W obrębie zmian nie dochodzi do przekrwienia w odpowiedzi na uraz, ciepło czy zimno. Tłumaczone jest to wzmoczoną wrażliwością skórnych naczyń krwionośnych na katecholaminy i ciągłą wazokonstrykcją.
3. Przyzwojak (*glomus tumor*) — występuje u około 5% chorych na NF-1 po 13. roku życia i u młodych dorosłych. Jest to purpurowy guzek znajdujący się w łożysku lub wokół paznokcia, częściej na palcach rąk. Może być bardzo bolesny, szczególnie przy zmianach ciśnienia tętniczego czy w odpowiedzi na zimno oraz powodować dystrofię paznokcia [1, 2].

### CECHY DYSMORFICZNE

U dzieci z NF-1 częściej spotyka się takie cechy jak makrocefalia, pociągła twarz, głowa zwężona w płaszczyźnie strzałkowej, szerokie i odstające uszy, hipoteloryzm, wydat-

na gładzina czoła, podniebienie gotyckie, *dysodontiasis* (zaburzenie spowodowane trudnością wyrzynania się zębów), mała żuchwa, długa rynienka nosowa, pogrubienie czerwieni wargowej, klatka piersiowa lejkowata [2].

### OBJAWY SERCOWO-NACZYNIOWE

Objawy sercowo-naczyniowe wynikają z wrodzonych wad serca i anomalii naczyniowych. Najpoważniejszymi wadami są koarkcja aorty, stenoza zastawki pnia tętnicy płucnej i wynikające z tego nadciśnienie płucne skutkujące przedwczesną śmiertelnością chorych z NF-1. Częściej u tych pacjentów obserwuje się nadciśnienie tętnicze samoistne, ale może ono też wynikać z obecności guza chromochłonnego nadnerczy bądź zwężenia tętnicy nerkowej [1, 4]. NF-1 może także powodować kardiomiopatię przerostową. Anomalie naczyń mózgowych, w tym tętniaki śródczaszkowe, zwężenia i niedrożności tętnic mózgowych, predysponują do częstszych udarów mózgu. Powikłania te przypuszczalnie są ważnym zagadnieniem, ponieważ według badań 17 (6%) z 266 dzieci miało arteriopatię podczas neuroobrazowania [10].

### GUZKI LISCHA

Guzki Lischa to barwnikowe guzy typu hamartoma tęczówki. Są dobrze odgraniczonymi, wyniosłymi, kolistymi guzkami o średnicy 1–2 mm, barwy od żółtej do ciemnobrązowej. Najłatwiej jest uwidocznić je w lampie szczelinowej, która umożliwia odróżnienie guzków Lischa od znamion tęczówki. Nie powodują dolegliwości. Występują u > 95% chorych dorosłych. Histologicznie guzki składają się z melanocytów, mastocytów i fibroblastów [1, 4]. Ponadto u wielu chorych występują inne nieprawidłowości naczyniówki oka, a mniej niż 5% noworodków rodzi się z wrodzoną jaskrą bądź wrodzonym opadaniem powiek [1].

### UKŁAD MOCZOWY

U chorych na NF-1 częściej niż w populacji ogólnej spotyka się zwężenia lub tętniaki tętnic nerkowych (2% chorych), wodonercze, agenezję czy hipoplazję nerek [1, 2].

### NOWOTWORY ZŁOŚLIWE

Pośród nowotworów złośliwych u chorych na NF-1 częściej niż w populacji ogólnej występują MPNSTs, glejaki nerwu wzrokowego, białaczki, zespoły mielodysplastyczne, *rhabdomyosarcoma*, *pheochromocytoma*, raki piersi, nowotwory stromalne GIST (*gastrointestinal stromal tumor*), rakowiaki [4].

### USZKODZENIA KOŚCI I POWIKŁANIA KOSTNE

Charakterystyczne są 2 objawy: dysplazja piszczeli z ewentualnym tworzeniem stawu rzekomego oraz dysplazja skrzydeł kości klinowej widoczna w badaniach obrazowych i powodująca zez albo asymetrię gałek ocznych

[4]. Występują one we wczesnym dzieciństwie i dlatego są przydatne diagnostycznie [1]. Najczęstsze objawy ze strony układu kostnego to skolioza występująca u 10% pacjentów oraz niski wzrost (między 10. a 25. percentylem) u 30% chorych. Ponadto rzadko obserwuje się koślawość kolan, dysmetrię kończyn dolnych, włókniaki kostne [1, 2].

## FUNKCJE POZNAWCZE

U połowy dzieci z NF-1 do 4. roku życia występuje opóźnienie psychoruchowe skutkujące trudnościami w nauce w wieku przedszkolnym (3 razy częściej u chłopców), a u dzieci w wieku szkolnym i u nastolatków występują zaburzenia poznawcze i uczenia się. U dzieci z NF-1 obserwowano ponadto autyzm, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, zespoły bólowe głowy i zaburzenia snu. Częstość poważnej niepełnosprawności intelektualnej ze wskaźnikiem IQ < 70 jest szacowana na około 4–8% [1].

## CENTRALNY UKŁAD NERWOWY

Zmiany i choroby zajmujące ośrodkowy układ nerwowy to przede wszystkim: nerwiaki rdzenia kręgowego, guzy mózgu, stwardnienie rozsiane, napady padaczkowe, wodogłowie oraz agenezja ciała modzelowatego [1, 2]. Nerwiaki występujące w kanale kręgowym są zwykle bezobjawowe. Najbardziej podatny na kompresję jest odcinek C2 i C3, ale objawy neurologiczne są często łagodne i nieproporcjonalne do obrazu radiologicznego [1]. Z guzów najczęściej spotyka się glejaki, w tym glejaka nerwu wzrokowego, ale występują również oponiaki i gwiaździaki. Gruczolak przysadki mózgowej może objawiać się cechami przedwczesnego dojrzewania płciowego u dzieci z NF-1 [1].

## Glejak nerwu wzrokowego

Występuje u około 15% chorych. Dzieci do 7. roku życia mają największe ryzyko zachorowania, jednak nowotwór może rozwinąć się też w późniejszym wieku [4]. Tylko 5% pacjentów z glejakiem ma objawy podmiotowe lub przedmiotowe, jednak badanie neurookulistyczne przeprowadzone przez doświadczonego klinicystę może ujawnić zmniejszoną ostrość wzroku i zaburzenia widzenia kolorów, zez, wytrzeszcz, żrenicę Marcusa Gunna (RAPD, *relative afferent pupillary defect*), obrzęk tarczy nerwu wzrokowego lub ograniczenie pola widzenia [1]. Badania przesiewowe w postaci pomiaru ostrości wzroku są obowiązkowe co najmniej raz w roku u wszystkich dzieci poniżej 7. lat, a następnie najlepiej co 2 lata do 18. roku życia, ale nie ma jednak konkretnych zaleceń dla dorosłych. Lokalizacja w tylnej części drogi wzrokowej, nagłe nasilenie wytrzeszczu oraz wystąpienie objawów przed 2. lub po 10. roku życia wiążą się z większym ryzykiem utraty wzroku. Odnotowywano przypadki samoist-

nej remisji guzów po okresie dojrzewania. Leczenie 1. rzutu polega na chemioterapii winkrystyną i karboplatyną, która powoduje radiologiczną regresję nowotworu i poprawia widzenie u wielu dzieci. Rokowanie jest na ogół lepsze niż przy glejakach występujących spontanicznie [1, 4].

## PODSUMOWANIE

Średnia długość życia osób z NF-1 jest o 8 lat krótsza niż w zdrowej populacji. Najbardziej zagrażające życiu powikłania to nowotwory złośliwe, ale również choroby naczyń w obrębie ośrodkowego układu nerwowego oraz łagodne guzy, które rozrastając się, zaburzają czynność narządów wewnętrznych. Rozpoznanie NF-1 jest stawiane na podstawie objawów klinicznych. W momencie diagnostyki należy przeprowadzić wnikliwą ocenę pacjenta pod kątem objawów dermatologicznych, mięśniowo-szkieletowych, sercowo-naczyniowych, okulistycznych i neurologicznych. Kłopot diagnostyczny stanowią dzieci z 3 do 5 CALMs, bez innych charakterystycznych cech i bez wywiadu rodzinnego w kierunku NF-1. Takich pacjentów należy objąć obserwacją, ponieważ u 1/3 z nich wraz z wiekiem pojawią się nowe objawy NF-1. Pacjenci spełniający kryteria powinni być skonsultowani przez genetyka klinicznego i objęci specjalistyczną opieką dermatologa, neurologa, pediatry/internisty i poradnictwa genetycznego.

## PIŚMIENNICTWO

1. Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol*. 2013; 115: 939–955, doi: [10.1016/B978-0-444-52902-2.00053-9](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52902-2.00053-9), indexed in Pubmed: [23931823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23931823/).
2. Corsello G, Antona V, Serra G, et al. Clinical and molecular characterization of 112 single-center patients with Neurofibromatosis type 1. *Ital J Pediatr*. 2018; 44(1): 45, doi: [10.1186/s13052-018-0483-z](https://doi.org/10.1186/s13052-018-0483-z), indexed in Pubmed: [29618358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29618358/).
3. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Neurofibromatosis. *Archives of Neurology*. 1988; 45(5): 575, doi: [10.1001/archneur.1988.00520290115023](https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520290115023).
4. Becker B, Strowd RE. Phakomatoses. *Dermatol Clin*. 2019; 37(4): 583–606, doi: [10.1016/j.det.2019.05.015](https://doi.org/10.1016/j.det.2019.05.015), indexed in Pubmed: [31466597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31466597/).
5. Antonio J, Goloni-Bertollo E, Tridico L. Neurofibromatosis: chronological history and current issues. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2013; 88(3): 329–343, doi: [10.1590/abd1806-4841.20132125](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132125).
6. Troullioud Lucas AG, Mendez MD. Neurocutaneous syndromes. StatPearls. Last Update: August 10, 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537001/>.
7. Miettinen MM, Antonescu CR, Fletcher CDM, et al. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1—a consensus overview. *Hum Pathol*. 2017; 67: 1–10, doi: [10.1016/j.humpath.2017.05.010](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.05.010), indexed in Pubmed: [28551330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28551330/).
8. Brenaut E, Nizery-Guermeur C, Audebert-Bellanger S, et al. Clinical characteristics of pruritus in neurofibromatosis 1. *Acta Derm Venereol*. 2016; 96(3): 398–399, doi: [10.2340/00015555-2241](https://doi.org/10.2340/00015555-2241), indexed in Pubmed: [26349448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26349448/).
9. Salamacha M, Koseła H, Falkowski S, et al. Zespół von Recklinghausena (neurofibromatoza typu 1). Najczęstszy uwarunkowany genetycznie zespół prowadzący do powstawania mięsaków tkanek miękkich. *Nowotwory*. 2011; 61: 43–51.
10. Rea D, Brandsema JF, Armstrong D, et al. Cerebral arteriopathy in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics*. 2009; 124(3): e476–e483, doi: [10.1542/peds.2009-0152](https://doi.org/10.1542/peds.2009-0152), indexed in Pubmed: [19706560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19706560/).