

Nerwiakowłóknikowatość typu 1 — problemy diagnostyczne; opis przypadku

Iwona Bręńska¹, Karolina Kuls¹, Wojciech Służewski¹, Magdalena Figlerowicz^{1,2}

¹Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
²Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Prezydenta Stanisława Wojciechowskiego w Kaliszu

STRESZCZENIE

Nerwiakowłóknikowatość typu 1 jest najczęstszą z fakomatoz występujących w populacji ogólnej. To choroba dziedziczna w sposób autosomalnie dominujący ze 100-procentową penetracją genu i zmienną ekspresją. W przypadku neurofibromatozy typu 1 (NF1, *neurofibromatosis type I*) mówi się o rodzinnym występowaniu schorzenia lub występowaniu sporadycznym (dotyczy to 50% przypadków), będącym wynikiem nowo powstałych mutacji w komórkach rozrodczych. Charakter i przebieg choroby warunkują mutacje w obrębie genu *NF1*, który należy do genów supresorowych. Wśród chorych istnieje więc zwiększona predyspozycja do rozwoju chorób nowotworowych, głównie ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. U niektórych pacjentów, mimo ściśle określonych i obowiązujących na całym świecie kryteriów diagnostycznych, dochodzi do opóźnionego rozpoznania NF1 — nawet wtedy, gdy powikłania, w tym zmiany rozrostowe, są zaawansowane. Większość chorych bez objawów, mimo istnienia typowych dla NF1 zmian, takich jak plamy *cafe au lait*, lub nerwiakowłókników jest pod opieką specjalistów ze względu na obecność innych objawów chorobowych niż określone w *NF1 National Institute of Health Consensus Conference Criteria*. W pracy przedstawiono przypadek chłopca, u którego rozpoznano chorobę dopiero w 12. roku życia, mimo występowania jej objawów od urodzenia.

Polski Przegląd Neurologiczny 2012; 8 (1): 43–46

Słowa kluczowe: nerwiakowłóknikowatość typu 1, neurofibromatoza typu 1 (NF1), dzieci

Wprowadzenie

Neurofibromatoza typu 1 (NF1, *neurofibromatosis type I*), nazywana również nerwiakowłóknikowatością typu 1 lub, dawniej, chorobą von Recklinghausena, jest najczęstszą z fakomatoz stwierdzanych w populacji ogólnej. Choroba ta występuje z częstością (w zależności od źródeł) 1:2500–1:4000, dotyczy zatem około miliona osób na świecie [1, 2]. Fakomatozy należą do schorzeń przewlekłych; charakteryzują się występowaniem zaburzeń w obrębie tkanek i narządów pochodzących z wszystkich listków zarodkowych [1, 3].

Nerwiakowłóknikowatość typu 1 jest dziedziczona w sposób autosomalnie dominujący, ze 100-procentową penetracją genu (częstość, z jaką u nosiciela danej mutacji ujawnią się cechy fenotypowe przez nią warunkowane) i zmienną ekspresją (stopień nasilenia objawów między nosicielami tej samej mutacji; w przypadku NF1 zarówno między osobami z tej samej rodziny, jak i między innymi rodzinami). Przyczyną choroby są mutacje w obrębie genu *NF1*, który należy do antyonkogonów, a jego produkt białkowy — neurofibromina — jest odpowiedzialny za procesy związane z podziałem, rozmnażaniem się komórek. Poprzez aktywację GTP-azy neurofibromina wpływa na regulację protoonkogenu *p21ras* [3, 4]. Wśród chorych istnieje więc zwiększona predyspozycja do rozwoju chorób nowotworowych, w tym najczęściej: glejaków nerwu wzrokowego i innych glejaków OUN, gwiaździaków, nerwiakowłókniakomięsaków, złośliwych nowotworów osłonek nerwów obwodowych (MPNST, *malignant peripheral nerve sheath tumor*), guza chromochłonnego, białaczek [5].

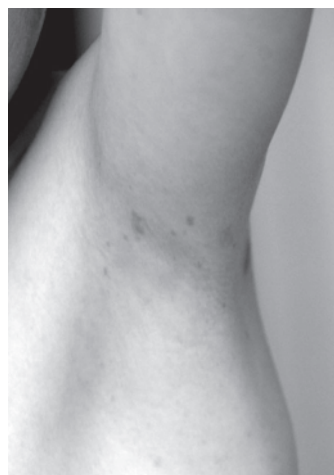
Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Wojciech Służewski
 Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UM
 ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
 e-mail: sluzewski@post.pl
 Polski Przegląd Neurologiczny 2012, tom 8, 1, 43–46
 Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
 Copyright © 2012 Via Medica

U niektórych pacjentów, mimo ściśle określonych i obowiązujących na całym świecie kryteriów rozpoznania NF1, w tym występujących najczęściej od urodzenia charakterystycznych zmian skórnych (plamy *cafe au lait*), rozpoznanie jest dokonywane późno lub dopiero w momencie współistnienia zaawansowanych powikłań, w tym procesu rozrostowego [6–8].

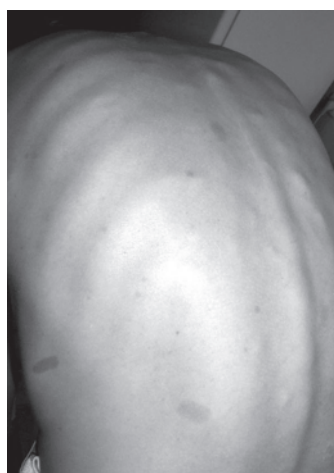
Poniżej przedstawiono przypadek chłopca, u którego rozpoznanie nerwiakowłókniakowości typu 1 ustalono dopiero w 12. roku życia, mimo obecności objawów choroby od okresu noworodkowego i dotychczasowej opieki kilku specjalistów.

Opis przypadku

Chłopiec w wieku 11 lat i 7 miesięcy został skierowany do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu przez dermatologa, do którego trafił kilka miesięcy wcześniej z powodu zmian skórnych o charakterze plam i guzków podskórnych. W chwili przyjęcia do kliniki w badaniu przedmiotowym spośród odchyłeń stwierdzono bardzo liczne plamy *cafe au lait* na skórze całego ciała. Większość zmian była obecna na tułowiu, kończynach dolnych, pośladkach i twarzy (ryc. 1). W okolicach pachowych zwracały uwagę piegowate nakrapiania o średnicy 2–3 mm (ryc. 2). Pod skórą były wyczuwalne liczne guzki, najliczniejsze na plecach (ryc. 3), zwłaszcza wzdłuż kręgosłupa i w tkance podskórnej głowy i szyi, oraz na podudziach. Ponadto stwierdzono wadę postawy, skoliozę i hiperkyfozę odcinka piersiowego kręgosłupa (ryc. 4), koślawość stępu i płaskostopie. Spośród istotnych nieprawidłowości zwracały uwagę: zaburzenia zachowania, trudności z koncentracją uwagi, wzmożony napęd psy-



Rycina 2. Piegowate nakrapiania w okolicy pachowej



Rycina 3. Liczne guzki podskórne w przebiegu nerwów rdzeniowych



Rycina 1. Zmiany skórne typowe dla neurofibromatozy typu 1



Rycina 4. Skolioza kręgosłupa piersiowego z hiperkyfozą u 11-letniego pacjenta

chomotoryczny, niepokój ruchowy. Z wywiadu wynikało, że zmiany skórne typu *plam cafe au lait* widoczne były na ciele dziecka już od urodzenia; z czasem ich liczba stopniowo się zwiększała, szczególnie dynamicznie w okresie ostatnich 2 lat. Pierwsze wyczuwalne guzki podskórne pojawiły się w 2008 roku na tylnej powierzchni szyi — od tego czasu ich liczba stale wzrastała. Dotychczasowy rozwój dziecka przebiegał nieharmonijnie. Wywiad ciążyowo-porodowy był nieobciążony (ciąża I, poród o czasie siłami natury, noworodek oceniony w skali Apgar na 9 pkt., masa urodzeniowa 3340 g). Chłopiec samodzielnie siedział w 6. miesiącu życia, chodził w 13. miesiącu. Opóźniony był natomiast rozwój mowy — pacjent nie mówił do 4. roku życia i z tego powodu pozostawał pod opieką poradni logopedycznej aż do ukończenia 8 lat. Ze względu na obserwowaną nadpobudliwość oraz zaburzenia snu pozostawał pod opieką psychiatryczną od 4. roku życia. Był leczony hydroksyzyną, piracetamem oraz sulpirydem. Po 2 latach farmakoterapii leki odstawiono. Prawidłowy wzorzec zachowania utrzymywał się przez 3 lata. W wieku 10 lat u chłopca ponownie wystąpiły zaburzenia zachowania; do obserwowanej wcześniej wzmoczonej aktywności ruchowej dołączyły się natręctwa ruchowe. Włączono terapię haloperidolem oraz piracetamem, jednak ze względu na działania niepożądane przerwano ją, a nasilenie objawów znacznie się zwiększyło. Pacjent miał problemy szkolne — powtarzał drugą klasę szkoły podstawowej. Ze względu na deficyty w zakresie ogólnej sprawności ruchowej chłopiec jest zwolniony z zajęć wychowania fizycznego, co negatywnie wpływa na jego samoocenę z powodu braku pełnego uczestnictwa w zajęciach z rówieśnikami. Wywiad rodzinny dotyczący chorób przewlekłych, w tym fakomatoz, jest nieobciążony. Oboje rodzice są zdrowi. W trakcie hospitalizacji przeprowadzono wiele badań diagnostycznych w celu ustalenia ostatecznego rozpoznania oraz oceny stopnia zaawansowania choroby. W obrazowaniu mózgowia metodą rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) uwidoczniło się dwie zmiany o charakterze *hamartoma* — jedną w obrębie gałki błędej po prawej stronie i drugą w tylnej części rdzenia przedłużonego po lewej stronie, uwypuklającą zarys rdzenia. Wykluczono obecność zmian rozrostowych w przebiegu drogi wzrokowej oraz w obrębie struktur wewnątrzczodołowych, potwierdzono natomiast obecność licznych guzków w tkance podskórnej głowy o średnicy maksymalnie do 7 mm. Badanie MR rdzenia kręgowego nie

uwidoczniło patologii w obrębie samego rdzenia, zobrazowano w nim natomiast, stwierdzane również w badaniu przedmiotowym, liczne różnej wielkości guzki zlokalizowane wzdłuż nerwów obwodowych, odpowiadające najprawdopodobniej nerwiakowłóknikom. Ponadto opisano poszerzenie pochewki lewego korzenia nerwowego na poziomie S3. Rdzeń kręgowy był pozbawiony zmian ogniskowych, o prawidłowej intensywności sygnału we wszystkich obrazach. W badaniu ultrasonograficznym narządów jamy brzusznej, przestrzeni zaotrzewnowej oraz miednicy mniejszej nie stwierdzono nieprawidłowości. Przeprowadzono diagnostykę kardiologiczną; w badaniu elektrokardiograficznym nie zarejestrowano zaburzeń rytmu, zaś w badaniu echokardiograficznym uwidoczniło się niedomykalność zastawki trójdzielnej I/II stopnia. Wykluczono nadciśnienie tętnicze. W badaniu okulistycznym w lampie szczelinowej uwidoczniło się guzki Lischa, poza tym stwierdzono krótkowzroczność obuoczną. Ze względu na obserwowane zachowania kompulsywne chorego poddano ocenie psychiatrycznej. Rozpoznano zaburzenia emocjonalne rozpoczynające się w dzieciństwie, które z upływem czasu mogą ewoluować w kierunku zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych. Włączono leczenie sertralina w początkowej dawce 25 mg/dobę. Po 2 tygodniach dawkę leku zwiększono do 50 mg/dobę. Dzięki temu leczeniu zmniejszyło się nasilenie zaburzeń kompulsywnych. Przeprowadzono badania molekularne w poszukiwaniu najczęstszych mutacji charakterystycznych dla NF1. Nie wykryto zmian o charakterze mikrodelecji w obrębie analizowanych *loci*, badanie nie wyklucza jednak obecności małych zmian o charakterze mutacji punktowych. Całość obrazu klinicznego i wyniki przeprowadzonych konsultacji specjalistycznych jednoznacznie pozwoliły na rozpoznanie nerwiakowłóknikowości typu 1. Chłopiec został objęty ścisłym wielospecjalistycznym nadzorem.

Omówienie

Nerwiakowłóknikowość typu 1 jest najczęstszą (96–97%) postacią heterogennej grupy chorób, jaką stanowi nerwiakowłóknikowość. Dotychczas opisano 8 zespołów chorobowych odpowiadających cechom diagnostycznym właściwym dla tej grupy i opracowanym na podstawie *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) [3].

Obowiązujące na całym świecie kryteria rozpoznania NF1 sprecyzowano w 1997 roku, jako tak zwany *NF1 National Institute of Health Consensus Conference Criteria*. Do rozpoznania choroby nie jest

konieczne wykonanie diagnostyki molekularnej, ze względu na istotną liczbę i rodzaj rzadko powtarzających się mutacji i w związku z tym wysokie koszty badań. Ich przeprowadzenia wymaga się u pacjentów, u których ocena kryteriów nie umożliwiła postawienia pewnej i jednoznacznej diagnozy [3].

Aby rozpoznać chorobę, konieczna jest obecność przynajmniej dwóch cech spośród niżej wymienionych:

- co najmniej sześć plam *café au lait* o średnicy 0,5 cm lub większej przed okresem dojrzewania i 1,5 cm lub większej po tym okresie;
- dwa lub więcej nerwiakowłókniaki lub jeden nerwiakowłókniak spłotowaty;
- piegowate nakrapianie niedostępnych dla światła okolic ciała (pachy, pachwiny okolice wzgórka łonowego);
- glejak(i) nerwu wzrokowego;
- dwa lub więcej guzki Lischa (*hamartoma tęczówki*);
- charakterystyczne objawy kostne (dysplazja kości klinowej i/lub ścięczenie warstwy korowej albo dysplazja kości długich z wytworzeniem lub bez stawów rzekomych
- krewny I stopnia (rodzice, rodzeństwo, dzieci) spełniający powyższe kryteria.

Większość chorych, u których do rozpoznania NF1 dochodzi stosunkowo późno, tak jak to miało miejsce w przypadku opisywanego pacjenta, jest pod opieką specjalistyczną z powodu obecności innych objawów chorobowych niż zawarte w opisanym wyżej standardzie diagnostycznym. Osoby te nie są świadome, że pojedyncze dolegliwości stanowią tylko „wierzchołek góry lodowej”, a u ich podłoża leży mutacja w obrębie genu *NF1*. Chorzy ci trafiają pod opiekę neurologiczną — najczęściej z powodu napadów padaczkowych, bólów głowy, zaburzeń krążenia mózgowego; ortopedyczną — zwykle z wadami postawy, zniekształceniami i bólami w obrębie kośćca; okulistyczną — z powodu podwójnego widzenia, zezą, oczopląsu, ubytków w polu widzenia; kardiologiczną — ze względu na nadciśnienie tętnicze; gastroenterologiczną (ból brzucha, zaparcia i inne dysfunkcje jelitowe); endokrynologiczną (niskorosłość, przedwczesne dojrzewanie płciowe); psychologiczną lub psychiatryczną — z powodu zaburzeń zachowania, nadreaktywności psychoruchowej, trudności szkolnych i problemów w nauce [3, 9–11].

U pacjentów z nerwiakowłókniakowością typu 1 istnieje wrodzona predyspozycja do nowotworzenia. Do najczęstszych nowotworów związanych z tą jednostką chorobową należą guzy ośrodkowe-

go i obwodowego układu nerwowego: glejaki, gwiaździki, *hamartoma*, oponiaki, MPNST, a także guz chromochłonny i białaczki [3, 5, 12, 13].

Stosowanie radioterapii i chemioterapii w leczeniu chorych z NF1, u których doszło do transformacji nowotworowej, jest dyskusyjne i zarezerwowane tylko dla pewnych typów guzów. Najpowszechniejszą dotychczas metodą pozostaje leczenie chirurgiczne i, w konsekwencji, ortopedyczne i rekonstrukcyjne [8, 13]. Jakość i czas życia chorych zależy od momentu rozpoznania, dlatego najważniejsze są wczesna diagnostyka i monitorowanie przebiegu choroby i jej powikłań.

Podsumowanie

Połowa przypadków NF1 to wynik nowo powstałej mutacji, a brak obciążającego wywiadu rodzinnego nie tylko nie wyklucza możliwości wystąpienia choroby, lecz także przyczynia się do późnych rozpoznań.

Pacjenci z nerwiakowłókniakowością typu 1 wymagają holistycznego podejścia do problemu oraz opieki wielu specjalistów.

Niewłaściwie lub późno dokonane rozpoznanie choroby zmniejsza szanse chorego na wdrożenie odpowiedniej profilaktyki oraz systematycznego nadzoru, co wpływa na przebieg schorzenia oraz jakość życia chorych i ich rodzin.

PIŚMIENNICTWO

1. Józwiak S. Fakomatozy. W: Michałowicz R., Józwiak S. (red.). Neurologia dziecięca. Urban & Partner, Wrocław 2000: 289–291.
2. Józwiak S. *Pediatrics* ilustrowana. Odcinek 8: Nerwiakowłókniakowość typu 1 (choroba von Recklinghausena). *Medycyna Praktyczna — Pediatrics* 2000; 3: 154–157.
3. Karwacki M.W., Woźniak W. Nerwiakowłókniakowość — wrodzona, genetycznie uwarunkowana choroba predysponująca do nowotworzenia. *Med. Wieku Rozw.* 2006; 10: 923–948.
4. Boyd K.P., Gao L., Feng R. Phenotypic variability among café-au-lait macules in NF1. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 63: 440–447.
5. Zalewska-Szewczyk B., Zubowska M., Kobos J., Bodalski J. Niekorzystny przebieg rzadkiego mięsaka tkanek miękkich u chłopca z chorobą Recklinghausena. *Przegl. Pediatr.* 2006; 36: 311–314.
6. Gawlewicz-Mroccka A., Mastalerz L., Niżankowska-Mogilnicka E. Nerwiakowłókniakowość typu 1 u dorosłej chorej rozpoznana przez pulmonologa. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009; 77: 474–478.
7. Dobrzyński P., Gawrońska-Przyrowska E., Sznajder-Łuczak M. Nerwiakowłókniakowość typu 1 w obrębie twarzoczaszki i szyi. *Otolaryngologia* 2009; 8: 96–99.
8. Matuszczak E., Kirejczyk J.K., Skobudzińska-Jaźwińska H. Trudności diagnostyczne w chorobie Recklinghausena — doświadczenia własne. *Przegl. Pediatr.* 2006; 36: 238–241.
9. Krab L.C., de Goede-Bolder A., Aarsen F.K. Motor learning in children with neurofibromatosis type I. *Cerebellum* 2011; 10: 14–21.
10. Barg E., Wikiera B., Basiak A., Głąb E. Przedwczesne dojrzewanie płciowe w przebiegu choroby von Recklinghausena. *Wiad. Lek.* 2006; 59: 261–264.
11. Zachos M., Parkin P.C., Babyn P.S., Chait P. Neurofibromatosis type 1 vasculopathy associated with lower limb hypoplasia. *Pediatrics* 1997; 100: 395–398.
12. Tu Anh Dong, Sbidian E., Valeyrie-Allanore L. Mortality associated with neurofibromatosis 1: a cohort study of 1895 patients in 1980–2006 in France, 2011. *Orphanet J. Rare Dis.* 2011; 6: 18.
13. Nurzyńska-Flak J., Gaworczyk A., Kowalczyk J.R. Ciężki przebieg neurofibromatozy typu 1 — opis przypadku. *Przegl. Pediatr.* 2004; 34: 139–142.