

Nerwiakowłóknikowatość typu 1 – uaktualnienie

Virginia C. Williams, BS,^a
 John Lucas, BS,^a
 Michael A. Babcock, BS,^a
 David H. Gutmann,
 MD, PhD,^b
 Bruce Korf, MD, PhD,^c
 Bernard L. Maria, MD, MBA^a

Autorzy deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych dotyczących niniejszego artykułu.

STRESZCZENIE

Nerwiakowłóknikowatość typu 1 (NF1) jest chorobą dziedziczną autosomalnie dominująco, z zapadalnością wynoszącą około 1 na 2500-3000 osób światowej populacji. Choroba jest spowodowana mutacją inaktywującą w genie *NF1* na chromosomie 17. Towarzyszy jej zwiększona chorobowość i śmiertelność. W ciągu ostatnich lat w dziedzinie nerwiakowłóknikowatości typu 1 nastąpił istotny postęp polegający na standaryzacji postępowania wobec jej podstawowych objawów. Ponadto zrozumienie roli neurofibrominy, białka związanego z nerwiakowłóknikowatością typu 1, w regulacji wzrostu komórek rzuciło pewne światło na patogenezę choroby, jak również spowodowało rozwój nowych metod leczenia. W tym przeglądzie opisaliśmy objawy kliniczne, ostatnie odkrycia genetyczne i molekularne oraz rozwijające się sposoby postępowania w przypadku problemów klinicznych związanych z nerwiakowłóknikowatością typu 1.

Nerwiakowłóknikowatość typu 1 (neurofibromatosis type 1, NF1) jest jedną z najczęstszych chorób ośrodkowego układu nerwowego dziedziczonych autosomalnie dominująco. Zapadalność na tę chorobę szacowana jest na około 1 na 2500-3000 osób, niezależnie od grupy etnicznej, rasy i płci.¹⁻³ Pierwszy szczegółowy opis przypadku NF1 został opublikowany w 1882 roku przez von Recklinghausena.⁴ Z powodu różnorodności objawów i plejotropowego charakteru tej choroby formalne kryteria diagnostyczne nie istniały aż do 1987 roku, kiedy zostały opracowane i przedstawione przez National Institute of Health podczas NIH Consensus Development Conference. Aktualnie NF1 rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia 2 z poniższych objawów: 1) plamy typu café-au-lait, 2) piegi i przebarwienia w niedostępnych dla światła okolicach ciała, 3) guzki Lischa, 4) nerwiakowłókniki, 5) glejaki nerwu wzrokowego (optic pathway glioma, OPG), 6) charakterystyczne zmiany kostne, 7) występowanie NF1 u krewnych pierwszego stopnia (tab. 1).^{5,6}

Objawy kliniczne

Po ustaleniu rozpoznania choroby na NF1 powinni przebyć serię badań pozwalających na określenie stopnia zaawansowania choroby i monitorowanie jej progresji (tab. 2). Chory z rozpoznaniem NF1 powinien zostać skierowany, przy udziale neurologa dziecięcego, na badania układu krążenia, układu kostno-szkieletowego, neurookulistyczne oraz neuropsychologiczne. Wyniki tych badań mogą być przydatne w indywidualnym planowaniu dalszego leczenia. Z powodu złożonego charakteru choroby nie opracowano jeszcze najlepszego sposobu postępowania. Wgląd w patogenezę wielu objawów klinicznych związanych z NF1 może pomóc w ustaleniu ogólnie akceptowanych zasad opieki nad chorymi. Dobrym źródłem informacji dla chorych z rozpoznaniem NF1 jest Children's Tumor Fo-

^aDepartments of Pediatrics and Neurosciences i Charles P. Darby Children's Research Institute, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina

^bDepartment of Neurology, Washington University School of Medicine, St Louis, Missouri

^cDepartment of Genetics, University of Alabama, Birmingham, Alabama

Adres do korespondencji:
 Bernard L. Maria,
 MD, MBA, Medical University
 of South Carolina, PO Box 250514,
 173 Ashley Ave,
 Charleston, SC 29425,
 e-mail: mariabl@musc.edu

Słowa kluczowe

Nerwiakowłóknikowatość typu 1, nerwiakowłóknik, złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych, neurofibromina

Skróty

NF1	– nerwiakowłóknikowatość typu 1
OPG	– glejak drogi wzrokowej
CTF	– Children's Tumor Foundation
MPNST	– złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych
FDG-PET	– pozytonowa tomografia emisyjna z fluorodeoksyglukozą
ADHD	– zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi
UBO	– niezidentyfikowany jasny obiekt
mTOR	– kinaza serynowo-treoninowa (mammalian target of rapamycin)

undation (CTF). Ta organizacja zajmuje się dostarczaniem informacji nie tylko chorym na NF1 i ich rodzinom, ale także specjalistom w tej dziedzinie. Jej celem jest również opracowanie algorytmów postępowania, umożliwiających zapewnienie optymalnej opieki chorym na nerwiakowłóknikowość typu 1, u których występują liczne związane z nią objawy.⁷

Plamy café-au-lait

Plamy café-au-lait mogą występować już od urodzenia, zwykle jednak rozwijają się między pierwszymi miesiącami a drugim rokiem życia. Ich pojawienie się jest najczęściej pierwszym objawem NF1 (ryc. 1). Liczba plam u jednej osoby może sięgać nawet kilku tysięcy, ale ani ich liczba, ani wielkość nie są skorelowane z ciężkością choroby.⁸ Wielkość i liczba plam mają jednak istotne znaczenie dla rozpoznania NF1: obecność ≥ 6 plam café-au-lait o średnicy przekraczającej 0,5 cm przed okresem dojrzewania lub 1,5 cm po okresie dojrzewania, oznacza spełnienie 1 kryterium diagnostycznego (ryc. 2). Plamy café-au-lait nie wykazują tendencji do złośliwej transformacji nowotworowej. Pacjentom, u których plamy są źródłem dyskomfortu estetycznego, można udzielić porad dotyczących sposobów ich maskowania. Nie ma dotąd dowodów na poparcie laserowego usuwania tych zmian.⁹

Piegi i przebarwienia

Piegi w okolicy pachowej i pachwinowej (objaw Crowe'a) są wykrywane najczęściej między 3 i 5 rokiem życia (ryc. 2).⁸ Są one zwykle małe (<93 mm średnicy). Dodatkowymi miejscami, gdzie mogą się pojawiać piegi, są okolice nad brwiami, wokół szyi i pod piersiami. Zdarza się również ich inne umiejscowienie.³

Guzki Lischa

Guzki Lischa są nieupośledzającymi wzroku melanocytowymi guzami tęczówki typu hamartoma. Zwykle pojawiają się między 5 i 10 rokiem życia, a największe szanse na ich wykrycie daje zbadanie w lampie szczelinowej przez doświadczonego okulistę.¹⁰ Guzki Lischa są patognomiczne dla NF1. Należy je różnicować ze znamionami tęczówki stwierdzanymi w populacji ogólnej.⁸

Nerwiakowłókniki

Nerwiakowłókniki są łagodnymi guzami z komórek Schwanna powstającymi z tkanki łącznej otaczającej osłonki nerwów obwodowych. Te nowotwory zbudowane są z komórek Schwanna, fibroblastów, komórek nerwia (perineurium) i komórek tłuszczowych. W nerwiakowłóknikach pierwotnymi komórkami nowotworowymi są komórki Schwanna z defektem *NF1*.¹¹ Objawem związanym z obecnością nerwiakowłókników w NF1 bywa niekiedy zlokalizowany świąd, prawdopodobnie wynikający z pobudzenia komórek tłuszczowych i ich degranulacji.¹² Stosowanie stabilizatorów komórek tłuszczowych

TABELA 1. Kryteria diagnostyczne dla NF1 wg National Institutes of Health

Dwa lub więcej z poniższych objawów klinicznych przemawiają za rozpoznaniem NF1:

Sześć lub więcej plam typu café-au-lait (>0,5 cm średnicy w najszerszym miejscu przed okresem dojrzewania i >1,5 cm po okresie dojrzewania)

Piegi i/lub przebarwienia w niedostępnych dla światła okolicach ciała (pachy, pachwiny)

Dwa lub więcej guzków Lischa (guzy typu hamartoma tęczówki)

Dwa lub więcej nerwiakowłókników jakiegokolwiek rodzaju lub przynajmniej jeden nerwiakowłóknik splotowaty

Charakterystyczne zmiany kostne

Krewni pierwszego stopnia z NF1 zdiagnozowanym na podstawie powyższych kryteriów

Dane według National Institutes of Health.⁵

w celu złagodzenia świądu nie ma jednak podstaw merytorycznych i nadal nie jest pewne, czy leki przeciwhistaminowe są w tym przypadku skuteczne. Ferner i wsp.⁹ stwierdzili, że leki przeciwhistaminowe nie zmniejszają świądu, podczas gdy CTF sugeruje, że zlokalizowany świąd może być leczony tą grupą leków.⁷ Rekomendowane są też emolienty. W celu zapobiegania podrażnieniom zaleca się unikanie gorąca.⁹

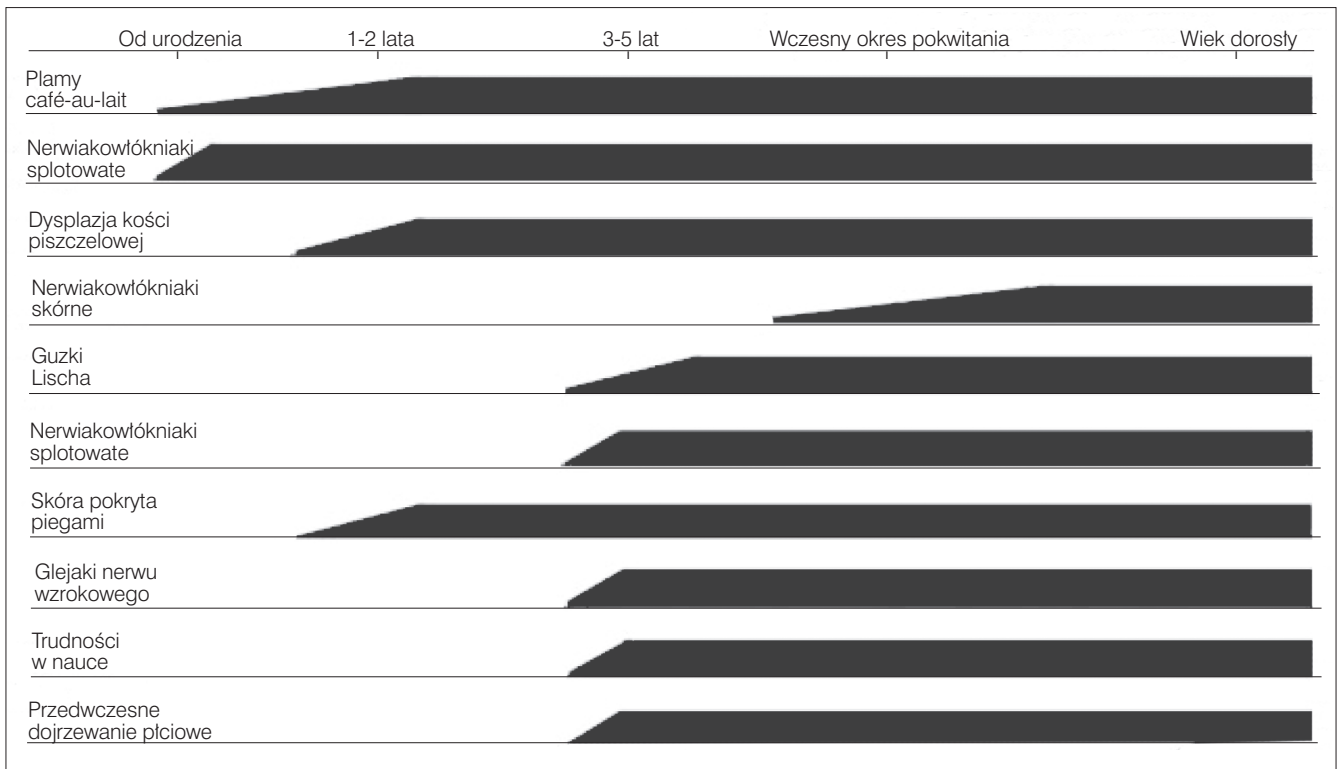
Mimo braku standardowego systemu klasyfikacji nerwiakowłókniki mogą być podzielone w zależności od ich charakteru i lokalizacji na 4 grupy: miejscowe lub rozlane, skórne i podskórne, guzkowe lub rozproszone splotowate, rdzeniowe. Lokalizacja i liczba nerwiakowłókników nie są możliwe do przewidzenia i różnią się osobniczo nawet w obrębie jednej rodziny.¹³ Zlokalizowane nerwiakowłókniki skórne rozwijają się zwykle w późnym okresie dziecięcym lub wczesnym okresie dojrzewania, rzadko są przyczyną bólu lub deficytu neurologicznego i nie ulegają transformacji w guzy złośliwe (ryc. 2). Nerwiakowłókniki skórne, które są przyczyną dyskomfortu dla chorego lub powodują znaczne zniekształcenia, mogą zostać usunięte przez doświadczonego chirurga.⁹ Chorym na NF1 należy udzielić informacji, że istnieje ryzyko nawrotu tych zmian, jak również powstania bliznowców po zabiegu. Jeżeli nerwiakowłókniki znajdują się na głowie i szyi, wskazana jest konsultacja chirurga plastycznego. W usuwaniu niewielkich zmian pomocny może być laser CO₂, jednak brak jest wystarczających dowodów popierających jej stosowanie w celu usunięcia większych i bardziej inwazyjnych nerwiakowłókników.⁹

Usuwanie guzów podskórnych częściej niesie ze sobą powikłania w postaci deficytów neurologicznych i powinno odbywać się pod kontrolą doświadczonego chirurga

TABELA 2. Ocena i postępowanie w objawach NF1

Objaw diagnostyczny NF1	Ocena	Postępowanie
Plamy café-au-lait	Wczesny objaw diagnostyczny (0-2 r. ż.): plamy przebarwieniowe, o średnicy typowo 1,0-3,0 cm	Brak dowodów na skuteczność terapii laserowej w ich usuwaniu, chorzy mogą uzyskać porady kosmetyczne na temat metod maskowania zmian
Skóra pokryta piegami	Objaw diagnostyczny (3-5 r. ż.): najczęściej dotyczy rejonów pach i pachwin, piegi niekiedy występują również poza tymi okolicami	Nie jest wymagana kontrola tych zmian
Guzki Lischa	Objaw diagnostyczny: guzy melanocytowe typu hamartoma tęczówki, widoczne w badaniu w lampie szczelinowej	Skierowanie do okulisty
Nerwiakowłókniki skórne	Objaw diagnostyczny (okres dziecięcy i wczesny okres pokwitania): łagodne guzy osłonkowe nerwów obwodowych, mogą się objawiać zlokalizowanym świądem	Usunięcie chirurgiczne zmiany uzależnione jest od objawów bólowych lub zniekształceń skóry, w usuwaniu małych powierzchniowych zmian może pomóc laser CO ₂ , po usunięciu guzów istnieje ryzyko wznowy, powstania bliznowców lub deficytów neurologicznych
Nerwiakowłókniki splotowate	Objaw diagnostyczny: guzy z osłonek nerwów obwodowych obejmujące mnogie gałązki nerwów, mogą szerzyć się do otaczających struktur, wykazując różne tempo i wzorzec wzrostu, zmiany położone głęboko mogą być wykrywane wyłącznie w badaniu radiologicznym	Regularne badania kontrolne ze szczególnie uważną oceną pod względem możliwej transformacji do MPNST, różnicowanie między łagodnymi nerwiakowłóknikami splotowatymi a MPNST umożliwia badanie FDG-PET, guzy objawowe należy usuwać chirurgicznie. Radioterapia jest przeciwwskazana
MPNST	Często rozwijają się na bazie istniejących nerwiakowłókników splotowatych, należy przeprowadzić konsultację chorego na NF1 u specjalisty zajmującego się tą chorobą, jeśli przez ponad miesiąc utrzymuje się u niego uporczywy ból, który zaburza sen, pojawiają się nowe lub trudne do wytłumaczenia deficyty neurologiczne (zmiany w konsystencji nerwiakowłóknika z miękkiej na twardą) lub szybki przyrost masy nerwiakowłóknika	Idealną sytuacją jest całkowite wycięcie guza z marginesem zdrowej tkanki, chociaż zakres zabiegu jest podyktowany lokalizacją guza, radioterapia adiuwantowa jest przydatna w przypadku guzów, które można usunąć tylko częściowo, guzów agresywnych lub o średnicy przekraczającej 5 cm, korzyści z zastosowania chemioterapii, jako drugiej metody adiuwantowej, są kontrowersyjne. Zalecana regularna kontrola (co 3-4 miesiące) pod kątem powstawania przerzutów (tzn. tomografia komputerowa klatki piersiowej, kontrola bólu kostnego)
Deformacje kostne	Klinicyści muszą pamiętać o wielu objawach, w tym skoliozie, wrodzonych defektach kostnych prowadzących do wytworzenia się stawów rzekomych, dysplazji skrzydła kości klinowej, makrocefalii, niskim wzroście; należy ściśle monitorować tempo wzrostu i inne parametry szkieletowe	Skolioza, w zależności od stopnia zaawansowania, może wymagać noszenia gorsetu, operacji korekcyjnej lub operacyjnego połączenia kręgow. Powstanie stawów rzekomych zwykle źle poddaje się leczeniu chirurgicznemu, w niektórych przypadkach potrzebna jest nawet amputacja. Korzyści może przynieść wczesne stosowanie bisfosfonianów
Glejak nerwu wzrokowego	MR do oceny zmian w obrębie nerwu wzrokowego, objawy endokrynologiczne	MR w odstępach 3-12-miesięcznych z regularną oceną neurookulistyczną i endokrynologiczną. Standardowa chemioterapia obejmuje stosowanie karboplatyny i winkrystyny, radioterapia jest przeciwwskazana
Zaburzenia neuropoznawcze	Przed rozpoczęciem nauki w szkole należy przeprowadzić ocenę neuropsychologiczną	Opracowanie indywidualnego programu kształcenia, coroczna ocena pod względem swoistych potrzeb edukacyjnych i ich koordynacja
Zaburzenia sercowo-naczyniowe	Coroczna ocena ciśnienia krwi i badanie serca	Arteriografia tętnic nerkowych i ocena 24-godzinnego wydalania całkowitego oraz frakcji amin katecholowych i ich metabolitów z moczem w przypadku wysokich wartości ciśnienia tętniczego, skierowanie do kardiologa chorych, u których nad sercem stwierdzono szmery

Zaadaptowano za piśm. 7-9, 11, 16, 22, 24, 25, 27, 28, 35, 36, 39, 42, 45.



RYCINA 1. Nerwiakowłóknikowość mogą charakteryzować, ale nie wyłącznie, wymienione objawy uszeregowane w zależności od czasu ich pojawiania się w ciągu życia. Dane uzyskano z National Institutes of Health.⁵

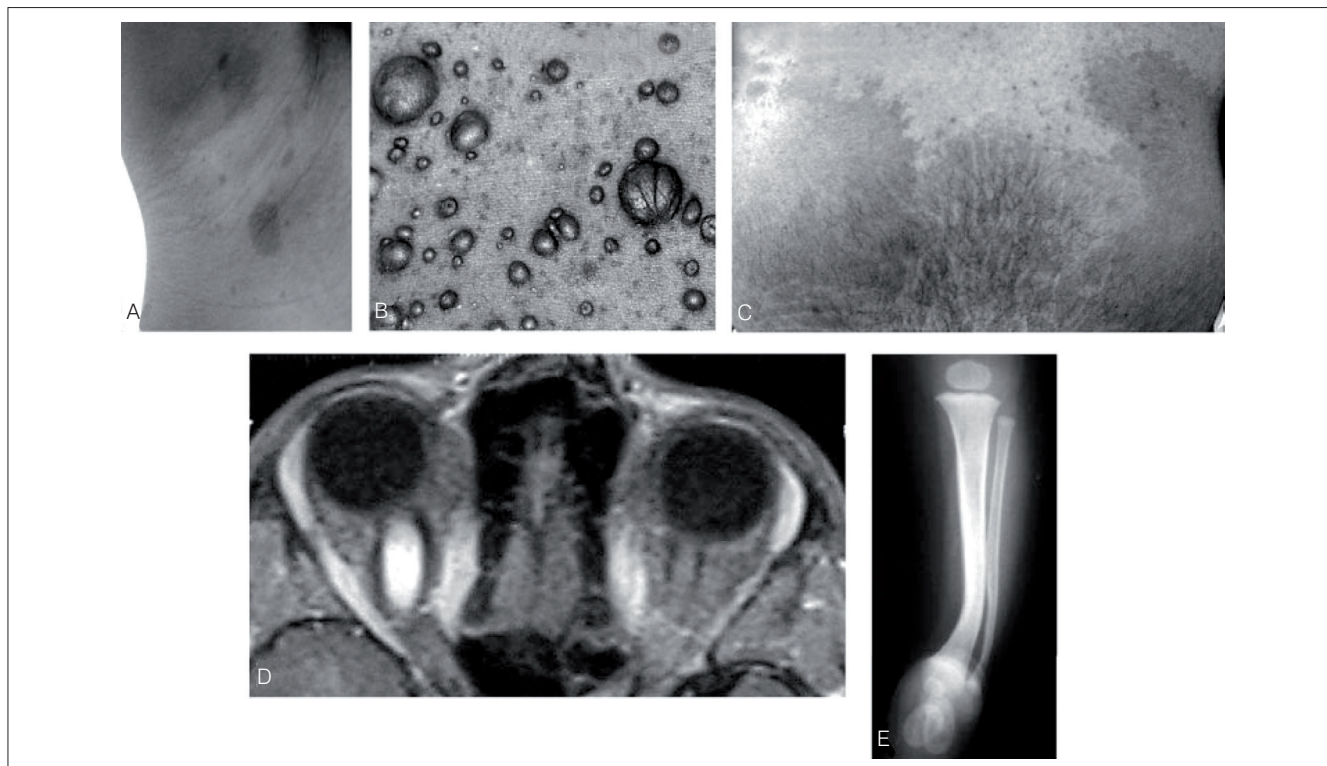
tkanek miękkich.⁹ Nerwiakowłókniki podskórne mogą być wykrywane podczas badania palpacyjnego skóry i objawiać się tkliwością i mrowieniem wzdłuż przebiegu zajętego nerwu. Nerwiakowłókniki rdzeniowe mogą występować pojedynczo lub dotyczyć kilku korzeni nerwowych. Niekiedy ich objawem są deficyty czuciowe i ruchowe.¹⁴

Nerwiakowłókniki splotowate

Nerwiakowłókniki splotowate różnią się od zlokalizowanych nerwiakowłókników skórnych tym, że rozwijają się z pochewek kilku nerwów i wykazują tendencję do szerzenia się poza nerw. Tego typu zmiany zwykle są już obecne przy urodzeniu, ale mogą pojawiać się również we wczesnym okresie dojrzewania i u młodych dorosłych. Dotyczą około 30% chorych na NF1, przy czym liczba ta nie dotyczy głęboko umiejscowionych zmian, których nie można wykryć bez badań radiologicznych.¹⁵ Chociaż wskaźniki wzrostu tych guzów wydają się niemożliwe do przewidzenia, zidentyfikowano pewien wzorec ich wzrostu, charakteryzujący się szybkim przyrostem w okresie dojrzewania, po którym następują okresy wyraźnego spadku aktywności.⁹ Nerwiakowłókniki splotowate szerzą się poza otaczające tkanki do skóry, powięzi, mięśni, kości i narządów wewnętrznych, mogąc tym samym powodować ból. Nowotwory te klasyfikuje się

na podstawie typu wzrostu na 3 kategorie (powierzchnowe, przemieszczające się i inwazyjne). Pomiar wolumetryczny tych guzów jest możliwy dzięki technice rezonansu magnetycznego (MR). Przemieszczające się i inwazyjne nerwiakowłókniki splotowate stwarzają największe niebezpieczeństwo, ponieważ mogą ulegać transformacji do złośliwego nowotworu osłonek nerwów obwodowych (malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST).

Obecnie za pomocą badania MR można także określić charakter wzrostu nerwiakowłókników splotowatych, różnicując je na powierzchowne lub inwazyjne. W badaniach klinicznych pomiar wolumetryczny guza pozwala badaczom na ocenę, czy nowy lek ma zdolność hamowania jego wzrostu. Wyniki badań wolumetrycznych być może udowodnią korzyści ze stosowania aktualnego standardu postępowania w nerwiakowłókniakach splotowatych. Objawowe nerwiakowłókniki splotowate mogą być leczone chirurgicznie, jednak ich całkowitą resekcję uniemożliwiają charakterystyczne dla tych guzów naciekanie okolicznych tkanek. Istnieją doniesienia stwierdzające, że usunięcie powierzchownych nerwiakowłókników splotowatych małych i średniej wielkości w dzieciństwie może zapobiegać powikłaniom związanym z ich obecnością w późniejszym okresie życia.¹⁵ Wyniki przeprowadzonego ostatnio badania wolumetrycznego Dombi i wsp.¹⁶ po-



RYCINA 2. Objawy kliniczne NF1. A. Piegi pod pachą. B. Pojedyncze nerwiakowłókniki skórne. C. Plamy café-au-lait, D. Glejak nerwu wzrokowego. E. Dysplazja kostna (wszystkie zdjęcia uzyskano dzięki uprzejmości współautora dr. Korfa).

twierdziły, że wzrost nerwiakowłókników splotowatych jest szybszy u małych dzieci i jednocześnie udowodniły, że korzystne jest jak najwcześniejsze ich usuwanie. Friedrich i wsp.¹⁷ stwierdzili ponadto, że wczesna interwencja chirurgiczna była dobrze tolerowana przez 7 dzieci z NF1, a podczas 3-letniej obserwacji klinicznej i radiologicznej nie obserwowano wznowy guzów. Ze względu jednak na ryzyko deficytów neurologicznych związanych z resekcją nerwiakowłókników splotowatych w dalszym ciągu zaleca się ich monitorowanie pod względem transformacji do MPNST. Przed opracowaniem nowych rekomendacji konieczne jest przeprowadzenie dodatkowych badań.

Złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych

Chorzy na NF1 są obciążeni 10% ryzykiem rozwinęcia się u nich bardzo agresywnego mięsaka wrzecionowatokomórkowego – MPNST.¹⁸ MPNST zwykle rozwijają się z nerwiakowłókników splotowatych. King i wsp.¹⁹ wykazali jednak, że u 36% z 30 chorych w kohorcie 1475 osób MPNST powstały bez wcześniejszego wywiadu w kierunku obecności nerwiakowłókników splotowatych. Pacjenci z MPNST zgłaszają zwykle dolegliwości bólowe, stwierdza się u nich również deficyty neurologiczne. Ostatnie doświadczenia z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej z fluorodeoksyglukozą (FDG-PET) udowodniły, że

jest to czuła i swoista metoda różnicowania łagodnych nerwiakowłókników splotowatych z MPNST.^{20,21} Ponadto, mimo że w MPNST stadium guza i histopatologia słabo korelują z rokowaniem, ocena za pomocą FDG-PET jest istotnie związana z przeżyciem.²² MPNST często są odporne na leczenie i dają przerzuty, rokowanie jest w nich zwykle niekorzystne. Standardowa opieka w MPNST obejmuje resekcję z szerokim marginesem oraz radioterapię pooperacyjną. Chociaż ten sposób postępowania nie przedłuża istotnie przeżycia, opóźnia czas do miejscowej wznowy.²³ Zastosowanie chemioterapii, jako drugiego dodatkowego leczenia adiuwantowego, pozostaje nadal kontrowersyjne.²⁴

Neuropatia nerwiakowłóknikowata

Bardzo istotną kwestią jest różnicowanie między deficytami czuciowo-ruchowymi pojawiającymi się w wyniku obecności mnogich nerwiakowłókników rdzeniowych a neuropatią rozwijającą się w przebiegu nerwiakowłóknikowatości u około 1,3% chorych na NF1.²⁵ Neuropatia nerwiakowłóknikowata jest dystalną symetryczną neuropatią, zwykle rozwijającą się jako wczesny objaw NF1. Jej charakterystyczną cechą kliniczną jest wczesny rozwój znacznej liczby nerwiakowłókników skórnych i podskórnych. W przeciwieństwie do neuropatii związanej z nerwiakowłóknikowatością typu 2 neuropatia nerwiakowłóknikowata związana z NF1 charakteryzuje się przede wszystkim

deficytami czuciowymi i brakiem cech klinicznych i neurofizjologicznych uszkodzenia. Przed ustaleniem rozpoznania neuropatii nerwiakowłókniakowej w NF1 należy wykluczyć wszystkie możliwe przyczyny neuropatii obwodowej.²⁵

Deformacje kostne

Deformacje kostne związane z NF1 obejmują niski wzrost, skoliozę dystroficzną, powstawanie stawów rzekomych (pseudoartroza) w obrębie piszczeli i dysplazję skrzydła kości klinowej. Aż 14% chorych na NF1 osiąga wzrost o 2 odchylenia standardowe (SD) niższy od średniej dla ich wieku.¹⁰ Skolioza dotyczy 10-26% chorych na NF1, dlatego dzieci z tym rozpoznaniem powinny przechodzić raz do roku badanie kontrolne kręgosłupa.²⁶ Aby ograniczyć postęp choroby, można w łagodnych przypadkach zalecić używanie gorsetów, w poważniejszych zaś konieczna może się okazać chirurgia korekcyjna. Skolioza dystroficzna, będąca najcięższą postacią, charakteryzuje się wczesnym początkiem, szybką progresją i potrzebą wczesnego chirurgicznego unieruchomienia dwu lub więcej kręgów.²⁷ Skolioza dystroficzna pojawia się w mniej niż 10% przypadków NF1 ze skoliozą, ale może doprowadzić do kompresji rdzenia kręgowego^{28,29} i powikłań neurologicznych, takich jak porażenia kończyn i objawy mielopatyczne, w tym zaburzenia zwieraczy pęcherza i odbytu.³⁰

Inną charakterystyczną cechą osteopatii w NF1 jest dysplazja skrzydła kości klinowej. Typowo objawia się jako defekt jednostronny dotyczący blaszki oczodołowej kości sitowej lub kości czołowej.³¹ Dysplazja skrzydła kości klinowej jest najczęściej wykrywana u pacjentów bez objawów podczas dokładnego badania z dodatkową oceną radiologiczną. Niektórzy chorzy z dysplazją skrzydła kości klinowej mają pulsujący wytrzeszcz oraz przepukliny mózgowo-oczodołowe.¹⁰ Dysplazja kości długich, w tym wrodzona dysplazja kości piszczelowej z wytworzeniem stawu rzekomego, jest również objawem stwierdzanym w NF1 (ryc. 2). Rozpoznawana często w wieku niemowlęcym wrodzona dysplazja kości piszczelowej objawia się przednio-bocznym wygięciem podudzia. Dysplastyczna kość wykazuje ścieńczenie warstwy korowej, co predysponuje do jej patologicznych złamań pod wpływem obciążenia własną masą ciała, niekiedy już w pierwszym roku życia.³² Powtarzające się złamania i trudności ze zrastaniem się kości prowadzą do pseudoartrozy.

Leczenie chirurgiczne powstałych stawów rzekomych jest dużym wyzwaniem między innymi z powodu zaburzonego zrastania się kości, wtórnego do zlokalizowanej osteopenii, dlatego też niektórzy chorzy wymagają nawet amputacji kończyny. Pozytywne wyniki może przynieść wczesne leczenie bisfosfonianami.²⁶ Poza zlokalizowaną osteopenią chorzy na NF1 wykazują uogólnione zmniejszenie gęstości mineralnej kości. Maksymalna masa kostna jest najistotniejszym czynnikiem determinującym prawidłowy stan kości w wieku doro-

śląm, z kolei uogólniona osteopenia może predysponować do osteoporozy i złamań w późniejszym wieku.^{26,33} Dlatego uzasadnione jest rozpoczynanie już w wieku dziecięcym ćwiczeń fizycznych mających na celu poprawę mineralizacji kości.³³

Glejak nerwu wzrokowego

Glejak nerwu wzrokowego (optic pathway glioma, OPG) zwykle gwiaździaki włosowatokomórkowe o niskim stopniu złośliwości, są najczęściej spotykanym typem złośliwych guzów wewnątrzczaszkowych u chorych na NF1.³⁴ Są one związane z NF1, powstają częściej wzdłuż nerwu wzrokowego (ryc. 2), sporadycznie mogą być zlokalizowane w obrębie skrzyżowania lub za nim.³⁵ OPG są wykrywane u około 15% dzieci z NF1 i najczęściej pojawiają się w pierwszej dekadzie życia. Większość glejaków związanych z NF1 ma łagodny przebieg,³⁶ a tylko w jednej trzeciej przypadków u chorych na NF1 z glejakiem dochodzi do wystąpienia objawów wzrokowych.³⁷ Objawowe glejaki mogą powodować wytrzeszcz, utratę wzroku i przedwczesne dojrzewanie płciowe, spowodowane uciskiem na przysadkę.¹⁰ W porównaniu ze sporadycznymi glejakami związane z NF1 częściej ujawniają się w postaci przedwczesnego dojrzewania płciowego, natomiast rzadziej są powodem podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Przedwczesne dojrzewanie płciowe występuje u 12-40% dzieci z guzami umiejscowionymi na skrzyżowaniu. Ponieważ pierwszym objawem przedwczesnego pokwitania bywa często szybki wzrost, klinicyści powinni bardzo uważnie monitorować tempo wzrostu dzieci z NF1.³⁵ Z uwagi na to, że dzieci zazwyczaj nie skarżą się na zaburzenia widzenia, kluczową częścią rutynowego postępowania, szczególnie u chorych <6 roku życia, powinny być coroczne badania wzroku przez doświadczonego okulistę.³⁴ Ryzyko powstania OPG jest największe <6 roku życia. Jeśli po 6 roku życia nie rozpoznano glejaka, można zalecić rzadsze kontrole rutynowe. Wykonywanie MR w celu wykrycia bezobjawowych glejaków nie jest uzasadnione.³⁵ W przypadku asymptomatycznych zmian akceptowanym postępowaniem jest coroczna kontrola okulistyczna.

W NF1 rzadziej niż w przypadkach sporadycznych stwierdza się progresję glejaków. Rozpoczęcie leczenia należy rozważyć w przypadkach występowania objawów okulistycznych lub endokrynologicznych.³⁵ Aktualne postępowanie pierwszego wyboru w inwazyjnym glejaku nerwu wzrokowego związanym z NF1 obejmuje wyjściowe badanie MR w celu scharakteryzowania tempa wzrostu i chemioterapię z użyciem kombinacji karboplatyny i winkrystyny.³⁸ Chociaż w przeszłości progresywne glejaki skutecznie kontrolowano radioterapią, ta metoda odradzana jest u dzieci z NF1 z powodu zwiększonego ryzyka wtórnych do napromieniowania nowotworów i zwężenia naczyń.³⁹

U blisko 3,5% chorych na NF1 glejaki rozwijają się również w pniu mózgu, międzymózgowiu i mózdku.^{9,40}

W porównaniu z glejakami pnia mózgu występującymi w populacji ogólnej zmiany w NF1 często mają łagodniejszy przebieg i mogą samoistnie ustępować. Nowotwory te mogą jednak niekiedy objawić się w postaci gwiaździków o wysokim stopniu złośliwości, z tego też powodu zaleca się kontrolne badania MR w celu scharakteryzowania wzorca wzrostu agresywnych glejaków rozwijających się poza nerwem wzrokowym i nieprawidłowych zmian guzowatych u chorych na NF1.^{9,40} Nie zaleca się leczenia chirurgicznego aż do momentu, gdy zmiana zacznie wykazywać szybki wzrost lub stan kliniczny chorego zacznie się pogarszać. Podobnie jak w przypadku glejaków nerwu wzrokowego, lokalizacja guza determinuje w razie konieczności indywidualne podejście do każdego chorego.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Sercowo-naczyniowe objawy NF1 obejmują wrodzone wady serca, waskulopatię i nadciśnienie tętnicze. Choroba niedokrwienna serca występuje u chorych na NF1 częściej niż w populacji ogólnej. Wśród wszystkich zaburzeń sercowo-naczyniowych 25% stanowi zwężenie tętnicy płucnej.⁴¹ Rozpoznanie u dziecka NF1 powinno skutkować dokładnym badaniem serca z osłuchiowaniem i pomiarem ciśnienia tętniczego. Stwierdzenie szmeru wymaga skierowania dziecka na konsultację kardiologiczną i badanie echokardiograficzne.⁴¹

Waskulopatia związana z NF1 może objawiać się zwężeniami naczyń, tętniakami i malformacjami tętniczo-żylnymi. Jest ona drugą dominującą przyczyną zgonów w tej populacji.⁴² Zwykle dotyczy naczyń tętniczych i najczęściej (w około 1% przypadków NF1) objawia się zwężeniem tętnicy nerkowej.⁴¹ Choroba naczyń mózgowych, szczególnie u młodszych chorych, zwykle jest wynikiem zwężeń lub okluzji. Bywa najczęściej rozpoznawana u dzieci, u których jej obraz kliniczny obejmuje nagłe osłabienie, ruchy mimowolne, bóle głowy lub drgawki wtórne do niedokrwienia. Ważne, aby każdy chory z objawami neurologicznymi o nagłym początku został zbadany w kierunku choroby naczyń mózgowych.⁴¹ W badaniu histopatologicznym w miejscu nieprawidłowości naczyniowych stwierdza się dysplazję włóknisto-mięśniową z pogrubieniem warstwy intymy i proliferacją komórek Schwanna, bez cech miażdżycy.^{41,42}

W populacji chorych na NF1 nadciśnienie tętnicze jest istotnie związane ze śmiertelnością, dlatego też powinno być kontrolowane przynajmniej raz w roku i utrzymywane na poziomie <140/90 mm Hg.^{9,41} Najczęstszą przyczyną nadciśnienia tętniczego, szczególnie u dzieci, jest zwężenie tętnic nerkowych. W różnicowaniu jego przyczyn należy uwzględnić koarktację aorty i guz chromochłonny nadnerczy (pheochromocytoma). Częstość występowania pheochromocytoma wynosi 0,1-5,7%. W większości przypadków (90%) guz jest łagodny i pojawia się w wieku dorosłym.⁴³ W związku z ryzykiem zezłóśliwienia u każdego chorego z nadciśnieniem tętniczym, szczególnie napadowym, lub objawami sugerującymi wy-

rzut amin katecholowych, takimi jak bóle głowy, pocenie się, kołatanie serca lub nagłe uczucie lęku, powinno być wykonane badanie wydalania całkowitego oraz frakcji amin katecholowych i ich metabolitów w dobowej zbiorce moczu.^{9,41} Jeśli na podstawie badań biochemicznych zostanie rozpoznany guz chromochłonny, kolejnym etapem jest wykonanie badania MR w celu określenia jego lokalizacji.⁴¹ Istnieje związek między pheochromocytoma i rakowiakami, zwykle umiejscowionymi w dwunastnicy, dlatego obecność jednego z tych guzów powinna sugerować klinicyście poszukiwanie kolejnej zmiany.^{9,41}

Deficyty neuropoznawcze

Jednym z najczęstszych powikłań NF1 są zaburzenia neuropoznawcze. Dzieci z NF1 powinny być jak najwcześniej oceniane neuropsychologicznie w celu zaplanowania ich edukacji.⁴⁴ Trudności w nauce u dzieci z NF1 mogą wynikać z deficytów wzrokowo-przestrzennych i wzrokowo-motorycznych oraz trudności językowych. Poza swoistymi deficytami werbalnymi i niewerbalnymi, stwierdzanymi u 30-65% dzieci z NF1, powszechne są zarówno dyskretne, jak i bardzo nasilone zaburzenia koordynacji ruchowej.^{45,46}

Fenotyp poznawczy w NF1 charakteryzuje się znaczną częstością występowania zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), zaburzeń związanych z autyzmem, zaburzeń behawioralnych i psychicznych. Oceniając częstość i ciężkość swoistych zaburzeń poznawczych w NF1, Hyman i wsp.⁴⁵ wykazali, że ci chorzy 3 razy częściej niż ich rodzeństwo spełniają kryteria DSM-IV dla ADHD. Pod nadzorem doświadczonego klinicysty u tych dzieci obserwuje się dobrą reakcję na metylfenidat.⁴⁷ Oprócz tego pomocna może być terapia poznawczo-behawioralna. Poziom IQ chorych na NF1 zwykle znajduje się w dolnych granicach normy, częściej też stwierdza się u nich opóźnienie umysłowe.⁴⁸ Optymalnym postępowaniem jest zapewnienie dziecku opieki koordynatora monitorującego jego swoiste potrzeby i utrzymującego stały kontakt z nauczycielami, terapeutami pedagogicznymi, terapeutami zajęciowymi i pediatrami. Dla sprawdzenia, czy opieka nad chorym przebiega prawidłowo, zalecane jest prowadzenie systematycznych corocznych badań zdolności dziecka do koncentracji na określonych czynnościach, interakcjach socjalnych oraz ocenianie jego zdolności motorycznych precyzyjnych i ogólnych.⁹

W badaniu MR u dzieci z NF1 często stwierdza się ogniskowe zmiany hiperintensywne w obrazach T2-zależnych, czasami nazywane niezidentyfikowanymi jasnymi obiektami (unidentified bright object, UBO). UBO są czasami trudne do odróżnienia od niewysycających się środkiem cieniującym glejaków o niskim stopniu złośliwości. Początkowo proponowano, by UBO uznać za radiologiczne biomarkery zaburzeń poznawczych u dzieci z NF1, jednak nowsze badania nie poparły tej teorii.^{49,50}

Genetyka i badania genetyczne

Wszyscy chorzy na NF1 rodzą się z jedną funkcjonującą i jedną nie działającą (zmutowaną) kopią genu *NF1* w każdej komórce ich ciała.³ Blisko połowa przypadków NF1 jest rozpoznawana bez potwierdzonego wywiadu rodzinnego i uważa się, że reprezentują one nowe mutacje. Szacuje się, że około 80% pojawiających się *de novo* mutacji *NF1*, niebędących delecjami, ma pochodzenie ojcowskie.⁵¹ Charakterystycznym objawem NF1 jest różnorodna ekspresja objawów klinicznych, która powoduje, że konsultowanie takich chorych i rokowanie są trudne. Choroba rozwija się na skutek mutacji zarodkowej w genie *NF1* zlokalizowanym na chromosomie 17q11.2.⁵²⁻⁵⁴

Mozaikowość NF1, odmiana NF1 początkowo nazwana przez Riccardiego i Eichnera nerwiakowłóknikowością segmentalną, jest wynikiem wczesnej mutacji somatycznej i może dawać różnorodne objawy kliniczne. Z powodu występowania różnego stopnia mozaikowości Ruggieri i Huson⁵⁶ zaproponowali jej klasyfikację z podziałem na 3 grupy: 1) postać łagodna uogólniona, 2) postać zlokalizowana, 3) czysta mozaikowość gonadalna. Ryzyko ciężkich powikłań u osób będących nosicielami mozaikowości NF1 jest niewielkie.⁵⁷ Istnieją schorzenia mogące nakładać się na fenotyp NF1, ale na poziomie molekularnym ich związek nie jest w pełni wyjaśniony. Należą do nich: rodzinne plamy café-au-lait i rodzinna nerwiakowłóknikowość rdzeniowa.⁵⁷ Ostatnio w wielu rodzinach, u których plamy café-au-lait pojawiały się w sposób odpowiadający dziedziczeniu autosomalnemu dominującemu, stwierdzono obecność mutacji w genie *SPRED1*.⁵⁸

U blisko 5% wszystkich chorych na NF1 występują delecje całego lub prawie całego genu *NF1*. Ci chorzy reprezentują fenotyp o ciężkim przebiegu. Pierwsze objawy pojawiają się bardzo wczesnie, liczba nerwiakowłókników jest duża, większe jest ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych, występują cechy dysmorficzne twarzy, większe jest ryzyko złośliwienia zmian oraz zajęcia tkanki łącznej, w tym niestabilność stawów, nadmierna rozciągliwość skóry i wypadanie płatków zastawki mitralnej. U osób z mikrodelecjami *NF1* należy zlecać przesiewowe badanie echokardiograficzne w celu wykrywania wypadania płatków zastawki mitralnej.⁵⁹

Badania genetyczne w NF1 stanowią wyzwanie z powodu znacznej liczby możliwych mutacji w dużym genie. Analiza sprzężeń nie jest przydatna w przypadkach sporadycznych.⁶⁰ Messiaen i wsp.⁶¹ wykazali, że stosowanie technik uzupełniających pozwala na wykrycie delecji w około 95% mutacji u chorych spełniających kryteria diagnostyczne. GeneTest (www.genetests.org), ufundowana publicznie strona internetowa, akceptuje i zamieszcza listy komercyjnych oraz badawczych laboratoriów przeprowadzających badania genetyczne w kierunku NF1.

Neurofibromina

Produkt białkowy genu *NF1* (neurofibromina) jest białkiem cytoplazmatycznym z łańcuchem o długości 2818 aminokwasów. Ponieważ chorzy na NF1 są bardziej podatni

na rozwój łagodnych i złośliwych nowotworów, sugeruje się, że neurofibromina funkcjonuje jako supresor wzrostu guza lub negatywny regulator wzrostu. W normalnych warunkach hamuje ona wzrost komórek, więc jej brak lub zmniejszona ekspresja prowadzi do nasilenia tempa ich wzrostu. Analiza możliwej sekwencji działania neurofibrominy pokazała, że prawdopodobnie jest ona negatywnym regulatorem Ras, kluczowego białka sygnałowego komórki, ważnego w regulacji wzrostu i przeżycia komórek. Neurofibromina hamuje aktywność białek GTP-azy Ras przez katalizowanie hydrolizy aktywnego trójfosforanu guanozyny wiążącego Ras do nieaktywnego guanozyno-dwufosforanu (ryc. 3). Utrata funkcji neurofibrominy powoduje niekontrolowaną aktywność Ras, konstytutywne przekazywanie sygnału i nasilony wzrost komórek.^{57,62} Rozregulowana aktywność Ras prowadzi do aktywacji wielu ważnych pośrednich szlaków sygnałowych, obejmujących kinazę serynowo-treoninową (mTOR). Poza funkcją regulacyjną wobec protoonkogenu Ras neurofibromina jest również pozytywnym modulatorem cyklicznego adenosynomonofosforanu (AMP).^{63,64} Podwyższone stężenia cyklicznego AMP są związane z hamowaniem wzrostu komórek, najprawdopodobniej na skutek interferencji z licznymi szlakami sygnałowymi mitogenów.

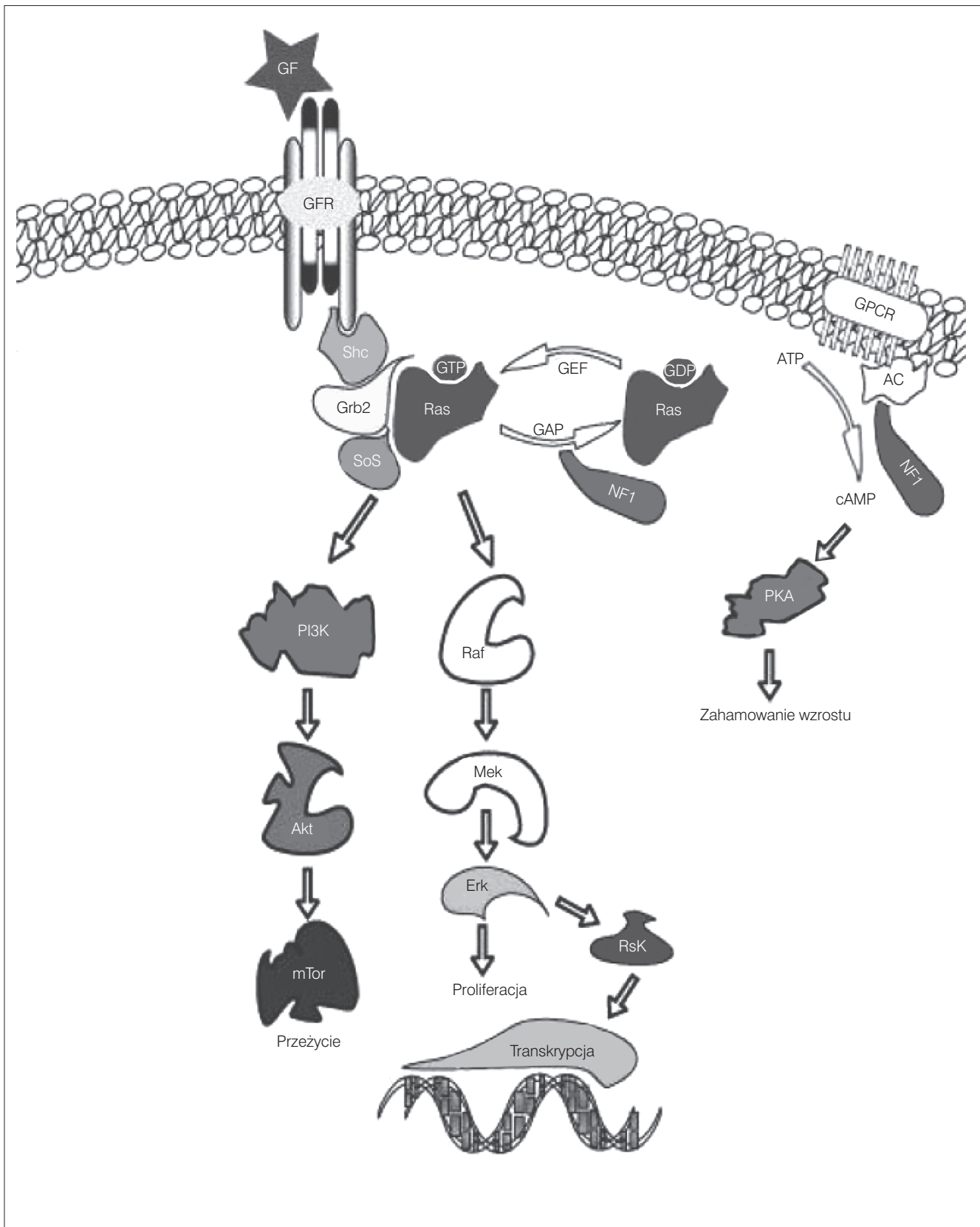
Nowe terapie

Nowe metody leczenia guzów związanych z NF1 mogą być podzielone na te, których celem są „rozregulowane” szlaki sygnałowe w obrębie guzów zawierających komórki ze zmutowaną postacią genu *NF1* oraz na metody koncentrujące się na udziale komórek zrębu zawierających komórki z *NF1*^{+/-} w mikrośrodowisku guza. Także w leczeniu zaburzeń kognitywnych u dzieci z NF1 proponuje się ostatnio strategię naprawczą w stosunku do zaburzeń szlaku sygnałowego Ras.

Strategie ukierunkowane na komórki guza

Ponieważ neurofibromina działa jako inhibitor Ras, początkowe badania nad możliwym leczeniem NF1 koncentrowały się właśnie na inhibitorach Ras. Tipifarnib jest inhibitorem białkowej transferazy farnesylowej, która hamuje farnesylację i geranylację białka Ras, potrzebną do jego translokacji i zakotwiczenia w błonie komórkowej, a następnie jego aktywacji.⁶⁵ Ostatnio zakończono badanie I fazy z tipifarnibem u dzieci z opornymi na leczenie litymi guzami, jak również nerwiakowłókniakami splotowatymi. Lek był dobrze tolerowany przez dzieci i dorosłych, w obu grupach maksymalna tolerowana dawka była podobna. Obecnie trwa badanie II fazy z tipifarnibem w leczeniu nerwiakowłókników splotowatych związanych z NF1.⁶⁵

Ponieważ neurofibromina reguluje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem mTOR, w leczeniu guzów u osób z NF1 brano pod uwagę również możliwość zastosowania rapamycyny i jej analogów. Rapamycyna została opisana po raz pierwszy jako lek immunosupresyjny,



RYCINA 3. Skutkiem NF1 jest zaburzenie funkcji neurofibrominy i rozregulowanie szlaków sygnałowych w wielu typach komórek. GF – czynnik wzrostu, GPCR – receptor związany z białkiem G, GFR – receptor czynnika wzrostu. Wszystkie składowe kaskady sygnałowej oznaczono standardowo.

wiążący się z FKBP12 – supresorem przekazywania sygnału za pośrednictwem mTOR. Początkowy entuzjazm, jaki wzbudziła możliwość jej zastosowania, wzmocniły ostatnie doniesienia, że lek podawany doustnie powoduje regresję podwyższonych gwiazdzików wielokomórkowych u niewielkiej grupy chorych z zespołem stwardnienia guzowego.⁶⁶

Terapie ukierunkowane na tkanki zrębu

Leki przeciwhistaminowe, takie jak fumaran ketotyfenu, początkowo były stosowane w leczeniu nerwiakowłókniaków spłotowatych. Podstawą do ich zastosowania była teoria, że komórki tuczne odgrywają rolę we wzroście nerwiakowłókniaków. Niestety wyniki badania z tym lekiem⁶⁷ okazały się trudne do zinterpretowania, uwzględniając niejasno zdefiniowane kryteria wyjściowe i oceny skuteczności. Mimo że cytowane badanie i kolejne badania na ten temat w większości nie wykazały skuteczności ketotyfenu, pacjenci zgłaszają subiektywne zmniejszenie nasilenia objawów po jego stosowaniu.^{67,68}

Nerwiakowłókniki spłotowate są guzami dobrze unaczynionymi, dlatego w ich leczeniu skuteczne mogą być chemioterapeutyki, których celem są naczynia krwionośne. Po raz pierwszy w dużym badaniu II fazy oceniano α -interferon. Po 18 miesiącach uzyskano stabilizację wzrostu guza, natomiast tylko u nielicznej grupy chorych doszło do zmniejszenia rozmiarów guza. AZD2171 jest drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora czynnika wzrostu śródbłonna (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) należącego do rodziny kinaz receptora tyrozynowego.⁶⁹ Rodzina VEGFR i jej ligandy były początkowo znane tylko jako mediatory angiogenezy. Inne inhibitory angiogenezy, takie jak talidomid, również wydają się nieść pewną nadzieję w leczeniu MPNST.⁷⁰ AZD2171 jest obecnie w trakcie badania I fazy u chorych na NF1 z nerwiakowłókniakami spłotowatymi i rdzeniowymi.

Pirfenidon (5-metylo-1-fenilo-2 [1H]-pirydon) jest lekiem przeciwzwłóknieniowym. Ma on zdolność ograniczania aktywności cytokin uwalnianych przez fibroblasty w sąsiedztwie nerwiakowłókniaków i w ten sposób niszczy sieć komórkową będącą podporą dla nerwiakowłóknia (fibroblasty, komórki tuczne itp.).^{71,72} Ostatnio zakończono otwarte badanie II fazy z doustną postacią pirfenidonu, przeprowadzone u 24 chorych na NF1. U 4 stwierdzono regresję guza, u 3 choroba postępowała, a u 17 się ustabilizowała.⁷¹ Lek jest obecnie oceniany w badaniu II fazy u dzieci z NF1 i nawrotowymi/postępującymi nerwiakowłókniakami spłotowatymi, jak również u dorosłych z nerwiakowłókniakami rdzeniowymi.

Nowe metody terapii zaburzeń uczenia się

W ostatnio przeprowadzonym badaniu Li i wsp.⁷³ wykazali, że leczenie myszy $nf1^{+/-}$ lowastatyną może powodować wycofywanie się deficytów poznawczych związanych

z NF1. Szlak biochemiczny p21/Ras/kinazy białkowe aktywowane mitogenami (MAPK) odgrywa istotną rolę patofizjologiczną w powstawaniu zaburzeń poznawczych u chorych na NF1. Uważa się, że lowastatyna obniża patologicznie podwyższone wartości p21/Ras u myszy $nf1^{+/-}$. Po leczeniu lowastatyną myszy $nf1^{+/-}$ zachowywały się podobnie w testach przestrzennych, behawioralnych i oceniających zdolność uczenia się do myszy dzikiego szczepu. Myszy $nf^{+/-}$ otrzymujące placebo lub nieotrzymujące żadnego leku wykonywały zadania znacznie gorzej. Sugerowało to normalizację zaburzeń poznawczych myszy $nf^{+/-}$ po lowastatynie.⁷³

Kierunki rozwoju

Ostatnia dekada przyniosła znaczący postęp w zakresie leczenia nerwiakowłókniakowości. Był on możliwy w dużym stopniu dzięki ponad 200 milionom dolarów dotacji na badania nad nerwiakowłókniakowością w ramach programu US Army's Congressionally Directed Medical Research Program for Neurofibromatosis. Poza wspieraniem badań podstawowych, jak również mających na celu przełożenie odkryć naukowych na zastosowania kliniczne, program ustanowił pierwsze wielośrodkowe konsorcjum badawcze – NF Clinical Trials Consortium. Pierwsze badanie kliniczne II fazy opracowane przez konsorcjum NF1 rozpoczęło się w 2008 roku. Jego celem jest ocena rapamycyny i sorafenibu w guzach spłotowatych oraz lowastatyny w zaburzeniach uczenia się związanych z NF1.⁷⁴

W poszukiwaniu dalszych możliwości leczenia i postępowania w NF1 – chorobie o wielu postaciach – istotne będzie rozwinięcie osiągnięć ostatniej dekady i przełożenie ich na lepszą opiekę nad chorym. Liderem na tym polu jest CTF. Ta organizacja była gospodarzem forum planowania strategicznego, którego celem było ustalenie priorytetów i identyfikacja krytycznych luk w badaniach na podstawie stanu badań na rok 2006 uzyskanego z podsumowania ostatniego dziesięciolecia.⁷⁴

Jedną z tych luk znajduje się między badaniami na modelach mysich a badaniami klinicznymi II fazy, ponieważ brakują potencjalnych leków w terapii nerwiakowłókniakowości na etapie przedklinicznym. W związku z tym z inicjatywy CTF powstał program Drug Discovery Initiative Awards, którego celem jest finansowanie badań nad nowymi lekami. Stworzono również Neurofibromatosis Preclinical Consortium, łączące siły czołowych centrów badawczych pracujących nad nerwiakowłókniakowością w celu szybszego przeniesienia leków najbardziej obiecujących w badaniach przedklinicznych do badań klinicznych.

Kolejnym problemem był również brak centralnej informacji dotyczącej pożądanego poziomu opieki nad chorymi z nerwiakowłókniakowością. Z tego też powodu CTF Clinical Care Advisory Board ustalił CTF NF Clinic Network, zawierający zasady funkcjonowania klinik leczących nerwiakowłókniakowość.⁷⁴ Wiele wy-

tycznych zaprezentowanych w naszym przeglądzie pochodzi z opublikowanych ostatnio i zaaprobowanych przez CTF rekomendacji dotyczących opieki klinicznej nad chorymi z nerwiakowłóknikowością. Wszystkie kliniki w Stanach Zjednoczonych zajmujące się leczeniem nerwiakowłóknikowości mogą ubiegać się o ich włączenie do sieci CTF za pośrednictwem strony internetowej (www.ctf.org). Aktualnie powstaje baza tych klinik (CTF NF Clinic Network). Jej stworzenie ma na celu poprawę rozpoznawania NF1, łatwiejszą rekrutację uczestników do badań klinicznych oraz pomoc w zidentyfikowaniu najlepszych praktyk w opiece nad pacjentami z nerwiakowłóknikowością, a potem ich szerokie rozpropagowanie.

Podsumowanie

Aktualnie postępowanie w NF1 koncentruje się na konsultacjach genetycznych i leczeniu objawowym swoistych powikłań. Pomimo zachęcających wyników uzyskanych w przypadku niektórych metod farmakologicznych i biologicznych, dalszy postęp terapii wymusza przyjęcie nowych strategii. Złotym standardem w ocenie metod leczenia pozostają nadal badania kliniczne, jednak znaczną uwagę skupia się obecnie na możliwości zastosowania modeli zwierzęcych z udziałem małych zwierząt wykazujących objawy kliniczne NF1. Modele przedkliniczne NF1 mogą pomóc badaczom w przeprowadzeniu szybszego skринingu potencjalnie skutecznych metod leczenia, ukierunkowanych na odpowiednie cele molekularne, swoiste dla choroby lub jej stadium.⁷⁵ Obecnie uzyskane drogą inżynierii genetycznej myszy z mutacjami *NF1* można oceniać w badaniach neuroobrazowych, co pozwala badaczom na obserwację progresji choroby w sposób odpowiadający warunkom klinicznym. Istnieją nawet modele mysie dla trudności w nauce związanych z NF1.⁷⁶ Podsumowując, wydaje się możliwe, że szybki rozwój nowych celów molekularnych w NF1 oraz zastosowanie modeli zwierzęcych pozwoli na postęp w leczeniu NF1 wychodzącym poza ramy terapii objawowej.

Podziękowania

Dziękujemy Melanie Fridl Ross, MSJ, ELS, za pracę edytorską nad manuskrytem oraz dr Kim Hunter-Schaedle (Chief Scientific Officer) i dr Ginie Agiostratidou (Scientific Program Manager CTF) za recenzję artykułu i cenne uwagi.

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics*, Vol. 123, no. 1, January 2009, p. 124: Neurofibromatosis Type 1 Revisited, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręcą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Piśmiennictwo

- Huson SM, Harper PS, Compston DA. Von Recklinghausen neurofibromatosis: a clinical and population study in southeast Wales. *Brain*. 1988;111(pt 6):1355–1381
- Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA*. 1997;278(1):51–57
- Friedman JM, Riccardi VM. Clinical and epidemiological features. In: *Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis*. 3rd ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1999:29–86
- Reynolds RM, Browning GG, Nawroz I, Campbell IW. Von Recklinghausen's neurofibromatosis: neurofibromatosis type 1. *Lancet*. 2003;361(9368):1552–1554
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13–15, 1987. *Neurofibromatosis*. 1988;1(3):172–178
- Szudek J, Evans DG, Friedman JM. Patterns of associations of clinical features in neurofibromatosis 1 (NF1). *Hum Genet*. 2003;112(3):289–297
- Children's Tumor Foundation. Diagnosis of NF1. Available at: www.ctf.org/about-nf/diagnosis-of-nf1. Accessed January 2, 2008
- Korf BR. Clinical features and pathobiology of neurofibromatosis 1. *J Child Neurol*. 2002;17(8):573–577; discussion 602–604, 646–651
- Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2007;44(2):81–88
- Friedman JM. Neurofibromatosis 1: clinical manifestations and diagnostic criteria. *J Child Neurol*. 2002;17(8):548–554; discussion 571–572, 646–651
- Muir D, Neubauer D, Lim IT, Yachnis AT, Wallace MR. Tumorigenic properties of neurofibromin-deficient neurofibroma Schwann cells. *Am J Pathol*. 2001;158(2):501–513
- Le LQ, Parada LF. Tumor microenvironment and neurofibromatosis type I: connecting the GAPS. *Oncogene*. 2007;26(32):4609–4616
- Scheithauer BW, Woodruff JM, Eerlandson RA. *Tumors of the Peripheral Nervous System*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1999
- Poyhonen M, Leisti EL, Kytola S, Leisti J. Hereditary spinal neurofibromatosis: a rare form of NF1? *J Med Genet*. 1997;34(3):184–187
- Mautner VF, Hartmann M, Kluwe L, Friedrich RE, Funsterer C. MRI growth patterns of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. *Neuroradiology*. 2006;48(3):160–165
- Dombi E, Solomon J, Gillespie AJ, et al. NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI: relationship to age and body weight. *Neurology*. 2007;68(9):643–647
- Friedrich RE, Schmelzle R, Hartmann M, Funsterer C, Mautner VF. Resection of small plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1 children. *World J Surg Oncol*. 2005;3(1):6
- Evans DG, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2002;39(5):311–314
- King AA, Debaun MR, Riccardi VM, Gutmann DH. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet*. 2000;93(5):388–392
- Fisher MJ, Basu S, Dombi E, et al. The role of [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting plexiform neurofibroma progression. *J Neurooncol*. 2008;87(2):165–171
- Ferner RE, Golding JF, Smith M, et al. [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET) as a diagnostic tool for neurofibromatosis 1 (NF1) associated malignant peripheral nerve sheath tumours (MPNSTs): a long-term clinical study. *Ann Oncol*. 2008;19(2):390–394
- Brenner W, Friedrich RE, Gawad KA, et al. Prognostic relevance of FDG PET in patients with neurofibromatosis type-1 and malignant peripheral nerve sheath tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33(4):428–432

23. Gachiani J, Kim D, Nelson A, Kline D. Surgical management of malignant peripheral nerve sheath tumors. *Neurosurg Focus*. 2007;22(6):E13
24. Carli M, Ferrari A, Mattke A, et al. Pediatric malignant peripheral nerve sheath tumor: the Italian and German Soft Tissue Sarcoma Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8422–8430
25. Ferner RE, Hughes RAC, Hall SM, Upadhyaya M, Johnson MR. Neurofibromatous neuropathy in neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet*. 2004;41(11):837–841
26. Dulai S, Briody J, Schindeler A, North KN, Cowell CT, Little DG. Decreased bone mineral density in neurofibromatosis type 1: results from a pediatric cohort. *J Pediatr Orthop*. 2007;27(4):472–475
27. Yilmaz K, Ozmen M, Bora Goksan S, Eskiuyurt N. Bone mineral density in children with neurofibromatosis 1. *Acta Paediatr*. 2007;96(8):1220–1222
28. Riccardi V. Skeletal system. In: *Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis*. 3rd ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1999:250–273
29. Akbarnia BA, Gabriel KR, Beckman E, Chalk D. Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis. *Spine*. 1992;17(8 suppl): S244–S248
30. Duhem-Tonnelle V, Vinchon M, Defachelles AS, Cotten A, Dhellemmes P. Mature neuroblastic tumors with spinal cord compression: report of five pediatric cases. *Childs Nerv Syst*. 2006;22(5):500–505
31. Alwan S, Tredwell SJ, Friedman JM. Is osseous dysplasia a primary feature of neurofibromatosis 1 (NF1)? *Clin Genet*. 2005;67(5): 378–390
32. Alwan S, Armstrong L, Joe H, Birch PH, Szudek J, Friedman JM. Associations of osseous abnormalities in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(12):1326–1333
33. Stevenson DA, Moyer-Mileur LJ, Murray M, et al. Bone mineral density in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr*. 2007;150(1):83–88
34. Rosser T, Packer RJ. Intracranial neoplasms in children with neurofibromatosis 1. *J Child Neurol*. 2002;17(8):630–637; discussion 646–651
35. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol*. 2007;61(3):189–198
36. Listernick R, Charrow J, Gutmann DH. Intracranial gliomas in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet*. 1999;89(1):38–44
37. Listernick R, Charrow J, Greenwald M, Mets M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *J Pediatr*. 1994;125(1):63–66
38. Packer RJ, Ater J, Allen J, et al. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *J Neurosurg*. 1997;86(5):747–754
39. Singhal S, Birch JM, Kerr B, Lashford L, Evans DG. Neurofibromatosis type 1 and sporadic optic gliomas. *Arch Dis Child*. 2002;87(1):65–70
40. Cakirer S, Karaarslan E. Spontaneous involution of a non-optic astrocytoma in neurofibromatosis type I: serial magnetic resonance imaging evaluation. *Acta Radiol*. 2004;45(6):669–673
41. Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 Cardiovascular Task Force. *Genet Med*. 2002;4(3):105–111
42. Oderich GS, Sullivan TM, Bower TC, et al. Vascular abnormalities in patients with neurofibromatosis syndrome type I: clinical spectrum, management, and results. *J Vasc Surg*. 2007;46(3):475–484
43. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(4):935–956
44. Ozonoff S. Cognitive impairment in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet*. 1999;89(1):45–52
45. Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 2005;65(7):1037–1044
46. Hofman KJ, Harris EL, Bryan RN, Denckla MB. Neurofibromatosis type 1: the cognitive phenotype. *J Pediatr*. 1994;124(4):S1–S8
47. Mautner VF, Kluwe L, Thakker SD, Lark RA. Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(3): 164–170
48. Acosta MT, Gioia GA, Silva AJ. Neurofibromatosis type 1: new insights into neurocognitive issues. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006;6(2):136–143
49. Hyman SL, Gill DS, Shores EA, et al. Natural history of cognitive deficits and their relationship to MRI T2-hyperintensities in NF1. *Neurology*. 2003;60(7):1139–1145
50. Feldmann R, Denecke J, Grenzebach M, Schuierer G, Weglage J. Neurofibromatosis type 1: motor and cognitive function and T2-weighted MRI hyperintensities. *Neurology*. 2003;61(12): 1725–1728
51. Stephens K, Kayes L, Riccardi VM, Rising M, Sybert VP, Pagon RA. Preferential mutation of the neurofibromatosis type 1 gene in paternally derived chromosomes. *Hum Genet*. 1992;88(3):279–282
52. Viskochil D, Buchberg AM, Xu G, et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell*. 1990;62(1):187–192
53. Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science*. 1990;249(4965):181–186
54. Cawthon RM, Weiss R, Xu GF, et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell*. 1990;62(1):193–201
55. Riccardi VM, Eichner JE. *Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1986
56. Ruggieri M, Huson SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology*. 2001;56(11):1433–1443
57. Viskochil D. Genetics of neurofibromatosis 1 and the NF1 gene. *J Child Neurol*. 2002;17(8):562–570; discussion 571–572, 646–651
58. Brems H, Chmara M, Sahbatou M, et al. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet*. 2007;39(9):1120–1126
59. Mensink KA, Ketterling RP, Flynn HC, et al. Connective tissue dysplasia in five new patients with NF1 microdeletions: further expansion of phenotype and review of the literature. *J Med Genet*. 2006;43(2):e8
60. Thomson SA, Fishbein L, Wallace MR. NF1 mutations and molecular testing. *J Child Neurol*. 2002;17(8):555–561; discussion 571–572, 646–651
61. Messiaen LM, Callens T, Mortier G, et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat*. 2000;15(6):541–555
62. Yunoue S, Tokuo H, Fukunaga K, et al. Neurofibromatosis type I tumor suppressor neurofibromin regulates neuronal differentiation via its GTPase-activating protein function toward Ras. *J Biol Chem*. 2003;278(29):26958–26969
63. Dasgupta B, Dugan LL, Gutmann DH. The neurofibromatosis 1 gene product neurofibromin regulates pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-mediated signaling in astrocytes. *J Neurosci*. 2003;23(26):8949–8954
64. Guo HF, Tong J, Hannan F, Luo L, Zhong Y. A neurofibromatosis-1-regulated pathway is required for learning in *Drosophila*. *Nature*. 2000;403(6772):895–898
65. Widemann BC, Salzer WL, Arceci RJ, et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children with refractory solid tumors or neurofibromatosis type I and plexiform neurofibromas. *J Clin Oncol*. 2006; 24(3):507–516
66. Franz DN, Leonard J, Tudor C, et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol*. 2006;59(3):490–498
67. Riccardi VM. A controlled multiphase trial of ketotifen to minimize neurofibroma-associated pain and itching. *Arch Dermatol*. 1993;129(5):577–581
68. Riccardi VM. Mast-cell stabilization to decrease neurofibroma growth: preliminary experience with ketotifen. *Arch Dermatol*. 1987;123(8):1011–1016

69. Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell*. 2007;11(1):83–95
70. Gupta A, Cohen BH, Ruggieri P, Packer RJ, Phillips PC. Phase I study of thalidomide for the treatment of plexiform neurofibroma in neurofibromatosis 1. *Neurology*. 2003;60(1):130–132
71. Babovic-Vuksanovic D, Ballman K, Michels V, et al. Phase II trial of pifrenidone in adults with neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 2006;67(10):1860–1862
72. Babovic-Vuksanovic D, Petrovic L, Knudsen BE, et al. Survival of human neurofibroma in immunodeficient mice and initial results of therapy with pifrenidone. *J Biomed Biotechnol*. 2004;2004(2):79–85
73. Li W, Cui Y, Kushner SA, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor lovastatin reverses the learning and attention deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Curr Biol*. 2005;15(21):1961–1967
74. Children's Tumor Foundation. How can we accelerate progress in neurofibromatosis research? Strategic planning to set future directions. Available at: www.ctf.org/pdf/professionals/STRATPLANWEBPAGE.pdf. Accessed January 14, 2008
75. Gutmann DH, Hunter-Schaedle K, Shannon KM. Harnessing preclinical mouse models to inform human clinical cancer trials. *J Clin Invest*. 2006;116(4):847–852
76. Silva AJ, Elgersma Y, Friedman E, Stern J, Kogan J. A mouse model for learning and memory defects associated with neurofibromatosis type 1. *Pathol Biol (Paris)*. 1998;46(9):697–698

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Janusz Wendorff,
Klinika Neurologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi
oraz Zakład Neurologii, Rehabilitacji i Fizjoterapii Uniwersytetu
Humanistyczno-Przyrodniczego im. Jana Kochanowskiego w Kielcach



Wiedza na temat nerwiakowłóknikowości typu 1 (NF1), zwłaszcza w zakresie genetyki, zasad postępowania u dzieci, a także nowych terapii zwiększa się stosunkowo szybko w ostatnich latach. Autorzy z 3 klinik amerykańskich, będący specjalistami z zakresu pediatrii, neurologii, genetyki i podstawowych nauk neurologicznych, przedstawiają w pierwszym numerze 2009 roku znanego pisma *Pediatrics* kompleksową aktualną wiedzę na ten temat.

W Polsce większość dzieci z podejrzeniem neurofibromatozy kierowana jest przez lekarzy rodzinnych i znajduje się pod opieką zespołu specjalistów: neurologa dziecięcego, okulisty, kardiologa, nefrologa i psychologa. Dzięki badaniom naukowym, a także doświadczeniu klinicznemu tych specjalistów oraz wprowadzeniu do praktyki zaleceń towarzystw i konferencji międzynarodowych można przyjąć, że również w Polsce wprowadzono stosunkowo jednolite zasady postępowania u dzieci z podejrzeniem nerwiakowłóknikowości typu 1. Jak podają autorzy komentowanego artykułu, zapadalność na to schorzenie jest duża i wynosi 1:2500-3000 osób, stąd choroba powinna budzić również zainteresowanie pediatrów w poradniach i klinikach oraz lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej.

Rozpoznanie NF1 ustala się na podstawie fenotypowych cech choroby, które stanowi zespół objawów klinicznych opracowanych przez National Institute of Health w 1988 roku, zawierający kryteria rozpoznawcze dla NF1 i NF2. Nerwiakowłóknikowość typu 2 jest chorobą znacznie rzadziej występująca, o zapadalności 1:40 000 osób. Kryteria kliniczne są nadal pod-

stawą dla rozpoznania NF2 i przedstawiają się następująco:

- obustronne nerwiakowłókniki nerwu VIII
 - nerwiak nerwu VIII jednostronny i dwa z następujących objawów: oponiak, nerwiakowłóknik, osłoniak nerwowy, zaćma młodzieńcza
 - nerwiak nerwu VIII jednostronny, albo inny guz mózgu lub rdzenia u krewnych pierwszego stopnia
- Możliwości badania genetycznego obecnie zwiększają się znacznie i autorzy cytują adresy internetowe laboratoriów genetycznych, które wykonują komercyjnie to badanie.

Podobnie jednak jak i autorzy innych opracowań postępowania w chorobach neurologicznych,¹ nie uważają tego badania za niezbędne. Potwierdzają przydatność dla ustalenia precyzyjnej diagnostyki klinicznej wyrażającej się przede wszystkim koniecznością obserwacji i sekwencji czasowej poszczególnych wielonarządowych objawów. W tym zakresie niezmiernie użyteczne dla młodych pediatrów jest zapoznanie się ze szczegółami opisywanych w artykule objawów skórnych (plamy café-au-lait, piegi i przebarwienia, guzki skórne i podskórne) zmian ocznych (hamartoma tęczówki i glejaki drogi wzrokowej), nerwiakowłókników splotowych, deformacji kostnych, objawów sercowo-naczyniowych i deficytów poznawczych oraz zaburzeń zachowania.

Zebrań wiadomości w tabelach i wykresach (zwłaszcza rycina 1 i tabela 2) jest z punktu widzenia edukacyjnego bardzo istotne i godne dokładniejszego zapoznania.

Interesujące są próby nowoczesnego leczenia w tej częściej fakomatozie, którego wprowadzenie może istotnie wpłynąć na stan chorych na NF1.

Na zakończenie komentarza przytaczam polskie długoletnie badania nad obrazem klinicznym glejaków dróg wzrokowych przeprowadzone przez Elżbietę Czyżyk w 2001 roku pod kierunkiem prof. Sergiusza Józwiaka, wskazujące na wartość długotrwałej i wielospecjalistycznej obserwacji dzieci chorych na NF1.² Obserwacja dotyczyła 83 dzieci z glejakami dróg wzrokowych, obejmowała kilkuletni okres i doprowadziła do wypracowania użytecznych na polskim gruncie zasad postępowania sprowadzających się do następujących zaleceń (zblizonych do podanych przez autorów komentowanego opracowania amerykańskiego):

– kontrolne badania MR głowy i oczodołów wystarczy wykonywać co 3 lata u dzieci z glejakami dróg

wzrokowych w NF1 jeżeli obraz kliniczny jest stabilny

- pełne badanie okulistyczne powinno być przeprowadzane co 6 miesięcy
- pogorszenie stanu ogólnego, wystąpienie objawów nadciśnienia wewnątrzgałkowego, postępujących zaburzeń widzenia i objawów neurologicznych jest wskazaniem do wykonania badań obrazowych pacjentów z glejakami dróg wzrokowych

Piśmiennictwo

1. Ess KC, Gutmann DH. Neurofibromatoses. W: Saunders Manual of Neurologic Practice. Red. Erans R. W. Saunders, Philadelphia 2003: 896-898.
2. Czyżyk E. Analiza porównawcza obrazu klinicznego glejaków dróg wzrokowych u dzieci z nerwiakowłóknikowością typ-1 (NF-1) i bez objawów NF-1. Praca na stopień doktora nauk medycznych. IPCZD, Warszawa 2001.