

CIĘŻKI PRZEBIEG NEUROFIBROMATOZY TYPU 1 – OPIS PRZYPADKU

SEVERE NEUROFIBROMATOSIS 1 – CASE REPORT

Joanna Nurzyńska-Flak, Anna Gaworczyk, Jerzy R. Kowalczyk

Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej AM w Lublinie

Streszczenie: Neurofibromatoza typu 1 (NF-1) jest chorobą genetyczną, dziedziczną autosomalnie dominującą, w 50% będącą wynikiem spontanicznej mutacji. Do rozpoznania, które opiera się na ocenie klinicznej, konieczna jest obecność przynajmniej 2 z następujących objawów: 1/ ponad 5 plam typu *café au lait* na skórze większych niż 5 mm (15 mm po okresie dojrzewania), 2/ dwa nerwiakowłókniaki dowolnego rodzaju lub jeden nerwiakowłókniak spłotowaty, 3/ piegowate przebarwienia w okolicy pach lub pachwin, 4/ glejak nerwu wzrokowego, 5/ dwa guzki Lisch na tęczówce, 6/ wyróżniająca się anomalia kostna 7/ rozpoznanie NF-1 u osoby z najbliższej rodziny. Ponadto w NF-1 zwraca uwagę częste występowanie: widocznych w MRI zmian w oun - UBO (*unidentified bright objects*), makrocefalii bez współistniejącego wodogłowia, niskorosłości, trudności w nauce i niższego ilorazu inteligencji, opóźnienia rozwoju psychomotorycznego oraz częste zachorowania na nowotwory złośliwe. W pracy przedstawiamy opis przebiegu choroby pacjenta z ciężką postacią NF-1, będącej najprawdopodobniej wynikiem nowej mutacji. Oprócz typowych zmian skórnych (plamy *café au lait*, piegowate przebarwienia) i guzków Lisch u pacjenta stwierdzono nerwiakowłókniaka spłotowatego okolicy szyjnej, odnawiającego się po kolejnych zabiegach operacyjnych oraz nowotwór mózgu - astrocytoma (dwa ogniska, jedno w okolicy skrzyżowania nerwu wzrokowego), powodujący narastające objawy neurologiczne, który poddano nieradykalnemu usunięciu. Wnioski: 1/ brak obciążającego wywiadu rodzinnego nie wyklucza NF-1, 2/ u pacjentów z NF-1 należy szybko weryfikować podejrzenie rozwoju nowotworu, zwłaszcza oun, 3/ rodzice dzieci z NF-1 powinni być poinformowani o zagrożeniach towarzyszących chorobie oraz wyczuleni na rozpoznawanie ich pierwszych symptomów.

Słowa kluczowe: neurofibromatoza typu 1, dzieci, objawy, nowotwory

Abstract: *Neurofibromatosis 1 is an autosomal dominant genetic disorder caused in half of the cases by a spontaneous mutation. The diagnosis is clinical and based on defined criteria (2 or more must be present): 1/ 6 or more café-au-lait spots greater than 5mm (15 mm in postpubertal patients), 2/ 2 or more neurofibromas of any type or one plexiform neurofibroma, 3/ freckling in the axillary or inguinal regions, 4/ optic glioma, 5/ 2 or more Lisch nodules, 6/ a distinctive osseous lesion, 7/ a first-degree relative with NF1. Additionally, individuals with NF1 can demonstrate lesions on MR images of the brain, macrocephaly in the absence of hydrocephalus, short stature, learning difficulties and lower IQ, developmental delay and a predisposition for benign and malignant tumors. We describe a boy with a clinically severe form of NF1 caused by a new mutation. Apart from the typical skin lesions (café-au-lait spots, freckling) and Lisch nodules, the patient demonstrated plexiform neurofibroma of the neck which tended to regrow despite several surgeries and an astrocytoma (two lesions, one close to the optic chiasma) which was causing progressive neurologic symptoms and could not be removed radically. Conclusions: 1/ the absence of the family history of NF1 does not exclude this diagnosis, 2/ all the symptoms suggestive of the tumor growth should be verified without a delay, 3/ the parents of the child with NF1 should be informed about the risks associated with this disease and how to recognize their early signs.*

Key words: *neurofibromatosis 1, children, symptoms, neoplasm*

Wstęp

Neurofibromatoza typu 1 (NF-1, nerwiakowłókniakowatość typu I, dawniej choroba von Recklinghausena) [MIM*162200] jest najczęstszą facomatozą, występującą z częstością 1/3000–1/4000 (1). Jest to choroba uwarunko-

wana genetycznie (gen NF-1 o lokalizacji chromosomowej 17q11.2), dziedziczona w sposób autosomalny dominujący. Pojawienie się choroby u dziecka w 50% przypadków jest wynikiem odziedziczenia mutacji po chorym rodzicu – przybiera wówczas postać niemozajkową, a defekt genetyczny przekazywany jest dalszym pokoleniom (2). W pozosta-

tych przypadkach choroba jest wynikiem pojawienia się nowej, spontanicznej mutacji. Gen NF-1 jest jednym z najczęściej ulegających mutacji genów u człowieka. Najczęstsze są mutacje somatyczne (powstałe w okresie rozwoju embrionalnego) – fenotypowo objawiają się u chorego w postaci mozaikowej. Wczesne mutacje somatyczne, przed powstaniem linii germinalnej (*gonosomic mosaicism*) powodują uogólnioną postać choroby, klinicznie bardzo zbliżoną do postaci wrodzonych niemozaikowych, o podobnym prawdopodobieństwie przekazania defektu genetycznego potomstwu. Mutacje późne mogą natomiast obejmować komórki rozrodcze (bezobjawowy fenotypowo *germ-line mosaicism*) lub komórki somatyczne (*somatic mosaicism*) powodując rozwój postaci segmentalnej NF-1, charakteryzującej się różnorodną lokalizacją i nasileniem zmian. Postacie mozaikowe, nawet uogólnione, mają z reguły łżejszy przebieg niż postaci wrodzone (3, 4).

Najrzadziej spotykaną mutacją doprowadzającą do rozwoju choroby jest wspomniany mozaicyzm germinalny (*germ-line mosaicism*) czyli współistnienie w komórkach rozrodczych fenotypowo zdrowych rodziców (częściej u ojca) populacji komórek prawidłowych i zmutowanych. Ten rodzaj mutacji może powodować powstanie nieprawidłowości genetycznych u całego lub części potomstwa. Postacie te u potomstwa objawiają się jako przypadki wrodzone (bez mozaicyzmu) (4).

Z uwagi na wspomnianą różnorodność możliwości mutacji inicjujących powstanie NF-1 diagnostyka genetyczna choroby jest bardzo trudna i nie jest wykonywana rutynowo (5). Rozpoznanie choroby stawia się w oparciu o ocenę kliniczną pacjenta (1). Do rozpoznania neurofibromatozy typu 1 upoważnia stwierdzenie obecności co najmniej 2 spośród następujących kryteriów diagnostycznych opracowanych przez NIH (*National Institutes of Health*):

1/ obecność na skórze ponad 5 plam typu *cafe au lait* o największym wymiarze ponad 5 mm przed okresem dojrzewania i większych niż 15 mm po okresie dojrzewania,

2/ przynajmniej dwa nerwiakowłókniaki dowolnego rodzaju lub jeden nerwiakowłókniak splotowaty (*neurofibroma plexiforme*),

3/ piegowate przebarwienia (*freckling*) w okolicy pach lub pachwin,

4/ glejak nerwu wzrokowego,

5/ przynajmniej dwa guzki Lischa na tęczęwce (*Lisch nodules, iris hamartomas*),

6/ wyróżniająca się anomalia kostna jak np. dysplazja kości klinowej, zwężenie warstwy korowej w kościach długich (z lub bez obecności stawów rzekomych),

7/ rozpoznanie NF-1 u osoby z najbliższej rodziny w oparciu o powyższe kryteria (2, 6).

Pojawianie się powyższych objawów zależne jest od wieku pacjenta, co może w znacznym stopniu opóźnić rozpoznanie choroby. Pełny obraz opisanych nieprawidłowości widoczny jest zwykle dopiero około 7 roku życia. Jako pierwsze (przed 3-4. rokiem życia) pojawiają się na ogół zmiany skórne (plamy *cafe au lait*, piegowate przebarwienia) (5). Coraz częściej więc zwraca się uwagę na występowanie u pacjentów z NF-1 innych objawów chorobowych, nie zaliczanych do kryteriów diagnostycznych, ale mogących przyczynić się do wcześniejszego ustalenia rozpoznania. Najczęściej są to:

1/ Widoczne w badaniu MRI nienowotworowe zmiany w oun, tzw. UBO (*unidentified bright objects*). Zmiany te cechują się dużą intensywnością sygnału w sekwencji T2 oraz zmiennością w czasie. Spowodowane są najprawdopodobniej zaburzeniami wzrastania i różnicowania się komórek Schwanna i oligodendrocytów na skutek niedoboru neurofibrominy - u osób zdrowych kodowanej przez prawidłowy gen NF-1 (7-9).

2/ Makrocefalia bez współistniejącego wodogłowie, niski wzrost, nieprawidłowa budowa klatki piersiowej (5, 6, 10).

3/ Trudności w nauce i niższy iloraz inteligencji, często towarzyszące opisywanym zmianom UBO oraz opóźnienie rozwoju psychomotorycznego (2).

Pacjenci z NF-1 narażeni są ponadto w większym stopniu niż ogólna populacja na rozwój nowotworów, najczęściej ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego (*MPNST-malignant peripheral nerve sheath tumors*), *pho-chromocytoma*, młodzieńcza przewlekła białaczka szpikowa (*JCML*) czy *rhabdomyosarcoma* (6, 11).

W pracy przedstawiamy opis przebiegu choroby u pacjenta z ciężką postacią neurofibromatozy typu 1, będącej najprawdopodobniej wynikiem nowej mutacji.

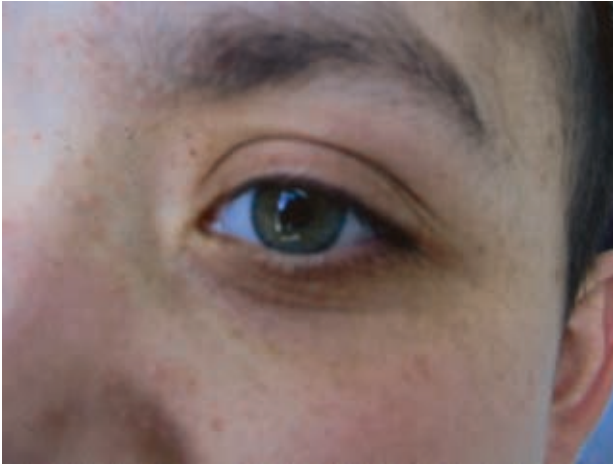
Opis przypadku

W chwili przyjęcia do naszej Kliniki chłopiec D.K. miał 11 lat. Badaniem fizykalnym z odchylen od normy sugerujących rozpoznanie NF-1 stwierdzono: bardzo liczne plamy typu *cafe au lait* na całym ciele, wśród nich ponad pięć o średnicy powyżej 5mm, piegowate przebarwienia w okolicy pach, guzki Lischa na tęczęwce (ryc. 1-2).

U chłopca obserwowano stałe narastanie liczby obecnych od urodzenia licznych plam typu *cafe au lait* na całym ciele, w tym kilka o największym wymiarze ponad 5 mm. U żadnego z członków rodziny dziecka nie stwierdzono zmian mogących sugerować rozpoznanie NF-1 (rodzice, trzy siostry, dziadkowie i inni krewni). Można więc przypuszczać, że rozpoznana u chłopca NF-1 jest wynikiem nowej mutacji. Do 5. roku życia chłopiec rozwijał się prawidłowo, nie chorował. W wieku 5 lat badaniem fizykalnym stwierdzono stopniowo powiększający się guzek szyi. Badanie CT wykazało obecność guzowatej masy o wymiarach 14 x 5.5 x 4 cm, zlokalizowanej na szyi, po stronie prawej i przykrę-

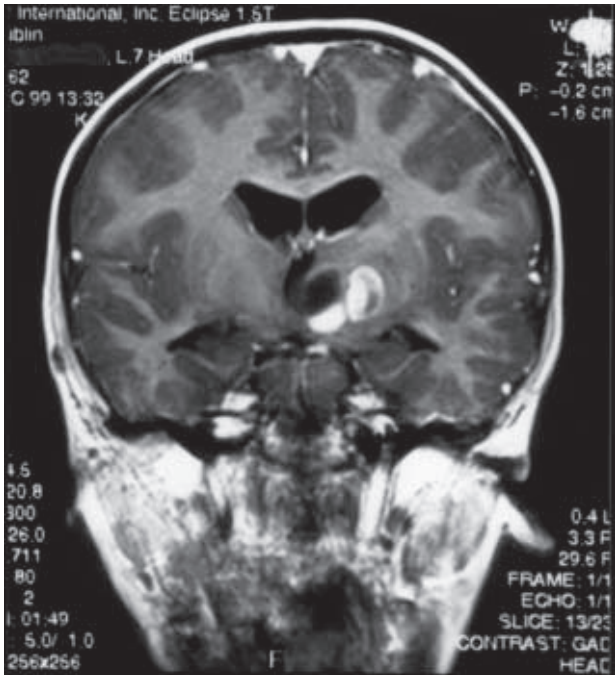
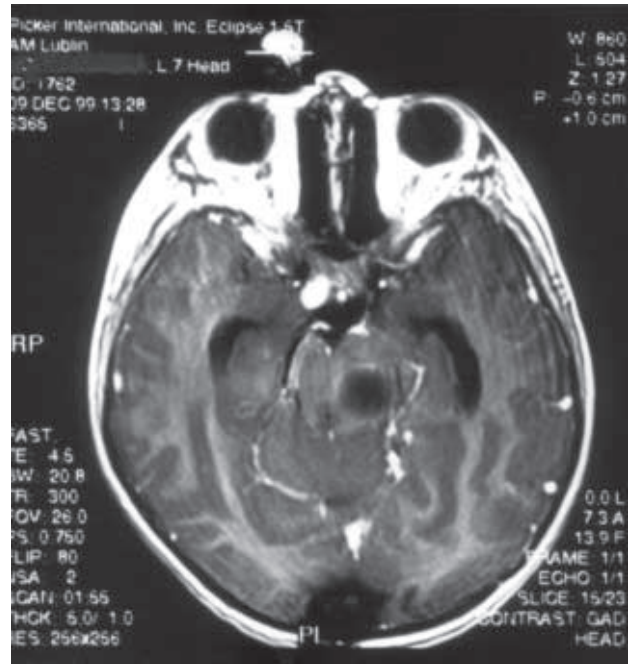
Rycina 1. Plamy typu *cafe au lait* na skórze oraz piegowate przebarwienia w okolicy pach.



Rycina 2. Guzki Lischa na tęczówce.

gostupowo, sięgającej do dołu skrzydłowo-podniebiennego, wchodzącej po stronie prawej do klatki piersiowej, gdzie guz sięgał do wysokości rozwidlenia tchawicy, przemieszczając tchawicę na stronę lewą. Zmianę usunięto, badaniem histopatologicznym rozpoznano *Neurofibroma plexiforme*, guz naciekał gruczoł tarczowy. Podczas zabiegu operacyjnego wystąpiła konieczność wykonania tracheostomii i założenia rurki tracheostomijnej. Ze względu na miejscową wznowę usuniętego nerwiakowłókniaka, chłopiec jeszcze dwukrotnie poddawany był zabiegowi operacyjnemu usunięcia odrastającej zmiany.

W wieku 8 lat u chłopca pojawiły się narastające objawy neurologiczne, zwłaszcza niedowład prawostronny. Badanie MRI wykazało obecność dużego torbielowato-litego guza okolicy lewego konara mózgu, podwzgórza i wzgórza, przemieszczającego i uciskającego najbliższe struktury oraz nieoperacyjną zmianę o podobnej strukturze nad skrzyżowaniem nerwu wzrokowego (ryc. 3-4). Wykonano subtotalny zabieg operacyjny, rozpoznając na podstawie badania histopatologicznego *Astrocytoma fibryllare*. Po 18 miesiącach ponownie wystąpiło narastanie objawów neurologicznych,

Rycina 3. Widoczny w badaniu MRI torbielowato-lity guz okolicy lewego konara mózgu, podwzgórza i wzgórza, przemieszczający i uciskający najbliższe struktury mózgu.**Rycina 4.** Widoczna w badaniu MRI torbielowato-lita nieoperacyjna zmiana nad skrzyżowaniem nerwu wzrokowego.

w tym znacznego stopnia zaburzenia widzenia. Kolejne badanie MRI wykazało progresję nowotworu. Ponownie wykonano zabieg operacyjny. W badaniu histopatologicznym rozpoznano *Astrocytoma partium anaplasticum G2/G3*. Z powodu narastającego wodogłowia konieczne było założenie zastawki komorowo-otrzewnowej.

Po kilku miesiącach objawy neurologiczne ponownie nasiliły się (apatia, senność, osłabienie, nasilające się bóle głowy, poranne wymioty oraz zaburzenia widzenia). W badaniu MRI nie stwierdzono cech progresji guza. Wobec braku dalszych propozycji leczenia operacyjnego u chłopca rozpoczęto chemioterapię (*Carboplatin 550 mg/m²*, *Vincristine 1,5 mg/m²*) oraz włączono leczenie przeciwozbrękowe. Obecnie chłopiec czuje się dość dobrze, jest poddawany chemioterapii.

Dyskusja

W przedstawionym przypadku obraz kliniczny pozwala na jednoznaczne rozpoznanie neurofibromatozy typu 1. Brak wywiadu rodzinnego może natomiast świadczyć o samostnej mutacji, w wyniku której doszło do rozwoju choroby. Omawiany przypadek ilustruje ponadto istnienie u pacjentów z NF-1 zwiększonego ryzyka rozwoju groźnych dla życia chorób jak nowotwory złośliwe czy zmiany nienowotworowe obciążone poważnym ryzykiem niepowodzeń terapeutycznych z uwagi na niekorzystną lokalizację (np. neurofibroma okolicy szyjnej).

W przypadku obciążonego wywiadu rodzinnego rozpoznanie NF-1 na ogół nie stwarza większych trudności, jednak w chorobie rozwijającej się w następstwie spontanicznej mutacji diagnoza jest trudna i niejednokrotnie stawiana zbyt późno. Wczesna diagnoza umożliwiłaby objęcie opieką dzieci już we wstępnym okresie choroby, kiedy ryzyko rozwoju powikłań choroby – w tym przede wszystkim rozwoju nowotworów – jest jeszcze mniejsze.

Glejaki skrzyżowania nerwu wzrokowego u dzieci z NF-1 pojawiają się najczęściej w 4-6. roku życia (w 52% przypadków powodując zaburzenia widzenia). Z tego względu kontrola pacjentów poniżej 10 roku życia powinna obejmować również coroczną konsultację okulistyczną, a jakiegokolwiek

nieprawidłowości powinny podlegać natychmiastowej weryfikacji badaniem MRI głowy (6). Pomimo, że zmiany nowotworowe w NF-1 na ogół charakteryzują się powolnym przebiegiem, co może niejednokrotnie skłaniać do przyjęcia postawy wyczekującej, w przypadku znacznej progresji guza należy szybko podjąć decyzję o rozpoczęciu leczenia (12). Z uwagi na lokalizację (oun) możliwości leczenia operacyjnego, zwłaszcza dużych, późno rozpoznanych zmian, najczęściej są ograniczone. W tych przypadkach w leczeniu stosuje się chemioterapię oraz rzadziej radioterapię (6, 13, 14). Z uwagi jednak na zwiększone ryzyko rozwoju u pacjentów z NF-1 nowotworów wtórnych, decyzje terapeutyczne powinny być podejmowane indywidualnie (6).

Duże problemy mogą stwarzać też nerwiakowłóknaki spłotowate, dość często obserwowane u dzieci z NF-1, na ogół pojawiające się już we wczesnym dzieciństwie. W sporadycznych przypadkach ulegają one samoograniczeniu wzrostu, częściej jednak mają charakter ekspansywny oraz nawrotowy. Z uwagi na możliwe, zależne od lokalizacji trudności w leczeniu operacyjnym, decyzja dotycząca dalszego postępowania powinna być multidyscyplinarna i podejmowana indywidualnie (2, 6).

Chorzy z NF-1 oprócz zwiększonego ryzyka rozwoju chorób rozrostowych w większym stopniu narażeni są również na wystąpienie nadciśnienia, na rozwój skoliozy i innych deformacji kostnych, niskorosłości, pojawianie się ogniskowych deficytów neurologicznych, trudności w nauce czy występowanie objawów przedwczesnego dojrzwania (2, 5, 6). Dlatego też dzieci z rozpoznaną NF-1 powinny być jak najwcześniej otoczone wielodyscyplinarną opieką specjalistyczną, zarówno medyczną jak i psychologiczną, rehabilitacyjną i socjalną. Mając na uwadze najczęstsze powikłania towarzy-

szące NF-1 chore dzieci wymagają monitorowania ciśnienia krwi - z uwagi na często obserwowane zwężenie tętnic nerkowych, zwężenie aorty czy rozwój pheochromocytoma (częściej u dorosłych), oceny układu kostnego - zwłaszcza kręgosłupa (skoliozy) oraz kończyn (2). Istotnym problemem dzieci z NF-1 są często obserwowane (w 40-60%) trudności w nauce, zaburzenia koordynacji ruchowej lub zaburzenia koncentracji uwagi, co wymagać może odmiennego traktowania dzieci będących w wieku szkolnym (2, 5, 15).

Ważną rolę w opiece nad rodzinami, w których stwierdzono przypadek neurofibromatozy, zarówno przekazywanej dziedzicznie, jak i powstałej w wyniku nowej mutacji odgrywa poradnictwo genetyczne. Konsultacji genetycznej wymagają również rodziny dzieci z podejrzeniem neurofibromatozy (np. dzieci z wyłączną obecnością plam typu *cafe au lait*) (2).

Wnioski

1. Z uwagi na to, że połowa przypadków NF-1 jest wynikiem spontanicznej mutacji, brak obciążającego wywiadu rodzinnego nie wyklucza obecności NF-1 u dziecka. Dlatego każdy pacjent, u którego stwierdza się objawy sugerujące rozpoznanie tej choroby powinien być obserwowany i podlegać okresowej, specjalistycznej kontroli.

2. U pacjentów z rozpoznaną NF-1 należy szybko podejmować działania mające na celu weryfikację podejrzeń rozwoju chorób nowotworowych, a zwłaszcza nowotworów ośrodkowego układu nerwowego.

3. Rodzice dzieci chorych na NF-1 powinni być poinformowani o zagrożeniach towarzyszących chorobie ich dziecka oraz wyczuleni na rozpoznawanie ich pierwszych symptomów.

PIŚMIENNICTWO:

- Korf B. R. Diagnosis and management of neurofibromatosis type 1. *Curr. Neurol. Neuroscience Rep.* 2001, 1 (2), 162-167.
- Committee on Genetics. Health supervision for children with neurofibromatosis. *Pediatrics* 1995, 96 (2), 368-372.
- Ruggieri M., Huson S. M. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology* 2001, 56 (11), 1433-1443.
- Lazaro C., Ravella A., Gaona A., Volpini V., Estivill X. Neurofibromatosis type 1 due to Germ-Line Mosaicism in a clinically normal father. *N. Engl. J. Med.* 1994, 331 (21), 1403-1407.
- Wainer S. A child with axillary freckling and cafe au lait spots. *Can. Med. Assoc.* 2002, 167 (3), 282-283.
- Gutmann D. H., Aylsworth A., Carey J., Korf B., Marks J., Pyeritz R. E., Rubenstein A., Viskochil D. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997, 278 (1), 51-57.
- Raininko R., Thelin L., Eeg-Olofsson O. Non-neoplastic brain abnormalities on MRI in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Neuropediatrics* 2001, 32 (5), 225-230.
- Fortman B. J., Kuszyk B. S., Urban B. A., Fishman E. K. Neurofibromatosis type 1: a diagnostic mimicker at CT. *Radiographics* 2001, 21 (3), 601-612.
- Griffiths P., Blaser S., Mukonoweshuro W., Armstrong D., Milo-Mason G., Cheung S. Neurofibromatosis bright objects in children with neurofibromatosis type 1: a proliferative potential? *Pediatrics* 1999, 104 (4), 956-958.
- Steen R. G., Taylor J. S., Langston J. W., Glass J. O., Brewer V. R., Reddick W. E., Mages R., Pivnick E. K. Prospective evaluation of the brain in asymptomatic children with neurofibromatosis type 1: relationship of macrocephaly to T1 relaxation changes and structural brain abnormalities. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2001, 22 (5), 810-817.
- Lynch T. M., Gutmann D. H. Neurofibromatosis 1. *Neurologic Clinics* 2002, 20 (3), 841-865.
- Gold D. R., Cohen B. H. Brain tumors in neurofibromatosis. *Curr. Treat. Options. Neurol.* 2003, 5 (3), 199-206.
- Chateil J. F., Soussotte C., Pedespan J. M., Brun M., Le Manh C., Diard F. MRI and clinical differences between optic pathway tumours in children with and without neurofibromatosis. *Br. J. Radiol.* 2001, 74 (877), 24-31.
- Isternick R., Louis D. N., Packer R. J., Gutmann D. H. Optic pathway glioma in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the Optic Pathway Glioma Task Force. *Ann. Neurol.* 1997, 41, 143-149.
- Hofman K. J., Harris E. L., Bryan N., Denckla M. Neurofibromatosis type 1: the cognitive phenotype. *J. Pediatr.* 1994, 124, 51-58.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Joanna Nurzyńska-Flak
Klinika Hematologii i Onkologii DSK
ul. Chodźki 2
20-093 Lublin
tel./ fax: (0-81) 747 72 20
e-mail: info@prolab.lublin.pl

