

*MAREK W. KARWACKI^{1,2}, MICHAŁ MATYSIAK¹

Kiedy dziecko z plamami „kawy z mlekiem” kierować bezpośrednio do hematologa dziecięcego, a nie do specjalisty neurofibromatoz?

When a child with café-au-lait spots should be referred to pediatric hematologists instead of the neurofibromatosis specialist?

¹Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak

²Koordinator Kliniczny, Centrum Koordynowanej Opieki Medycznej nad Pacjentami z Neurofibromatozami i pochodnymi im RASopatiami, Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital Kliniczny im. Józefa Polikarpa Brudzińskiego w Warszawie

Summary

In a medical society awareness dermal café-au-lait spots (CALs) are commonly bound to neurofibromatosis (NF). Besides the prevalence of NF-1, reaching 1:2.5-3 thousands live births which placed the disease in a group of the most frequent monogenic traits of mankind, it is still only one among more than 80 clinical entities, where CALs are fundamental and diagnostic or insignificant and associated only symptom of the diseases. The aim of the article is to discuss the warning symptoms or disease conditions when urgent hematological consultation is warranted in a child with multiple CALs. Primary care specialists or pediatricians should than remember, that besides the possibility of consultation in centers providing differential diagnosis for children with multiple CALs and medical coordinated care centers for neurofibromatosis and related RASopathies, CALs are not only a stigma of neurofibromatosis and other RASopathies or phacomatosis, but a warning sign of other disorders warranted urgent or routine hematological consultation.

Keywords

café-au-lait spots, urgent hematological consultation

WPROWADZENIE

W powszechnej świadomości lekarzy pediatrów skórne plamy typu „kawa z mlekiem” (ang. *café-au-lait spots*) – CAL(s) jednoznacznie kojarzą się z facomatozami, a szczególnie z nerwiakowłókniakowatością typu 1 (choroba von Recklinghausena, ang. *neurofibromatosis type 1* – NF-1). NF-1 jest rzeczywiście najczęstszą z chorób, w których CALs stanowią podstawowy objaw rozpoznawczy (tab. 1 i 2), jednakże diagnostyka różnicowa NF-1 obejmuje ponad 80 jednostek nozologicznych (tab. 3) (1-3).

Plamy CAL stanowią u ludzi jedno z najczęstszych zaburzeń barwnikowych skóry. Wśród osób zdrowych CALs występują najrzadziej w populacji kaukaskiej (1-2 plamy u 40-60% osób zdrowych), a najczęściej w populacji negroidalnej (nawet do 5-6 CALs w podobnej proporcji populacji

zdrowej); populacja mongoidalna plasuje się w tym względzie pomiędzy nimi (4).

Obecność CALs na skórze ma istotne znaczenie kliniczne i społeczne dla dziecka. Odkrycie: 1) wielu plam nawet u wydawałoby się zdrowego niemowlęcia lub 2) stałego pojawiania się ich z wiekiem dziecka albo też 3) obecność pojedynczych CALs u dziecka z zaburzeniami rozwoju psychoruchowego, fizycznego lub dodatkowymi wadami w budowie ciała albo zaburzeniami narządowymi powinny zawsze skłaniać do poszukiwania choroby podstawowej. Przeciwnie: występowanie 1-2 CALs (lub do 5 w przypadku osób negroidalnych) przy braku jakichkolwiek zaburzeń ustrojowych nie wymaga innego działania poza wnikliwą perspektywną obserwacją dziecka obejmującą zarówno ocenę rozwoju fizycznego, jak i psychoruchowego oraz mowy.

Tab. 1. Kliniczne kryteria rozpoznawcze nerwiakowłóknia-
kowatości typu 1 (wg NIH-CC-86 z późniejszymi modyfika-
cjami) (10)

Co najmniej:
<ul style="list-style-type: none"> - 5 plam kawy z mlekiem o średnicy ≥ 5 mm przed okresem dojrzewania lub - 6 plam o średnicy ≥ 15 mm w późniejszym okresie
Dwa lub więcej nerwiakowłókników skórnych lub jeden nerwiakowłóknik splotowaty
Piegowate nakrapianie i/lub przebarwienia w nieodstnionych okolicach ciała:
<ul style="list-style-type: none"> - okolice pach i pachwin, podbrzusze, okolice pod piersiami kobiet i inne
Glejak nerwu wzrokowego
Dwa lub więcej guzków Lischa w tęczęwce gałek ocznych
Objawy dysplazji kostnej w okresie noworodkowo-niemowlęcym:
<ul style="list-style-type: none"> - dysplazja skrzydeł większych kości klinowej - wrodzona dysplazja kości piszczelowej, często powikłana nieogojącymi się złamaniami z tworzeniem stawów rzekomych
Krewny I° spełniający powyższe kryteria

Warunkiem rozpoznania NF-1 jest spełnienie przynajmniej dwóch z powyższych 7 kryteriów. Do rozpoznania NF-1 nie jest konieczne przeprowadzenie badań molekularnych

Należy także pamiętać, że rodzice poinformowani o obecności pojedynczych CALs rzadko kiedy poprzestają na przyjęciu do wiadomości opinii lekarza i zaczynają poszukiwać w internecie informacji o konsekwencjach występowania plam, najczęściej o ograniczonej wiarygodności, uzyskiwanych z nieautoryzowanych portali. Wobec dezinformacji prerażeni rodzice rozpoczynają niepotrzebną i często niepełną diagnostykę na własną rękę (tzw. odyseja diagnostyczna). Zjawisko to jest powszechne w obszarze wielu chorób rzadkich (5).

Nierzadko z informacji z internetu w zakresie chorób rzadkich korzystają także lekarze, bowiem wiedza o taksonomii i symptomatologii takich schorzeń jest bardzo ograniczona. Dlatego najlepszym rozwiązaniem w tym zakresie jest tworzenie eksperckich centrów referencyjnych.

Obecnie w Polsce istnieje pięć ośrodków działających przy klinikach onkologii dziecięcej w Bydgoszczy, Warszawie (3) i Gdańsku, zajmujących się diagnostyką chorych z NF-1 i pacjentów z plamami CAL, z czego jedynie dwa świadczą pełną diagnostykę i koordynowaną opiekę medyczną, nakierowaną na potrzeby chorego oraz zapewniającą mu stały dostęp do konsultacji lekarza koordynatora. To warta podkreślenia zmiana w zakresie opieki nad tymi pacjentami.

Historyczne kwalifikowanie neurofibromatoz do grupy fakomatoz powodowało odsyłanie dzieci nawet z pojedynczymi CALs do neurologów. O ile w większości fakomatoz

Tab. 2. Objawy kliniczne charakterystyczne dla nerwiakowłóknia-
kowatości typu 1

Objawy diagnostyczne występujące niemal u wszystkich chorych:
<p>plamy kawy z mlekiem (CALs)</p> <ul style="list-style-type: none"> - obserwowane u > 99% pacjentów - liczne, rozmieszczone na całym ciele, o dość regularnych granicach i zmiennej liczbie (znaczne różnice osobnicze) - niekiedy obecne już od urodzenia, ale znamienne pojawiające się w rosnącej liczbie regularnie lub okresowo w okresie niemowlęcym i później do dorosłości - u dorosłych mogą charakteryzować się jaśniejszą barwą (obserwacja w lampie Wooda)
<p>nerwiakowłókniki (NFM)</p> <ul style="list-style-type: none"> - charakterystyczne guzki skórne i podskórne obserwowane u ponad > 98% chorych
<p>guzki Lischa</p> <ul style="list-style-type: none"> - obecne u 90-95% osób chorych - ciemnożółte lub brązowe hamartomatyczne guzki tęczęwki, widoczne w lampie szczelinowej podczas badania przedniego odcinka oka - czasami widoczne gołym okiem badającego
<p>piegowate nakrapianie okolic pach i pachwin (objaw Crowe'a)</p> <ul style="list-style-type: none"> - obserwowane u ok. 70% pacjentów - pojawiają się najczęściej w okresie dojrzewania - drobne plamki CAL o średnicy 2-3 mm z towarzyszącymi przebarwieniami skórnymi
Charakterystyczne objawy NF-1 obserwowane często:
<p>nerwiakowłókniki splotowate (PNF)</p> <ul style="list-style-type: none"> - objawowe u ok. 35% chorych, niejawne u ok. 50% - o różnych lokalizacjach (tkanka podskórna, przestrzenie i narządy wewnętrzne) - podskórne powodują objawy neuropatyczne, a także powstawanie „polipowatych”, zwisających guzów zewnętrznych typu „kropli wody” - głębokie mogą powodować dysfigurację ciała, zaburzenia narządowe lub układowe (ucisk), są trudne w leczeniu (wznowy, uszkodzenie pni nerwowych) i mogą transformować do guzów złośliwych (MPNST – poniżej)

Tab. 2. cd.

glejaki drogi wzrokowej

- obserwowane u 15-20% dzieci do 7. r.ż.
- *de novo* nie pojawiają się u dorosłych, a kazuistycznie - powyżej 10. r.ż.
- najczęściej wielogniskowe, o bardzo powolnym wzroście
- przebieg ok. 5% z nich jest powikłany i wymaga leczenia (obecnie chemioterapia)
- przeciwwskazane zabiegi neurochirurgiczne

przykręgosłupowe nerwiakowłóknaki korzeni rdzeniowych (objaw choinki bożonarodzeniowej)

powikłania ortopedyczne

- zaburzenia aparatu więzadłowego (przeprasty w stawach)
- niestabilność postawy pomimo prawidłowego napięcia mięśniowego
- wymaga odrębnego podejścia i planowania rehabilitacji
- zaburzenia kostne
 - okresu niemowlęcego
 - dysplazja skrzydeł większych kości klinowej
 - dysplazja kości piszczelowej powikłana złamaniami patologicznymi z tworzeniem stawów rzekomych
 - okresu szkolnego i dojrzewania
 - dysplazje i deformacje kostne ujawniające się później
 - zaburzenia budowy klatki piersiowej i żeber
 - zaburzenia wzrastania kości długich zależne od ucisku guzów obwodowych
 - powikłania osteopenii (i rzadko osteoporozy)
 - kifoskolioza kręgosłupa, zwłaszcza odcinka piersiowego
 - postaci niedystroficzne, przypominające w przebiegu idiopatyczną skoliozę dorosłych
 - postaci dystroficzne wynikające z niszczenia kręgów przez ucisk guzów korzeniowych rozwijających się przykręgosłupowo i/ lub wnikających w przestrzenie międzykręgowe („załamanie” osi kręgosłupa na guzie)

Niecharakterystyczne objawy NF-1 obserwowane często:

makrocefalia (40-50% chorych)

- w 1,5% przypadków spowodowana zwężeniem wodociągu powikłanym wodogłowiem

niedobór wzrostu (30% chorych) najczęściej związany z powikłanym glejakiem skrzyżowania nerwu wzrokowego lub zmian (guzów) o lokalizacji podwzgórzowej

nadpobudliwość psychoruchowa, opóźnienie i zaburzenia rozwoju mowy, zaburzenia skupienia uwagi, zaburzenia orientacji wzrokowo-przestrzennej i pamięci, zwłaszcza krótkoterminowe

- trudności szkolne (80% chorych)
- niepełnosprawność intelektualna stopnia lekkiego (30% pacjentów)

padaczka (5-8% chorych), zwykle pod postacią napadów częściowych złożonych lub uogólnionych napadów toniczno-klonicznych

dysplazja włóknisto-mięśniowa naczyń krwionośnych

- najczęściej:
 - zwężenie naczyń nerkowych (1,5%) z nerkopochodnym nadciśnieniem tętniczym
- rzadko:
 - tętniaki dużych naczyń (zwłaszcza aorty)
 - tętniaki naczyń mózgowych (bardzo rzadko wieńcowych)
 - wady naczyniowe koła tętniczego mózgu (choroba moya-moya)

guzy ośrodkowego układu nerwowego

- najczęściej astrocytoma (glioblastoma) stopnia złośliwości I/II WHO, występujące u 2-3% pacjentów podczas całego ich życia (7-krotnie większe ryzyko niż populacyjne)
- ryzyko występowania guzów rdzenia kręgowego jest niemal populacyjne

nowotwory złośliwe

- złośliwe guzy otoczkowe nerwów obwodowych (MPNST)
 - średnio występują u 1,5% populacji chorych
 - ryzyko rozwoju podczas całego życia pacjenta wynosi 6-10%
 - stanowią konsekwencję transformacji złośliwej PNF
- mięsaki tkanek miękkich, zwłaszcza mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (1,4-6% chorych; większe u młodszych pacjentów)
- białaczki, zwłaszcza wczesnodziecięca białaczka nielimfocytowa (< 1,0%; ryzyko powstania różnych białaczek przez całe życie chorego 7-krotnie przekracza ryzyko populacyjne)
- guzy osób dorosłych:
 - GIST (4-25%)
 - rakowiak dwunastnicy (1,5%)
 - guz chromochłonny (0,1-5,7%)
 - rak piersi u kobiet (5-krotnie większe ryzyko niż populacyjne)

Tab. 3. Jednostki nozologiczne najczęściej różnicowane z nerwiakowłókniakowością typu 1

Plamy CAL są stałym objawem:	
<ul style="list-style-type: none"> – nerwiakowłókniakowości typu 1 (NF-1) – allelicznych postaci NF-1 – postaci mozaikowych NF-1 – zespołu Legius (NF-LS) 	<ul style="list-style-type: none"> – zespołu rodzinnie występujących mnogich plam CAL – zespołu McCune’a-Albrighta – zespołu niedostatecznej naprawy błędnie sparowanych nukleotydów (CMMRD)
Często występują w zespołach:	Nierzadko spotyka się je także w zespołach:
<ul style="list-style-type: none"> – nerwiakowłókniakowości typu 2 (NF-2) – Schwannomatozy (NF-3) – stwardnienia guzowatego (TSC-1 i TSC-2) – zespołu Noonan i pochodnych mu RASopatii (ponad 8 chorób) – anemii aplastycznej Fanconiego – ataksji-telangiektazji – Blooma – Maffucciego – mnogich nerwiaków podśluzówkowych – mnogiej gruczolakowości wewnątrzwydzielniczej t. 2 (MEN-2) – Proteusza 	<ul style="list-style-type: none"> – Marfana – mnogiej gruczolakowości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (MEN-1) – Peutz-Jeghersa – Russella-Silvera – Von Hippel-Lindaua – nabłoniaków znamionowych – Gauchera – Chediaka-Higashiego – Hunter – Klippela i Trénaunaya – Bannayana, Rileya i Ruvalcaby – Muira-Torre’a – Turcota

dominującymi objawami są zaburzenia neurologiczne, to jednak w przypadku NF-1, jej postaci allelicznych i pochodnych im RASopatii oraz pozostałych neurofibromatoz (NF-2 i Schwannomatoza, określana często akronimem NF-3), szeroka gama objawów i powikłań choroby w ogromnej większości nie dotyczy układu nerwowego. To właśnie powoduje konieczność zapewnienia pacjentom opieki wielospecjalistycznej, koordynowanej przez tzw. specjalistę w dziedzinie neurofibromatoz (3, 6-8).

Wobec istnienia opieki nakierowanej na potrzeby pacjenta z neurofibromatozami pediatrów nurtują często dwa kluczowe pytania:

- Czy wszystkie dzieci z CALs zawsze powinny być kierowane do centrów koordynowanej opieki medycznej dla NF/RAS?
- Czy w najlepiej pojętym interesie dziecka (i kiedy) powinno się skierować je do innej poradni niż centrum NF/RAS, aby skrócić cykl diagnostyki lub nawet zapobiec powikłaniom innych chorób niż NF?

Wśród chorób rozpatrywanych w ramach diagnostyki różnicowej plam CAL kilka wymaga opieki hematologa (tab. 4). Czasami podejrzenie jednej z chorób hematologicznych z plamami CAL może wymuszać natychmiastowe wykonanie badań dodatkowych i skierowanie do poradni lub kliniki hematologii dziecięcej w trybie pilnym. Rutyna w tym przypadku i kierowanie dziecka do innych specjalistów, nawet do centrów NF, może narażać chorego na znaczący uszczerbek na zdrowiu i pogorszenie rokowania wskutek niepotrzebnego wydłużania czasu do rozpoznania. Jakże zatem objawy u dziecka z CAL powinny nasuwać podejrzenie choroby hematologicznej, a nie np. neurofibromatozy?

W tabeli 4 przedstawiono wykaz najczęstszych chorób hematologicznych, w których występują plamy CAL lub podobne zaburzenia barwnikowe oraz inne objawy wymuszające nierutynowe postępowanie lekarza pediatry (rodzinnego) i pilne kierowanie dziecka do hematologa. Jednostki te zostaną pokrótce omówione poniżej.

Tab. 4. Najczęstsze choroby, w których występują plamy CAL lub zbliżone zaburzenia barwnikowe, wymuszające pilne kierowanie dziecka do hematologa ze względu na ryzyko występowania białaczek i/lub poważnych zaburzeń hematopojezy

Niedokrwistość aplastyczna Fanconiego
Zespół niedostatecznej naprawy błędnie sparowanych nukleotydów (CMMRD)
RASopatie z grupy neurofibromatoz <ul style="list-style-type: none"> – nerwiakowłókniakowość typu 1 (NF-1) – zespół Legiusa (NFLS)
RASopatie z grupy zespołu Noonan <ul style="list-style-type: none"> – zespół Noonan (NS) – zespół Costello (CS) – zespół twarzowo-sercowo-skrórny (CFCS) – zespół LEOPARD (ang. <i>Noonan syndrome with multiple lentiginos</i> – NSML)
Choroba Gauchera

Zacznijmy jednak od samej NF-1. Czy pomimo opieki koordynowanej, która wydawałoby się, zwalnia lekarza pierwszego kontaktu z odpowiedzialności za chorego, lekarz POZ i specjalista pediatra powinien podejmować pilne działania i diagnostykę, czy oczekiwać na wskazania centrum NF?

Kiedy dziecko z rozpoznaną NF-1 wymaga zawsze pilnego skierowania do hematologa

NF-1 to jedna z najczęstszych chorób monogenowych w populacji światowej, niezależnie od rasy i miejsca zamieszkiwania. Szacunkowa częstość występowania choroby (1:2,5-3 tys. nowych urodzeń i przynajmniej 1:4-5 tys. w populacji) powoduje, że w Polsce zamieszkuje prawdopodobnie 10-20 tys. chorych. Już sama ta liczba wskazuje, że większość lekarzy niemal każdej specjalności zetknie się z takimi pacjentami w swojej praktyce (1, 2). Kryteria rozpoznawcze

NF-1 są ściśle określone (tab. 1) i w pewnym uproszczeniu umożliwiają jednoznaczne rozpoznanie choroby wyłącznie na podstawie objawów klinicznych u niemal 100% pacjentów – tylko że niestety dopiero w wieku pomiędzy 10. a 20. rokiem życia (tab. 2) (9-11). Wcześniej możemy jedynie podejrzewać chorobę, kierując się zwłaszcza liczbą CALs (duże prawdopodobieństwo NF-1 występuje, gdy liczba CALs przekracza 10 do 3. r.ż. oraz 6 do 2. r.ż.) (12, 13).

W razie wykonywania badań MR OUN u dzieci z NF-1, w mózgu można wykryć patognomoniczne dla tej choroby hiperintensywne w prezentacji T2 zmiany o niejasnej etiopatologii i znaczeniu klinicznym, określane jako niezidentyfikowane obiekty jasne (ang. *unidentified bright objects* – UBO lub *focal areas of signal intensity* – FASI).

Nie zostały one ujęte w kryteriach rozpoznania klinicznego, ale występują dość często u dzieci (60% pacjentów), choć zanikają w dorosłości (9, 14-16).

Pomimo niemal 100% penetracji mutacji genowej w NF-1, trudności diagnostyczne związane są przede wszystkim z:

- wybitnie zmienną ekspresją mutacji genowej – nawet w jednej rodzinie, w której zarówno wertykalnie, jak i horyzontalnie i niezależnie od pokolenia dziedziczy się jedną i określoną mutację genu *Nf1*, poszczególni chorzy mogą prezentować różne objawy i o zróżnicowanym nasileniu (1-3, 17),
- wyraźną korelacją występowania i pojawiania się poszczególnych objawów (zwłaszcza diagnostycznych) z wiekiem (2, 3),
- brakiem miejsc kumulujących mutacje w obrębie genu (tzw. *hot spots*), który jest *notabene* jednym z najdłuższych genów człowieka (3, 17),
- nieustaloną korelacją genotyp-fenotyp (do tej pory udało się udowodnić tylko cztery układy korelacji genotyp-fenotyp, przy czym występująca tylko wyjątkowo delecja genu jest wyraźnie powiązana fenotypowo z cięższym przebiegiem schorzenia) (2, 3),
- sposobem dziedziczenia mutacji genowej – autosomalne dominujące przekazywanie cechy zmutowanego genu powoduje wysokie ryzyko powtarzania się choroby w rodzinach (50%), ale jednocześnie warunkuje występowanie tzw. świeżych mutacji, a więc powstanie mutacji na poziomie zygoty i/lub jej pierwszych podziałów (ryzyko przekazania choroby dla rodziców takiego dziecka jest populacyjne),
- dużym odsetkiem świeżych mutacji przekraczającym 50%, co powoduje, że małe dziecko bez niemowlęcych objawów choroby będzie najczęściej prezentowało tylko kilka-kilkanaście CALs, a brak chorego rodzica znacząco utrudni rozpoznanie (2, 3).

Pojawianie się poszczególnych objawów choroby i ich rozwój w czasie jest najczęściej bardzo powolny (18) i dlatego wizyty przesiewowe pacjenta w centrum NF (z wyjątkiem tzw. wizyt diagnostycznych i/lub kontrolnych) wyznaczane są najczęściej raz w roku (małe dzieci), a najrzadziej – raz na 2-3 lata (starsi i dorośli). Wskutek mutacji genowej u chorych tych dochodzi do zaburzeń szlaków rozwojowych i przesyłania sygnału nie tylko w obrębie komórek somatycznych ustroju, ale także OUN. Powoduje to zaburzenia skupienia uwagi, zespoły nadpobudliwości ruchowej (ADHD-like), trudności

edukacyjne oraz rzadziej – niepełnosprawność intelektualną stopnia małego (19, 20).

Nawet znając objawy ostrzegawcze w przebiegu choroby, rodziny z NF-1 częściej je lekceważą, co przejawia się brakiem informowania lekarzy POZ i centrum NF. Niektóre z nich rezygnują z opieki centrów NF w ogóle, uznając, że choroba jest nieuleczalna, a do tego poza zmianami w wyglądzie nie powoduje żadnych innych poważnych problemów zdrowotnych (doświadczenia własne autora).

Jak się współcześnie szacuje, okres skrócenia czasu przeżycia chorych z NF-1 w stosunku do populacji ogólnej sięga od 3 do 5 lat, jakkolwiek dane te są prawdopodobnie jeszcze zawyżone (21).

W przypadku najmłodszych dzieci stanem zagrażającym ich zdrowiu, a nawet życiu jest występowanie białaczek, a zwłaszcza młodzieńczej białaczki mielomonocytovej (ang. *juvenile myelomonocytic leukemia* – JMML). Ryzyko to jest ponad 7-krotnie większe niż w populacji ogólnej (3, 22, 23).

Uważa się, że JMML występuje z większą częstością u dzieci z NF-1 i żółtakami (ang. *xantho-granulomas* – XGM), a szczególnie żółtakoziarniniakowatością młodzieńczą (ang. *juvenile xantho-granulomatosis* – JXG), obserwowaną także częściej u dzieci z NF-1 (24-26).

Niezależnie od tego, czy wiąże się z wysokim czy mniejszym ryzykiem rozwoju JMML, już samo występowanie wielu skórnych XGM (> 5) wymusza różnicowanie pomiędzy łagodną i samoustępującą chorobą skórną oraz bardzo rzadką, ale przebiegającą znacznie bardziej agresywnie JXG, która swą symptomatologią i zakresem powikłań przypomina histiocytozę z komórek Langerhansa (27, 28).

Żółtaki przygodne lub bardziej zaawansowana JXG należą do schorzeń komórek dendrytycznych i makrofagowych skóry. Pojedyncze zmiany pojawiają się najczęściej już przy urodzeniu lub we wczesnym dzieciństwie. Występują one głównie na skórze głowy, pach, pachwin i częściach wyprostnych kończyn górnych i dolnych. Większość z nich nie wymaga leczenia, gdyż mają tendencję do samoograniczenia się i ustępowania w ciągu 2-4 lat, bardzo rzadko z pozostawieniem zanikowej blizny (24).

Tym samym dzieci z podejrzeniem lub rozpoznaną NF-1 wymagają wykonywania morfologii krwi przynajmniej raz w roku lub częściej, gdy stwierdzono nawet niewielkie odchylenie w poprzednich badaniach. Większej czujności klinicznej oczekuje się od lekarzy w przypadku takich dzieci, u których występują dodatkowo JXG. Poza przesiewem onkologicznym i w kierunku chorób naczyniowych zaleca się wykonywanie badania USG jamy brzusznej przynajmniej raz w roku. W razie pojawienia się uporczywego kaszlu i/lub niejasnej przyczyny obrzęków kończyn górnych i twarzy i/lub przewlekłego utrzymywania się powiększonych węzłów chłonnych górnej połowy ciała konieczne jest wykonanie RTG klatki piersiowej.

Badania prowadzone rutynowo w ramach wizyt przesiewowych w centrach NF nie zwalniają lekarza POZ od zachowania czujności onkologicznej, szczególnie w odniesieniu do pacjentów odmawiających opieki koordynowanej centrum NF lub nieregularnie kontaktujących się z nimi. Tych ostatnich chorych powinno się przekazać pod opiekę poradni hematologii dziecięcej.

Jak już wspomniano, odpowiednio wczesna reakcja lekarza pediatri (POZ) na objawy dziecka i skierowanie go do hematologa mogą zapobiec wielu niepowodzeniom dalszego leczenia, a zwłaszcza znaczącemu pogorszeniu rokowania spowodowanego późnym rozpoznaniem powikłań choroby (np. białaczki).

ZESPÓŁ LEGIUSA

Zespół Legiusa (ang. *Legius syndrome, neurofibromatosis-like syndrome* – NFLS) należy do ultraradzikich RASopatii z rodziny neurofibromatoz i podobnie jak NF-1 wybitnie odróżnia się od fenotypu rodziny Noonan (29, 30).

Za wystąpienie choroby dziedziczącej się także jako cecha autosomalna dominująca odpowiadają heterogenne mutacje genu *SPRED-1*. Ze względu na bardzo liczne podobieństwa fenotypowe do NF-1, zespół Legiusa nazywany jest także „zespołem podobnym do NF1”. Charakteryzuje się on występowaniem identycznych jak w NF-1 zaburzeń pigmentacji skóry (liczne CALs, typowe przebarwienia i piegowate nakrapianie miejsc ukrytych przed słońcem), o podobnym typie ujawniania się z wiekiem i liczebnością, a dodatkowo, z występującymi nawet częściej niż w NF-1: niskorosłością, makrocefalią, dysmorfia twarzy i cechami budowy ciała (płetwistość szyi) przypominającymi fenotyp zespołu Noonan, wadami budowy klatki piersiowej (lejkowata/kurza), występowaniem tłuszczaków i odbarwień plamiastych. Pojawiają się także zmiany naczyniowe i wady zastawkowe serca (29, 30).

To co wybitnie odróżnia obie choroby to znacznie większa częstość występujących w NFLS trudności w uczeniu się, zespołu nadpobudliwości z deficytem uwagi (ADHD) oraz opóźnienia rozwoju psychoruchowego i mowy, a następnie – niepełnoprawności intelektualnej. U chorych z NFLS nie występują za to ani guzki Lischa, ani glejaki drogi wzrokowej, nieprawidłowości kostne czy nerwiakowłókniaki. Tylko u pojedynczych pacjentów z NFLS w MR mózgu wykrywano FASI (29).

Wydaje się, że NFLS nie stwarza większego niż populacyjne ryzyka nowotworzenia, z wyjątkiem ostrej białaczki szpikowej (ANLL). Ze względu na bardzo małą liczbę rozpoznanych pacjentów, istnieje wiele sprzeczności co do częstości występowania ANLL u chorych z NFLS, jednak za taką możliwością przemawiają nie tylko przypadki kliniczne, ale także fakt białelicznych mutacji genu *SPRED-1* obserwowanych w liniach komórek białaczkowych (teoria drugiego uderzenia w genezie nowotworzenia) (31).

Dlatego chorzy tacy wymagają uważnej obserwacji i czujności hematologicznej lekarza pediatri.

NIEDOKRWISTOŚĆ APLASTYCZNA FANCONIEGO

Plamy CAL, choć w małej liczbie, często występują także u dzieci z niedokrwistością aplastyczną Fanconiego (ang. *Fanconi anemia* – FAN). To kolejna z genetycznie uwarunkowanych, rzadkich chorób wyróżniająca się wybitnie zmienną ekspresją objawów klinicznych (32).

Brak zaburzeń ustrojowych, nawet przy obecności np. 1-2 plam CAL, powoduje zaliczenie takich dzieci do zdrowych. A o tym, że chorują, przekonujemy się dopiero wtedy, kiedy wystąpią u nich: ciężka aplazja szpiku i/lub białaczki o niety-

powym przebiegu lub powikłaniach, a czasami – specyficzne nowotwory.

Niejednokrotnie chorzy z FAN, bez guzów litych i zaburzeń układu krwiotwórczego (lub z bardzo dyskretnymi zmianami) są pacjentami poradni ortopedycznych, nefrologicznych, gastrologicznych, kardiologicznych, neurologicznych, wychowawczo-zawodowych i psychologicznych oraz psychiatrycznych. Niektórych chorych można zidentyfikować tylko w badaniach rodzinnych (np. prowadzonych u ich objawowych dzieci lub innych członków rodziny) (33).

Istotę choroby stanowią uwarunkowane mutacjami wielu genów zaburzenia naprawy DNA i utrzymania stabilności genomu, w konsekwencji którego dochodzi do wystąpienia niewydolności szpiku kostnego z postępującą pancytopenią, często powikłaną transformacją białaczkową, oraz obecność różnorodnych wad wrodzonych, zwłaszcza układu kostnego, nerek i serca (33, 34). Chorzy z FAN charakteryzują się dużą predyspozycją do rozwoju wielu nowotworów.

Do tej pory wyodrębniono 22 kliniczne grupy komplementarne i jednoznacznie zidentyfikowano 21 genów odpowiedzialnych za występowanie choroby, przy czym ponad 80% mutacji jest obecnych w genach *FANCA*, *FANCC*, *FANCG* (34). Wszystkie one dziedziczą się jako cecha autosomalna recesywna z wyjątkiem grupy B (*FANCB* – 1% wszystkich przypadków), dziedziczącej się jako cecha recesywna sprzężona z chromosomem X (34). Opisano jak dotąd jeden przypadek świeżej mutacji o typie autosomalnym dominującym (gen *RAD51*) (34).

Genotyp o bardzo wysokim ryzyku nowotworzenia związany jest z mutacjami w genie *FANCD1/BRCA2*, a nieprawidłowa funkcja genów *N/PALB2* i *J/BRIP1* wiąże się z wysokim ryzykiem powstania ANNL, guzów mózgu (medulloblastoma) i guza Wilmsa, z kumulacyjnym ryzykiem 95% wystąpienia przynajmniej jednego z nich przed 5. rokiem życia (35). Opisano wiele korelacji genotyp-fenotyp wiążących się z ryzykiem nowotworzenia i rozwoju aplazji lub białaczek (34, 35).

Szacuje się, że częstość występowania choroby Fanconiego wynosi 1/160 000 urodzeń, a nosicielstwo mutacji – 1/200 osób w populacji. W populacjach żydów aszkenazyjskich, holenderskich afrykanerów, cyganów hiszpańskich i populacjach subsaharyjskich nosicielstwo jest znacznie częstsze ze względu na mutacje związane z tzw. efektem założyciela (33).

Wady wrodzone układu kostnego, skóry, układu moczowo-płciowego, układu sercowo-płucnego, przewodu pokarmowego i OUN stanowiące pierwszą (ale czasami jedyną) prezentację choroby stwierdza się u 2/3 pacjentów (tab. 5). Przeważają wśród nich wady kończyn, współistniejące niejednokrotnie z pojedynczymi CALs, które mogą być jedno- lub obustronne, z częstą asymetrycznością występowania. Zazwyczaj dotyczą one kłębu i kciuka (niedorozwój, szeroki i dysplastyczny kciuk, kciuk trójpaliczkowy, kciuki dodatkowe) (33, 34). U prawie 20% pacjentów występują wady małżowin usznych z utratą lub bez utraty słuchu. Niewydolność układu krwiotwórczego pojawia się średnio w 7. roku życia, ale jej występowanie i częstość uzależnione są od grupy komplementacyjnej i osobniczo zmiennie. Do aplazji o różnym stopniu nasilenia dochodzi u 90% około 40. roku życia, jakkolwiek spośród wszystkich rozpoznanych niedokrwistości

Tab. 5. Anomalie rozwojowe w niedokrwistości Fanconiego

Klasykne anomalie rozwojowe:	Mogą również występować:
<ul style="list-style-type: none"> – nieprawidłowy kciuk (brak lub hipoplazja, kciuk trzypalcowy lub dysplastyczna budowa paliczków, dodatkowe dysplastyczne kciuki) – odbarwienia i przebarwienia skóry – plamy CAL – mała masa urodzeniowa, niskorosłość – mikrocefalia – charakterystyczny wygląd twarzy (szeroka nasada nosa, asymetria, mikrognacja, zaburzenia budowy oczu z małoczemem, wady wykształcenia rzęs i powiek) – wady małżowin usznych (malpozycja i nieprawidłowa budowa) i niedosłuch (do całkowitej głuchoty) – opóźnienie wrastania 	<ul style="list-style-type: none"> – asymetryczne nieprawidłowości budowy kości ramiennej oraz kości promieniowej i kości nadgarstka – wady budowy klatki piersiowej i żeber – wady serca (najczęściej VSD) – wady układu moczowego (agenezja nerki, wady budowy, np. nerka podkowiasta) – niepełnosprawność intelektualna i/lub trudności edukacyjne – zaburzenia układu nerwowego i rozwoju psychoruchowego u małych dzieci, niedorozwój gruczołów płciowych, przedwczesne lub opóźnione miesiączkowanie, bezpłodność (b. częsta męska, częsta kobieca)

aplastycznych ok. 25% stanowią te, które są spowodowane przez mutacje w genach grup komplementacyjnych FAN. U chorych może rozwinąć się także ostra białaczka szpikowa, często poprzedzona zespołem mielodysplastycznym (MDS) (33-35). U niektórych pacjentów pierwszym objawem choroby Fanconiego, poza wadami wrodzonymi i plamami CAL, jest rozwój guzów litych, zwłaszcza okolic głowy i szyi lub okolicy odbytu i narządów płciowych, często charakteryzujących się nietypowym przebiegiem lub ciężkimi powikłaniami chemioterapii i powstawaniem wtórnych indukowanych białaczek lub MDS.

Pediatra, który opiekuje się dzieckiem z nielicznymi CALs, zwłaszcza kiedy towarzyszą im zaburzenia kostne, szczególnie dotyczące kciuka, zaburzenia wzrastania, wady uszu i/lub nerek oraz serca, powinien profilaktycznie wykonywać u niego morfologię krwi przynajmniej raz w roku lub zawsze w razie podejrzenia niedokrwistości czy skazy krwotocznej. Objawami, na które należy zwrócić uwagę u dziecka, są: ospałość, narastające zaburzenia skupienia uwagi i trudności w nauce, niechęć do zabawy i aktywności fizycznej, siniaczenie się, bladeść skóry czy (już na pewno) wybroczyny i cechy skazy krwotocznej. Objawy takie z towarzyszącą hepatosplenomegalią muszą być powodem pilnego skierowania dziecka do oddziału hematologii.

ZESPÓŁ NIEDOSTATECZNEJ NAPRAWY BŁĘDNIIE SPAROWANYCH NUKLEOTYDÓW

Dotychczas poznano i opisano sześć głównych mechanizmów naprawy DNA w komórkach żywych: 1) bezpośredni, 2) poprzez wycinanie zasad azotowych, 3) poprzez wycinanie nukleotydów, 4) naprawę rekombinacyjną homologiczną i 5) niehomologiczną oraz 6) naprawę błędnie sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair* – MMR).

Zespół niedostatecznej naprawy błędnie sparowanych nukleotydów (ang. *constitutional mismatch repair deficiency* – CMMRD) stanowi ultraradką chorobę wieku dziecięcego predysponującą do występowania nowotworów z dominacją czterech grup: białaczek i chłoniaków złośliwych, guzów mózgu i rdzenia kręgowego, raków jelita grubego i odbytnicy oraz wieloogniskowych polipów jelitowych, a także guzów germinalnych i mięsaków tkanek miękkich. Najczęściej występują chłoniaki złośliwe (NHL), rak jelita grubego i gleja-

ki OUN, pojawiające się we wczesnym dzieciństwie, wraz z typowymi cechami NF-1: licznymi CALs i rzadziej guzkami Lischa, nakrapianiem pach i pachwin, a nawet pojawianiem się nerwiakowłókniaków (36-38).

Objawy choroby powoduje bialleliczna homozygotyczność mutacji germinalnych w jednym z genów odpowiedzialnych za mechanizm naprawy DNA przez wycinanie niesparowanych nukleotydów (geny: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* i *PMS2*) (38).

Poza opisanymi powyżej nowotworami u pacjentów obserwuje się łagodną postać NF-1, pomimo braku mutacji w genie *Nf1*. Za to heterozygotyczne mutacje w genach *MMR*, dziedziczone jako cecha autosomalna dominująca, prowadzą do wystąpienia w dorosłości zespołu dziedzicznego raka jelita grubego niezwiązanego z polipowością (zespół Lynch, ang. *hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome* – HNPCC) (36, 37).

Jakkolwiek dane dotyczące pacjentów z CMMRD są bardzo ograniczone (opisano dotychczas ok. 150 chorych), to jednak wiadomo, że ponad 60% biallelicznych mutacji homozygotycznych występuje w genie *PMS2*, co poza heterozygotycznością pozostaje w kontrze do HNPCC, gdzie większość mutacji następuje w genach *MLH1* i *MSH2* (37, 38).

Nakładanie się fenotypów dziecięcych choroby z dorosłymi oraz innymi zespołami (zwłaszcza z. Muira-Torre'a lub Turcota) wymaga bardzo precyzyjnej diagnostyki molekularnej oraz wnikliwego poradnictwa genetycznego (37).

Występowanie u chorych z CMMRD cech typowych dla NF-1 (tab. 6) i wyjątkowa rzadkość tej choroby powodują określone trudności rozpoznawcze. Nie do końca jednoznaczne objawy NF-1 u dziecka pochodzącego z rodzin (rodziny) obciążonych rakiem jelita grubego i odbytnicy oraz innych nowotworów, z wczesnym ich ujawnianiem się, a już zwłaszcza z dziecięcymi guzami mózgu i/lub chłoniakami złośliwymi, powinny nasuwać podejrzenie CMMRD (38).

Tym samym lekarz pediatra powinien profilaktycznie wykonywać u nich morfologię krwi przynajmniej raz w roku lub zawsze w razie podejrzenia niedokrwistości lub skazy krwotocznej oraz badania USG brzucha. Niezbędna jest także uważna obserwacja dziecka. Stwierdzenie zaburzeń hemato-poezy i/lub hepato- i/lub splenomegalii, niepoddającego się leczeniu powiększenia węzłów chłonnych czy niewytluma-

Tab. 6. Objawy zespołu niedostatecznej naprawy błędnie sparowanych nukleotydów

Nowotwory	Objawy pozostałe
<p>Najczęstsze:</p> <ul style="list-style-type: none"> - gwiaździaki (astrocytoma) - rak jelita grubego - wielogniskowe polipy jelitowe - rak dwunastnicy (adenoma) - rak endometrialny - glejaki, w tym wielopostaciowy - białaczki ostre (ANLL, ALL) - przewlekła białaczka szpikowa (CML) - rdzeniak zarodkowy (medulloblastoma) - nerwiakowłókniaki, w tym splotowate - chłoniaki złośliwe (NHL) - skąpodrzewiak (oligodendroglioma) - prymitywny guz neuroektodermalny (PNET) - mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (RMS) - raki jelita cienkiego <p>Występujące rzadziej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nerwiak zarodkowy (neuroblastoma) - rak kory nadnerczy - nienabłonkowe guzy jajnika (w tym pPNET) - guz Wilmsa (nephroblastoma) 	<p>Z kręgu NF-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plamy CAL (b. liczne) - nakrapianie piegowate pach - guzki Lischa - dysplazja piszczeli <p>Inne częstsze objawy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - agenezja ciała modzelowatego - heterotropia istoty szarej mózgu - zaburzenia odporności o różnym stopniu nasilenia - niedobór IgA
<ul style="list-style-type: none"> - numer OMIM: #276300 - dziedziczenie jako cecha autosomalna recesywna 	<p>lokalizacja zmutowanych genów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MLH1, locus 3p21.3 - MSH2, locus to 2p21-p22 - MSH6, locus to 2p16 - PMS2, locus to 7p22

czalnego ubytku masy ciała z innymi objawami ogólnymi, powinno skutkować skierowaniem pacjenta do hematologa dziecięcego w trybie pilnym.

RASOPATIE SPOZA GRUPY NEUROFIBROMATOZ

RASopatie z rodziny zespołu Noonan to choroby z wybitnym przenikaniem się i nakładaniem cech fenotypowych, wyróżniających się także znaczącą heterogennością genetyczną (tab. 7). Objawy kliniczne charakteryzujące dany zespół chorobowy mogą być spowodowane mutacjami różnych genów, jak w przypadku z. Noonan, w którym znanych jest 16 zmutowanych genów odpowiedzialnych za fenotypowe cechy choroby (39).

Do wspólnych cech tych zespołów należą: niepełnosprawność intelektualna i zaburzenia edukacyjne oraz charakterystyczna dysmorfia twarzy, zmiany skórne o typie CALs oraz znamion barwnikowych lub plam soczewicowatych, wady serca, wady klatki piersiowej z płetwistością szyi oraz różnego typu inne wady wrodzone (40).

Pomimo tego, że powstają one wskutek różnych mutacji w jednym z genów kodujących białka wchodzące w skład ścieżki sygnałowej RAS/MAPK, regulującej proces m.in. proliferacji i różnicowania, poszczególne RASopatie odznaczają się różnym ryzykiem nowotworzenia (tab. 8) (41). Spośród nich, wyższe niż populacyjne ryzyko występowania ostrych białaczek, zwłaszcza ANLL, oraz innych zaburzeń hematopoezy występuje w zespole Noonan (NS), zespole CBL (CBLS), zespole Noonan z licznymi plamami soczewicowatymi (NSML) oraz w zespole Noonan’o podobnej chorobie z zespołem luźnego włosa (NSLH1) (41).

U noworodków i niemowląt oraz u dzieci do 5. r.ż. z NS i mutacjami w genach *PTPN11* (najczęściej, ale nie wyłącznie w kodonie 61 lub T73) i *KRAS* (kodon T58I) znamienne częściej występują poliklonalne zespoły mieloproliferacyjne przypominające JMML, jednak w większości przypadków o charakterze samoograniczającym z samoistnymi remisjami. Tylko u niektórych rozwijają się monoklonalne rozrosty o letalnym przebiegu powikłanym opornością na leczenie (41, 42).

Wszystkie dzieci o takim genotypie od urodzenia do 6. roku życia wymagają monitorowania klinicznego i morfologii co kwartał oraz wykonywania USG jamy brzusznej w poszukiwaniu splenomegalii.

Pomimo tego, że w ponad 95% przypadków drugiego z zespołów, NSML, dochodzi także do mutacji w genie *PTPN11* (najczęściej kodony T468M and Y279C), to jednak ryzyko nowotworzenia, obejmujące także JMML, wynosi ok. 2% (41).

W CBLS występuje wysokie, choć dotąd nieokreślone ryzyko powstania JMML, warunkujące takie samo postępowanie z dzieckiem, jak w NS z mutacjami w *PTPN11* i *KRAS* (41, 42).

W zespole Noonan’o podobnej chorobie z zespołem luźnego włosa (NSLH1) obserwowano występowanie włóknienia szpiku. Takie dzieci również wymagają wzmożonego nadzoru hematologicznego (40, 41).

CHOROBA GAUCHERA

Choroba Gauchera (ang. *Gaucher disease* – GD) to schorzenie z grupy lizosomalnych chorób spichrzeniowych wymagające nadzoru hematologów z powodu specyficznych powikłań związanych z istotą defektu metabolicznego oraz oddziaływań ogólnoustrojowych.

Tab. 7. Pleomorfizm i heterogenność genetyczna RASopatii z rodziny Noonan

Liczba zespołów, w których obserwowano mutację tego genu	Gen	Zespół Noonan	Zespół sercowo-twarzowo-skórny	Zespół Noonan z licznymi plami soczewicowatymi	Zespół Costello
2	<i>PTPN11</i>	50%	-----	ok. 90-100%	-----
1	<i>SOS1</i>	10%	-----	-----	-----
2	<i>RAF1</i>	3-17%	-----	5%	-----
2	<i>KRAS</i>	1%	7%	-----	-----
1	<i>NRAS</i>	< 1%	-----	-----	-----
3	<i>SHOC2</i>	< 1%	-----	-----	-----
3	<i>BRAF</i>	nieznana	78%	-----	-----
2/1	<i>MAP1/MAP2</i>	-----	ok. 12%	-----	-----
1	<i>HRAS</i>	-----	-----	-----	87%
1	<i>CBL</i>	nieznana	-----	-----	-----
1	<i>RIT1</i>	ok. 9%	-----	-----	-----
1	<i>Nf1</i>	-----	-----	-----	-----
1	<i>SPRED1</i>	-----	-----	-----	-----
	Liczba genów zmutowanych w danym zespole	ok. 16	5	3	1

Tab. 8. Ryzyko występowania nowotworów w poszczególnych RASopatiach i nadzór onkologiczny

Pierwotne wrodzone zespoły nowotworowe wymagające nadzoru onkologicznego

- nerwiakowłóknikowość typu 1** (NF-1, ch. von Recklinghausena, OMIM 162200)

Zespoły o większym niż populacyjne lub dużym ryzyku nowotworzenia (do 20%) wymagające nadzoru onkologicznego

- zespół Noonan# (NS, OMIM 163950) z mutacjami w genach *PTPN11* lub *KRAS*
- zespół Noonan-NF** (NSNF, z kręgu NF-1 OMIM 601321)
- zespół CBL# (CBL/NSLL, ang. *Noonan syndrome-like disorder with or without juvenile myelomonocytic leukemia*; OMIM 613563)
- autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny (ALS, OMIM 601859)
- zespół wrodzonej włóknikowatości dziąseł t. 1. (HGNF1; także: ang. *Hereditary Gingival Neurofibromatosis Type 1 [with hypertrichosis]*, OMIM 135300)

Zespoły o małym (< 5%) lub populacyjnym ryzyku nowotworzenia niewymagające nadzoru onkologicznego

- zespół Legius** (NFLS; także: *Nf-like syndrome* z kręgu z. Noonan, OMIM 611431)
- zespół Noonan (NS, OMIM 163950) z mutacjami innych genów niż *PTPN11* lub *KRAS*
- zespół sercowo-twarzowo-skórny# (CFC, OMIM 115150)
- zespół Noonan z licznymi plami soczewicowatymi# (NSML; poprzednio z. LEOPARD, OMIM 151100)
- zespół malformacji włóscinowych i przetok tętniczo-żylnych (CMAVM, OMIM 608354)
- zespół Noonan'o podobnej choroby z zespołem luźnego włosa# (NSLH1, także: Noonan'o podobna choroba z utratą włosów anagenowych, *Noonan syndrome-like disorder with loose anagen hair 1*, OMIM 607721)

*RASopatie z rodziny neurofibromatoz

#Choroby związane z występowaniem białaczek, choć o bardzo różnym ryzyku, oraz innych zaburzeń hematopoezy wymagające nadzoru hematologa dziecięcego

Powodami kierowania do hematologów dziecięcych pacjentów z najczęstszą postacią choroby (GD typu 1) są zazwyczaj niewielka splenomegalia i/lub dyskretne zmiany w morfologii krwi (43).

U chorych z chorobą Gauchera obserwuje się także zaburzenia barwnikowe, głównie pod postacią przebarwień skórnych, bardzo często mylonych z CALs, a wyraźnie widocznych dopiero u młodzieży i osób dorosłych. W GD obserwuje się wyraźną korelację pomiędzy genotypem a fenotypem chorego (tab. 9). Wśród trzech podtypów GD, z których każdy dziedziczy się jako cecha autosomalna recesywna, typ 2 (neuronopatyczny, tzw. niemowlęcy) i 3 (podostry neuronopatyczny, tzw. młodzieńczy), oba o częstości 1/100 000 urodzeń, wiążą się z występowaniem zaburzeń neurologicznych. Dzieci

te lub młode osoby dorosłe trafią więc przede wszystkim do neurologa (43).

Najczęstszy wśród postaci GD, nieneuronopatyczny typ 1 dorosłych, o przewlekłym przebiegu i długim okresie przeżycia, występujący z częstością 1/50-60 tys. urodzeń, u małych dzieci jest rozpoznawany niemal wyjątkowo (42). Wynika to ze skąpych objawów klinicznych, przez co od pojawienia się pierwszych objawów do rozpoznania mija zwykle od 4 do 10 lat, a opóźnienie rozpoznania dotyczy ok. 25% pacjentów, u których leczenie przyczynowe zostaje wdrożone dopiero w okresie zaawansowanej choroby.

W tym czasie stopniowe pogarszanie się stanu zdrowia i pojawianie się niespecyficznych objawów powoduje konieczność wielospecjalistycznej opieki lekarskiej, często

Tab. 9. Charakterystyczne objawy choroby Gauchera

	Typ 1 (nieneuronopatyczny)	Typ 2 (ostry neuronopatyczny, niemowlęcy)	Typ 3 (podostry neuronopatyczny, młodzieńczy)
Charakterystyka	Najczęstszy typ GD Objawy pojawiają się w dzieciństwie, ale choroba rozpoznawana jest najczęściej późno, nawet w dorosłości Stwierdza się także przypadki asymptomatyczne	Najrzadsza postać GD (ok. 1% przypadków) Postać nieuleczalna Objawy pojawiają się w życiu płodowym lub okresie noworodkowo-niemowlęcym	Postać GD występująca u 3-5% chorych W Polsce około 1/5 leczonych osób z GD Objawy pojawiają się w okresie niemowlęco-dziecięcym; postać podostra, wolno postępująca
Objawy narządowe	Powiększenie śledziony (> 90% chorych) Powiększenie wątroby (> 80% chorych) Rzadziej śródmiąższowa choroba płuc	Hepatosplenomegalia rzadziej niż w GD-1 i GD-3 Nieimmunologiczny obrzęk uogólniony płodu Śródmiąższowa choroba płuc (rzadko)	Znaczące powiększenie śledziony Powiększenie wątroby Śródmiąższowa choroba płuc (rzadko)
Objawy hematologiczne	Małopłytkowość i niedokrwistość o różnym stopniu nasilenia		
Objawy kostne	Dokuczliwy ból kości, mała gęstość mineralna kości, aseptyczna martwica (najczęściej głowy kości udowej), zmiany osteolityczne i typowe zniekształcenie nasad kości, zawały kości, przełomy kostne, złamania patologiczne	W postaci płodowej objawy przypominające artrogrypozę; śmierć dziecka następuje najczęściej przed pojawieniem się typowych nieprawidłowości kostnych	Dokuczliwy ból kości, mała gęstość mineralna kości, aseptyczna martwica (najczęściej głowy kości udowej), zmiany osteolityczne i typowe zniekształcenie kości, kyfoskolioza, zawały kości, przełomy kostne, złamania patologiczne
Objawy neurologiczne	Brak zmian w obrębie OUN Częstsze występowanie choroby Parkinsona i neuropatii obwodowej niż w populacji ogólnej	Ciężkie opóźnienie rozwoju psychoruchowego, nieprawidłowe ruchy horyzontalne i wertykalne gałek ocznych, wybitnie wzmożone i narastające napięcie mięśniowe, porażenie opuszkowe	Horyzontalna apraksja okoruchowa, upośledzenie czynności poznawczych, napady toniczno-kloniczne, padaczka miokloniczna
Możliwość leczenia przyczynowego	Pełna: – enzymatyczna terapia zastępcza (ERT) – leczenie redukujące ilość substratu (SRT) – wyjątkowo allogeniczne przeszczepianie macierzystych komórek szpiku	Brak możliwości	Dotyczy ok. 1/5 wszystkich osób leczonych w Polsce

nieskutecznej. Chorzy poddawani są licznym badaniom diagnostycznym, nie zawsze właściwie ocenianym.

Objawami alarmowymi powinny być splenomegalia, nawet obserwowana tylko w USG jamy brzusznej (niema klinicznie), oraz obniżenie liczby płytek krwi, ale rzadko poniżej 100 tys. (43). Tymczasem w praktyce klinicznej taka niegroźna i niemal graniczna małopłytkowość często wiązana jest z przebytą infekcją dziecka. Zdarza się, że okresowe badania USG nie są wykonywane, a do tego niewielkie powiększenie śledziony uchodzi uwadze zarówno lekarza badającego, jak i pediatry. Wspomniane powyżej zaburzenia barwnikowe skóry, często interpretowane jako CALs, mogą przyczynić się do wczesnego rozpoznania GD-1 albo dlatego, że dziecko zostanie skierowane do centrum NF, albo dlatego, że lekarz prowadzący (w POZ, AOS czy szpitalu) zdecyduje się wykonać USG brzucha i morfologię oraz połączy obserwowane i dyskretne zaburzenia i skieruje pacjenta do hematologa dziecięcego.

Należy podkreślić, że ciężar rozpoznania GD-1 spoczywa na hematologii dziecięcej, a oddziały takie posiadają obecnie możliwość wykonania przesiewowego badania w kierunku

GD: enzymatycznego, w tzw. teście suchej kropli krwi, lub poszerzonego o badanie molekularne, w przypadku pozytywnego wyniku przesiewu.

PODSUMOWANIE

Pomimo istnienia w Polsce ośrodków zapewniających diagnostykę różnicową dzieci z CALs w każdym wieku oraz świadczących koordynowaną opiekę zdrowotną pacjentom z neurofibromatozami i pochodnymi im RASopatiami, lekarze pediatry i lekarze POZ powinni pamiętać, że plamy CAL wcale nie muszą być objawem neurofibromatozy czy RASopatii lub fakomatozy. Mogą stanowić wyróżniający objaw chorób, które wymagają konsultacji hematologa dziecięcego: czasami bardzo pilnej, a czasami tylko rutynowej. Pamiętajmy, że nie każda plama typu *café-au-lait* jest groźna dla dziecka, ale każdy chory z plamami wymaga obserwacji i bardziej lub mniej szerokiej diagnostyki, w czym pomocne są poradnie hematologiczne oraz centra koordynowanej opieki medycznej nad pacjentami z neurofibromatozami i pochodnymi im RASopatiami.

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji

*Marek Karwacki
Katedra i Klinika Pediatrii,
Hematologii i Onkologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa
tel.: +48 (22) 317-96-16
+48 (22) 317-96-21
fax: +48 (22) 621-53-62
neurofibromatozy@spdsk.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Kallionpää RA, Uusitalo E, Leppävirta J et al.: Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genet Med* 2017. DOI: 10.1038/gim.2017.215.
2. Gutmann DH, Ferner RE, Listerneck RH et al.: Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17004.
3. Karwacki M, Woźniak W: Nerwiakowłókniakowatość: wrodzona, genetycznie uwarunkowana choroba predysponująca do nowotworzeni. *Med Wieku Rozw* 2006; 10: 923-948.
4. Tekin M, Bodurtha JN, Riccardi VM: Café au lait spots: the pediatrician's perspective. *Pediatr Rev* 2001; 22: 82-90.
5. Black N, Martineau F, Manacorda T: Diagnostic odyssey for rare diseases: exploration of potential indicators. Policy Innovation Research Unit, LSHTM, London 2015.
6. Hirbe AC, Gutmann DH: Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014; 13: 834-843.
7. Ziółkowska A, Glińska K, Szymańska S, Józwiak S: Nerwiakowłókniakowatość typu 1 – choroba wymagająca wielodyscyplinarnej opieki specjalistycznej. *Pediatr Pol* 2017; 92: 294-302.
8. Gutmann DH: Eliminating barriers to personalized medicine: learning from neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2014; 83: 463-471.
9. Blakeley JO, Bakker A, Barker A et al.: The path forward: 2015 International Children's Tumor Foundation conference on neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. *Am J Med Genet A* 2017; 173: 1714-1721.
10. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988; 45: 575-578.
11. DeBella K, Szudek J, Friedman JM: Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000; 105: 608-614.
12. Nunley KS, Gao F, Albers AC et al.: Predictive value of café au lait macules at initial consultation in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *Arch Dermatol* 2009; 145: 883-887.
13. Ben-Shachar S, Dubov T, Toledano-Alhadeef H et al.: Predicting neurofibromatosis type 1 risk among children with isolated café-au-lait macules. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 1077-1083.e3.
14. Jastrzębska M, Bekiesińska-Figatowska M, Karwacki M et al.: MR imaging features in children with type 1 neurofibromatosis (NF1): intra- and extracranial lesions. *Pol J Radiol* 2009; 74: 14-21.

15. Wojtkiewicz A, Burzyńska-Makuch M, Wysocki M et al.: Guzy oraz ogniskowe zmiany hiperintensywne (niezidentyfikowane obiekty jasne – UBO) w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów z nerwiakowłókniakowatością typu 1. *Pediatr Pol* 2007; 82: 189-192.
16. Lopes Ferraz Filho JR, Munis MP, Soares Souza A et al.: Unidentified bright objects on brain MRI in children as a diagnostic criterion for neurofibromatosis type 1. *Pediatr Radiol* 2008; 38: 305-310.
17. Zhang J, Li M, Yao Z: Molecular screening strategies for NF1-like syndromes with café-au-lait macules (Review). *Molecular Medicine Reports* 2016; 14: 4023-4029.
18. Wozniak W, Karwacki MW: Is “watchful waiting” superior to surgery in children with neurofibromatosis type 1 presenting with extracranial and extramedullary tumor mass at diagnosis? *Childs Nerv Syst* 2008; 24: 1431-1436.
19. Torres Nupan MM, Velez Van Meerbeke A, López Cabra CA, Herrera Gomez PM: Cognitive and Behavioral Disorders in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Front Pediatr* 2017; 5: 227.
20. Pride NA, Crawford H, Payne JM, North KN: Social functioning in adults with neurofibromatosis type 1. *Res Dev Disabil* 2013; 34: 3393-3399.
21. Evans DGR, O’Hara C, Wilding A et al.: Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 1187-1191.
22. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA et al.: Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1978-1986.
23. Evans DGR, Salvador H, Chang VY et al.: Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. *Clin Cancer Res* 2017; 23: e46-e53.
24. Ferrari F, Masurel A, Olivier-Faivre L, Vabres P: Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 42-46.
25. Burgdorf WH, Zelger B: JXG, NF1, and JMML: alphabet soup or a clinical issue? *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 174-176.
26. Paulus S, Koronowska S, Fölster-Holst R: Association Between Juvenile Myelomonocytic Leukemia, Juvenile Xanthogranulomas and Neurofibromatosis Type 1: Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Dermatol* 2017; 34: 114-118.
27. Meshkini A, Shahzadi S, Zali A et al.: Systemic juvenile xanthogranuloma with multiple central nervous system lesions. *J Cancer Res Ther* 2012; 8: 311-313.
28. Papadakis V, Volonaki E, Katsibardi K et al.: A rare case of neonatal systemic xanthogranulomatosis with severe hepatic disease and metachronous skin involvement. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34: 226-228.
29. Brems H, Legius E: Legius syndrome, an Update. Molecular pathology of mutations in SPRED1. *Keio J Med* 2013; 62: 107-112.
30. Denayer E, Chmara M, Brems H et al.: Legius syndrome in fourteen families. *Hum Mutat* 2011; 32: E1985-1998.
31. Pasmant E, Gilbert-Dussardier B, Petit A et al.: SPRED1, a RAS MAPK pathway inhibitor that causes Legius syndrome, is a tumour suppressor downregulated in paediatric acute myeloblastic leukaemia. *Oncogene* 2015; 34: 631-638.
32. Koczorowska AM, Białkowska A, Kluzek K, Zdzienicka MZ: Rola białek szlaku niedokrwiistości Fanconiego w naprawie DNA i utrzymaniu stabilności genomu. *Postepy Hig Med Dosw* 2014; 68: 459-472.
33. <https://www.orpha.net/data/patho/PL/NiedokrwFanconiego-PLplAbs634.pdf>.
34. Fanconi Anemia Complementation Groups, Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), 2018; <https://omim.org/>.
35. Kuhlen M, Borkhardt A: Cancer susceptibility syndromes in children in the area of broad clinical use of massive parallel sequencing. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 987-997.
36. Ramachandra C, Challa VR, Shetty R: Constitutional mismatch repair deficiency syndrome: Do we know it? *Indian J Hum Genet* 2014; 20: 192-194.
37. # 276300; Mismatch Repair Cancer Syndrome. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), 2018; <https://omim.org/>.

38. Wimmer K, Kratz CP, Vasen HFA et al.: Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium 'Care for CMMRD' (C4CMMRD). *J Med Genet* 2014; 51: 355-365.
39. Gos M, Leszkiewicz M, Abramowicz A: Ścieżka sygnałowa RAS/MAPK i jej rola w etiopatogenezie zespołu Noonan. *Post Biochemii* 2012; 58: 255-264.
40. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M: Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 161-179.
41. Smpokou P, Zand DJ, Rosenbaum KN, Summar ML: Malignancy in Noonan syndrome and related disorders. *Clin Genet* 2015; 88: 516-522.
42. Villani A, Greer MLC, Kalish JM et al.: Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. *Clin Cancer Res* 2017; 23: e83-e90.
43. Hasiński P, Bik-Multanowski M, Koba-Wszędobyl M et al.: Choroba Gauchera – zalecenia dotyczące rozpoznawania, leczenia i monitorowania. *Acta Haematologica Polonica* 2017; 48: 222-261.

nadesłano: 13.07.2018

zaakceptowano do druku: 3.08.2018