

\*MAREK W. KARWACKI<sup>1,2</sup>

# Racjonalne przesłanki do wyłączenia nerwiakowłókniakowości z rodziny RASopatii i fakomatoz – podstawy projektu zarządzania chorobą w ramach koordynowanej opieki medycznej

Rational behind the exclusion of neurofibromatoses from either phacomatoses or RASopathies – background for coordinated medical care project of disease management

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

<sup>2</sup>Centrum Koordynowanej Opieki Medycznej nad pacjentami z neurofibromatozami i pochodnymi im RASopatiami, Dziecięcy Szpital Kliniczny, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Koordynator Kliniczny: dr n. med. Marek Karwacki

## Summary

Term neurofibromatoses (NF) comprises three distinct medical entities of different clinical course with overlapping symptomatology and different molecular pathology. NF-1 and its allelic and mosaic forms is one of the most frequent monogenic disorders and together with Legius syndrome belongs to RASopathies. Remaining two, NF-2 and schwannomatosis (NF-3), are ultra-rare diseases and do not belong to RASopathies. Symptomatology, diagnostic and therapeutic requirements as well as complications of NF course are so different from those observed in other RASopathies and phacomatoses, that neurofibromatoses should constitute a separate classification group with distinct program of care. The crucial argument behind this thesis is that NFs are primary neoplasia syndromes, as benign tumors arise in all patients lifelong and a risk of malignancy significantly exceed populational risk in NF patients. Primary diagnostic problems, especially in small children with multiple café-au-lait spots required differentiation among almost 80 clinical entities, divers tumors and potential malignancies, varied multiorgan oncological and non-oncological complications of disease course, warrant not only complex multi-specialty consultations and comprehensive supervision, but the coordinated medical care in general. Proofs confirming title's thesis are the subject of this article.

## Keywords

neurofibromatoses, RASopathies, coordinated medical care

## WPROWADZENIE

Nozologicznie nerwiakowłókniakowość (ang. *neurofibromatosis* – NF) obejmuje trzy odmienne jednostki chorobowe: NF-1 (dawniej określaną jako choroba von Recklinghausena), NF-2 i NF-3 (lub schwannomatoza). Różnią się one przebiegiem klinicznym oraz podłożem molekularnym, jednak nakładające się na siebie, wspólne objawy kliniczne, w tym zwłaszcza dominujące guzy łagodne obwodowego układu

nerwowego i wyższe niż populacyjne ryzyko powstawania nowotworów złośliwych oraz liczne powikłania wieloukładowe, a także duża ogólna częstość występowania powodują, że na świecie i w Polsce powstały samorzutnie tzw. centra doskonałości klinicznej oferujące tym chorym ukierunkowaną opiekę kompleksową i skoordynowaną (1-7). Historycznie wszystkie te choroby były zaliczane do bardzo szerokiej grupy fakomatoz, przez co zwyczajowo pacjenci byli kierowani

do neurologów (4, 5, 8-11). I o ile dla większości pozostałych fakomatoz (zwłaszcza stwardnienia guzowatego najczęściej różnicowanego z NF) problemy neurologiczne dominują w obrazie klinicznym, to w przypadku NF lekarz neurolog jest tylko konsultantem i to najczęściej rzadko wzywany do pacjenta.

Mutacje genowe odpowiadające za wystąpienie NF pojawiają się w określonych genach hamujących nowotworzenie (tab. 1), a wszystkie opisywane choroby dziedziczą się jako cecha autosomalna dominująca (12-14). Objawy NF-1 pojawiają się w konsekwencji różnego rodzaju mutacji lub delecji genu *Nf1* (*locus* 17q11.2), kodującego neurofibrominę – ważne białko regulatorowe szlaku sygnałowego RAS/MAP-kinazowego (2, 3). Z tego powodu NF-1 wraz z innymi zaburzeniami tego szlaku zaliczana jest do RASopatii. Drugą RASopatią z rodziny NF niemal nieodróżnialną klinicznie od NF-1 (stąd m.in. jej angielska nazwa *neurofibromatosis like syndrome* – NFLS) jest zespół Legiusa (15).

Obie pozostałe choroby (NF-2 i NF-3) nie należą do RASopatii. Za objawy NF-2 odpowiadają nieprawidłowości budowy lub brak białka merliny, naturalnego produktu genu *Nf2* (6). Współcześnie rozpoznanie NF-3 polega na molekularnym wykluczeniu mutacji w genie *Nf2* u pacjenta z licznymi guzami

nerwów obwodowych typu *schwannoma* (SCM) (7). W NF-3 zidentyfikowano dotychczas sprawcze mutacje germinalne tylko w dwóch genach: *SMARCB1* i *LZTR1*, jakkolwiek znanych jest kilka dalszych genów-kandydatów wymagających jeszcze potwierdzenia (7). Zarówno gen *Nf2*, jak i *SMARCB1* oraz *LZTR1* znajdują się na tym samym chromosomie i sąsiadują ze sobą (odpowiednio w *locus* 22q12.2 oraz 22q11.23 i 22q11.21). Dlatego prawdopodobnie skutek wzajemnych interakcji na poziomie molekularnym, wspólną cechą NF-2 i NF-3 jest właśnie występowanie SCM (6, 7).

Diagnostykę kliniczną znacząco komplikują także postaci mozaikowe każdej z tych chorób, gdzie mutacja genu, a więc i objawy kliniczne, występuje tylko w określonym regionie ciała ludzkiego, a nie w komórkach całego organizmu (2, 9, 11).

## NOWOTWORZENIE W NEUROFIBROMATOZACH

Wszystkie omówione powyżej geny należą do grupy anty-onkogenów i odpowiadają za kontrolę kluczowych etapów regulacji różnych szlaków przesyłania sygnału, nadzorujących życiowo ważne procesy ustrojowe (12-14). Nawet u chorych bez objawów klinicznych NF, a więc przy braku mutacji patogennych powstających w komórkach rozrodczych two-

**Tab. 1.** Charakterystyka epidemiologiczna grupy neurofibromatoz oraz pochodnych im RASopatii

Choroba	Zmutowany gen	ICD-10	Kod Orpha	Szacunkowa częstość populacyjna	Szacunkowa liczba chorych w Polsce
Choroby z rodziny neurofibromatoz należące do grupy RASopatii:					
Neurofibromatoza typu 1 NF-1	<i>Nf1</i>		636	23/100 tys. (1:2,5-3 tys. żywych urodzeń)	ok. 12-15 000
Neurofibromatoza segmentalna sNF	<i>Nf1</i> (postać mozaikowa)		Brak (636)		
Rodzinna neurofibromatoza kręgosłupowa fsNF	<i>Nf1</i> (postać mozaikowa?)	Q 85.0	Brak		Nieznana
Zespół NF-Noonan NF-NS	<i>Nf1</i> (+ współlistniejące?)		638	Nieznana (choroba ultraradka)	
Zespół Watsona WS	<i>Nf1</i> (choroba alleliczna)		3444		
Zespół Legiusa NF-LS	<i>SPRED-1</i>		137605		Nieznana (~ 200) (szacunkowo ~2% przypadków NF1; 1200 rodzin opisanych w lit. światowej)
Zespół Jaffe-Campanaci JCS	<i>Nf1</i> (?) (ch. alleliczna?)	M89.2	2029		Nieznana
Choroby z rodziny neurofibromatoz nienależące do grupy RASopatii					
Neurofibromatoza typu 2 NF-2	<i>Nf2</i>	Q85.0	637	1,7/100 tys. (1:30-40 tys. żywych urodzeń)	ok. 1000
Schwannomatoza NF-3	<i>SMARCB1, LZTR1</i>		93921	Nieznana (ch. ultraradka)	Nieznana

rzących po połączeniu organizm człowieka, homozygotyczne mutacje omawianych genów występują w nowotworowych komórkach somatycznych bardzo wielu guzów złośliwych, takich jak: sporadyczny rak płuc, pęcherza moczowego, jelita grubego, endometrium, pęcherza moczowego czy niektóre postaci ostrych białaczek i wiele innych (13). Dowodzi to znaczenia tych genów w onkogenezie, gdzie „wypadnięcie” funkcji genów hamujących nowotworzenie przyczynia się do szeregu zmian genomu komórki prowadzących do jej „zezłośliwienia”.

Z drugiej strony, zachodząca w komórkach germinalnych heterozygotyczna mutacja tych genów, typowa dla cechy dziedzicznej autosomalnie dominująco, warunkuje pojawienie się objawów neurofibromatozy i prowadzi w konsekwencji do powstawania typowych dla każdego z tych schorzeń nowotworów łagodnych (11, 12). Należą do nich nerwiakowłókniki (ang. *neurofibroma* – NFM) i nerwiakowłókniki splotowate (ang. *plexiform neurofibroma* – PNF) typowe dla NF-1 oraz wspomniane SCM, pojawiające się typowo u chorych z NF-3 i rzadko z NF-2. Ta dziedziczna i wrodzona, pierwsza mutacja wszystkich komórek somatycznych organizmu chorych (heterozygotyczna mutacja spustowa: *Nf1*+/- lub *Nf2*+/-) ułatwia wystąpienie drugiej mutacji (homozygotyczna mutacja tzw. drugiego uderzenia wg teorii Knudsona, np. *Nf1*+/+ lub *Nf2*+/-) odpowiadającej już za rozwój wspomnianych NFM/PNF lub SCM oraz kolejnych, powodujących już tak poważne zaburzenie szlaku przesyłania sygnału, że w konsekwencji dochodzi do transformacji złośliwej łagodnego guza (6, 7, 12, 13). W ten sposób PNF w NF-1 lub SCM w NF-3 i NF-2 transformują w złośliwy guz z komórek osłonkowych nerwów obwodowych (ang. *malignant peripheral nerve sheath tumor* – MPNST). Ze względu na to uznajemy obecnie, że każda z trzech neurofibromatoz stanowi pierwotny, wrodzony zespół nowotworowy, bowiem najczęstszymi i rozpoznawczymi objawami choroby u niemal wszystkich pacjentów są nowotwory (choć łagodne) (12).

Podstawowymi i diagnostycznymi nowotworami występującymi u chorych z NF-1 są łagodne guzy osłonek nerwów obwodowych (NFM i PNF), a także obecne tylko u niektórych chorych glejaki drogi wzrokowej o małym stopniu złośliwości (gwiazdziaki włosowatokomórkowe I° złośliwości wg WHO) (13, 16). Ryzyko wystąpienia nowotworów pierwotnie złośliwych w NF-1 oszacowano średnio na 5% podczas całego życia pacjenta (13, 14, 16). Największe ryzyko (6-10%) dotyczy rozwijających się we wnętrzu ciała lub wewnątrzprzebiegowych PNF transformujących do MPNST (13, 16). To PNF sprawiają także największe problemy u chorych z NF-1, powodując dolegliwości bólowe o typie neuropatycznym wynikające z niszczenia zajętego procesem nerwu lub nawet splotu nerwowego. Nagłe powiększanie objętości takich guzów, bóle i dokuczliwy świąd (czasami uogólniony!) mogą stanowić zwiastun transformacji złośliwej PNF. Guzy takie stanowią również duże ryzyko wznowy miejscowej po wycięciu chirurgicznym, zwłaszcza oszczędzającym nerw. Próby chirurgicznego leczenia radykalnego guza z nerwem kończą się najczęściej znaczną niepełnosprawnością z porażeniem wiotkim danej okolicy, np. kończyny (13, 17). Pomimo wielokrotnie podejmowanych prób, łącznie z terapiami celowanymi (3, 18, 19), poza chirurgią nie ist-

nieje do dzisiaj żaden sposób skutecznego (radykalnego) leczenia takich „łagodnych” nowotworów. Czasami lepiej jest pozostawić nawet znaczną masę guza niż podejmować heroiczne zabiegi narażające chorego na jeszcze większe powikłania (samego zabiegu i wielokrotnych prób jego powtarzania), w konsekwencji mogące tylko przyspieszyć transformację złośliwą (17). Ostatnio, u wybranych pacjentów próbuje się radykalnego wycięcia guza z następczym przeszczepem nerwu obwodowego (20). Spośród wielu leków testowanych w badaniach klinicznych dotychczas tylko Selumetinib został dopuszczony do leczenia chorych z PNF w przebiegu NF-1 (21, 22A, B). Powoduje nawet znaczące zmniejszenie rozmiarów guza, jednak jego rzeczywista skuteczność wymaga dopiero potwierdzenia i może przynieść rozczarowanie, jak wiele dotychczas stosowanych terapii. Powyższe uwagi dotyczą także obwodowych SCM w przebiegu NF-2 i NF-3, choć dotychczas poza chirurgią nie zarejestrowano u nich żadnej terapii farmakologicznej, pomimo podejmowania wielu porób (6, 7).

U pacjentów z NF-1 istnieje zależne od wieku chorego, istotnie większe niż populacyjne ryzyko rozwoju białaczek (zwłaszcza szpikowych), raka piersi, guzów mózgu (dominują glejaki I/II° złośliwości WHO), nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), mięśniakomięsaka prądkowanokomórkowego (RMS), guza chromochłonnego (*pheochromocytoma*) i innych (tab. 2) (13, 14).

U małych dzieci z NF-1 współwystępowanie żółtakoziarniakowości dziecięcej (ang. *juvenile xanthogranulomatosis* – JXG) najprawdopodobniej wiąże się z ryzykiem wystąpienia młodzieńczej postaci ostrej białaczki mielomonocytowej (ang. *juvenile myelomonocytic leukemia* – JMML) (23-26). Ryzyko to oceniano wcześniej na 20-32-krotność tego, które występuje u pozostałych pacjentów z NF-1 (25); obecnie opinia ta wydaje się nieuzasadniona (24). Tak czy inaczej, choćby 14% wyższe w stosunku do populacji ogólnej ryzyko wystąpienia JMML (i białaczek nielimfoblastycznych) w NF-1 wymaga wnikliwej i aktywnej obserwacji takich chorych oraz regularnego wykonywania kontrolnych morfologii krwi (13). U kobiet z NF-1 istnieje ok. > 8% ryzyko występowania raka piersi w młodszym wieku i o cięższym przebiegu niż w pozostałej populacji (27, 28). Z tego powodu począwszy od 20.-25. r.ż. wymagają one okresowych badań USG (najlepiej z kontrastem) oraz MR (nie mammografia) (28). Podział na grupy wiekowe i wartość ryzyka dla występowania pozostałych najczęstszych nowotworów złośliwych w NF-1 zawarto w tabeli 2.

W przypadku NF-2 chorobę tę określa się również akronimem MISME (ang. *multiple inherited schwannomas, meningiomas and ependymomas*), a to ze względu na wybiórcze, choć powszechne występowanie określonych nowotworów OUN (6). W przeszłości dla odróżnienia od NF-1 (nazywanej obwodową NF), w której guzy OUN występują względnie rzadko, NF-2 określano jako „centralna NF”, bowiem występowanie guzów mózgu, opon i rdzenia kręgowego jest objawem stałym (6, 29). W NF-2 najczęściej występują obustronne nerwiaki osłonkowe nerwów słuchowych (diagnostyczne *schwannoma*, wcześniej określane też jako *neurilemmoma*) oraz rzadziej nerwów czaszkowych i obwodowych, oponiaki mózgu i rdzenia kręgowego, gwiazdziaki i wyściółczaki (29).

**Tab. 2.** Ryzyko nowotworzenia w NF-1

Rodzaj nowotworu	Ryzyko wystąpienia przez całe życie (odsetkowo lub w stosunku do populacji)
Nerwiakowłókniaki skórne	> 99%
Nerwiakowłókniaki spłotowate	30% (jawne); 50% (utajone)
Glejak drogi wzrokowej	15-20%
Złośliwe guzy otoczkowe nerwów obwodowych (MPNST)	6-10%
Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) (dorośli!)	4-25%
Białaczki (głównie szpikowe)	siedmiokrotnie częstsza
Inne guzy mózgu (łagodne glejaki!)	pięciokrotnie częstsze
Rak piersi	pięciokrotnie częstszy
Mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (RMS)	1,4-6%
Guz chromochłonny	0,1-5,7
Neuroendokrynnny guz dwunastnicy (rakowiak)	1%

Różnice w obrazie podścieliska i dominacji poszczególnych elementów komórkowych osłonki w guzie wyraźnie odróżnia *schwannoma* od charakterystycznych tylko dla NF-1 nerwiakowłókniaków (NFM i PNF) (16, 29).

### PRZESŁANKI, DLA KTÓRYCH ZACHODZI KONIECZNOŚĆ STWORZENIA ODRĘBNEJ GRUPY TAKSONOMICZNEJ DLA NEUROFIBROMATOZ

Częstość występowania NF-1, szacowana obecnie na 1:2,5-3 tys. żywych urodzeń (chorobowość 1-5/10 tys. ludności) powoduje, że niezależnie od rasy i pochodzenia geograficznego jest to jedna z najczęstszych chorób monogenowych człowieka, z prawdopodobną liczbą 15-20 tys. chorych w Polsce (tab. 1) (2, 11, 30). Wyróżniającymi objawami NF-1 są zmiany barwnikowe skóry określane jako plamy „kawy z mlekiem” (ang. *café au lait* – CAL) oraz nerwiakowłókniaki (NFM lub PNF), występujące wspólnie u niemal 100% chorych (tab. 2 i 3). Najważniejsze dla pediatrii plamy CAL rozpoznawczo pojawiają się już w okresie niemowlęcym, a ich liczba wzrasta wraz z wiekiem chorego najczęściej do ponad 10 (ale może znacznie przekraczać 100) (31). Z klinicznego punktu widzenia stanowią one wyłącznie defekt kosmetyczny i nie transformują do czerniaka. Jednak to właśnie plamy CAL sprawiają najwięcej problemów diagnostycznych, bowiem w liczbie 1-2 występują niemal u 60% zdrowych osób populacji kaukaskiej, a do tego stanowią objaw diagnostyczny lub poboczny ponad 80 jednostek nozologicznych wchodzących w zakres diagnostyki różnicowej NF (32-36).

Łagodne nerwiakowłókniaki występujące u tych chorych w znaczącej liczbie (czasami do kilkunastu-kilkuset) i przez to odróżniające się od sporadycznych NFM (pojedyncze występują czasami u osób bez NF-1), umożliwiają kliniczne rozpoznanie choroby u osób ze świeżą mutacją. Poza rzadkimi wyjątkami, kiedy PNF ujawniają się u noworodków lub we wczesnym niemowlęctwie, ogromna większość NFM i PNF pojawia się dopiero w okresie szkolnym (3, 4, 12).

**Tab. 3.** Kliniczne kryteria rozpoznania NF-1 wg NIH-CC-88

1. Co najmniej:
– 5 lub więcej plam kawy z mlekiem o średnicy $\geq 5$ mm przed okresem dojrzewania lub
– 6 plam o średnicy $\geq 15$ mm w późniejszym okresie.
2. Dwa lub więcej nerwiakowłókniaków skórnych lub jeden nerwiak spłotowaty.
3. Piegowate nakrapianie i/lub przebarwienia w nieodświetlonych okolicach ciała (okolice pach i pachwin, podbrzusze, okolice pod piersiami kobiet i inne).
4. Glejak nerwu wzrokowego.
5. Dwa lub więcej tęczówkowe guzki Lischa.
6. Objawy dysplazji kostnej w okresie noworodkowo-niemowlęcym:
– dysplazja skrzydeł większych kości klinowej,
– wrodzona dysplazja kości piszczelowej, często powikłana nieogojącymi się złamaniami z tworzeniem stawów rzekomych.
7. 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.

Objawem uznawanym obecnie za patognomiczny dla NF-1 są tzw. niezidentyfikowane objekty jasne (ang. *unidentified bright objects* – UBO lub *focal areas of signal intensity* – FASI), widoczne jako strefy hiperintensywne w prezentacji T2 MR mózgu, występujące często u dzieci (ok. 60%), ale już nie u dorosłych z NF-1. Wymagają one wnikliwej obserwacji



oraz różnicowania z glejakami mózgu (2, 3, 37, 38). W NF-1 dochodzi również do wielu zaburzeń rozwojowych, zwłaszcza rozwoju mowy i psychospołecznego, dysplazji tkanki łącznej, czego wyrazem jest niestabilność aparatu więzadłowego stawów oraz dysplazja kostna o różnej prezentacji klinicznej, dysplazja ściany tętnic i wady naczyniowe oraz wady zastawkowe serca, wady narządu wzroku, zaburzenia hormonalne i wiele innych (1-4, 39). Dlatego pacjenci ci wymagają opieki kompleksowej.

Fenotyp przeważającej liczby pacjentów z NF-1 jest względnie łagodny: w obrazie klinicznym dominują plamy CAL oraz NFM/PNF o różnej liczbie, wielkości i symptomatologii, czasami widoczne tylko dla chorego i niezwracające uwagi otoczenia. Stąd np. tak późne rozpoznania NF-1 u pacjentów z niezbyt uderzającym fenotypem, spełniających jednak kliniczne kryteria diagnostyczne (według NIH-CC-88) (8). Na drugim biegunie znajdują się chorzy z wybitną dysfiguracją ciała, a często także deformacją twarzy i karykaturalnymi guzami powłok, z garbem i innymi zaburzeniami tkanki łącznej oraz pozostałymi problemami wieloukładowymi, stanowiący na szczęście wyjątek wśród pacjentów (2-3% z rozpoznaniem NF-1) (1-4). Najlepiej znaną postacią w historii z tak ciężkim przebiegiem choroby był Quasimodo z powieści Wiktora Hugo „Katedra Najświętszej Marii Panny w Paryżu”.

Pomimo wielu podobieństw i nakładania się cech fenotypowych z NF-1, w zespole Legiusa nie występują nerwiakowłókniki, glejaki nerwu wzrokowego i guzki Lischa (15). Poza białaczkami (zwłaszcza nielifoblastyczna) nie występuje też większa niż populacyjna predyspozycja do nowotworów. Na fenotyp chorych składają się mnogie plamy CAL, czasami również piegi w fałdach skórnych, tłuszczaki, wielkogłowie i znacznie bardziej niż w NF-1 wyraźna dysmorfia z dominującym hiperteloryzmem oraz wyraźne zaburzenia skupienia uwagi, nadrucliwość i zaburzenia procesu edukacji (15).

W stosunku do NF-1 pozostałe neurofibromatozy są skąpoobjawowe. Objawem łączącym klinicznie NF-2 i NF-3 są SCM, które stanowią istotę NF-3, a w NF-2 występują względnie rzadko (6, 7, 29). Objawem charakterystycznym dla NF-2 są obustronne SCM nerwów przedsionkowych (gałązki n. VIII), które nie występują w NF-3 (lub pojawiają się wyjątkowo i tylko jednostronnie) (29). W obu chorobach mogą także występować plamy CAL, choć są one mniej liczne niż w NF-1, często pojedyncze. W przeciwieństwie do NF-1 i NF-3, gdzie zdarza się to rzadko, w NF-2 bardzo często występują za to guzy mózgu i rdzenia kręgowego (6, 7, 16, 29).

Przedstawione powyżej fakty dowodzą nie tylko wysokiego ryzyka nowotworzenia w NF i pochodnych im RASopatiach, ale także konieczności prowadzenia czynnego skryningu zapewniającego wczesne wykrywanie nowotworów i innych, wielorakich powikłań choroby poprzez zorganizowanie dla takich pacjentów nie tylko kompleksowej opieki wielospecjalistycznej (1, 4, 5), ale do tego koordynowanej (40).

Historyczne już kwalifikowanie pacjentów z NF do fakomatoz oddawało opiekę nad chorymi w ręce neurologów i innych, rzadko komunikujących się ze sobą, za to licznych specjalistów. Powodowało to nie tylko trudności w diagnostyce i opiece, ale mogło stanowić również określone zagrożenie zdrowia chorych (40). Fakomatozy, określane także jako

schorzenia nerwowo-skrone (neuro- lub ektodermatozy) czy szerzej i zgodnie z prawdą – dysplazje neuroektomezodermalne, stanowią grupę chorób spowodowanych zaburzeniami rozwojowymi tkanek pochodzących z trzech listków zarodkowych (ekto-, mezo- i entodermy) (tab. 4). Ujawniają się one najczęściej zmianami w obrębie skóry, układu nerwowego i naczyniowego oraz współwystępującymi wadami narządów wewnętrznych, a często także zaburzeniami rozwoju tkanki łącznej (41).

W odróżnieniu od NF, dla większości pozostałych fakomatoz dominującą grupę problemów klinicznych stanowią zaburzenia neurologiczne i rozwojowe (ryc. 1), a ryzyko występowania nowotworów złośliwych jest małe lub populacyjne (tab. 4 i 5) (41). Z tego właśnie powodu diagnostyką i leczeniem chorych z FKM zajmują się właśnie neurologi.

Tymczasem zaburzenia neurologiczne w NF dotyczą głównie objawów neuropatycznych związanych z rozwojem guza, które pozostają domeną onkologii lub neurochirurgii (a nie neurologii). Padaczka występuje w NF-1 z małą częstością (do 6-8% pacjentów), co wybitnie odróżnia tę chorobę od klasycznych FKM (zwłaszcza stwardnienia guzowatego) (41, 42).

Tak więc odmienna symptomatologia oraz zupełnie inne rozłożenie akcentów klinicznych i diagnostycznych u chorych z NF w stosunku do pozostałych FKM (ryc. 1), dominujący udział onkologa (neuroonkologa) i chirurga onkologa oraz neuro(onko)chirurga w opiece nad nimi, a wreszcie – wielokrotnie już podkreślana liczebność pacjentów z NF powodują, że ta grupa chorób powinna uzyskać odrębną opiekę medyczną (40).

Podobnie jest w odniesieniu do grupy RASopatii, podstawowe problemy chorych z NF-1, jej postaciami mozaikowymi i allelicznymi oraz z zespołem Legiusa na tyle odróżniają się od typowych grup objawów charakterystycznych dla pozostałych RASopatii, że powodują konieczność wydzielenia NF także z tej grupy schorzeń (40, 43). Mianem RASopatii określa się współcześnie choroby powstające wskutek mutacji w genach kodujących białka sygnałowe szlaku kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (Ras/MAPK), o wybitnie heterogennym podłożu genetycznym (tab. 4, 6; ryc. 1) (43). W przeciwieństwie do NF-1 i zespołu Legiusa, objawy kliniczne „szteandarowych” dla RASopatii chorób z kręgu zespołu Noonan (NS) charakteryzują się obecnością licznych zaburzeń nerwowo-sercowo-twarzowo-skrónych, zaburzeń rozwoju intelektualnego i zachowania oraz najczęściej małą lub populacyjną predyspozycją do rozwoju nowotworów złośliwych (z wyjątkiem JMML) (44, 45).

Trzon RASopatii stanowią choroby z grupy NS z wzajemnie przeplatającymi się objawami, które cechuje zarówno plejotropizm, jak i znaczna heterogenność genetyczna (ryc. 2) (43). Oznacza to, że mutacje jednego genu szlaku RAS/MAPK mogą powodować klinicznie odrębne zespoły kliniczne (a nie jedną chorobę). Skomplikowanie chorób z rodziny NS polega także na tym, że wydawałoby się, że jednorodnie klinicznie, to jednak poszczególne zespoły chorobowe zależą od mutacji w różnych genach (tab. 7). Za tak wyjątkowe zjawisko odpowiedzialna jest zhierarchizowana, pionowa zależność pomiędzy poszczególnymi genami szlaku RAS/MAP-kinazowego (ryc. 3) (44, 45).

**Tab. 4.** Jednostki powszechnie kwalifikowane do poszczególnych chorobowych grup nozologicznych

Fakomatozy	RASopatie
Pierwotne wrodzone zespoły nowotworowe	
nerwiakowłóknikowatość typu 1 (NF-1, ch. von Recklinghausena, OMIM 162200)*	
nerwiakowłóknikowatość typu 2 (NF-2, OMIM 101000)	nerwiakowłóknikowatość typu 1 (NF-1, ch. von Recklinghausena, OMIM 162200)*&
nerwiakowłóknikowatość typu 3 (NF-3, schwannomatosis, OMIM 162091)	
Zespoły o większym niż populacyjne lub dużym ryzyku nowotworzenia (do 20%)	
stwardnienie guzowate (TSC, z. Bourneville'a-Pringle'a, OMIM 191100)	zespół Noonan (NS, OMIM 163950) z mutacjami w genach <i>PTPN11</i> lub <i>KRAS</i>
naczyniakowatość siatkówkowo-mózdkowa (HLS, z. von Hippel-Lindaua, OMIM 193300)	zespół Noonan-NF (NSNF, z. kręgu NF-1 OMIM 601321)*
zespół ataksji-teleangiektazji (ATS, z. Louis-Bar, OMIM 208900)	zespół CBL (CBLS/NSLL, Noonan syndrome-like disorder with or without juvenile myelomonocytic leukemia; OMIM 613563)
zespół znamionowych nabłoniaków podstawnkomórkowych (NBCCS, z. Gorlina-Goltza, OMIM 109400)	zespół wrodzonej włóknikowatości dziąseł typu 1 (HGNF1, OMIM 135300) autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny (ALS, OMIM 601859)
Zespoły o małym lub populacyjnym ryzyku nowotworzenia (< 5%)	
naczyniakowatość twarzowo-mózgowa (SWS, z. Sturge'a-Webera, OMIM 185300)	zespół Legius (NFLS; także: NF-like syndrom, OMIM 611431)*
zespół Klippel-Trénaunaya (KTS, OMIM 149000)	zespół sercowo-twarzowo-skróny (CFC, OMIM 115150)
bezbarwnikowe nietrzymanie pigmentu Ito (HI, z. hipomelanozy Ito, OMIM 300337)	zespół Noonan (NS, OMIM 163950) z mutacjami innych genów niż <i>PTPN11</i> lub <i>KRAS</i>
zespół ogniskowej dysplazji korowej Taylora (FCD/T, OMIM 607341)	zespół Noonan z licznymi plamami soczewicowatymi (NSML; poprzednio z. LEOPARD, OMIM 151100)
wrodzona naczyniakowatość krwotoczna (ORW, ch. Rendu-Oslera-Webera, OMIM 187300)	
nietrzymanie barwnika (IPS, zespół Blocha-Sulzbergera, OMIM 308300)	zespół malformacji włóścinkowych i przetok tętniczo-żylnych (CMAVM, OMIM 608354)
zespół liniowego znamienia łojowego (LNSS, z. Schimmelpenninga-Feuersteina-Mimsa, OMIM 163200)	zespół Noonan'o podobnej choroby z zespołem luźnego włosa (NSLH1, także: Noonan'o podobna choroba z utratą włosów anagenowych, OMIM 607721)

OMIM – *Online Mendelian Inheritance in Man* – stanowi zwarte kompendium opisów fenotypowych ludzkich chorób uwarunkowanych genetycznie, recenzowane i przygotowane przez autorytety w zakresie chorób rzadkich w medycynie

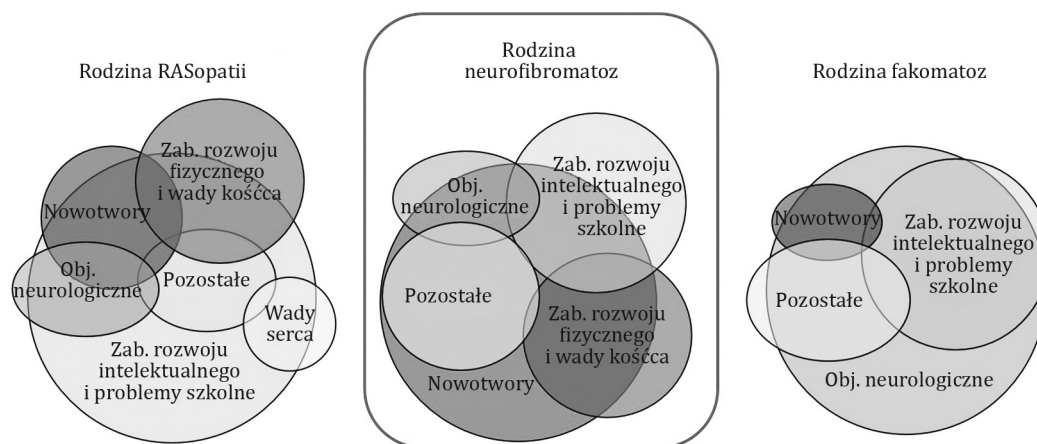
\*, &grupa NF-1 i pochodne jej RASopatie

Geny zaangażowane w powstawanie NF-2 i NF-3 nie biorą bezpośredniego udziału w regulacji kaskady szlaku Ras/MAPK. Jednak nakładanie się poszczególnych objawów klinicznych wszystkich trzech NF (w tym plamy CAL i guzy osłonkowe nerwów obwodowych) może wynikać z odległych i wielopunktowych interakcji pomiędzy poszczególnymi szlakami sygnałowymi, w tym z RAS-MAP-kinazowym (6, 7). I tak np. kodowana przez *Nf2* merlina hamuje także pośrednio szlak sygnałowy EGFR-RAS-ERK (6).

## PODSUMOWANIE

Dlaczego neurofibromatozy wymagają odrębnej opieki i to koordynowanej? I dlaczego sprawowanej przez onkologa dziecięcego?

Zgodnie z obowiązującym standardem przyjętym na świecie i w Polsce, pacjenci z NF (ale zwłaszcza NF-1) wymagają kompleksowej opieki wielospecjalistycznej (1, 4, 5, 40). Skomplikowanie nadzoru specjalistycznego, złożoność diagnostyki i terapii oraz wymóg prowadzenia aktywnego



Ryc. 1. Rozkład akcentów klinicznych pośród trzech grup chorób: fakomatoz, RASopatii i neurofibromatoz

Tab. 5. Ryzyko nowotworzenia w stwardnieniu guzowatym (TSC)

Rodzaj guza (nowotworu)	Ryzyko wystąpienia przez całe życie
Gwiaździatek podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy*	5-15%
Podwyściółkowe guzki okołokomorowe	80%
Mięśniaki prążkowanokomórkowe serca	47-67%
Naczyniakomięśniakotłuszczaki nerek	70%
Naczyniakomięśniakotłuszczakomięsaki nerek*	< 1%
Rak jasnokomórkowy nerki*	< 3%
Guczolak kwasochłonny nerki	< 1%
Hamartomaty astrocytarne siatkówki	30-50%
Powierzchnowe naczyniakomięśniakotłuszczaki	~ 13%
Guzy neuroendokrynne*	? kazuistyka

\*guzy o złośliwym charakterze

Guz o umiarkowanej złośliwości (II° według WHO)

skryningu onkologicznego powoduje, że w procesie opieki nad chorymi ze wszystkimi NF pojawia się konieczność koordynacji działań medycznych (40). Dlatego przy tak dużej częstości występowania choroby i znaczącej liczebności populacji pacjentów, w większości dużych krajów świata ze znaczącą liczebnie populacją chorych, powstają wydzielone centra opieki nad pacjentami z NF. Rozpoznanie każdej z NF można współcześnie postawić nadal wyłącznie na podstawie kryteriów klinicznych, a badanie molekularne nie zawsze jest konieczne (a w NF-3 w większości niemożliwe) (7, 46, 47). Poza NF-3 i kilkoma wyjątkami w obrębie NF-1 (48-53) do tej pory nie wykazano klinicznie istotnej korelacji genotypowo-fenotypowej. Dodatkowo, pomimo 100% penetracji mutacji genowej w każdej z NF, diagnostykę różnicową oraz opiekę nad chorymi z NF znacząco komplikują (1-3):

- wybitna zmienność ekspresji mutacji genowej i obrazu klinicznego: pomimo wertykalnego przekazywania tej samej mutacji genowej w jednej rodzinie, jej ekspresja różni się zarówno pionowo, pomiędzy chorymi z różnych pokoleń, jak i poziomo, pomiędzy chorym rodzeństwem,
- niewystępowanie zjawiska antycypacji genetycznej, powodujące zróżnicowany obraz kliniczny choroby w kolejnych pokoleniach pacjentów (dzieci nie muszą chorować ciężiej niż rodzice),
- wybitna zależność objawów od wieku pacjenta (np. rozpoznanie na podstawie kryteriów klinicznych w NF-1 następuje nawet do 14.-20. r.ż., a NF-2 i zwłaszcza NF-3 ujawniają się w pełni najczęściej u młodych osób dorosłych, choć poszczególne objawy chorób mogą występować znacznie wcześniej niż pojawia się możliwość klinicznego rozpoznania NF),

**Tab. 6.** Charakterystyka kliniczna neurofibromatoz i pochodnych im RASopatii

Choroba	Objawy rozpoznawcze	Inne objawy diagnostyczne	Dodatkowe objawy często występujące u chorych
NF-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>– plamy café au lait (&gt; 98%)</li> <li>– piegowate nakrapiania pach i pachwin (70%)</li> <li>– nerwiakowłókniki podskórne (&gt; 98%)</li> <li>– guzki tęczówki – Lischa (90-95%)</li> <li>– charakterystyczne objawy kostne (dysplazja kości klinowej oraz kości podudzia) w młodym wieku</li> <li>– glejaki nerwu wzrokowego</li> <li>– niezidentyfikowane obiekty jasne w mózgu (UBO w RM u ponad 60% pacjentów)*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– kyfoskolioza w okresie dorastania</li> <li>– zaburzenia aparatu więzadłowego i gibkość ciała</li> <li>– makrocefalia</li> <li>– zaburzenia wzrostu i rozwoju somatycznego (nie tylko zależne od zab. przysadki spowodowanej rozwojem glejaka skrzyżowania n. II)</li> <li>– tętniaki dużych naczyń oraz wady naczyniowe (koło naczyniowe mózgu) i zwężenie tętnicy nerkowej z nadciśnieniem</li> <li>– drobne wady serca</li> <li>– problemy poznawcze oraz szkolne (do 80%); deficyty językowe, matematyczne i ruchowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– niepełnosprawność intelektualna st. lekkiego (&lt; 30%)</li> <li>– zesp. ADHD-podobny (ok. 38%)</li> <li>– pierwotne nadciśnienie tętnicze</li> <li>– glejaki innych okolic mózgu (b. rzadkie)</li> <li>– wyjątkowo niezłośliwe guzy rdzenia kręgowego</li> <li>– nowotwory złośliwe: <ul style="list-style-type: none"> <li>– (MPNST powstający wskutek transformacji złośliwej NFS; RMS; guz chromochłonny; białaczki, zwłaszcza wczesnodziecięca ANLL; rakowiak dwunastnicy i nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego – GIST; rak sutka u kobiet)</li> </ul> </li> </ul>
sNF-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Objawy skórne typowe dla NF1 (CAL i NFM/NFS) ograniczone do jednego regionu ciała (np. tylko kończyny)</li> </ul>		
NF-LS	<ul style="list-style-type: none"> <li>– liczne CAL o charakterystyce typowej dla NF1</li> <li>– brak NFM/NFS oraz guzków Lischa</li> <li>– makrocefalia/głowa w ok. 95. percentyla</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– piegowate nakrapianie pach i pachwin (rzadziej niż w NF1)</li> <li>– występowanie UBO (w bad. RM)</li> <li>– częste wady zastawkowe tętnicy płucnej i inne lekkie wady serca</li> <li>– liczne tłuszczaki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– zaburzenia rozwoju psychoruchowego, ale zwłaszcza opóźnienie mowy i trudności szkolne, zesp. ADHD-podobny</li> <li>– zaburzenia naczyniowe</li> <li>– nieznanne ryzyko nowotworzenia, ale wyższe ryzyko występowania ANLL</li> </ul>
NF-NS	<ul style="list-style-type: none"> <li>– połączenie fenotypowych cech obu zespołów: charakterystyczny fenotyp NF1 (powyżej, z UBO i problemami szkolnymi) przy współistnieniu typowych dla zesp. Noonan: charakterystycznej dyzmorfii, płetwiastości szyi, deformacji klatki piersiowej oraz deformacji kostnych i kifoskoliozy, niskorosłości, charakterystycznych wad serca (zastawka t. płucnej) i innych</li> <li>– poza charakterystycznymi dla NF1 guzami łagodnymi (ale bardzo rzadko NFS), ryzyko powstawania nowotworów złośliwych jest mniejsze niż w NF1</li> </ul>		
JCS	<ul style="list-style-type: none"> <li>– plamy CAL u dzieci z niepełnosprawnością intelektualną, wieloogniskowymi włośniakami niekostniejącymi kości długich i żuchwy, hypogonadyzmem i wnetrostwem; czasami obserwuje się centralny ziarniniak olbrzymiokomórkowy żuchwy</li> </ul>		
WS	<ul style="list-style-type: none"> <li>– plamy CAL oraz zwężenie zastawki płucnej i piegowate nakrapianie pach i pachwin u dzieci z niepełnosprawnością intelektualną, niskorosłością, guzkami Lischa, względną makrocefalią oraz skórnymi nerwiakowłókniakami, występującymi jednak tylko u 1/3 chorych dzieci</li> </ul>		
NF-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>– obustronne schwannoma („nerwiaki”) nerwu przedsionkowego potwierdzone histopatologicznie lub widoczne w RMI ze wzmocnieniem kontrastowym</li> <li>– mnogie oponiaki mózgowia najczęściej rdzenia przedłużonego</li> <li>– glejaki mózgu</li> <li>– schwannoma poza OUN</li> <li>– podtorebkowe zmętnienie soczewki</li> <li>– zwapnienia śródmózgowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– obwodowe schwannomata: pojedyncze – 68%; liczne –10%</li> <li>– guzy rdzenia kręgowego: glejaki włosowatokomórkowe (gąbczaki) i wyściółczaki zwykle zlokalizowane w pniu mózgu i odcinku szyjnym rdzenia kręgowego</li> <li>– gwiaździki mózgu</li> <li>– plamy CAL (40%, ale raczej pojedyncze i mniejsze niż w NF1 (brak zmian barwnikowych w okolicy dołu pachowego i pachwin)</li> <li>– zaćma (81%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– neuropatia obwodowa związana z rozwojem guza (czasami pierwszy objaw nowotworu)</li> <li>– glejaki n. II występują sporadycznie (jak w populacji ogólnej)</li> <li>– hamartomata i zmiany barwnikowe siatkówki (CEPRH – 9%)</li> <li>– oponiak osłonek nerwu wzrokowego (częstość nieznana; w grupie pacjentów z ONSM NF2 rozpoznano u 2-8%)</li> <li>– jamistość rdzenia i opuszki</li> <li>– zwiększone ryzyko transformacji złośliwej wskutek napromieniania (TK OUN!)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Obraz kliniczny NF2 zależy od wieku ujawnienia: u dzieci najczęściej rozpoznaje się zaćmę (60-80%), schwannoma nerwu przedsionkowego (43%), oponiaki i guzy rdzenia (31%), schwannomata skóry (8%), opadanie stopy spowodowane obwodową neuropatią (3%) i mononeuropatię twarzową (19%).</li> <li>– Klinicznie wyróżniono podtypy choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>– postać umiarkowaną lub dorosłych (typ Gardnera) z początkiem około 25. roku życia, dominującymi objawami spowodowanymi przez VS i pojedynczymi lub brakiem objawów skórnych</li> <li>– postać ciężką lub dziecięcą (typ Wisharta) z wczesnym początkiem i VS tylko u połowy chorych, znaczną liczbą guzów OUN i(lub) rdzenia; zwykle przebiega szybko i wiąże się z wczesnym zgonem</li> </ul> </li> </ul>		

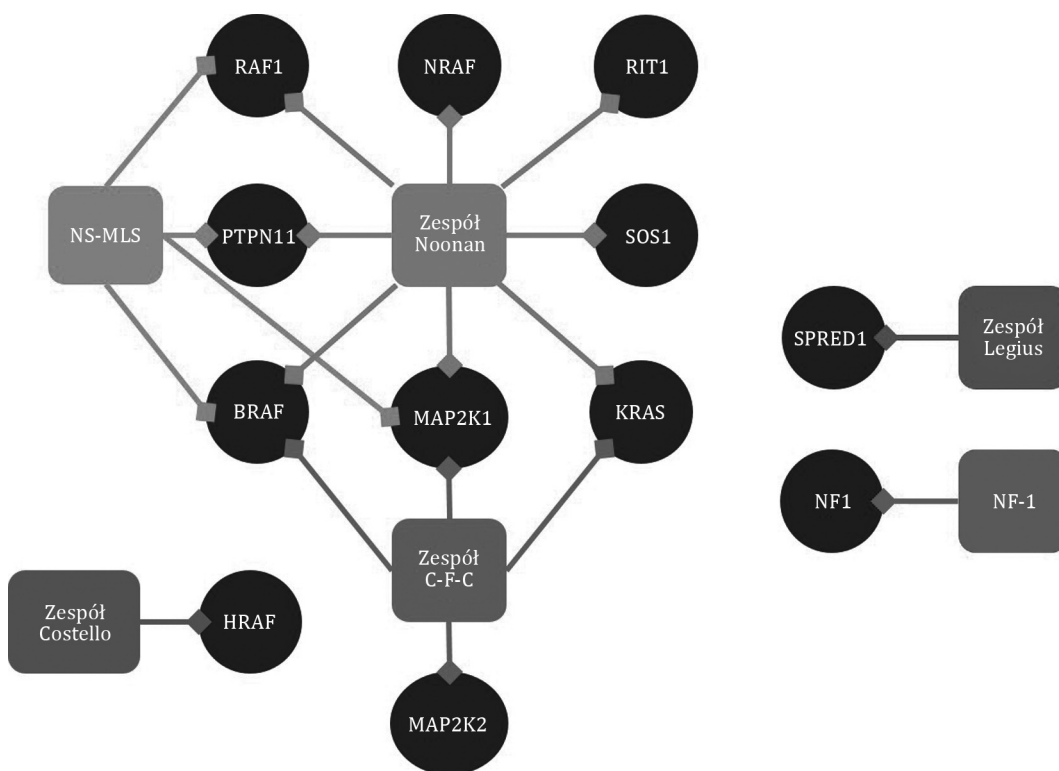


Tab. 6. cd.

Choroba	Objawy rozpoznawcze	Inne objawy diagnostyczne	Dodatkowe objawy często występujące u chorych
NF-3	<ul style="list-style-type: none"> <li>– mnogie schwannomata nerwów rdzeniowych i obwodowych oraz neurilemoma skóry z występowaniem także guzów OUN (mózg i rdzeń kręgowy) typowych dla NF2 (zwłaszcza oponiaki), jednak z wyjątkiem obustronnych „nerwiaków” n. słuchowych (praktycznie wyklucza rozpoznanie, jakkolwiek opisywano/dopuszcza się jednostronne występowanie takich guzów, jednak bez mutacji w <i>NF-2</i>)</li> <li>– najczęściej manifestuje się w okresie dojrzewania, jednak przed 30 r.ż.</li> <li>– rozpoznawany u pacjentów z fenotypem przypominającym NF2, jednak po wykluczeniu mutacji w genie <i>NF-2</i></li> <li>– ok. 1/3 chorych ma postać segmentalną choroby (odpowiednio jak w sNF) co dodatkowo i bardzo komplikuje rozpoznanie</li> </ul>		

CAL – plamy typu „kawa z mlekiem”; NFM/NFS – nerwiakowłókniki/NF splotową; MPNST – złośliwy guz otoczki nerwów obwodowych; VS – schwannoma nerwu przedsionkowego, historycznie nazywany nerwiakiem; ANLL – ostre białaczki nielimfoblastyczne; RMS – mięsaki prążkowanokomórkowy; CEPRH – złożone hamartomaty barwnikowe naskórka i siatkówki; ONSM – oponiak osłonki nerwu wzrokowego

\* UBO nie zostały ujęte w standardzie objawów diagnostycznych NF1 (NIH-CC-1988), ale stanowią patognomoniczny dla tej jednostki chorobowej objaw. W świecie nie uzyskano konsensusu co do celowości prowadzenia „rutynowych” badań rezonansu magnetycznego mózgu: metoda ma tyle samo zwolenników, jak i przeciwników. Niemniej obecność UBO w wyniku RM mózgu u małego dziecka, niespełniającego kryteriów NIH-CC-1988, może stanowić dowód na NF1. UBO są obecne u ponad 60% dzieci z NF1 i najczęściej zanikają z osiągnięciem dorosłości

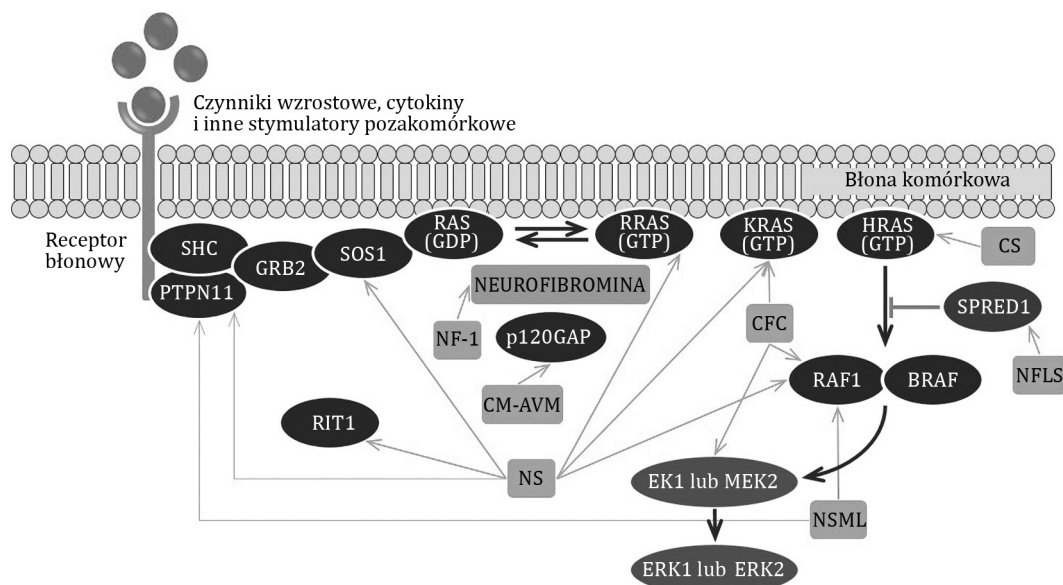


Ryc. 2. Geny szlaku sygnałowego Ras/MAP-Kinazowego odpowiedzialne za molekularny mechanizm związany z powstawaniem poszczególnych jednostek chorobowych z grupy RASopatii

koła oznaczają poszczególne geny szlaku sygnałowego Ras/MAP-Kinazowego podczas gdy kwadraty/prostokąty – choroby z kręgu RASopatii

**Tab. 7.** Pleomorfizm i heterogenność genetyczna chorób rodziny RASopatii

Liczba zespołów w których obserwowano mutację tego genu	Gen <i>Gene</i>	Zesp. Noonan	Zesp. C-F-C	Zesp. NSML	Zesp. Costello	NF-1	Zesp. Legius
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>	-----	-----	-----	-----	95%	Nieznana
1	<i>SPRED1</i>	-----	-----	-----	-----	Nieznana	ok. 3-25%
Liczba genów zmutowanych w danym zespole		ok. 16	5	3	1	1	1



**Ryc. 3.** Kaskada przesyłania sygnału angażująca poszczególne geny szlaku sygnałowego Ras/MAP-Kinazowego i choroby zależne od mutacji w poszczególnych genach

elipsy oznaczają poszczególne geny szlaku sygnałowego Ras/MAP-Kinazowego podczas gdy kwadraty/prostokąty – choroby z kręgu RASopatii; skróty stosowane dla oznaczenia poszczególnych chorób wyjaśniono w tabeli 1

- duży odsetek świeżych mutacji (ok. 50%) dodatkowo utrudniający diagnostykę różnicową (np. kliniczne rozpoznanie NF-1 możliwe jest po ujawnieniu się cech diagnostycznych NIH-CC-86, co następuje najczęściej po 6.-10. r.ż.),
- występowanie mozaikowości genetycznej (objawy występują tylko w określonej okolicy ciała),
- występowanie pojedynczych plam CAL w populacji zupełnie zdrowych dzieci i dorosłych z częstością > 40-60% w liczbie od 2-3 u osób rasy kaukaskiej do 5-6 u członków rasy negroidalnej; osoby rasy mongoidalnej mogą mieć prawidłowo pośrednią liczbę plam CAL (do 4-5) (34, 36).

Przedstawione powyżej fakty, a zwłaszcza ten ostatni, stanowią kolejny bardzo ważny argument przemawiający za koniecznością tworzenia wydzielonych centrów referencyjnych dla NF, a nie kultywowania historycznego modelu, gdzie opiekę na pacjentami sprawowali różni specjaliści, w tym głównie neurologi. Z wyjątkiem fakomatoz, wśród ponad 80 jednostek klinicznych branych pod uwagę w diagnostyce różnicowej, objawy neurologiczne występują względnie rzadko lub stanowią margines (3, 34). Za to sama diagnostyka różnicowa dziecka z licznymi, izolowanymi plamami CAL jest bardzo skomplikowana. Tymczasem liczba takich dzieci zgłaszających się do poradni NF stanowi 3-4-krotność liczby chorych z udowodnionym NF (doświadczenia własne autora).

Dominującym akcentem w opiece nad chorymi z NF i pochodnymi im RASopatiami są nowotwory łagodne, stanowiące sztanदारowe objawy choroby, oraz ryzyko powstawania nowotworów złośliwych, wymagających prowadzenia aktywnej obserwacji (ang. *watchful waiting*) oraz wykonywania okresowych badań skryningowych (17). Co więcej, dla każdej jednostki chorobowej z grupy NF warunki skryningu są odmienne, nie istnieje żaden jednolity i powtarzalny schemat jego prowadzenia, a następne badania i ich interwał uzależniony jest najczęściej od wyników uzyskanych w badaniu

poprzednim oraz od wieku dziecka (1-3, 12). Obecnie w Polsce specyficzną opieką nad NF zajmują się powstałe samorzutnie ośrodki usytuowane wyłącznie przy klinikach onkologii dziecięcej w Bydgoszczy, Warszawie (trzy) i Gdańsku (40).

Podsumowując, w odczuciu autora przedstawione argumenty w pełni przemawiają za wydzieleniem NF z grupy fakomatoz i RASopatii oraz oddaniem tych chorych pod opiekę koordynowaną onkologa dziecięcego. Dowodzi tego zresztą powszechna praktyka: w odpowiedzi na szybko rosnące zapotrzebowanie społeczne, ale przede wszystkim konieczność zapewnienia specyficznego i koordynowanego opieki nad chorymi zgodnie ze światowym standardem, w Polsce powstały Centra Koordynowanej Opieki Medycznej nad pacjentami z NF i pochodnymi im RASopatiami, działające w Bydgoszczy i Warszawie (Szpital Uniwersytecki nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy i Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital Kliniczny w Warszawie). Doświadczenie lekarza-koordynatora takiego Centrum umożliwi nie tylko wczesne wykrycie nowotworu u chorych dzieci, ale także prawidłową ocenę dynamiki procesu, konieczną do podejmowania (lub najczęściej – niepodejmowania) decyzji terapeutycznych oraz właściwego planowania cyklu kolejnych badań obrazowych. Ze względu na liczbę możliwych powikłań choroby nowotworowej wieku dziecięcego, zwłaszcza odległych, lekarze onkolodzy dziecięcy od dawna prowadzą kompleksową opiekę koordynowaną nad swoimi pacjentami. Stąd, objęcie nią także pacjentów z NF nie stanowi problemu logistycznego. Bardzo ważną rolę lekarza-koordynatora Centrum NF/RAS jest także planowanie badań diagnostycznych i prowadzenie diagnostyki różnicowej chorób manifestujących się mniej lub bardziej licznymi plamami CAL. I ostatecznie: ze względu na szeroką diagnostykę różnicową nowotworów wieku rozwojowego, onkolodzy dziecięcy nie tylko są do tego przygotowani, ale potrafią ją prawidłowo zaplanować. A więc dla koordynatora Centrum, jakim jest pracownik kliniki onkologii dziecięcej, proces różnicowania chorób przebiegających z licznymi plamami CAL nie powinien stanowić problemu.

## 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  
marek.karwacki@spdsk.edu.pl

## Piśmiennictwo

1. Gutmann DH: Eliminating barriers to personalized medicine: learning from neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2014; 83: 463-471.
2. Radtke HB, Sebold CD, Allison C et al.: Neurofibromatosis type 1 in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2007; 16: 387-407.
3. Ferner RE, Huson SM, Thomas N et al.: Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007; 44: 81-88.
4. Hirbe AC, Gutmann DH: Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *The Lancet Neurology* 2014; 13: 834-843.
5. Ziółkowska A, Glińska K, Szymańska S, Józwiak S: Nerwiakowłóknikowość typu 1 – choroba wymagająca wielodyscyplinarnej opieki specjalistycznej. *Pediatr Pol* 2017; 92: 294-302.
6. Gareth D, Evans R: Neurofibromatosis type 2 (NF2): A clinical and molecular review. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4: 16.
7. Yohay K, Bergner A: Schwannomatosis. [In:] *Post TW* (ed.): *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc; <https://www.uptodate.com/contents/schwannomatosis> (Literature review current through: Dec 2017; Last updated: Aug 28, 2017).

8. Neurofibromatosis: Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988; 45: 575-578.
9. Boyd KP, Korf BR, Theos A: Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 1-16.
10. Czajkowski G, Kaluzny J, Jatczak-Gaca A et al.: Pathogenesis and the most frequent symptoms of neurofibromatosis type 1. *Klin Oczna* 2009; 111: 378-383.
11. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH et al.: Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 23: 17004.
12. Karwacki MW, Wozniak W: Neurofibromatosis – an inborn genetic disorder with susceptibility to neoplasia. *Med Wieku Rozwoj* 2006; 10: 923-948.
13. Korf BR: Malignancy in neurofibromatosis type 1. *The Oncologist* 2000; 5: 477-485.
14. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA et al.: Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1978-1986.
15. Stevenson D, Viskochil D, Mao R: Legius syndrome. 2010 Oct 14 [Updated 2015 Jan 15]. [In:] Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al. (eds.): *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47312>.
16. 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.
17. 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.
18. Karaconji T, Whist E, Jamieson RV et al.: Neurofibromatosis Type 1: Review and Update on Emerging Therapies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2018. DOI: 10.22608/APO.2018182.
19. Bibbo C, Rodrigues-Colazzo E: Nerve Transfer With Entubulated Nerve Allograft Transfers to Treat Recalcitrant Lower Extremity Neuromas. *J Foot Ankle Surg* 2017; 56: 82-86.
20. Gosk J, Rutowski R, Urban M et al.: Our experience with surgical treatment of perinatal brachial plexus palsy – results in different types of lesions. *Ortop Traumatol Rehabil* 2011; 13: 457-468.
21. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ et al.: Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med* 2016; 375: 2550-2560.
22. (A) <https://ccr.cancer.gov/news/article/fda-grants-orphan-drug-status-to-selumetinib-for-neurofibromatosis-type-1-nf1-treatment>; (B) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-001585-pip01-13-m02>.
23. Ferrari F, Masurel A, Olivier-Faivre L et al.: Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 42-46.
24. Cambiaghi S, Restano L, Caputo R: Juvenile xanthogranuloma associated with neurofibromatosis 1: 14 patients without evidence of hematologic malignancies. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 97-101.
25. Zvulunov A, Barak Y, Metzker A: Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis, and juvenile chronic myelogenous leukemia. World statistical analysis. *Arch Dermatol* 1995; 131: 904-908.
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. Wang X, Teer JK, Tousignant RN et al.: Breast cancer risk and germline genomic profiling of women with neurofibromatosis type 1 who developed breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2018; 57: 19-27.
28. Howell SJ, Hockenhull K, Salih Z, Evans DG: Increased risk of breast cancer in neurofibromatosis type 1: current insights. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2017; 9: 531-536.
29. Evans DGR, Salvador H, Chang VY et al.: Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 2 and Related Disorders. *Clin Cancer Res* 2017; 23: e54-e61.
30. Kallionpää RA, Uusitalo E, Leppävirta J et al.: Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genet Med* 2018; 20: 1082-1086.

31. Tekin M, Bodurtha JN, Riccardi VM: Café au lait spots: the pediatrician's perspective. *Pediatr Rev* 2001; 22: 82-90.
32. 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.
33. 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.
34. Karwacki M: Małe dziecko ze skórnymi plamami koloru kawy z mlekiem: kogo, dlaczego, kiedy i gdzie powinien skierować lekarz pediatra lub lekarz POZ. *Stand Med/Pediatr* 2019; 16: 53-67.
35. Karwacki M, Matysiak M: Kiedy dziecko z plamami „kawy z mlekiem” kierować bezpośrednio do hematologa dziecięcego, a nie do specjalisty neurofibromatoz? *Nowa Pediatr* 2018; 22: 76-88.
36. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore 2018.
37. Jastrzębska M, Bekiesinska-Figatowska M, Karwacki MW et al.: MR imaging features in children with type 1 neurofibromatosis (NF1): intra- and extracranial lesions. *Pol J Radiol* 2009; 74: 14-21.
38. Wojtkiewicz A, Burzyńska-Makuch M, Wysocki M et al.: Tumors and focal hyperintensive lesions (unidentified bright objects – UBOs) in the central nervous system in patients with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Pol* 2007; 82: 189-192.
39. Karwacki MW, Wozniak W: The Skeleton Abnormalities in Patients with Neurofibromatosis Type 1: Important Consequences of Abnormal Gene Function. [In:] Dionysiotis Y (ed.): *Osteoporosis*. 1<sup>st</sup> ed. InTech, Rijeka 2012: 323-342.
40. Karwacki M: Koordynowana opieka medyczna nad chorymi z neurofibromatozami oraz pokrewnymi im RASopatiami. Studium Wykonalności Projektu złożone w Ministerstwie Zdrowia w dn. 5.09.2016 r. wraz z aneksem z dn. 23.02.2017 r.
41. Korf BR, Bebin EM: Neurocutaneous Disorders in Children. *Pediatr Rev* 2017; 38: 119-128.
42. Józwiak S, Kotulska-Józwiak K: Stwardnienie guzowate. Wyd. 1. PZWL, Warszawa 2012.
43. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M: Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 161-179.
44. Ratner N, Miller SJ: A RASopathy genes commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nat Rev Cancer* 2015; 15: 290-301.
45. Smpokou P, Zand DJ, Rosenbaum KN, Summar ML: Malignancy in Noonan syndrome and related disorders. *Clin Genet* 2015; 88: 516-522.
46. Zhang J, Li M, Yao Z: Molecular screening strategies for NF1-like syndromes with café-au-lait macules (Review). *Molecular Med Rep* 2016; 14: 4023-4029.
47. Evans DG, Bowers N, Burkitt-Wright E et al.: Comprehensive RNA analysis of the NF1 gene in classically affected NF1 affected individuals meeting NIH criteria has high sensitivity and mutation negative testing is reassuring in isolated cases with pigmentary features only. *EBioMedicine* 2016; 7: 212-220.
48. Burkitt Wright EM, Sach E, Sharif S et al.: Can the diagnosis of NF1 be excluded clinically? A lack of pigmentary findings in families with spinal neurofibromatosis demonstrates a limitation of clinical diagnosis. *J Med Genet* 2013; 50: 606-613.
49. Upadhyaya M, Huson SM, Davies M et al.: An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 140-151.
50. Kehrer-Sawatzki H, Mautner VF, Cooper DN: Emerging genotype-phenotype relationships in patients with large NF1 deletions. *Hum Genet* 2017; 136: 349-376.
51. Ruggieri M, Polizzi A, Spalice A et al.: The natural history of spinal neurofibromatosis: a critical review of clinical and genetic features. *Clin Genet* 2015; 87: 401-410.
52. Rojnueangnit K, Xie J, Gomes A et al.: High incidence of Noonan syndrome features including short stature and pulmonic stenosis in patients carrying NF1 missense mutations affecting p.Arg1809: genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat* 2015; 36: 1052-1063.
53. Koczkowska M, Chen Y, Callens T et al.: Genotype-Phenotype Correlation in NF1: Evidence for a More Severe Phenotype Associated with Missense Mutations Affecting NF1 Codons 844-848. *Am J Hum Genet* 2018; 102: 69-87.

nadesłano: 8.01.2019

zaakceptowano do druku: 29.01.2019