

Neurofibromatosis von Recklinghausen typ 1 (NF1) – nejčastější onemocnění ze skupiny neurokutánních chorob

MUDr. Bořivoj Petrák, CSc.¹, MUDr. Marie Glombová^{1,2}

¹Klinika dětské neurologie, 2. LF UK a FN v Motole, Praha

²Dětské oddělení, Oblastní nemocnice Kolín

Neurokutánní onemocnění je skupina vrozených, genetiky podmíněných, multisystémových chorob, které postihují především kůži a nervový systém, ale také další systémy organismu. Vznikají při chybném vývoji neurální lišty a postižení neuroektodermu. Všechna neurokutánní onemocnění patří mezi vzácné choroby. Manifestují se od novorozeneckého věku do dospělosti a mají velmi variabilní klinické projevy, často s pomalým progresivním průběhem. Významným rysem je četný výskyt nádorových procesů, v dětství především benigního charakteru, v dospělosti riziko maligních nádorů stoupá. Nejčastějším neurokutánním onemocněním je neurofibromatosis von Recklinghausen typ 1 (NF1).

Klíčová slova: neurokutánní onemocnění, diagnostické příznaky, dětský věk, onkologické riziko, neurofibromatosis von Recklinghausen typ 1.

Neurofibromatosis von Recklinghausen type 1 (NF1) – the most common neurocutaneous disorder

Neurocutaneous disorders is a group of congenital, genetically conditioned, multisystem diseases that primarily affect the skin and nervous system, and also other body systems. They arise from the abnormal neuroectodermal tissue in the wrong course of neural crest development. All neurocutaneous disorders are among the rare diseases. They manifest from the neonatal age to adulthood and have very variable clinical course, with a slow progression. An important feature is the frequent occurrence of tumor processes, in childhood primarily benign character, in adulthood the risk of malignant tumors increases. The most common neurocutaneous disease is neurofibromatosis von Recklinghausen type 1 (NF1).

Key words: neurocutaneous disorders, diagnostic features, childhood, oncologic risks, neurofibromatosis von Recklinghausen type 1.

Úvod

Neurokutánní onemocnění je skupina chorob, které postihují především kůži a nervový systém, ale také další systémy organismu. Jedná se o vrozená, geneticky podmíněná, multisystémová onemocnění, na základě postižení neuroektodermu při poruše vývoje neurální lišty. Původní termín fakomatózy se již nepoužívá. Manifestují se od novorozeneckého věku do dospělosti s variabilními klinickými projevy, s věkově vázanou manifestací klinických příznaků a pomalým pro-

gresivním charakterem, s významným výskytem nádorových procesů. Všechny neurokutánní choroby patří mezi vzácná onemocnění. Lze je rozdělit na podskupinu nejčastěji se vyskytujících diagnóz (tabulka 1) a na podskupinu velmi vzácných jednotek (Goldstein et Gutmann, 2004). Třebaže nejčastější neurokutánní choroby jsou převážně autosomálně dominantně (AD) dědičné, je u nich současně významný sporadický výskyt. Zodpovědné geny mají charakter tumor-suppressor genů a jejich produkty se

uplatňují při regulaci buněčného cyklu. Vyřazení jejich funkce vede v konečném důsledku k rozvoji nádorového bujení. Nádory jsou v dětském věku převážně benigní, ale v dospělosti přibývá maligních změn (Maria et Menkes, 2005). Problematice neurokutánních onemocnění je v posledních dvaceti letech věnována stále větší pozornost pro rizika onkologických a neurologických komplikací. Nejčastější diagnózou ze skupiny neurokutánních onemocnění je neurofibromatosis von Recklinghausen typ 1 (NF1).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Bořivoj Petrák, CSc., borivoj.petrak@fnmotol.cz

Klinika dětské neurologie, 2. LF UK a FN v Motole, V Úvalu 84, 150 00 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(2): 104–107

Článek přijat redakcí: 4. 12. 2017

Článek přijat k publikaci: 20. 3. 2018

Tab. 1. Nejčastější neurokutánní onemocnění

Diagnóza	Manifestace ve věku	Dědičnost	Gen/ produkt	Výskyt
Neurofibromatosis von Recklinghausen typ 1 (NF1)	Často již od novorozeneckého věku	AD a 30–50% sporadicky	17q11.2 gen <i>NF1</i> neurofibromin	1: 3 000
Neurofibromatosis von Recklinghausen typ 2 (NF2)	Převážně v dospívání a časné dospělosti	AD a 50% sporadicky	22q12.2 gen <i>NF2</i> schwannomin (merlin)	1: 30 000–40 000
Schwannomatosis (SWNTS)	v dospělém věku po 30. roce života	AD a 80–90% sporadicky	Typ 1 (SWNTS 1) 22q11.23 gen <i>SMARCB1</i> Typ 2 (SWNTS 2) 22q11.21 gen <i>LZTR1</i>	1: 40 000
Tuberózní skleróza (Tuberous Sclerosis Complex, TSC)	Již prenatálně nebo od novorozeneckého věku	AD a 60–80% sporadicky	Typ 1 (TSC1) 9q34 gen <i>TSC1</i> / hamartin Typ 2 (TSC2) 16p13.3 gen <i>TSC2</i> / tuberin	1: 6 000–10 000
Sturge-Weber syndrom (SWS)	Od novorozeneckého věku	Sporadický výskyt	Mozaika 9q21.2 somatická mutace gen <i>GNAQ</i>	1: 20 000–50 000
Morbus von Hippel-Lindau (VHL)	V dospělém věku	AD	3p25.3 gen <i>VHL</i> protein VHL	1: 36 000–53 000
Ataxia-telangiectasia(AT) (Louis-Bar syndrom)	V celém průběhu dětského věku	AR	11q22.3 gen <i>ATM</i> protein ATM	1: 40 000–100 000

Tab. 2. Diagnostická kritéria NF1

Skrvny barvy bílé kávy na kůži (café-au-lait macules, CALMs) v počtu šest a více
■ do puberty o průměru rovném nebo větším než 5 mm
■ po pubertě o průměru rovném nebo větším než 15 mm
Mnohočetný axilární a/nebo inguinální freckling (dříve Crowe příznak) (četné drobné okrouhlé makuly na kůži podpaží a třísel, také barvy bílé kávy)
Dva a více neurofibromů nebo jeden plexiformní neurofibrom
Gliom zrakové dráhy (Optic Pathway Glioma, OPG)
Dva nebo více Lischovy noduly (hamartomy duhovky)
Typické kostní dysplastické léze (dysplázie křídla kosti sfenoidální a/nebo ztenčení kortikální části dlouhých kostí s nebo bez pseudoartrózy)
Příbuzný 1. stupně (rodič, sourozenec nebo potomek) s prokázanou diagnózou NF1 dle uvedených kritérií

Znalost diagnostiky, klinického obrazu a aktuálních možností terapie tohoto onemocnění je proto potřebná. Další jednotky řazené mezi neurokutánní onemocnění se vyskytují vzácně až raritně.

Neurofibromatosis von Recklinghausen typ 1 (neurofibromatóza 1. typu, NF1)

V roce 1882 Friedrich Daniel von Recklinghausen jako první popsal onemocnění, které nazval neurofibromatosis (NF). V 70. letech 20. století byla vyčleněna skupina pacientů s oboustrannými vestibulárními schwannomy a diagnóza NF se tím klinicky rozdělila na typ 1 a typ 2. V 90. letech nález genu pro typ 1 (NF1) na 17. chromozómu (17q11.2) a genu pro typ 2 (NF2) na chromozómu 22 (22q12.2) potvrdil, že se jedná o dvě samostatné jednotky. Poslední jednotkou, vyčleněnou z původního obrazu NF, je schwannomatóza (SWNTS).

Obecné rysy a diagnostika NF1

NF1 je multisystémové onemocnění charakterizované postižením kůže, centrálního a periferního nervového systému mnohočetnými benigními nádory, hamartomatózními změnami na duhovce oka, kostními změnami a pozitivní rodinnou anamnézou NF1 u příbuzného prvního stupně. Ze sedmi dg. kritérií je ke stanovení NF1 třeba nalézt alespoň dvě (tabulka 2). První diagnostické příznaky NF1 se mohou manifestovat již v novorozeneckém věku (skvrny café-au-lait a/nebo plexiformní neurofibrom a/nebo pseudoartróza), ale častěji později v kojeneckém a batolecím období. S věkem výskyt diagnostických příznaků stoupá – onemocnění je možné hodnotit jako progresivní. Diagnóza NF1 je nadále stanovována především podle klinického obrazu a diagnostických kritérií. DNA analýza diagnostiku NF1 potvrdí. U NF1 pracujeme s některými diagnostickými příznaky (jako např. skvrny barvy bílé kávy na kůži, CALM), které

se hojně vyskytují v celé populaci – jsou proto určeny jejich počty a/nebo velikost (Williams et al., 2009; Gutmann et al., 2017).

Epidemiologie a genetika

NF1 má AD dědičnost, s variabilní expresivitou, ale prakticky úplnou penetrancí do dospělého věku. V populaci se NF1 vyskytuje s frekvencí výskytu 1: 3 000 jedinců a je jedním z nejčastějších AD onemocnění člověka (Gutmann et al., 2017). Příčinou rozvoje NF1 je inaktivace tumor supresor genu NF1 zárodečnými mutacemi. Přes AD dědičnost má 30–50% případů NF1 charakter sporadického výskytu (nová mutace) a vzácně je možnost nálezů mozaiky. Gen pro NF1 je lokalizován na dlouhém raménku 17. chromozómu (17q11.2), má 60 exonů o rozsahu přes 350 kb genomické DNA. Produktem je cytoplazmatický protein neurofibromin (2 818 aminokyselin, 320 kDa), přednostně exprimovaný v glii, neuronech, Schwannových buňkách, oligodendrocytech, astrocytech a leukocytech a v nízkých koncentracích také ve fibroblastu, mastocyty, osteoblastu. Protein patří mezi tzv. savčí GTPázu aktivující proteiny. Aktivuje tak signální dráhu Ras a kaskádu několika dalších drah. Mutací NF1 genu vzniká nefunkční neurofibromin s omezenou aktivitou. To má pak různý efekt z hlediska růstu, proliferace i trvání cílových tkání. Informace o korelaci genetické mutace a klinického projevu (genotyp-fenotyp) jsou nadále chudé (Pasmant et al., 2012).

Patogeneze

Patologické změny nacházíme tam, kde jsou cílové tkáně ovlivněny neurofibrominem jako negativním růstovým regulátorem se změnou Schwannovy buňky a fibroblastu (neurofibrom, fibromuskulární dysplasie), glie (gliom), osteoblastu (kostní změny), melanoblastu (CALM).

Klinický obraz NF1

Délka života je u NF1 zkrácena průměrně o 10–15 let proti běžné populaci. Klinické projevy NF1 významně přesahují hranice diagnostických kritérií (Gutmann et al., 2017).

Kožní změny. Nejčastější a pro NF1 diagnostické jsou CALM, které se nalézají téměř u všech pacientů s NF1 a mohou se objevit již u novorozenců. Jejich počet přibývá do období

puberty a v počtu šest a více představují (při diagnostické velikosti) jedno z dg. kritérií NF1. Méně častý výskyt má freckling – větší počet drobných okrouhlých makul podobného charakteru a barvy jako jsou CALM. Nacházejí se v podpaží a v tříslech a manifestují se nejčastěji mezi 3. a 5. rokem věku. Dále mohou být na trupu a krku (Williams et al., 2009).

Změny periferního nervového systému.

Neurofibromy postihují periferní nervový systém a jsou nejčastějším typem nádoru u NF1, mají benigní charakter. Vycházejí ze Schwannových buněk a obsahují stočená nervová vlákna a fibroblasty perineuria. Manifestují se většinou před začátkem puberty kdekoli v průběhu periferních nervů a místo jejich vzniku nelze předem určit. Neurofibromy se ale vyskytují také u osob bez diagnózy NF1, proto až v počtu dvou a více představují diagnostické kritérium NF1. Plexiformní neurofibrom (plex-NF) se může manifestovat již v novorozeneckém věku, případně kdykoli v průběhu života. Někdy mají na povrchu hyperpigmentace a/nebo hypertrichózu a mohou být velmi rozsáhlé. Těbaže se jedná o benigní nádory, chovají se vůči okolním měkkým tkáním infiltrativně a expanzivně, způsobují usurace a remodelace kostí. Mají riziko maligní transformace. U žen bývá progres neurofibromů i plexNF v období těhotenství (Ewans et al., 2002; Williams et al., 2009).

Změny v centrálním nervovém systému (CNS). Nejčastějším nádorem CNS je u NF1 gliom. Benigní nádor (především pilocytický astrocytom grade I) je lokalizovaný hlavně v průběhu zrakové dráhy, převážně (98 %) s postižením optických nervů a chiasma. Gliom zrakové dráhy (OPG) se vyskytuje u 15–20 % jedinců s NF1 a manifestuje se převážně do 6–10 let věku. Při nálezu OPG je vždy třeba určit, zda se vyskytuje při NF1 nebo bez této diagnózy. Až dvě třetiny OPG jsou u NF1 asymptomatické, dlouhodobě stacionární a bez růstové dynamiky. OPG klinicky symptomatické jsou rostoucí nádory se zhoršením kvality zraku, poruchou zorného pole, proptózou, strabizmem a edémem, nablednutím nebo atrofií papily optiku. Metodou volby je MR zobrazení mozku. Gliomy mohou být také mimo zrakovou dráhu, v dalších oblastech mozku a míchy. Například gliom mozkového kmene je u NF1 častější než v ostatní populaci, gliom hypothalamu bývá spojen s pubertas praecox (Patil, 2012). Gliomy mimo zrakovou dráhu bývají u NF1 klinicky významné. Hypersignální ložiska v T2 vážených obrazech na

MR mozku a míchy (Focal Areas of Signal Intensity, FASI) nalézáme zhruba u 85 % dětí s NF1, nemají nádorovou povahu, jsou nalézána v oblasti bazálních ganglií, globus pallidus, mozečku, thalamu, v mozkovém kmeni a subkortikálně a jsou izointenzní v T1 vážených obrazech a na CT vyšetření. FASI se nesytlí po podání kontrastní látky a není přítomen mass-effect. Tím se také liší od low-grade gliomů. Dle současných znalostí se nejedná o hamartomy, ale o aberantní myelinizaci s vakuolárními změnami myelinu. Z hlediska topického neurologického nálezu jsou FASI asymptomatické, ale jsou dávana do souvislosti s kognitivními poruchami. V dospělosti mají tendenci mizet. (Maria et Menkes, 2005; Gutmann et al., 2017).

Změny na oku. Lischovy noduly jsou hamartomy na duhovce a jejich výskyt stoupá z cca 10 % v předškolním věku na 95 % v dospělosti. Nezpůsobují postižení zraku.

Kostní změny. Kostní změny jsou u NF1 časté, ale jako diagnostické jsou hodnoceny pseudoartrózy (paklouby) a dysplastické změny především dlouhých kostí (tenká kortikalis, cysty, sklerotické změny) a/nebo křídla kosti klínové a také případy dystrofické skoliózy (Gutmann et al., 2017). Dysplastické změny jsou založeny už kongenitálně, ale mohou se manifestovat (např. patologickými zlomeninami) až v dospělosti (Maria et Menkes, 2005).

Další nádorové procesy u dětí a dospělých. U dětí k nim patří např. Wilmsův tumor, rabdomyosarkom, neuroblastom a také hemoblastózy (třeba velmi vzácná juvenilní myelomonocytární leukemie). Riziko výskytu zhoubných nádorů u NF1 je 2,7 krát vyšší oproti ostatní populaci a vyskytují se převážně v dospělosti, kde bývají často do 40 let věku a s horší prognózou. Z maligních nádorů CNS se vyskytují především gliomy vyššího gradu, případně meduloblastom (Patil et Chamberlain, 2012). Až u 10 % převážně plexNF může dojít k maligní přeměně na maligní nádor z pochev periferních nervů (MPNST) (Ewans et al., 2002). Dospělí s NF1 mají významné (a časnější) riziko pro gastrointestinální stromální nádor, karcinoid, feochromocytom a také nádory prsu a plic (Patil et Chamberlain, 2012).

Další klinické nálezy a rizika. Až u 45 % dětí s NF1 je popisována makrocefalie. Hydrocefalus se vyskytuje asi u 5 % dětí s NF1 a bývá komplikací expanzivního procesu CNS nebo idiopatické stenózy distální části mozkovodu. Epileptické záchvaty se v dětském věku objevují cca u 7 %

NF1 pacientů a převážně mají sekundární charakter při expansivním procesu. Skolióza může být progresivní. Bolest hlavy je u dětí s NF1 častá a dominují vertebrogenní příčiny. Vyskytují se abnormity tvaru kostí, dysplazie, přerůsty končetin, usurace a remodelace kostní v rámci tlaku neurofibromu na okolní skelet. Malý vzrůst je součástí fenotypu NF1, časté je spojení se snížením hladiny růstového faktoru (Insulin Like Growth Factor 1, IGF1) (Maria et Menkes, 2005). Kardiovaskulární komplikace NF1 zahrnují vrozené vady srdce a velkých cév, včetně pulmonální stenózy. Při fibromuskulární dysplazii cévních stěn jsou nejčastěji postiženy renální arterie s následným rozvojem renovaskulární hypertenze (1 % dětí s NF1). Postižení arterií mozku je vzácné, ale vyskytuje se s obrazem ischemické cévní mozkové příhody a/nebo moya-moya syndromu (dříve často jako nežádoucí účinek po radioterapii gliomu). U dospělých s NF1 je příčinou hypertenze častěji feochromocytom. Kognitivní poruchy u 30–60 % dětí s NF1 patří mezi nejčastěji popisované komplikace NF1. Dominují poruchy učení, poruchy vývoje řeči a v kognitivním fenotypu je syndrom poruchy soustředění s hyperaktivitou (ADHD syndrom) a vývojové a psychosociální odchylky a obtíže. Hodnoty IQ jsou převážně v dolním pásmu normy a mentální retardace je u NF1 jen mírně častější než u běžné populace (Gutmann et al., 2017).

Terapie NF1

Neexistuje kauzální terapie NF1 – léčba je nadále pouze symptomatická jak pro OPG, tak pro plexNF a další klinické obtíže. Smyslem dlouhodobého sledování je včasný nález klinické komplikace a její symptomatické řešení. V případě nálezu OPG provádíme kontrolní MRI mozku za 3–6 měsíců a dále podle dynamiky změn nádoru. Většina OPG zůstává stacionární a další kontroly jsou za 12 a 24 měsíců. Vzácně může OPG spontánně regredovat (Gutmann et al., 2017). Terapii OPG je třeba řešit u každého pacienta individuálně. Musí být jasné, že k OPG v rámci dg. NF1 přistupujeme jinak než k OPG bez NF1. Pouze u symptomatických a progresivně se chovajících OPG s NF1 plánujeme terapii – léčbou volby je chemoterapie (protokol SIOP pro nádory nízkého gradu). Hydrocefalus se řeší u nádorů zkratovou operací (ventrikulo-peritoneální zkrat, VPZ), u stenózy distální části mozkovodu endoskopicky fenestrací III. komory do

prepontinní cisterny. Možnosti léčby pacientů s progresivním plexNF jsou pouze chirurgické – riziko recidivy nádoru je vysoké. Je doporučeno řešení neurochirurgem (pro riziko neurologického deficitu při poškození periferního nervu) a za účasti plastického chirurga. Při průkazu MPNST následuje chemoterapie. Pseudoartróza, dysplastické kostní změny a/nebo patologické fraktury jsou řešeny ortopedickou operací a/ nebo ortézami. Vše je komplikováno obtížným hojením kostních defektů. Skolióza může při rychlé progresi vyžadovat terapii korzetem, případně ortopedický operační výkon. Terapie malého vzrůstu růstovým hormonem je mož-

ná. Terapie bolestí hlavy se neliší od postupů u pacientů bez NF1. Nejčastější je vertebrogenní etiologie, kde hlavním terapeutickým postupem je rehabilitace. Systémová arteriální hypertenze je léčena dle etiologie. Kognitivní poruchy a poruchy učení potřebují individuální přístup a zvýšenou pozornost psychologů a speciálních pedagogů v pedagogicko-psychologické poradně ještě před nástupem do školy. Je indikováno vyšetření všech dětí s NF1 se zvážením individuálního přístupu, případně se zajištěním školního asistenta. Při terapii ADHD syndromu je možné kombinovat režimová domácí a školní opatření s terapií amoxitemem nebo methylfeny-

dátem. Pro časté poruchy vývoje řeči je třeba dlouhodobá logopedická péče a rehabilitace dyspraxie orofaciální oblasti. Pro neobrátlost v jemné motorice, dyspraxii a hypotonii je třeba každodenní dlouhodobá rehabilitace (Maria et Menkes, 2005). Nález mutace v NF1 genu umožňuje genetickou poradnu, včetně prenatální a preimplantační diagnostiky (Pasmant et al., 2012).

Sledování a dispenzarizace pacientů s NF1. Sledování má vést lékař se zkušenostmi s dg. NF1. Péče o dětské pacienty s NF1 v České republice spadá především do rukou dětských neurologů a onkologů.

LITERATURA

1. Ewans DG, Baser ME, McGaughan J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002; 39(5): 311–314.
2. Goldstein J, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. In: Roach ES, van Miller S (eds). *Neurocutaneous Disorders*. pp.42–50. Cambridge: University Press 2004.
3. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL,

- Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nature Reviews/Disease Primers* 2017; article number 17004, doi 10.1038/nrdp 20174
4. Maria BL, Menkes JH. Neurocutaneous syndromes. In: Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL (eds). *Child neurology*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins 2005: 803–828.
5. Pasmant E, Vidaud M, Vidaud D, Wolkenstein P. Neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *J Med Ge-*

net 2012; 49(8): 483–489.

6. Patil S, Chamberlain RS. Neoplasms associated with germline and somatic NF1 gene mutations. *Oncologist* 2012; 17(1): 101–116.
7. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics* 2009; 123(1): 124–133.