https://doi.org/10.36290/ped.2023.027

Neurofibromatosis von Recklinghausen typ I (NF1) – klinický obraz v dětském věku, diagnostika a terapie

MUDr. Bořivoj Petrák, CSc.
Klinika dětské neurologie, 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Neurofibromatosis von Recklinghausen typ I (neurofibromatóza typ 1, NF1) je multisystémové, autozomálně dominantně dědičné neurokutánní onemocnění s prevalencí v populaci 1 : 2 000–3 000, charakterizované postižením kůže, centrálního a periferního nervového systému, oka, kostí a cévní stěny. Příčinou onemocnění je mutace genu *NF1* (17q11.2) a porucha tvorby neurofibrominu, který je negativním regulátorem metabolické cesty RAS, čímž se podílí na rozvoji nádorových procesů. Nádory centrálního nervového systému jsou především gliomy zrakové dráhy nízkého stupně, často asymptomatické. V periferním nervovém systému se objevují různé typy neurofibromů. Léčba NF1 je především symptomatická. Nově se objevila léčba MEK-inhibitory selumetinibem, trametinibem, která je nyní zaměřená na plexiformní neurofibromy, ale slibuje širší využití. Pro předškolní a školní děti je významný výskyt poruch vývoje řeči, poruch učení, ADHD syndromu, malého vzrůstu, neobratnosti v jemné motorice, skoliózy a plochonoží. Důležitá je možnost molekulárně genetického vyšetření a genetické porady.

Klíčová slova: neurofibromatóza typ 1, dětský věk, diagnostická kritéria NF1, gliomy, neurofibromy, MEK-inhibitory.

Neurofibromatosis von Recklinghausen type I (NF1) – clinical picture in childhood, diagnosis and therapy

Neurofibromatosis von Recklinghausen type I (neurofibromatosis type 1, NF1) is a multisystem, autosomal dominant hereditary neurocutaneous disease with a prevalence of 1 : 2 000–3 000 in the population, characterized by involvement of the skin, central and peripheral nervous systems, eye, bones and vascular walls. The disease is caused by a the mutation in the *NF1* gene (17q11.2) and a change in the formation of neurofibromin, which is a negative regulator of the metabolic pathway of RAS, thus contributing to the development of tumor processes. Central nervous system tumors are primarily low-grade gliomas of the visual pathway and are often asymptomatic. Different types of neurofibromas occur in the peripheral nervous system. NF1 treatment is primarily symptomatic. More recently, treatment with the MEK-inhibitors selumetinib and trametinib has appeared which though now focused on plexiform neurofibromas, promises a wider use. In preschool and school children there is a significant occurrence of speech development disorders, learning disabilities, ADHD syndrome, short stature, clumsiness in fine motor skills, scoliosis and flat feet. The possibility of molecular genetic testing and genetic counseling is important.

Key words: neurofibromatosis type 1, childhood, NF1 diagnostic criteria, gliomas, neurofibromas, MEK-inhibitors.

Úvod

Neurofibromatosis von Recklinghausen typ I (neurofibromatóza typ 1, NF1, OMIM 162 200) je vzácné, vrozené, multisystémové onemocnění s variabilními klinickými projevy, s možností častého výskytu dysplastických změn nebo benigních nádorů periferního i centrálního nervového systému, kůže, cév, kostí a některých orgánů. Mohou se objevit nádory maligní. NF1 je nejčastější chorobou ze skupiny neurokutánních onemocnění a zároveň je diagnóza NF1 řazena mezi RASopatie. Neurokutánní onemocnění (starším názvem fakomatózy) jsou definována postižením centrálního i periferního nervového systému a kůže, ale také části skeletu, cév a některých orgánů – vše na základě změn neuroektodermu při poruše migrace z neurální ploténky.

MUDr. Bořivoj Petrák, CSc.
Klinika dětské neurologie, 2. LF UK a FN v Motole, Praha 5 – Motol
borivoj.petrak@fnmotol.cz

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2023;24(2):87-92
Článek přijat redakcí: 27. 2. 2023
Článek přijat k publikaci: 21. 3. 2023

Problematice neurokutánních onemocnění je věnována pozornost pro rizika onkologických a neurologických komplikací při ovlivnění funkce signálních metabolických cest Ras, mitogen activated protein kinase (MAPK), phosphatidyl inositol 3-kinase (PI3K), mammalian target of rapamycin kinase (m-TOR) (1). RASopatie je skupina onemocnění se vztahem k metabolické cestě RAS-MAPK. Při multisystémovém postižení převažují u RASopatií obtíže kardiovaskulární a poruchy růstu (Noonan syndrom). Onkologická rizika se týkají především NF1. První popis neurofibromatózy pochází z roku 1882 od F. D. von Recklinghausena. K rozdělení na dva typy na základě klinických rozdílů (typ I – časná manifestace, hlavní nádorové procesy gliom optiku a neurofibrom, typ II – pozdější manifestace, hlavní nádorový proces oboustranný vestibulární schwannom) došlo v 70. letech 20. století, aby pak v 90. letech bylo nálezem samostatných genů *NF1* a *NF2* prokázáno, že se jedná o dvě na sobě nezávislé choroby (2).

Genetika NF1

Údaje o výskytu NF1 se různí v závislosti na demografických faktorech a nejčastěji je uváděna prevalence 1 : 2 000–3 000 jedinců s NF1 v populaci (1, 2). Jedná se o AD dědičné onemocnění s rizikem 50% přenosu do další generace, ale současně je u NF1 častý sporadický výskyt a 30–50 % jedinců s diagnózou NF1 má variantu *de novo*. Za jednu z možných příčin vysokého sporadického výskytu NF1 je považován vyšší věk rodičů (především otců) v době početí (3). Hlavní příčinou rozvoje NF1 je inaktivace tumor supresorového genu *NF1* (17q11.2) zárodečnými variantami. Produktem genu *NF1* je cytoplazmatický protein neurofibromin (2818 aminokyselin, 320 kDa), kódovaný genem *NF1* a přednostně exprimovaný v neuronech, Schwannových buňkách, oligodendrocytech, astrocytech a leukocytech. Aktivita neurofibrominu je u pacientů s NF1 omezena. Neurofibromin patří mezi GTPázu aktivující proteiny (GAP), které regulují biologickou aktivitu mnoha dalších proteinů a má významný vliv na signální dráhu Raf-MEK-ERK (MAPK), zodpovědnou za regulaci exprese genů podílejících se na kontrole buněčného cyklu, na diferenciaci a migraci buněk. Výsledkem je porucha růstu a proliferace cílových tkání. Gen má charakter tumor suppressor genu (2). Do současné doby bylo v genu *NF1* nalezeno téměř 3 000 kauzálních variant, které nejčastěji vedou ke ztrátě funkce genu. Mnoho studií se u pacientů s NF1 snažilo najít korelaci mezi jejich genotypem a fenotypem, ale zatím byly popsány pouze dvě varianty se zřejmým vlivem na fenotyp. První z nich je rozsáhlá delece genu *NF1* a přilehlých genů (tzv. mikrodeleční syndrom NF1), která má dva typy se specifickým fenotypem. Druhou germinální variantou se známým vlivem na fenotyp pacientů s NF1 je delece AAT v exonu 17 – zde není zastižen rozvoj plexiformních neurofibromů (1, 2).

Patologie

Patologické změny nacházíme u NF1 tam, kde jsou cílové tkáně pro působení neurofibrominu. Nefunkční neurofibromin se podílí na vzniku procesů vycházejících z glie (gliom), ze Schwannovy buňky a fibroblastu (neurofibrom, plexiformní neurofibrom), případně osteoblastu (dysplastické kostní změny) nebo intimy cévní stěny (fibromuskulární dysplazie). Třebaže většina nádorových procesů u NF1 je benigních, jsou maligní nádory také časté. Nádorové procesy jsou nejčastější příčinou úmrtí pacientů s NF1 a zkracují délku jejich života o deset až patnáct let (4, 5). Rozdílnou mortalitu ve věkových kategoriích podmiňuje rozdílná incidence maligních nádorů – mortalita je mnohem vyšší u dospělých nemocných do čtyřiceti let věku než u dětí nebo u dospělých nad čtyřicet let (5). Neurofibromy jsou nejčastějším typem nádoru u NF1 a periferního nervového systému. Třebaže mají běžně benigní povahu, může také u nich dojít k maligní přeměně (6). Nejběžnějším nádorem centrálního nervového systému je u NF1 gliom-pilocytární astrocytom grade I. Nachází se především v průběhu zrakové dráhy, ale také mimo ni (mozkový kmen, mozeček, oblongata a jinde v mozku) a v míše (7).

Stanovení diagnózy NF1

Po rozdělení neurofibromatózy na typ I a typ II byla v roce 1988 stanovena první mezinárodně platná diagnostická kritéria NF1 (pro stanovení dg. NF1 bylo třeba najít alespoň 2 ze 7 dg. kritérií) a ta v nezměněné podobě platila až do roku 2021, kdy byla doplněna o nálezy molekulární genetiky, o upřesnění očních a kostních příznaků (8). Nepřítomnost (součást A kritérií) nebo přítomnost (součást B kritérií) jednoho z rodičů s prokázanou diagnózou NF1 je diagnosticky významná, sourozenci nejsou diagnostiky hodnoceni. U jedince bez rodinného výskytu NF1 (část A) je pro jasné stanovení diagnózy třeba nalézt alespoň **dva** diagnostické příznaky ze sedmi možných. U jedince s rodinným výskytem NF1 (část B) je třeba nalézt alespoň **jeden** diagnostický příznak z části A (8) (Tab.1). Diagnostické příznaky se objevují postupně s věkem pacienta, proto může klinické stanovení diagnózy NF1 trvat i několik let. Diferenciálně diagnosticky je významné, že se kožní příznaky charakteru skvrn barvy bílé kávy (café-au-lait macule, CALM)

Tab. 1. *Diagnostická kritéria pro neurofibromatózu typ 1(NF1) (Legius et al. 2021)*

A: Diagnostická kritéria pro NF1 jsou splněna u jedince, který nemá rodiče s diagnózou NF1, pokud jsou přítomny dvě nebo více z následujících kritérií:
1. Šest nebo více café-au-lait makul (skvrn barvy bílé kávy, CALM) na kůži nad 5 mm v největším rozměru do puberty a nad 15 mm v největším rozměru v období po pubertě.[a]
2. Freckling v axilární nebo inquinální oblasti.[a]
3. Dva nebo více neurofibromů všech typů nebo jeden plexiformní neurofibrom.
4. Gliom zrakové dráhy.
5. Dva nebo více Lischovy noduly na iris, identifikované vyšetřením štěrbinovou lampou nebo dvě či více choroidální abnormality (CAs) – definované jako jasně zobrazené, tvarem nerovnoměrné noduly, zobrazené pomocí optické koherentní tomografie (OCT)/zobrazené pomocí spektroskopie blízké infračervené oblasti (Near-infrared spectroscopy, NIRS).
6. Výrazná kostní léze, jako je sfenoidální dysplazie,[b] anterolaterální vyklenutí tibie nebo pseudoartróza dlouhé kosti.
7. Heterozygotní patogenní varianta *NF1* genu s 50% přítomností variantní alely v patrně normální tkáni, jako jsou bílé krvinky.
B: Dítě rodiče, splňujícího diagnostická kritéria specifikovaná v části A, má stanovenou diagnózu NF1, pokud je přítomno jedno nebo více kritérií, uvedených v části A.

[a]Pokud jsou přítomny pouze café-au-lait makuly a freckling, diagnóza je s největší pravděpodobností NF1, ale výjimečně může mít tento jedinec jinou diagnózu, jako je Legius syndrom. Alespoň jeden ze dvou pigmentových nálezů (café-au-lait makuly nebo freckling) by měl být oboustranný.
[b]Dysplazie kosti klínové není samostatným diagnostickým kritériem v případě, že je v orbitě na stejné straně (ipsilaterálně) nalezen plexiformní neurofibrom.

vyskytují také u dalších chorob (Legius syndrom, neurofibromatóza typ 2/NF2, McCune-Albright syndrom, Noonan syndrom s lentiginózními změnami, constituonal mismatch repair deficiency syndrome/CMMRD) a zhruba u 10 % zdravé populace (1, 2). NF1 může mít charakter mozaiky (somatické mutace genu *NF1*), uváděné také jako segmentální forma. Velmi vzácný je germinální mozaicismus, kdy pouze část gamet jednoho z rodičů nese patogenní variantu a fenotyp tohoto rodiče nesvědčí pro NF1 (1, 2). Diagnózy gastrointestinální a familiární spinální neurofibromatóza, syndrom mnohočetných skvrn café-au-lait s autozomálně dominantním výskytem a Watsonův syndrom jsou v současnosti podle molekulárně genetických nálezů považovány za varianty NF1. U diagnózy neurofibromatóza-syndrom Noonanové (NFNS) nacházíme u části pacientů patologické varianty v genu *NF1*, u části v genu *PTPN11* (12q24.1) jako u syndromu Noonanové a pacienty lze zařadit podle genotypu k NF1 nebo syndromu Noonanové. Při výskytu mnohočetných CALM a případně frecklingu, bez nádorových procesů a Lischových nodulů je třeba zvážit diagnózu Legiova syndromu (LGSS) dle nálezu patologických variant v genu *SPRED1* (15q14) (8) (Tab. 2).

Tab. 2. *Diagnostická kritéria pro Legiův syndrom (LGSS) (Legius et al. 2021)*

A: Diagnostická kritéria pro Legius syndrom jsou splněna u jedince, který nemá rodiče s diagnózou Legius syndrom, pokud jsou přítomna následující kritéria:
1. Šest nebo více café-au-lait makul (skvrn barvy bílé kávy, CALM) lokalizovaných na kůži oboustranně, s nepřítomností dalších diagnostických kritérií NF1, s výjimkou freckling axillární nebo inquinální oblasti.[a]
2. Heterozygotní patogenní varianta *SPRED1* genu s 50% přítomností variantní alely v patrně normální tkáni, jako jsou bílé krvinky.
B: Dítě rodiče, splňujícího diagnostická kritéria specifikovaná v části A, má stanovenou diagnózu Legius syndromu, pokud je přítomno jedno nebo více kritérií, uvedených v části A.

[a] *Přítomnost méně než šesti skvrn café-au-lait nevylučuje Legius syndrom.*

Obr. 1a. *18letý chlapec s diagnózou NF1 a nálezem skvrn café-au-lait (CALM) na kůži celého těla – většina CALM je větších než 15 mm v jednom z rozměrů, jsou tedy diagnostické*

Obr. 1b. *17letý chlapec s diagnózou NF1, freckling axillárně vlevo*

Klinický obraz

Příznaky NF1 mají nádorový i nenádorový charakter. Jedná se o pomalu progresivní onemocnění s individuálním a převážně nepredikovatelným charakterem svého průběhu, který se často významně liší i v rámci rodinného výskytu této choroby, včetně jednovaječných dvojčat s NF1 (1, 9). Třebaže klinický obraz NF1 významně přesahuje diagnostická kritéria, je znalost projevů onemocnění v rámci diagnostických kritérií podstatná, protože tyto změny mapují projevy onemocnění v nejčastěji postižených systémech těla (2, 8).

Kožní změny. Skvrny barvy bílé kávy (CALM) jsou vícečetné světle hnědé okrsky kůže oválného tvaru, hladké, bez přítomnosti ochlupení, jasně ohraničené a s pravidelnou pigmentací. Na dlaních, ploskách, ve kštici a na sliznicích se nevyskytují. Jejich počet přibývá od novorozeneckého/kojeneckého věku do období puberty. CALM se vyskytují téměř u 100 % pacientů s NF1 a jejich diagnostický počet je 6 a více s velikostí 5 mm a větší do puberty, po pubertě je diagnostická velikost v jednom rozměru 15 mm a větší. CALM jsou obvykle prvním diagnostickým příznakem NF1 a nebyl popsán jejich maligní zvrat (Obr. 1a).

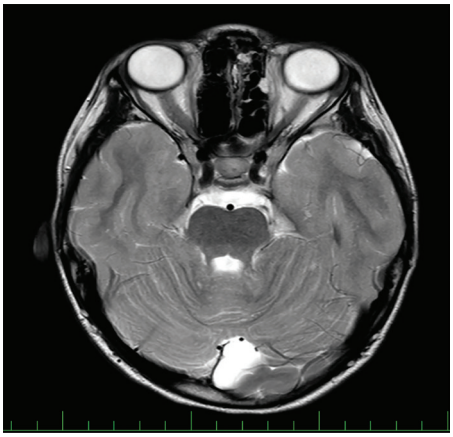
Nejčastěji mezi třetím a pátým rokem věku se v axilách a tříslech objevují pihám podobné okrouhlé makuly o velikosti 1–3 mm, s pigmentací podobného charakteru jako u CALM a označují se freckling (Obr. 1b). Freckling můžeme nalézt i v jiných lokalizacích, tam ale není diagnostickým příznakem (10).

Změny v centrálním a periferním nervovém systému. Významnou součástí klinického obrazu NF1 jsou nádorové procesy periferního i centrálního nervového systému. V dětském věku jsou benigní, jen vzácně s rizikem maligního zvratu (11). Nejčastějšími nádory *centrálního nervového systému (CNS)* jsou u NF1 gliomy – benigní nádory, lokalizované především v průběhu zrakové dráhy (optic pathway glioma, OPG) a odpovídající pilocytárnímu astrocytomu grade I. Výskyt OPG u NF1 je udáván 15–25 % a nalézají se převážně v oblasti obou optiků a optického chiasmatu (až 98 % případů) (7). Pro standardizaci lokalizace OPG na MRI mozku byla v roce 2008 modifikována anatomická klasifikace podle Dodge (12). OPG se při dg. NF1 typicky manifestují do šesti let věku, ale byla popsána manifestace také u dospělých. Až **dvě třetiny** OPG jsou v době nálezu **asymptomatické**, bez růstové dynamiky. U klinicky **symptomatických** gliomů se jedná o různě rychle rostoucí nádory se zhoršením kvality zraku, poruchou zorného pole, snížením kvality barevného vidění, s proptózou, okohybnými poruchami a se změnami papily optického nervu. Dynamika růstu OPG je velmi variabilní a většinou progredují gliomy oblasti optického chiasmatu (a/nebo hypothalamu), s možností rozvoje předčasné puberty (Obr. 1c). Byly popsány velmi vzácné případy spontánního ústupu gliomu. Tato výrazná variabilita klinického obrazu je důvodem různého postupu při sledování OPG. Globálně velmi diskutovanou otázkou bylo zařazení MRI zobrazení mozku do základního schéma-

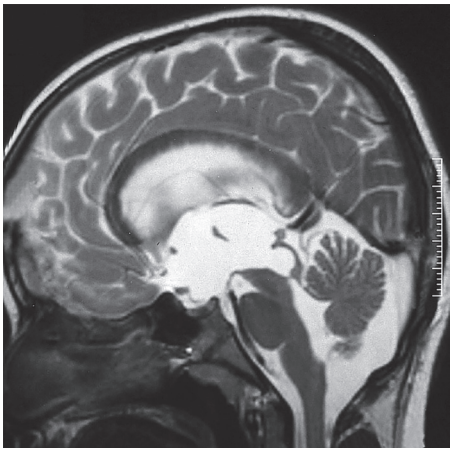
tu vyšetření pacienta s NF1. Listernick et al. (1997) (13) to nedoporučili pro časté nálezy OPG, které jsou klinicky němé a nevyžadují terapii. Glombova et al. (2019) (14) považuje MRI vyšetření mozku u všech dětí s NF1 za indikované. Přitom je třeba individuálně zvážit věk při MRI vyšetření a potřebu celkové anestezie. MRI mozku umožní zhodnocení rizik nejen z hlediska přítomnosti nádoru, ale také rozvoje hydrocefalu při stenóze distální části mokovodu, nálezů cévních změn a gliomů v oblasti mozkového kmene (14) (Obr. 1d).

Nejčastějším nádorovým procesem *periferního nervového systému* je u NF1 neurofibrom – benigní nádor pochvy periferního nervu, který vychází ze Schwannových buněk, obsahuje stočená nervová vlákna, fibroblasty perineuria a případně mastocyty. Neurofibromy se mohou objevit kdekoli v průběhu periferního nervu a místo jejich vzniku nelze předem určit. Neurofibromy se dělí na 4 typy: kožní, podkožní, nodulární a plexiformní neurofibromy. Kožní neurofibromy se manifestují vzácně v předškolním věku, nejčastější manifestace je před pubertou a později. Jejich počet kolísá od několika až po stovky a nemají tendenci k malignímu zvratu (4, 6). Mohou být významné kosmeticky (Obr. 2a). Podkožní neurofibromy jsou uložené v dermis a bývají palpačně bolestivé, maligní zvrat je vzácný. Nodulární neurofibrom vyrůstá v různých lokalitách a může být spojen s bolestí, vzácně senzitivním nebo motorickým deficitem. Plexiformní neurofibromy lze nalézt již v novorozeneckém věku, ale většinou se manifestují později. Může je doprovázet pruritus. Třebaže se jedná o benigní nádor, často je vůči okolním měkkým tkáním neohraničený a chová se infiltrativně, po chirurgickém odstranění proto často recidivuje. Má riziko maligní změny na nádor z obalu periferního nervu (malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST), který se manifestuje nejčastěji ve věku 20–35 let. Celoživotní riziko vzniku MPNST je u pacientů s NF1 8–13 % oproti 0,001 % v ostatní populaci. U dětí se MPNST objevuje velmi vzácně – především v době dospívání (4, 6) (Obr. 2c). Mezi symptomy patří klidová bolest (i ve spánku), změna konzistence nádoru z měkké na tvrdou a rychlý růst, případně nově vzniklý neurologický deficit (5, 11).

Obr. 1c. *8letá dívka s diagnózou NF1 – gliom pravého optiku, chiasmatu a hypothalamu, MRI – T2 vážení. V anamnéze hubnutí, známky pubertas praecox, progrese gliomu hypothalamu. Zahájena chemoterapie*



Obr. 1d. *12letá dívka s NF1. Dekompenzovaný obstrukční hydrocefalus při stenóze distální části mokovodu. MRI, T2 sag. Občasné bolesti hlavy, porucha vývoje řeči, nezvracela, bez městnání na očním pozadí – nejspíše velmi pomalá progrese hydrocefalu. Zkratová operace*



Změny na oku. Diagnosticky významný je nález dvou a více Lischových nodulů (hamartomů iris) a/nebo choroidálních abnormit. Lischovy noduly postupně progredují od předškolního věku do dospělosti. Kvalitě zraku nevadí (1, 2, 8) (Obr. 2d).

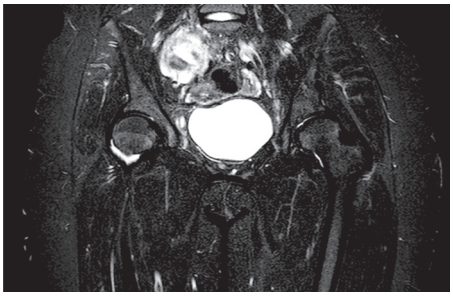
Kostní změny bývají založeny kongenitálně, mají dysplastický charakter a manifestují se v různém věku. Součástí diagnostických kritérií je sfenoidální dysplazie, anterolaterální vychýlení tibie nebo pseudoartróza dlouhých kostí (8). Skolióza není diagnostickým kritériem.

Další klinické nálezy mimo diagnostická kritéria. Mezi diagnostická kritéria není řazen nález *hypersignálních ložisek v T2 vážení na MRI mozku či míchy* (Focal Areas of Signal Intensity, FASI). Jedná se o vakuo-

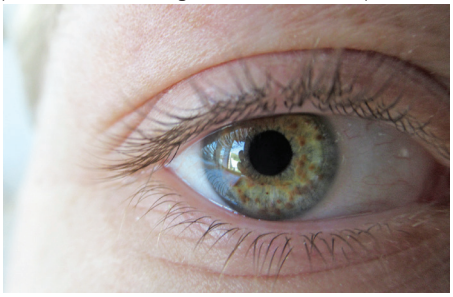
Obr. 2a. *Mnohočetné kožní neurofibromy na trupu – mladý dospělý s diagnózou NF1*

Obr. 2b. *14letý chlapec s diagnózou NF1 a nálezem dlouhodobě stacionárního plexiformního neurofibromu na levé paži (roste s pacientem) a CALM na trupu a levé horní končetině*

Obr. 2c. *14letá dívka, plexiformní neurofibrom paravertebrálně oboustranně v LS oblasti s převahou vpravo, MRI STIR. Anamnéza parézy n. peroneus vpravo, nově noční bolesti a porucha čití na pravé dolní končetině – riziko maligní změny*



Obr. 2d. *16 let stará dívka s diagnózou NF1 – orientační vyšetření přítomnosti Lischových nodulů bylo provedeno při vyšetření v neurologické ambulanci (viz snímek) a následně byl tento nález potvrzen oftalmologem (štěrbinová lampa)*



lární změny okrsků myelinu (asi 85 % dětí s NF1). Nejčastěji je nacházíme v bílé hmotě mozečkových hemisfér, v mozkovém kmeni, bazálních gangliích, talamech a subkortikálně. Během dětského věku se FASI mohou měnit jak z hlediska lokalizace, tak velikosti a v dospělém věku výrazně regredují (15). *Kognitivní poruchy* patří mezi nejčastější komplikace NF1 a vyskytují se u 30–60 % dětí s NF1. Mentální retardace je u NF1 jen mírně častější než v běžné populaci (4–8 %), ale hodnoty IQ se pohybují převážně v dolním pásmu normy. Objevují se poruchy pozornosti, krátkodobé paměti a čtení, poruchy vývoje řeči, ADHD syndrom, vývojové a psychosociální obtíže, vzácně poruchy autistického spektra. Častý je výskyt dyspraxie (2, 11, 16). *Kardiovaskulární komplikace* NF1 zahrnují vrozené vady srdeční, cévní změny v důsledku fibromuskulární dysplazie se vznikem stenózy a rizika rozvoje arteriální hypertenze. Stenózy renálních arterií jsou příčinou hypertenze u 1 % dětí s NF1. Feochromocytom je (na rozdíl od dětí) příčinou hypertenze až u 4 % dospělých s NF1. Stenóza arterií se v mozku manifestuje jako moya-moya syndrom a může být příčinou ischemické cévní mozkové příhody. Objevují se *endokrinologické změny*, jako je malý vzrůst, makrocefalie, pubertas praecox a *ortopedické obtíže* charakteru skoliózy, asymetrie končetin, přítomností neosifikujících fibromů, kostních abnormit a pedes plani/planovalgi.

U diagnózy NF1 se současně objevuje *spektrum dalších nádorových procesů*. Gliomy mozkového kmene jsou u NF1 častější než v ostatní populaci (7, 14). U nemocných s NF1 je 2,7× vyšší celoživotní *riziko zhoubných nádorů* oproti zdravé populaci, včetně rizik hemoblastóz. Juvenilní myelomonocytární leukemie (JMML) je vzácným typem leukemie, který postihuje především kojence a malé děti a řadí se mezi myelodysplasticko-myeloproliferativní onemocnění se závažnou prognózou a léčbou transplantací kostní dřeně. Zhoubné nádory se často vyskytují v mladších věkových kategoriích než u běžné populace a mohou mít horší prognózu (2, 8).

Terapie

NF1 je geneticky podmíněné onemocnění a terapie je proto pouze symptomatická. Genová terapie NF1 neexistuje. Pro léčbu symptomatických OPG je v současné době metodou volby chemoterapie, která plně patří do rukou onkologa. Protokol SIOP pro gliomy nízkého gradu vychází ze studie z roku 2004, kde základem terapie je kombinace vinkristin a karboplatina. Při nedostatečném efektu je indikována terapie vinblastinem, případně kombinace irinotekan a bevacizumab. Radioterapie OPG byla opuštěna, neurochirurgické řešení je indikováno velmi vzácně (7, 17). Obstrukční hydrocefalus při expanzivním procesu je řešen neurochirurgem, zavedením ventrikuloperitoneálního zkratu. Při hydrocefalu ze stenózy distální části mokovodu je metodou volby endoskopický výkon (endoscopic third ventriculostomy, ETV). Epileptické záchvaty se vyskytují asi u 7 % dětí s NF1, většinou sekundární záchvaty při expanzivním procesu mozku – protizáchvatová medikace. Možnosti léčby pacientů s plexiformním neurofibromem (PNF) jsou omezené a jedinou účinnou metodou dosud bylo chirurgické řešení. Novou v EU již schválenou léčbou PNF jsou MEK-inhibitory selumetinib nebo trametinib. Tyto léky jsou určeny k ovlivnění rozsáhlých inoperabilních PNF a v ČR jsou dostupné v onkologických centrech. Oba jsou podávány p. o. Při užití selumetinibu je popsáno zmenšení objemu nádoru o 20 a více procent a současně ústup neuropatické bolesti (18). Trametinib je u diagnózy NF1 s dobrým efektem indikován nejen u PNF, ale také u gliomů (19). Oba MEK-inhibitory mají podobné nežádoucí účinky s častými kožními změnami (včetně paronychia) a s gastrointestinálními obtížemi (19, 20). Při nálezu maligního MPNST je indikována chemoterapie.

Dysplastické kostní změny mohou být důvodem patologických zlomenin s ortopedickým operačním řešením, kdy hojení může být komplikované, velmi obtížné až nemožné. Rychle progredující skolióza je důvodem k rehabilitaci, k terapii korzetem nebo k ortopedickému výkonu se stabilizací páteře.

INZERCE

Systémová arteriální hypertenze je u dětí léčena především symptomaticky antihypertenzivy. Hypertenze u dospělých při nálezu feochromocytomu vyžaduje onkologickou, endokrinologickou a interní péči. Kognitivní poruchy, poruchy učení a ADHD syndrom jsou důvodem k zavedení režimových opatření a ke spolupráci s pedagogicko-psychologickou poradnou (PPP). Při terapii ADHD syndromu je třeba kombinovat režimová a školní opatření a případně léčbu methylfenidátem nebo atomoxetinem dle dětského psychiatra. Dyspraxie s výraznou neobratností v jemné motorice, vadné držení těla a hypotonie vyžadují dlouhodobou rehabilitaci a ergoterapii. Časté jsou poruchy vývoje řeči charakteru dyslalie (podíl dyspraxie orofaciální oblasti), tak i vývojové dysfázie – vyžadující dlouhodobou logopedickou péči.

Sledování pacientů s NF1

Pacienti s NF1 mají být dlouhodobě sledováni pediatrem, oftalmologem a dětským neurologem. Dle klinické potřeby dětským onkologem (velká část dětí s NF1 ale nemá obtíže, vyžadující onkologickou léčbu) a dalšími specialisty. Podezření na specifické poruchy učení, ADHD syndrom, je nezbytné řešit včas – nejlépe již od předškolního věku (včetně případného odkladu školní docházky). Již při nástupu do školy je třeba navázat spolupráci s PPP a školou a zajistit potřebná školní opatření, včetně možnosti poskytnutí asistenta pedagoga. Péče o pacienty s NF1 má být vedena individuálně podle jejich aktuálního klinického stavu a potřeb.

MRI mozku provádíme u všech dětí s NF1, ale vyšetření indikujeme podle klinického stavu dítěte (neurologický a oční nález), dle jeho věku a potřeby celkové anestezie. Kardiologické vyšetření a UZ vyšetření břicha provádíme jednorázově dle potřeby a dále dle nalezené patologie. Vyšetření genetikem je indikováno u všech dětí se stanovenou dg. NF1, případně u kojenců a batolat, kde diagnóza sice ještě není klinicky stanovena, ale je jasně vyjádřeno jedno dg. kritérium. Při manifestaci pouze CALM zvažujeme dif. dg. možnost Legiova syndromu. Kožní změny charakteru CALM jsou v populaci časté. Pediatr dítě sleduje a dle potřeby odesílá k dermatologickému vyšetření nebo při jasném nálezu jednoho diagnostického kritéria k vyšetření na své vyšší pracoviště nebo do specializované ambulance. Předčasná a klinickým nálezem nepodložená informace o možnosti diagnózy NF1 může rodině dítěte způsobit výraznou a zbytečnou úzkost.

LITERATURA

1. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, et al. Neurofibromatosis type 1. Nature Reviews, Disease Primers. 2017;3(17004):1-17.
2. Friedman JM, Neurofibromatosis 1. Edit. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. editors. GeneReviews®[Internet], Seatle (WA):University of Washington, Seattle; 1993–2021.
3. Snajderova M, Riccardi VM, Petrak B, et al. The Importance of Advanced Parental Age in the Origin of Neurofibromatosis Type1. Am J Med Genet Part A. 2012;158A:519-523. doi 10.1002/ajmg.a.34413.
4. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. Clin Cancer Res. 2017;23(12):e46-e53.
5. Stewart DR, Korf BR, Nathalson KL, et al. Care of adults with neurofibromatosistype 1: a clinical practice resourse of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genetics in Medicine. 2018;20(7):671-682. doi:10.10.1038/gim.2018.28.
6. Ewans DG, Baser ME, McGaughran J, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. J Med Genet. 2002;39(5):311-314.
7. Andrade Costa A de, Gutmann DH. Brain tumors in neurofibromatosis type 1. Neuro-Oncology Advances. 2020;2(S1):i85-i97,2020. doi: 10.1093/noajnl/vdz040. eCollection 2019 May-Dec.
8. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. Genetics in Medicine. 2021;23:1506-1513. Available from: https://doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5.
9. Vogt J, Kohlhase J, Kastler S, et al. Monozygotic twins discordant for neurofibromatosis type 1 due to a postzygotic NF1 gene mutation. Human Mutation. 2011;32(6):ff10.1002/humu.21476ff. ffhal-00616700f.
10. Humhejová D, Petrák B. Neurofibromatóza z pohledu dermatologa. Česko-slovenská dermatologie. 2015;90(3):95-110.
11. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. Pediatrics. 2019;143(5):e20190660.
12. Taylor T, Jaspan T, Milano G, et al. Radiological classification of optic pathway gliomas: experience of a modified functional classification system. Br J Radiol. 2008;81:761-766.
13. Listernick R, Louis DN, Packer JR, et al. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 optic pathway glioma task force. Ann Neurol. 1997;41:143-149.
14. Glombova M, Petrak B, Lisy J, et al. Brain gliomas, hydrocefalus and idiopathic aqueduct stenosis in children with neurofibromatosis type 1. Brain and Development. 2019;41:678-690. doi.org/10.1016/j.braindev.2019.04.003.
15. Osborn AG. Neurofibromatosis Type 1. In: Osborn AG, Salzman KL, Jhaveri MD, eds. Diagnostic Imaging Brain. 3th edition. Philadelphia: Elsevier; 2016:84-87.
16. Ferner RE, Hughes RAC, Weinman J. Intellectual impairment in neurofibromatosis 1. J Neurol Sci. 1996;138:125-133.
17. Gnekow AK, Walker DA, Kandels D, et al. A European randomised controlled trial of the addition of etoposide to standard vincristine and carboplatin induction as part of an 18-month treatment programme for childhood (≤ 16 years) low grade glioma – a final report. Eur J Cancer. 2017;81:206-225.
18. 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.
19. Ronsley R, Hounjet CD, Cheng S, et al. Trametinib therapy for children with neurofibromatosis type 1 and life-threatening plexiform neurofibroma or treatmentrefractory low-grade glioma. Cancer Medicine. 2021;10:3556-3564.
20. Důra M. Kožní toxicita BRAF a MEK inhibitorů. Onkologie. 2021;15(4):169-173.