

106

NEUROFIBROMATOZA TIP 1

Neurofibromatoza je genetski uzrokovana bolest koja utječe na rast i razvoj živčanog sustava, kože i koštanog sustava. Postoje tri različite vrste neurofibromatoze: neurofibromatoza tip 1 (u dalnjem tekstu: NF1), neurofibromatoza tip 2 (u dalnjem tekstu: NF2) i švanomatoza.

NF1, najčešći oblik neurofibromatoze, je karakterizirana pojavom tumora koji nastaju iz živčanog tkiva. Zovu se neurofibomi, a mogu se pojaviti bilo gdje na tijelu. Ostali simptomi uključuju karakteristične pigmentne promjene kože, promjene na šarenici oka, sklonost nastanku drugih vrsta tumora (poput optičkih glioma i pleksiformnih neurofibroma), koštane promjene poput displazija kostiju i skolioze, kognitivne teškoće i ostale zdravstvene poteškoće.

EPIDEMIOLOGIJA BOLESTI

Smatra se da je incidencija neurofibromatoze 1:3000.

PATOFIZIOLOGIJA BOLESTI

NF1 nastaje radi mutacije gena NF-1 na 17. kromosomu koji kodira protein neurofibromin. Neurofibromin ima ulogu tzv. tumor supresora, što znači da ima ulogu molekule koja sprječava razvoj tumora na molekularnoj razini. Najviše neurofibromina nalazimo u stanicama živčanog tkiva te mutacijom gena NF-1 dolazi do manjka neurofibromina i posljedičnog nastajanja tumora upravo u tkivima podrijetla živčanog sustava. NF-1 gen je relativno velik te njegove mutacije često nastaju de novo, odnosno spontano tokom razvitka gameta bez ispoljavanja bolesti u roditelja. Tako polovica pacijenata ima NF1 u obiteljskoj anamnezi, ali u polovice bolest nastaje bez prethodne pojave u obitelji. Nasljeđuje se autosomalno dominantno te će osoba s jednim mutiranim NF-1 genom ispoljiti bolest.

Stoga, manjak neurofibromina ili njegova smanjena funkcija dovode do povećane stope nastanka tumora jer neurofibromin ima važnu ulogu u sprječavanju nepotrebnog rasta stanica i regulaciji diobe stanica u našem tijelu, a to se najčešće očituje u živčanom sustavu i u koži bolesnika.

SIMPTOMI

Simptomi i znakovi NF1 se mogu razvijati kroz duže vrijeme te ne moraju svi biti prisutni u isto vrijeme u individualnom bolesniku. Klasični simptomi NF1, na temelju kojih su postavljeni klinički dijagnostički kriteriji (prisutnost 2 ili više od ovih simptoma je dovoljno za postavljanje dijagnoze NF1) su:

1) „CAFE AU LAIT“ MRLJE:

Prisutnost šest ili više hiperpigmentiranih mrlja kože, u razini kože, poznatih kao "cafe-au-lait" mrlje ili mrlje boje bijele kave, koje su veće od 5 mm u promjeru kod pacijenata koji nisu ušli u pubertet ili veće od 15 mm u promjeru kod pacijenata u pubertetu/odraslih pacijenata se smatra dijagnostičkim kriterijem. Mrlje su bezbolne i obično prisutne pri rođenju, iako im se broj može povećati tokom života.

2) NEUROFIBROMI

Prisutnost dva neurofiboma ili jednog pleksiformnog neurofibroma je dijagnostički kriterij. Pleksiformni neurofibromi su obično veći tumori za koje se smatra da su prisutni pri rođenju. Sastoje se od više vrsta stanica, uključujući fibroblaste, Schwannove stanice, perineurale stanice i mastocite. Često su izrazito nepravilnog oblika i zahvaćaju više živčanih snopova. Obično su dobro vaskularizirani i mogu dovesti do velikih deformiteta kože, kostiju i udova. Najčešće rast pokazuju u ranoj dobi pacijenta. Najčešće su benigni (dobroćudni) tumori, iako se do 10% njih može pretvoriti u maligni (zloćudni) tumor, tzv. maligni tumor ovojnica perifernog živca.

3) „TOČKICE“ U PREGIBNIM PODRUČJIMA

Prisutnost pigmentiranih točkica u pazusima ili u preponskom području kože pacijenta je dijagnostički kriterij za NF1.

4) OPTIČKI GLIOMI

Optički gliomi su benigni tumori koji rastu uzduž vidnog živca i također su dijagnostički kriterij za NF1. Uzrokuju poremećaje vida poput ispada vidnog polja, izmjene boja ili zamućenog vida, a mogu dovesti i do protruzije očne jabučice (pomaka jabučice prema naprijed).

5) LISCHOVI ČVORIĆI – HAMARTROMI ŠARENICE

Prisutnost 2 ili više hamartoma šarenice je dijagnostički kriterij. Hamartromi su benigni tumori koji izgledaju kao točke različite boje od same šarenice, a nalaze se na šarenici. Sastoje se od melanocita i fibroblasta. Obično su asimptomatski i nemaju utjecaja na vid bolesnika.

6) SPECIFIČNE KOŠTANE LEZIJE

Prisutnost jedne ili više specifičnih koštanih lezija vezanih uz NF1 je dijagnostički kriterij. Ističu se displazija sfenoidne kosti i stanjivanje vanjskog dijela kosti (korteksa) u dugim kostima, najčešće na potkoljeničnoj i bedrenoj kosti.

7) NF1 U BLIŽOJ OBITELJI

Iako ovo nije simptom, prisutnost NF1 u užoj obitelji (roditelji, braća i sestre) je također dijagnostički kriterij.

Iako se gore spomenuti simptomi smatraju dijagnostičkim simptomima, pacijenti oboljeli od NF1 često imaju i ostale simptome, poput glaukoma (propadanja vidnog živca povezanog s povećanim intraokularnim tlakom), pseudoartoza, smanjenog rasta i razvoja, preuranjenog ulaska u pubertet, skolioze, učestalih glavobolja, poremećaja spavanja, poremećaja pažnje, poremećaja iz spektra autizma, povišenog krvnog tlaka, epileptičkih napadaja, gubitka sluha te kardiomiopatije.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Diferencijalna dijagnoza neurofibromatoze tipa 1 uključuje ostale bolesti koje također pokazuju sklonost nastajanju tumora i/ili kožnih promjena, poput švanomatoze, Von Hippel-Lindau sindroma, Li-Fraumenijevog sindroma, tuberozne skleroze, Noonan sindroma i Legius sindroma.

NEUROFIBROMATOZA TIP 1

DIJAGNOSTIKA; POTVRDA DIJAGNOZE

Dijagnoza NF1 se vrši klinički na temelju prisutnosti gore spomenutih kliničkih kriterija. Genetsko testiranje nije nužno za postavljanje dijagnoze, iako ju može potvrditi kada nisu prisutni klinički kriteriji ili pomoći pri identificiranju ostalih oboljelih članova obitelji.

LIJEČENJE

Liječenje neurofibromatoze je individualno za svakog bolesnika. Za većinu bolesnika s NF1 liječenje je usmjereni na ublažavanje simptoma i sprječavanje komplikacija te kirurško odstranjivanje tumora. Kirurško odstranjivanje tumora se može razmotriti za veće tumore, one koji uzrokuju kompresivne simptome poput боли или pritiska na okolna tkiva, kao i za one koji dovode do znatnog deformiteta ili estetskih malformacija. Često se koristi analgetska terapija i fizikalna terapija. U slučaju epileptičnih napadaja daju se antiepileptični lijekovi. Za smanjivanje veličine pleksiformnih neurofibroma se također mogu primijeniti lijekovi koji inhibiraju stanične signale koji dovode do rasta takvih tumora.

REFERENCE

- 1) Tamura R. Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5850 Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):233-246.
- 2) Cimino PJ, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol.* 2018;148:799-811
- 3) Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics.* 2019;143(5):e20190660.
- 4) Wilson BN, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Neurofibromatosis type 1: New developments in genetics and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(6):1667-1676.

PRAĆENJE BOLESTI

Pacijente koji boluju od NF1 je nužno redovito pratiti, što osim fizikalnog pregleda i praćenja kliničkih promjena NF1, uključuje i slikovnu dijagnostiku (rendgen kostiju, snimku magnetne rezonance glave/dijelova tijela). Nužno je činiti i procjenu rasta i ulaska u pubertet kod djece, te je nužno pratiti rast i promjene neurofibroma, kao i činiti procjene vida. Nužno je adekvatno provjeriti bilo koji novi simptom u pacijenata oboljelih od NF1.