SVEIKATOS MOKSLAI /
HEALTH SCIENCES IN EASTERN EUROPE
ISSN 1392-6373 print / 2335-867X online
2024, 34 tomas, Nr.5, p. 101-106
DOI: https://doi.org/10.35988/sm-hs.2024.224

I TIPO NEUROFIBROMATOZĖS PASIREIŠKIMAS ODOJE: KLINIKINIAI SIMPTOMAI, DIAGNOSTIKOS, GYDYMO IR ILGALAIKIO STEBĖJIMO REKOMENDACIJOS

Greta Joskaudaitė[1], Jorinta Jokubaitė[2]
[1]Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas,
[2]Vilniaus universitetas, Dermatovenerologijos centras

Raktažodžiai: I tipo neurofibromatozė, nervų sistemos pažaida, neurofibromos, odos pakitimai.

Santrauka

Neurofibromatozės yra retų ligų grupė, kurių metu dėl naviką slopinančių genų mutacijų pažeidžiama oda ir nervų sistema. Šiuo metu literatūroje aprašomi trys neurofibromatozės tipai: I tipo neurofibromatozė, II tipo neurofibromatozė ir švanomatozė. Visiems neurofibromatozės tipams būdinga didelė pasireiškimo įvairovė, progresuojanti ir visą gyvenimą trunkanti ligos eiga bei galimos gyvybei pavojingos komplikacijos. Tai ligų grupė, kurios pirmieji požymiai – odos ir akių pažeidimas, ypač pigmentacijos sutrikimai, pastebimi vaikystėje ir paauglystėje, išskyrus švanomatozę, kai oda ir akys išlieka nepažeistos. I tipo neurofibromatozė paveikia įvairių organų – centrinės ir periferinės nervų, širdies ir kraujagyslių, atramos ir judėjimo, virškinimo bei endokrininę sistemas, tačiau odoje pasireiškę ligos požymiai yra vieni dažniausiai pasitaikančių ir labiausiai varginančių pacientus. Šeimos gydytojas ar gydytojas dermatovenerologas gali būti pirmieji specialistai, į kuriuos kreipsis pacientai, pastebėję ligos požymius. Ankstyvas odos pažeidimų atpažinimas ir I tipo neurofibromatozės įtarimas padėtų nukreipti šiuos pacientus gydytojo genetiko bei neurologo konsultacijai, tolesniam ištyrimui ir savalaikio gydymo paskyrimui. Pastaruoju metu literatūroje akcentuojama neurofibromatoze sergančių pacientų psichologinė sveikata, kuri tampa pažeidžiama dėl patiriamų fizinių pokyčių ir baimės prarasti kognityvines, judėjimo ir socialines funkcijas. Nors nėra galimybių užkirsti kelią neurofibromatozės atsiradimui ar išgydyti šią ligą, pacientais besirūpinanti daugiadalykė gydytojų komanda gali pagerinti sergančiojo gyvenimo kokybę ir prognozę.

Įvadas

Neurofibromatozė (NF) – tai autosominiu dominantiniu keliu paveldima liga, pasireiškianti gerybinių navikų formavimusi centrinėje ir periferinėje nervų sistemoje [1]. Dėl skirtingų genų mutacijų išskiriami trys NF tipai: I tipo neurofibromatozė (NF1), II tipo neurofibromatozė (NF2) ir švanomatozė [2]. NF1 yra labiausiai paplitusi ir sudaro apie 96 proc., o NF2 ir švanomatozė yra retos ir atitinkamai sudaro 3 proc. ir <1 proc. visų NF [2]. NF yra liga, kuri pasireiškia odos ir centrinės bei periferinės nervų sistemų pakitimais, išskyrus švanomatozę, kurios metu oda nepažeidžiama [3]. Nors dažniausiai pasitaikantys odos pažeidimai, tokie kaip balintos kavos dėmės, šlakai ar neurofibromos, yra įtraukti į NF1 diagnostinius kriterijus, šiai ligai būdingi ir kiti, rečiau pastebimi odos pažeidimai, kurie leidžia įtarti ligą. Šiems pažeidimams priskiriami *glomus* navikai, *naevus anaemicus*, jaunatvinė ksantogranulioma ir dažnesnis piktybinių odos darinių susidarymas [4]. NF būdingi gerybiniai ir lėtai augantys navikai, tačiau didėdami jie gali spausti nervus, sukeldami funkcijų sutrikimą. Išoriškai pastebimi navikai gali sukelti diskomfortą ir socialinę atskirtį [3, 4].

Tyrimo tikslas – remiantis naujausių mokslinių publikacijų duomenimis, susisteminti ir išanalizuoti literatūroje pateikiamus duomenis apie I tipo neurofibromatozės sukeliamus odos pažeidimus, jų paplitimą, būdingiausius klinikinius simptomus bei diagnostikos, gydymo ir ilgalaikio stebėjimo rekomendacijas.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta sisteminė mokslinės literatūros apžvalga, naudojantis kompiuterine bibliografine medicinine duomenų baze PubMed (MEDLINE), atrenkant mokslines publikacijas pagal atitinkamas žodžių kombinacijas anglų kalba bei naudojant filtrus: publikacijos kalbą „English“ (anglų), publikacijos datą „10 year“ (10 metų) ir publikacijos tipą „Review“ (apžvalga) ir „Systematic review“ (sisteminė apžvalga). Paieškai buvo naudotos reikšminių žodžių kombinacijos: „neurofibromatosis type I“ (I tipo neurofibromatozė), „skin“ (oda), „cutaneous“ (odos pakitimai), „manifestation“ (pasireiškimas). Atlikus mokslinių publikacijų paiešką, rastos 123 publikacijos. Į literatūros apžvalgą įtrauktos 28 prieina-

Adresas susirašinėti: Greta Joskaudaitė, el. p. gjoskaudaite@gmail.com

mos viso teksto publikacijos, kurių pavadinimas, santrauka ar raktažodžiai nurodė, kad publikacijos turinys tinkamas apžvalgai šia tema. Naudotasi laisvos prieigos vaisto selumetinibo preparato charakteristikų santrauka.

Tyrimo rezultatai ir diskusija

I tipo neurofibromatozės etiologija ir paplitimas. NF1 yra autosominiu dominantiniu būdu paveldima liga, tačiau net pusė visų atvejų nustatoma atsitiktinai (*de novo*). Ligos pasireiškimas stebimas 1 iš 2 500 – 3 000 žmonių [5]. NF1 sukeliantis genas, atsakingas už naviko supresiją, lokalizuotas 17 chromosomoje 17q11.2 lokuse [2,5]. Taškinės mutacijos šiame gene yra atsakingos už 90 proc. ligos sukeltų atvejų, tuo tarpu vieno egzono ar viso geno delecija sukelia 5-7 proc. visų NF1 atvejų [2]. Dėl mutacijų susiformuoja nefunkcionalus neurofibromino baltymas, kuris daro įtaką neurofibromų augimui viso kūno nerviniame audinyje [2, 5]. Vis dėto šiuo metu neaišku, kaip NF1 genų mutacijos sukelia balintos kavos dėmes odoje ar mokymosi sutrikimus [2]. Nors ligai būdingas visiškas geno penetrantiškumas (t.y. kiekvienam, turinčiam patogeninį NF1 geno pasikeitimą, bus stebimi NF1 bruožai), jos simptomai yra labai skirtingi net ir tarp tos pačios šeimos narių [6]. NF1 sumažina vidutinę gyvenimo trukmę 10-15 metų, o piktybiniai navikai yra dažniausia šį sindromą turinčių asmenų mirties priežastis [7].

Klinikinis pasireiškimas odoje. Daugeliui pacientų pirmieji ligos požymiai pastebimi jau ankstyvoje vaikystėje, o simptomų pikas dažniausiai pasiekiamas trečiąjį gyvenimo dešimtmetį. Pigmentinės dėmės yra ankstyviausia NF1 išraiška [8, 9]. Jos atsiranda per pirmuosius 2 gyvenimo metus ir yra stebimos beveik visiems NF1 sergantiems pacientams. Bėrimai yra aiškių kraštų, nuo 10 iki 40 mm dydžio. Paprastai dėmės yra šviesiai rudos spalvos – dėl to vadinamos balintos kavos dėmėmis (pranc. café-au-lait), nors gali patamsėti po ekspozicijos saulės spinduliuose [8]. Histologiškai odoje stebimos makromelanosomos bei didelė melanino koncentracija melanocituose ir epidermio pamatinio sluoksnio ląstelėse – keratinocituose, tačiau šie požymiai nesiejami su padidėjusia piktybinių navikų rizika [8, 9]. Svarbu tai, kad balintos kavos dėmės ne visada yra NF1 požymis. Ben-Shachar ir kt. atliktame tyrime, į kurį buvo įtraukti 505 vaikai, turintys izoliuotas balintos kavos dėmes, siekta sukurti algoritmą, kuris leistų nustatyti vaikų riziką sirgti NF1. Tyrimo metu nustatyta, kad vyresni nei 29 mėnesių vaikai, turintys bent 1 netipinę (nelygiais kraštais ir nehomogeniško pigmento) arba mažiau nei 6 balintos kavos dėmes, turi tik 0,9 proc. tikimybę sirgti NF1, o jaunesni nei 29 mėnesių vaikai, turintys 6 ar daugiau šių dėmių, turi labai didelę NF1 riziką – 80,4 procento [10].

Dažnas ligos požymis yra šlakai. Jie pastebimi apie 90 proc. pacientų, sergančių NF1. Pirmųjų šlakų atsiradimas stebimas jau trečiaisiais gyvenimo metais [8]. Tai yra mažos, 1–2 mm pigmentuotos dėmės, atsirandančios odos raukšlėse – pažastyse ir kirkšnyse (Crowe ženklas), rečiau kakle [6, 11]. Suaugusiesiems dažniausiai pažeidžiamos sritys po krūtimis ar liemens raukšlių sritys [8]. NF1 metu stebimi šlakai vizualiai yra panašūs į saulės sukeltus šlakus, tačiau NF1 jie dažniausiai atsiranda vietose, kuriose saulės spindulių poveikis yra minimalus arba jo visai nėra [9]. Patofiziologija yra nežinoma, tačiau manoma, kad jų atsiradimas susijęs su odos trintimi, didesne drėgme ir aplinkos temperatūra [8, 9].

Neurofibromos yra gerybiniai, dažniausiai palpuojami dariniai, kurie auga periferiniame nerviniame audinyje, įskaitant nugarinius, nervinių rezginių, poodinius ar odos inkapsuliuotus nervus [8, 12]. Neurofibromos yra kilusios iš Švano ląstelių ir susideda iš fibroblastų, putliųjų ląstelių, makrofagų, endotelio ląstelių ir kitų perineurinių ląstelių [12]. Šių navikų daugėja senstant, o ypač − brendimo ir nėštumo metu, manoma, dėl hormoninių pokyčių [8,9,13]. Y. Ehara ir kt. atlikta analizė atskleidė, kad vidutinis procentinis odos neurofibromų padidėjimo greitis per metus yra 0,21 procento [13]. Odos ir poodžio neurofibromos stebimos beveik visiems suaugusiems, sergantiems NF1 (nors jų skaičius labai skiriasi). Dažniausiai jos atsiranda liemens srityje, o vėliau išplinta į galūnes, kaklą ir veidą [6]. Darinių spalva varijuoja nuo rausvos iki rusvos, o palpuojant dariniai yra iškilę, fiksuoti po oda, gali būti ant kojytės, minkštos arba elastingos konsistencijos [9, 11]. Odos neurofibromai būdingas patognominis „Buttonhole“ ženklas, kai spaudžiant neurofibromą, ši invaginuoja į poodį, o atleidus grįžta į pradinę padėtį. Poodžio neurofibromos gali būti sunkiau pastebimos, nes susiformuoja gilesniuose odos sluoksniuose [11]. Pleksiforminei neurofibromai būdinga virš jos esančios odos perteklius, spalvos ir tekstūros pokytis – oda gali būti hiperpigmentuota, padidėjusio plaukuotumo, gali priminti apelsino žievės tekstūrą. Šio tipo neurofibromos pasireiškia apie pusei NF1 sergančių pacientų ir gali formuotis bet kurioje kūno dalyje, net nugaros smegenų šaknelėse [6]. Pacientai gali skųstis pastarųjų darinių niežuliu, skausmu, deginimu, jautrumu ar net kraujavimu. Esant nuolatos didėjančiam neurofibromų kiekiui, stebima kūno deformacija, dėl kurios pacientas gali patirti nerimą ir diskomfortą bei socialinę atskirtį [4, 8]. G. Bottesi ir kt. atliktame tyrime nustatyta, kad pacientų, kurių odos neurofibromų skaičius didesnis, o jų pasiskirstymas kūne platesnis, su oda susijęs gyvenimo kokybės indeksas yra žemesnis nei tų, kuriems stebima mažiau odos neurofibromų. Tai rodo, kad gyvenimo kokybė prastėja, didėjant odos pažeidimo apimčiai [14]. A.Vranceanu ir kt. tyrimas atskleidė, kad NF1 sergančių pacientų gyvenimo kokybė yra žemesnė, palyginus su bendros populiacijos. Sergančių vaikų tėvų įvertinimai įprastai buvo žemesni, nei pačių vaikų savo gyvenimo kokybės vertinimas. Nustatyta, kad šeiminė NF1 anamnezė buvo stiprus apsauginis veiksnys, lemiantis geresnį gyvenimo kokybės vertinimą [15].

NF1 pacientų gyvenimo kokybės blogėjimas siejamas ne tik su patiriamu nerimu ar suprastėjusia miego kokybe, bet ir su jaučiamu skausmu [16]. Literatūros duomenimis, buvo įrodyta, kad sergant NF1 stebimas atvirkštinis ryšys tarp skausmo ir pasitenkinimo gyvenimu, teigiama koreliacija tarp skausmo ir miego problemų bei teigiama koreliacija tarp skausmo ir virškinimo trakto sutrikimų. Pastebėta, kad moterys, sergančios NF1, gerokai dažniau skundžiasi psichinės sveikatos, miego ir skausmo problemomis nei šia liga sergantys vyrai [17].

Literatūroje akcentuojama, kad pacientams, sergantiems NF1, viso gyvenimo rizika išsivystyti piktybiniam periferinio nervinio dangalo navikui iš anksčiau susiformavusios neurofibromos yra apie 8-13 proc., o didžiausia rizika nustatoma 20-35 metų asmenims [8, 12]. Šis piktybinis navikas turėtų būti įtariamas esant neurofibromos pokyčiui iš minkštos į kietą arba esant greitam jos padidėjimui. Kiti simptomai, padedantys įtarti piktybinį periferinio nervo dangalo naviką, yra nuolatinis skausmas, trunkantis ilgiau nei mėnesį, skausmas, kuris trikdo miegą, ar atsiradę nauji nervų funkcijos sutrikimai, odos ar poodžio neurofibromų buvimas [6, 8]. Šie vėžiniai susirgimai sunkiai aptinkami ankstyvoje stadijoje, o esant vėlyvai diagnostikai, prognozė gali būti prasta dėl metastazių [8].

Glomus navikai neseniai buvo įtraukti į su NF1 susijusių navikų spektrą [11]. Tai retas, gerybinis navikas, išsivystęs iš kraujagysles supančių ląstelių [4, 11]. Manoma, kad iki 5 proc. suaugusių, sergančių NF1, gali turėti *glomus* naviką [4, 18]. Darinys dažnai susidaro po nago plokštele ar apynagės srityje, bet gali atsirasti bet kurioje kūno vietoje, net ir vidaus organų srityje. Objektyvios apžiūros metu stebima maža rausvai mėlyna dėmė ar mazgelis po nagu, kuris yra ypač skausmingas spaudimo ar temperatūros pokyčių metu. Šis darinys gali sukelti nago plokštelės deformaciją [4,11,18]. Su NF1 susiję nago srities *glomus* navikai dažniausiai pasireiškia jaunoms moterims, gali būti daugiažidininiai ir linkę atsinaujinti po chirurginio pašalinimo [4,11]. Nors šie navikai įprastai yra gerybiniai, vis dėlto išlieka apie 3 proc. supiktybėjimo rizika [4].

Naevus anaemicus yra įgimta odos patologija, kuriai būdingos hipopigmentinės, aiškių ribų dėmės, atsiradusios dėl sumažėjusios kraujotakos jų srityje [9,11]. Dėmėms būdinga tai, kad trynimas ar karštis nesukelia odos paraudimo ir pažeidimas lieka blyškus, kitaip, nei nepaveiktos odos plotas [11,18]. Nustatyta, kad *naevus anaemicus* srityje kraujagyslių struktūra yra nepažeista, tačiau per didelis kraujagyslių jautrumas katecholaminams sukelia vazokonstrikciją [11]. Nors šie pažeidimai pastebimi ir bendroje populiacijoje, tyrimai rodo, kad jų paplitimas tarp NF1 pacientų yra daug didesnis ir siekia apie 50 procentų [11,18]. Pažeidimai įprastai yra dauginiai, įvairaus dydžio ir dažniausiai stebimi liemens srityje [9,11,18].

Kitas, mažiau žinomas, su NF1 siejamas odos pažeidimas, yra jaunatvinė ksantogranulioma [4]. Ji yra dažniausiai pasitaikanti ne Langerhanso ląstelių histiocitozės forma, kuriai būdingos besimptomės gelsvai rusvos spalvos papulės, dažniausiai ant galvos ir kaklo [4,11,18]. Dariniai atsiranda vaikystėje, įprastai pirmaisiais gyvenimo metais. Jie gali būti stebimi 15-35 proc. vaikų, sergančių NF1 [4,11]. Navikai yra gerybiniai, pavieniai, dažnai spontaniškai regresuoja, todėl nereikalauja gydymo [4,9,11].

Sergančiuosius NF1 svarbu stebėti dėl melanomos ir nemelanominių odos navikų atsiradimo. NF1 sergantiems pacientams šių onkologinių susirgimų rizika didesnė nei bendros populiacijos [11]. Literatūros duomenimis, odos melanomos, turinčios mutaciją baltymo neurofibromino gene, sudaro apie 15 proc. visų melanomų [4,11]. P. Trinh ir kt. atliktoje analizėje, į kurią buvo įtraukti 4 122 NF1 sergantys pacientai ir 41 064 nesergantys NF1, siekta nustatyti odos navikų paplitimo skirtumus tarp šių grupių. Nustatyta, kad NF1 sergantiems pacientams didesnė bazinių ląstelių karcinomos (šansų santykis (angl. odds ratio, OR): 1,30), plokščialąstelinės karcinomos (OR:1,32) ir melanomos tikimybė (OR:2,27) [19]. Pastebėta, kad melanoma sergantys NF1 pacientai dažniausiai yra jaunesnio amžiaus, moteriškos lyties, o naviko storis diagnozės metu yra didesnis, nei NF1 nesergančiųjų populiacijoje [11].

I tipo neurofibromatozės diagnostika. Įtarti NF1 derėtų pacientams, turintiems anksčiau aprašytų odos pakitimų, tokių kaip balintos kavos dėmės ar gausūs šlakai saulės ekspozicijai neprieinamose vietose. NF1 diagnostikos kriterijai pirmą kartą buvo paskelbti Nacionalinio sveikatos instituto (angl. National Institutes of Health) konferencijos pareiškime 1987 metais. Nors diagnozei nustatyti reikalingi bent 2 kriterijai, NF1 turėtų būti įtariama asmenims, turintiems bet kurį iš šių radinių: bent 6 balintos kavos dėmes, kurių dydis yra > 5 mm vaikams iki brendimo arba > 15 mm paaugliams ir suaugusiems; 2 ar daugiau bet kokio tipo neurofibromos arba bent viena pleksiforminė neurofibroma; pažastų ar kirkšnių srities šlakai; regos nervo glioma; 2 ar daugiau Lišo mazgelių (rainelės hamartomos matomos tiriant plyšine lempa); kaulinė displazija (pleištakaulio sparno displazija, ilgojo kaulo išlinkimas su pseudartroze ar be jos); šeiminė NF1 anamnezė (sergantys tėvai, broliai ar seserys, vaikai) [8, 20]. NF1 diagnozė vaikams nešeiminiais atvejais gali būti sudėtinga, nes tam tikros klinikinės apraiškos atsiranda vyresniame amžiuje. E. Legius ir kt. 2021 m. pasiūlyti NF1 diagnostikos kriterijai neseniai buvo paskelbti kaip tarptautinio sutarimo rekomendacija, kurios metu pridėtas papildomas kriterijus – patogeninio varianto aptikimas NF1 gene, leidžiantis anksti diagnozuoti NF1 pirmuosius simptomus patiriantiems vaikams, neturintiems šios ligos šeiminėje anamnezėje [21].

NF1 genetiniai tyrimai gali būti atliekami po gydytojo genetiko konsultacijos diagnostikos tikslais arba dėl šeimos

planavimo. Vis dėlto, jei pacientas atitinka diagnostinius NF1 kriterijus, molekulinis genetinis patvirtinimas įprastai nereikalingas. Vaikų amžiuje, kai pasireiškia tik balintos kavos dėmės, NF1 genetinis tyrimas gali būti naudingas patvirtinti įtariamą diagnozę, prieš atsirandant antrajam požymiui. Tyrimas taip pat gali būti naudingas vaikams, turintiems netipinių požymių, tokių kaip izoliuotos pleksiforminės neurofibromos, optinė glioma arba blauzdikaulio displazija. Genetinis tyrimas pasižymi 95 proc. jautrumu, todėl laikomas itin patikimu. Vis dėlto, neigiamas testas nepaneigia šios ligos tikimybės, kadangi patologinių geno variantų, galinčių nulemti ligą, yra labai daug [6].

Būklė, kuri gali priminti NF1, yra Legius sindromas. Žmonės, sergantys Legius sindromu, turi daugybę balintos kavos dėmių, šlakų, mokymosi sutrikimų ir santykinę makrocefaliją, kuri nesiskiria nuo lengvų NF1 atvejų. Šį sindromą diferencijuoti leidžia kitų NF1 būdingų simptomų, tokių kaip neurofibromų ar kitų navikų, oftalmologinių radinių ir kaulinės displazijos, nebuvimas. Kitų ligų ar sindromų (McCune-Albright, Noonan, Silver-Russell ar Sotos) metu stebimos balintos kavos dėmės yra atipiškos ir (ar) nesiekia NF1 būdingo dėmių skaičiaus, t.y. bent 6 dėmių [6,9]. Sergant NF2 balintos kavos dėmės būna blyškesnės, turi daugiau netaisyklingų kraštų, retai pasiekia tokį dydį ar dėmių skaičių, būdingą NF1 sergantiems pacientams [22, 23]. Tik 1-2 proc. pacientų, sergančių NF2, turi 6 ir daugiau balintos kavos dėmių [24].

Neurofibromų gydymo galimybės. Chirurgija yra pagrindinis odos neurofibromų gydymo būdas. Neurofibromas rekomenduojama šalinti, jei jos traumuojamos kasdienės veiklos metu ar sukelia diskomfortą. Kai kur aprašomi pavieniai darinių šalinimo atvejai taikant lazerinę chirurgiją ir elektrodesikaciją, nors duomenų apie ilgalaikius tokio gydymo rezultatus nėra [4,6]. Pleksiforminių neurofibromų gydymas chirurginiu būdu yra sudėtingas, nes jos linkusios peraugti gretimus audinius. Literatūroje akcentuojama, kad neurofibromos turi polinkį ataugti po atliktos ekscizijos, galimas hipertrofinio rando formavimasis odoje, operuojant pleksiformines neurofibromas – neurologinių komplikacijų rizika [7].

Literatūroje aprašomi bandymai gydyti odos neurofibromas fotodinamine terapija (FDT) [4]. B. Quirk ir kt. atliko I fazės tyrimą, siekdami ištirti 5-aminolevulino rūgšties ir FDT kombinacijos poveikį ir saugumą gydant odos neurofibromas. Tyrimo metu 5-aminolevulino rūgštis arba kontrolinis veikliųjų medžiagų neturintis preparatas mikroadatiniu būdu buvo paskirstomas ant neurofibromų, o po 18 valandų šios vietos buvo apšvitinamos 633 nm bangos ilgio raudonąja šviesa (maksimali toleruojama dozė buvo 100 mJ/cm^2). Praėjus 48 valandoms po taikytos FDT, buvo atliktos darinių biopsijos – rūgštimi gydyti navikai parodė mišrų uždegiminį infiltratą ir didesnę apoptozinių ląstelių koncentraciją nei kontrolinės grupės navikai. Tyrimo autoriai iškėlė hipotezę, kad šis metodas gali būti tinkamiausias gydant naujas metaboliškai aktyvias, o ne subrendusias, fibrozines odos neurofibromas. Nors manoma, kad šis metodas ateityje galėtų būti taikomas kaip audinius tausojantis gydymo metodas, tyrimo autoriai nestebėjo reikšmingo odos neurofibromų dydžio sumažėjimo, todėl prabrėžiamas tolesnis šio gydymo būdo tyrimų poreikis [25].

Šiuo metu nėra bendro sutarimo dėl NF1 navikų gydymo strategijos, nes ligai būdinga molekulinės patogenezės įvairovė. Tikimasi, kad taikinių terapija turės didelį poveikį šios ligos gydymo proveržiui [5]. 2020 m. balandžio mėn. Jungtinių Amerikos Valstijų maisto ir vaistų administracija patvirtino selumetinibą, NF1 sergančių vaikų (≥ 2 metų), turinčių simptominių, neoperuojamų pleksiforminių neurofibromų, gydymui [8]. Selumetinibas yra selektyvus mitogenų aktyvinamų proteinkinazių 1-os ir 2-os (angl. Mitogen-activated protein kinase kinase 1/2, MEK 1/2) inhibitorius, kuris blokuoja MEK aktyvumą, stabdydamas navikinių ląstelių proliferaciją [26]. Vaisto klinikinio tyrimo metu pacientai kasdien vartojo selumetinibą po 25 mg/m^2 kūno paviršiaus plotui per burną du kartus per dieną iki ligos progresavimo pasireiškimo arba nepriimtinų nepageidaujamų reiškinių. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo objektyvaus atsako dažnis (angl. objective response rate, ORR), apibrėžtas kaip procentas pacientų, kuriems pasireiškė visiškas atsakas (išnyko pagrindinis neurofibromos židinys) arba buvo patvirtintas dalinis atsakas (neurofibromos tūrio sumažėjimas ≥ 20 proc., patvirtintas kito vertinimo metu per 3-6 mėn.), kuris pagal tyrimo rezultatus siekė 66 procentus. Pažymėtina, kad visų pacientų buvo dalinis, o ne visiškas atsakas [8, 26]. Dažnas nepageidaujamas vaisto poveikis buvo vėmimas (82 proc.), bėrimas (80 proc.), padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje (76 proc.), viduriavimas (77 proc.) ir pykinimas (73 proc.) [26]. Akcentuojama, kad selumetinibas taip pat gali sukelti rimtą nepageidaujamą poveikį, įskaitant kardiomiopatiją ir toksinį poveikį akims, todėl prieš pradedant gydymą šiuo vaistu bei vėliau, vaisto vartojimo reguliariais intervalais metu, pacientai turi būti stebimi gydytojo kardiologo ir oftalmologo [8,26]. Klinikiniai tyrimai, tiriantys kitus MEK inhibitorius, mirdametinibą paaugliams ir trametinibą vaikų populiacijai, nustatė, kad atitinkamai 42 proc. ir bent 50 proc. pacientų tikslinis pleksiforminės neurofibromos tūris sumažėjo > 20 proc. Dabartiniu metu vyksta klinikinis tyrimas, kuriuo siekiama nustatyti binimetinibo veiksmingumą ir saugumą, gydant vaikų ir suaugusiųjų pleksiformines neurofibromas [4].

Piktybinio periferinio nervinio dangalo naviko gydymas apima chirurginę rezekciją, radioterapiją ir chemoterapiją, tačiau net ir po gydymo 5 metų išgyvenamumas išlieka mažesnis nei 20 procentų [6]. Nilotinibas, tirozinkinazės inhibitorius, selektyviai slopina pleksiforminių neurofibromų ir

piktybinio periferinio nervinio dangalo naviko proliferaciją ir sukelia šių darinių ląstelių apoptozę. Nustatyta, kad nilotinibas yra pranašesnis už imatinibą (kitą tos pačios grupės vaistą), o periferinės, veido ar plaučių edemos ir hematologinio šalutinio poveikio dažnis yra mažesnis [27, 28].

Nors šiuo metu nėra patvirtinto odos neurofibromų medikamentinio gydymo būdo, manoma, kad medikamentai, veikiantys pleksiformines neurofibromas ar piktybinio periferinio nervinio dangalo navikus, gali turėti teigiamą efektą ir odos neurofibromų gydymui, todėl svarbus tolimesnis klinikinių tyrimų vystymas [4].

Esant nerimo, depresijos ar kitų emocinių ir socialinių sutrikimų, pacientas turi būti siunčiamas psichoterapeuto, psichologo konsultacijai. Esant medikamentinio gydymo poreikiui – gydytojo psichiatro konsultacijai [6]. Psichosocialinė pagalba pacientams ir jų šeimoms yra labai svarbi, siekiant pagerinti gyvenimo kokybę [22].

Pacientų stebėjimas. Atsižvelgiant į būklės nevienalytiškumą, priežiūros tikslai apima ankstyvą komplikacijų, ypač piktybinių pakitimų, atpažinimą ir gydymą, gyvenimo kokybės optimizavimą, gretutinių ligų nustatymą ir gydymą [8]. Būtina reguliariai stebėti sergančiųjų NF1 ligos eigą ir įsitikinti, ar neatsiranda naujų amžiui būdingų ligos apraiškų ir galimų komplikacijų. Gydytojas dermatovenerologas kasmet turi atlikti nuodugnią odos apžiūrą, vertinti neurofibromų kiekį, naujus odos pakitimus, atlikti visų odos darinių patikrinimą. Gydytojo neurologo konsultacija ir neurologinis ištyrimas būtinas bent kartą per metus. Papildomos konsultacijos ar radiologiniai diagnostiniai tyrimai reikalingi, jei pastebimi nauji kliniškai akivaizdūs neurologiniai požymiai. Be odos ir nervų sistemos pakitimų vertinimo, kasmet rekomenduojamas oftalmologinis ištyrimas, kraujospūdžio įvertinimas, patikrinimas dėl skoliozės ir kitų kaulų deformacijos, vaikų populiacijoje stebimi augimo rodikliai [6, 29]. Svarbu nuolat vertinti galimą piktybinio periferinio nervinio dangalo naviko susidarymą, t.y. stebėti, ar nėra neurofibromos, kuri greitai auga, keičiasi jos konsistencija, ar nėra naujai atsirandančių neurologinės funkcijos sutrikimų arba didėjančio skausmo [6]. Kitų specialistų konsultacijos reikalingos pasireiškus skeleto ar širdies ir kraujagyslių sistemos, psichiatrinių sutrikimų [8]. Vaikų, įtariamų sergant ir jau diagnozuotų NF tėvai turėtų būti atidžiai įvertinti dėl NF požymių [22].

Išvados

1. I tipo neurofibromatozė priklauso retų autosominių dominuojančių ligų grupei, kurioms dėl naviko supresinių genų pokyčių būdingi centrinės ir periferinės nervų sistemos navikai.

2. Neurofibromatozės valdymui svarbu ligos įtarimas, pastebėjus pirmuosius pasireiškimo požymius odoje, savalaikis paciento siuntimas gydytojo neurologo konsultacijai bei ankstyva ligos diagnostika, kuri pagerina paveiktų asmenų išgyvenamumą ir gyvenimo kokybę.

3. Dažniausiai pasitaikantys odos pažeidimai, tokie kaip balintos kavos dėmės, šlakai ar neurofibromos, yra įtraukti į I tipo neurofibromatozės diagnostinius kriterijus, šiai ligai būdingi ir kiti, rečiau pastebimi odos pažeidimai: glomus navikai, naevus anaemicus, jaunatvinė ksantogranulioma bei padidėjusi odos navikinių susirgimų rizika.

4. Atsižvelgiant į būklei būdingų apraiškų įvairumą ir sunkumą, pacientams, sergantiems neurofibromatoze, būtina daugiadalykė priežiūra ir veiksminga individualizuota tikslinė terapija.

Literatūra

1. Ahlawat S, Blakeley JO, Langmead S, et al. Current status and recommendations for imaging in neurofibromatosis type 1, neurofibromatosis type 2, and schwannomatosis. Skeletal Radiol 2020; 49(2): 199-219. https://doi.org/10.1007/s00256-019-03290-1
2. Tamura R. Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis. Int J Mol Sci 2021; 22(11): 5850. https://doi.org/10.3390/ijms22115850
3. Matthies C, Rampeltshammer E, Breun M. Neurofibromatose [Neurofibromatosis]. Fortschr Neurol Psychiatr 2023; 91(5): 213-232. https://doi.org/10.1055/a-2000-3713
4. Poplausky D, Young JN, Tai H, et al. Dermatologic Manifestations of Neurofibromatosis Type 1 and Emerging Treatments. Cancers (Basel). 2023; 15(10): 2770. https://doi.org/10.3390/cancers15102770
5. Bayat M, Bayat A. Neurological manifestations of neurofibromatosis: a review. Neurol Sci 2020; 41(10): 2685-2690. https://doi.org/10.1007/s10072-020-04400-x
6. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. Pediatrics 2019; 143(5): e20190660. https://doi.org/10.1542/peds.2019-0660
7. Karaconji T, Whist E, Jamieson RV, et al. Neurofibromatosis Type 1: Review and Update on Emerging Therapies. Asia Pac J Ophthalmol (Phila) 2019; 8(1): 62-72.
8. Phillips TG, Persia OR, Jimenez Lopez JA. Neurofibromatosis type 1: More than skin deep. J Fam Pract 2020; 69(8): 401-405. https://doi.org/10.12788/jfp.0082
9. Miraglia E, Moliterni E, Iacovino C, et al. Cutaneous manifestations in neurofibromatosis type 1. Clin Ter 2020; 171(5): e371-e377. https://doi.org/10.23736/S0392-0488.20.06491-3
10. Ben-Shachar S, Dubov T, Toledano-Alhadef H, et al. Predicting neurofibromatosis type 1 risk among children with isolated café-au-lait macules. J Am Acad Dermatol 2017; 76(6): 1077-1083.e3. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.02.027
11. Ozarslan B, Russo T, Argenziano G, et al. Cutaneous Findings in Neurofibromatosis Type 1. Cancers (Basel) 2021; 13(3): 463. https://doi.org/10.3390/cancers13030463
12. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. Lancet Neurol 2014; 13(8): 834-43.

https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70063-8
13. Ehara Y, Yamamoto O, Kosaki K, et al. Natural course and characteristics of cutaneous neurofibromas in neurofibromatosis 1. J Dermatol 2018; 45(1): 53-57. https://doi.org/10.1111/1346-8138.14025
14. Bottesi G, Spoto A, Trevisson E, et al. Dysfunctional coping is related to impaired skin-related quality of life and psychological distress in patients with neurofibromatosis type 1 with major skin involvement. Br J Dermatol 2020; 182(6):1449-1457. https://doi.org/10.1111/bjd.18363
15. Vranceanu AM, Merker VL, Park ER, et al. Quality of life among children and adolescents with neurofibromatosis 1: a systematic review of the literature. J Neurooncol 2015; 122(2): 219-28. https://doi.org/10.1007/s11060-015-1725-1
16. Bellampalli SS, Khanna R. Towards a neurobiological understanding of pain in neurofibromatosis type 1: mechanisms and implications for treatment. Pain 2019; 160(5): 1007-1018. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001486
17. Fjermestad KW, Nyhus L, Kanavin ØJ, et al. Health Survey of Adults with Neurofibromatosis 1 Compared to Population Study Controls. J Genet Couns 2018; 27(5): 1102-1110. https://doi.org/10.1007/s10897-018-0229-5
18. Hernández-Martín A, Duat-Rodríguez A. An Update on Neurofibromatosis Type 1: Not Just Café-au-Lait Spots and Freckling. Part II. Other Skin Manifestations Characteristic of NF1. NF1 and Cancer. Actas Dermosifiliogr 2016; 107(6): 465-73. https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.01.009
19. Trinh P, Li S, Sarin KY. Neurofibromatosis Type 1 and Risk of Skin Cancer. JAMA Dermatol 2022; 158(10): 1214-1216. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.3083
20. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. Lancet Neurol 2014; 13(8): 834-43. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70063-8
21. Kehrer-Sawatzki H, Cooper DN. Challenges in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) in young children facilitated by means of revised diagnostic criteria including genetic testing for pathogenic NF1 gene variants. Hum Genet 2022; 141(2): 177-191. https://doi.org/10.1007/s00439-021-02410-z
22. Ardern-Holmes S, Fisher G, North K. Neurofibromatosis Type 2. J Child Neurol 2017; 32(1): 9-22. https://doi.org/10.1177/0883073816666736
23. Plana-Pla A, Bielsa-Marsol I, Carrato-Moñino C, et al. Diagnostic and Prognostic Relevance of the Cutaneous Manifestations of Neurofibromatosis Type 2. Actas Dermosifiliogr 2017; 108(7): 630-636. https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.12.007
24. Plotkin SR, Messiaen L, Legius E, et al. Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: An international consensus recommendation. Genet Med 2022; 24(9):1967-1977. https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.05.007
25. Quirk B, Olasz E, Kumar S, et al. Photodynamic Therapy for Benign Cutaneous Neurofibromas Using Aminolevulinic Acid Topical Application and 633 nm Red Light Illumination. Photobiomodul Photomed Laser Surg 2021; 39(6): 411-417. https://doi.org/10.1089/photob.2020.4957
26. Koselugo. I priedas. Preparato charakteristikų santrauka. Europos vaistų agentūra (EMA), 2021; https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210617151846/anx_151846_lt.pdf
27. Feroze K, Kaliyadan F. Targeted genetic and molecular therapies in neurofibromatosis - A review of present therapeutic options and a glimpse into the future. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2021;88(1):1-10. https://doi.org/10.25259/IJDVL_6_2020
28. Jiang W, Schnabel C, Spyra M, et al. Efficacy and selectivity of nilotinib on NF1-associated tumors in vitro. J Neurooncol 2014; 116(2): 231-6. https://doi.org/10.1007/s11060-013-1295-z
29. 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. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0589

CUTANEUS MANIFESTATIONS OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE I: CLINICAL SYMPTOMS, DIAGNOSIS, TREATMENT AND LONG-TERM FOLLOW-UP RECOMMENDATIONS

G. Joskaudaitė, J. Jokubaitė

Keywords: neurofibromatosis type I, nervous system damage, neurofibromas, skin manifestations.

Summary

Neurofibromatosis is a group of rare disorders in which mutations in tumor suppressor genes affect the skin and nervous system. Three types of NF are currently described in the literature: neurofibromatosis type I, neurofibromatosis type II, and schwannomatosis. All types are characterized by clinical variability, progressive and lifelong symptoms, and possible life-threatening complications. This is a group of neuro-cutaneous diseases with early manifestations on the skin and eyes, especially pigmentation disorders, which are observed in childhood and adolescence, with the exception of schwannomatosis, when the skin and eyes remain intact. Type I neurofibromatosis is a multisystem disorder affecting the central and peripheral nervous, cardiovascular, musculoskeletal, digestive, and endocrine systems, but cutaneous manifestations are the most frequent alterations and most disturbing for patients. A family physician or a dermatovenerologist can be the first specialists that patients seek help from when they notice signs of the disease. Early recognition of skin lesions in suspicion of type I neurofibromatosis and referral to a geneticist and neurologist for further examination would lead to timely treatment. Recently, the literature has emphasized the psychosocial adjustment to the disorder and the emotional functioning of patients with neurofibromatosis, who become vulnerable due to the physical changes and the fear of losing essential neurological functions. Neurofibromatosis can not be prevented or cured. However, patients can improve their prognosis and quality of life by having regular monitoring from a specialized interdisciplinary team.

Correspondence to: gjoskaudaite@gmail.com

Gauta 2024-02-12