

”Zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych u osób z rozpoznaną chorobą Reclnhausen- program opieki i wczesnego wykrycia nowotworów”

Artykuł przedstawia podstawowe dane dotyczące zespołu NF1 (Nerwiakowłóknikowość typu 1) i informacje dotyczące większego ryzyka nowotworów u tych pacjentów. Autorem jest Marek Szwiec przewodniczący Oddziału Opolskiego PTO.

Choroba Reclnhausenena określana inaczej jako nerwiakowłóknikowość typu 1 (NF1) jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną autosomalnie dominującą o 100% penetracji i zmiennej ekspresji. Podłoże genetyczne wiąże się z mutacjami w genie NF1, który znajduje się na chromosomie 17q11.2[1]. Gen ten charakteryzuje się dużym rozmiarem obejmuje 350 kpz. i zawiera 60 eksonów kodujących białko. Mutacje genu mogą być odziedziczone ale w 50% przypadków powstają one „de novo” (brak cech NF1 u rodziców). Gen pełni rolę supresorową i jest odpowiedzialny za hamowanie aktywności onkogenu RAS, który odgrywa istotną rolę w podziale komórek, inicjacji i progresji niektórych nowotworów. Częstość występowania jest szacowana na poziomie 1:3000 do 1:4000 żywych urodzeń. Rozpoznanie choroby opiera się głównie na ocenie cech klinicznych a diagnostyka molekularna nie jest stosowana rutynowo ze względu na znaczny rozmiar genu oraz szerokie spektrum wykrytych mutacji i znaczny odsetek mutacji unikalnych. Główne cechy fenotypowe zespołu NF1 to: obecność plam o charakterze kawy z mlekiem (café-au-lait), nerwiakowłókników, nerwiakowłókników splotowatych, piegów i przebarwień w miejscach osłoniętych od światła, hamartomatycznych guzów Lisha w obrębie tęczówki, glejaków nerwu wzrokowego i charakterystycznych objawów kostnych[rys.1, rys.2].

Rozpoznanie kliniczne zespołu NF1 opiera się na kryteriach ustalonych w 1997 r. (NF1 NIH Consensus Conference Criteria) i może być postawione w przypadku wystąpienia przynajmniej dwóch z poniższych objawów [2]:

- 1) sześć lub więcej plam café-au-lait, przekraczających 5 mm przed okresem dojrzewania i 15 mm po okresie dojrzewania;
- 2) dwa lub więcej nerwiakowłókniki jakiegokolwiek typu lub jeden nerwiak splotowaty;
- 3) piegi i/lub przebarwienia w niedostępnych dla światła okolicach ciała (ok. pachowe, wzdłuż łonowy);
- 4) glejak narządu wzrokowego;
- 5) dwa lub więcej guzki Lisha;
- 6) charakterystyczne objawy kostne;
- 7) krewny I° spełniający powyższe kryteria.

Częstość poszczególnych objawów jest różna, ich nasilenie jest indywidualne i może różnić się nawet u członków tej samej rodziny. Objawy pojawiają się w wieku dziecięcym w 97% do 8 roku życia. Duże objawy występują u większości pacjentów z różną częstotliwością: plamy café-au-lait w liczbie powyżej sześciu u ok. 95%, piegi w okolicach dołów pachowych u 65-84%, nerwiakowłókniki u 95%, guzki Lisha u 96% pacjentów. Częstość małych objawów jest niższa i obejmuje:

nerwiakowłókniki splotowate u 25%, glejaki nerwu wzrokowego u 25%, skrzywienie kręgosłupa piersiowego u 12-20%, niski wzrost 30% pacjentów[3,4,5].

U dorosłych pacjentów z zespołem NF1 stwierdzono wyższe ryzyko nowotworów złośliwych. Wyższą częstość i wyższy poziom ryzyka stwierdzono w przypadku guzów stromalnych przewodu pokarmowego (GIST). Szacunkowe życiowe ryzyko wynosi 6%. Guzy częściej dotyczą jelita cienkiego i mają wielogniskowy charakter [6]. Wyższe ryzyko stwierdzono w przypadku raka piersi szczególnie przed 50 rokiem życia. Ryzyko to jest cztery do ośmiu razy wyższe niż w ogólnej populacji [9]. Guzy chromochłonne nadnerczy występują z częstością 1% [7]. W literaturze również opisano guzy o charakterze somatostatynoma w zakresie dwunastnicy ale dotychczasowe badania nie pozwoliły na określenie życiowego ryzyka wystąpienia tego nowotworu[8].

W przypadku pacjentów z zespołem NF1 stwierdzono częstsze występowanie nowotworów w zakresie ośrodkowego układu nerwowego. U dorosłych pojawiają się gwiaździaki w II-IV stopniu zróżnicowania wg WHO. Ryzyko pierwotnych guzów OUN w przypadku dorosłych pacjentów z NF1 jest pięciokrotnie wyższe niż w ogólnej populacji. Zwiększone ryzyko stwierdzono również dla złośliwych guzów nerwów obwodowych. Życiowe ryzyko wynosi 8-13% a częstość ich występowania u pacjentów z NF1 to 0,16% w porównaniu z częstością 0,001% w ogólnej populacji[7]. Poza wymienionymi nowotworami opisywane były również czerniaki tęczówki, białaczki, mięsaki prądkowate komórkowe i inne nowotwory.

Biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych, które często są przyczyną utraty wielu lat życia, warto rozważyć systematyczne badania kontrolne w grupie pacjentów z zespołem NF1. Onkologiczna Poradnia Genetyczna Opolskiego Centrum Onkologii prowadzi badania mające na celu wykrycie i opiekę nad rodzinami z podwyższonym, dziedzicznym ryzykiem nowotworów. Zespół NF1 jest zespołem dziedzicznym w przebiegu, którego ryzyko nowotworów złośliwych jest wyższe niż populacyjne. Zwracam się do Państwa z prośbą o kierowanie dorosłych pacjentów z rozpoznaniem zespołem NF1 do Onkologicznej Poradni Genetycznej. W ramach kontroli będą zaplanowane badania celem ewentualnego wczesnego wykrycia nowotworów. Prośba jest skierowana do lekarzy różnych specjalności, którzy mają pod opieką pacjentów z tym zespołem. Kolejnym planowanym krokiem jest stworzenie rejestru osób z zespołem NF1 oraz ocena częstości występowania w województwie opolskim. W celu oceny częstości konieczna jest państwa pomoc szczególnie lekarzy rodzinnych. Określenie liczby pacjentów z zespołem NF1 w stosunku do całej liczby zaoptowanych osób pozwoli na oszacowanie częstości zespołu NF1 w naszym województwie. Liczę na Państwa pomoc i dziękuję za współpracę.

Lek. med. Marek Szwiec

Opolskie Centrum Onkologii

Oddział Onkologii Klinicznej

Onkologiczna Poradnia Genetyczna

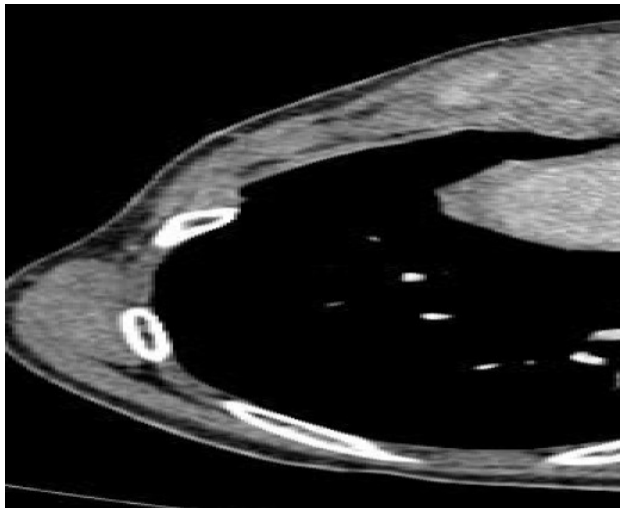
Dane kontaktowe:



Rys. Nr. 1 Liczne nerwiakowłóknaki



Rys. Nr. 2 Plamy o charakterze kawy z mlekiem(café-au-lait)



3. Nerwiakowłókniak splotowaty.

Piśmiennictwo:

1. Fountain JW, Wallace MR, Bruce MA at al.: *“Physical mapping of a translocation breakpoint in neurofibromatosis”*. Science. 1989 Jun 2;244(4908):1085-7

2. Gutmann DH; Consensus Group: *“The diagnostic Evaluation and Multidisciplinary Management of Neurofibromatosis 1 and Neurofibromatosis 2”*, J Am Med Ass 1997, 278: 51-7.

3. Huson SM, Harper PS, Compston DA.: *"Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales"*. Brain. 1988 Dec;111 (Pt 6):1355-81
4. Riccardi VM.: *"Type 1 neurofibromatosis and the pediatric patient"*. Curr Probl Pediatr. 1992 Feb;22(2):66-106; discussion 107. Review.
5. Listernick R, Darling C, Greenwald M at al.: *"Optic pathway tumors in children: the effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history"*. J Pediatr. 1995 Nov;127(5):718-22.
6. Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH at al.: *"Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases"*. Am J Surg Pathol. 2006 Jan;30(1):90-6.
7. Brems H, Beert E, de Ravel T at al.: *"Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1"*. Lancet Oncol. 2009 May;10(5):508-15.
8. Bettini R, Falconi M, Crippa S at al.: *"Ampullary somatostatinomas and jejunal gastrointestinal stromal tumor in a patient with Von Recklinghausen's disease"*. World J Gastroenterol. 2007 May 21;13(19):2761-3.
9. Madanikia SA, Bergner A, Ye X at al.: *"Increased risk of breast cancer in women with NF1"*. Am J Med Genet A. 2012 Dec;158A(12):3056-60.