

NEUROFIBROMATOZĖ – GENETINIS SINDROMAS, DIAGNOZUOJAMAS IŠ POKYČIŲ ODOJE

Agnė Bartkevičiūtė¹, Danielius Serapinas^{2,3}

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, ²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Šeimos medicinos klinika, ³Mykolo Romerio universitetas

Raktažodžiai: neurofibromatozė, diagnostiniai kriterijai, odos pokyčiai.

Santrauka

I tipo neurofibromatozė – genetinė liga, pasireiškianti odos, CNS ir vidaus organų pokyčiais. Vien tik iš pokyčių odoje galima įtarti šią ligą, nes odoje aptinkamos rusvos vadinamosios „balintos kavos“ spalvos dėmės. Kad šis požymis būtų kaip ligos diagnostinis kriterijus, tokių turi būti ne mažiau nei 6, bei jų dydis ne mažesnis nei 15 mm suaugusiam, atitinkamai 5 mm vaikui. Kita vertus, šiai ligai būdingas pigmento paryškėjimas pažastų ir kirkšnių odos srityje, vadinamasis „šlakuotumas“. Į šiuos pokyčius ypač turėtų atkreipti dėmesį pirminės sveikatos priežiūros grandies gydytojai, nes tik įtarus ligą, galima nusiųsti pacientą pas atitinkamos srities specialistą. Įtariant genetinę ligą siunčiama genetiko konsultacijai patikslinti diagnozę. Šeimos genetinis konsultavimas yra svarbus tiek diagnozei patikslinti, tiek šeimos prognozei sudaryti bei ligos pasikartojimo rizikai įvertinti. Neurofibromatozė paveldima autosominiu - dominantiniu būdu, tai reiškia, kad jei vienas iš tėvų serga šia liga, tikimybė vaikui ja sirgti yra 50 proc. Tačiau pastebėta, kad didelė ligos atvejų dalis būna kaip pirmas atvejis, jeigu ligos nėra šeimos anamnezėje. Tai atsitinka dėl naujos mutacijos (*de novo*) lytinėse ląstelėse. Straipsnyje aptariami ligos klinikiniai ypatumai ir diagnostiniai kriterijai.

Įvadas

Neurofibromatozės yra du tipai. Pirmajam (NF1) būdinga optinio nervo gliomos rizika, antrajam (NF2) vestibulinio nervo švanomos atsiradimas. Straipsnyje bus akcentuojamas NF1 tipas.

I tipo neurofibromatozė (NF1) yra viena iš labiausiai paplitusių autosominiu – dominantiniu būdu paveldimų ligų,

pažeidžiančių odą bei nervų sistemą, pasireiškia vienam iš 1 iš 2500 - 3000 asmenų, nepriklausomai nuo tautybės, rasės ir lyties [1-3]. Visi žmonės su NF1 gimsta su 1 funkcinė ir 1 nefunkcinė (mutavusia) NF1 geno kopija kiekvienoje jų kūno ląstelėje [3]. Mutacija, sąlygojusi ligą, įvyksta NF1 gene, esančiame 17q 11.2 chromosomoje. Maždaug pusė visų NF1 atvejų diagnozuojama nesant panašių atvejų giminėje ir manoma, kad nauji ligos atvejai atsiranda dėl naujų mutacijų tėvų lytinėse ląstelėse. Nustatyta, kad 80% naujai pasireiškiančių NF1 mutacijų yra tėvinės kilmės [1,2]. Jei asmuo serga šia liga, yra 50 proc., kad šia liga sirgs ir jo vaikai [3]. NF1 skiriamasis bruožas yra kintama klinikinė apraiškų išraiška, kuri padaro konsultavimo ir prognozavimo nustatymus sudėtingus. Von Recklinghausen 1882 [4] mokslinėje ataskaitoje išsamiai aprašė NFI, bet dėl skirtingo pateikimo ir įvairios ligos prigimties formalūs diagnostiniai kriterijai nebuvo nustatyti iki 1987 m. Nacionalinio Sveikatos Susitarimo Plėtos Instituto konferencijos.

Darbo tikslas – aptarti retos genetinės ligos I tipo neurofibromatozės diagnostinius kriterijus, akcentuojant pokyčius odoje.

Tyrimo metodika

Mokslinių straipsnių su raktiniais žodžiais: neurofibromatozė, klasifikacija, genetika, rekomendacijos PubMed duomenų bazėje apžvalga.

Rezultatai ir jų aptarimas

NF1 yra genetinė liga, kurią lemiantis geno vaidmuo yra labai didelis, o jo pokyčių variantų yra be galo daug. Todėl klinikinėje praktikoje įsivyravo algoritmas ligą diagnozuoti ne DNR tyrimų pagalba, o pagal klinikinius diagnostinius kriterijus. Tai padaryti patyrusiam klinicistui nėra sudėtinga, nes didelė dalis pokyčių esant šiai ligai aptinkama odoje. Odoje gali būti aptinkamos ne tik „balintos kavos“ dėmės, bet ir neurofibromos. Neseniai užsienio autoriai aprašė pleksiforminės neurofibromos atvejį netgi plaukuotoje galvos

dalyje [1].

Šiuo metu NF1 diagnozė nustatoma žmogui su bet kuriais 2 iš šių klinikinių požymių: (1) „balintos kavos“ spalvos (*cafe' -au-lait*) dėmės (2) pažastų šlakuotumas; (3) Lisch mazgeliai akyse; (4) neurofibromos; (5) regos nervo gliomos; (6) įrodyti kaulų pakenkimai; ir (7) pirmos eilės giminaitis, sergantis NF1 (1 lentelė) [5,6].

NF1 klinikiniai požymiai. Po diagnozės pacientams, sergantiems NF1, sudaromas tyrimų ir sekimo planas, kad gydytojai galėtų įvertinti ligos sunkumą ir kontroliuoti progresavimą (2 lentelė). Vaikai turėtų būti sekami specialistų: vaikų neurologo, okulisto, ortopedo traumatologo ir kt. komandos.

„Balintos kavos“ spalvos (*Cafe' -au-lait*) dėmės. Nors „balintos kavos“ spalvos dėmės kartais pastebimos gimimo metu, jos paprastai išsivysto pirmaisiais gyvenimo mėnesiais, o vėliausiai 2-iais metais. Jų ankstyvas nustatymas dažnai yra pirmasis NF1 požymis (1 pav.). Dėmių skaičius gali būti iki kelių dešimčių, tačiau nei jų kiekis, nei jų dydis nebuvo susijęs su ligos sunkumu [7, 8]. Šių dėmių dydis ir skaičius svarbus NF1 diagnozei: šešių 0,5 cm skersmens dėmių buvimas iki lytinio brendimo ar 1,5 cm skersmens po lytinio brendimo atitinka 1 diagnostikos kriterijų (1 lentelė). *Cafe' au-lait* dėmės nerodo piktybinės transformacijos tendencijos. Pacientams, kuriuos trikdė šių dėmių kosmetinis atsiradimas, patariama, kaip užmaskuoti odą, tačiau nėra racionalių įrodymų, rekomenduojančių lazerio terapiją jiems pašalinti [9].

Odos raukšlių šlakai. Pažasties ir kirkšnies šlakai (Crowe's ženklas) nustatoma dažniausiai tarp 3 ir 5 metų amžiaus [8]. Šie šlakai paprastai yra maži (93 mm skersmens). Papildomos vietos šlakams apima sritis virš vokų, aplink kaklą ir po krūtims. Kai kuriems ligos paveiktiems asmenims, šlakai gali išplisti už šių vietų [3].

Lisch mazgeliai. Lisch mazgeliai yra melanocitinės

1 lentelė. Nacionalinio Sveikatos Diagnostikos Instituto NF1 kriterijai 2 ar daugiau šių klinikinių požymių reiškia NF1 buvimą pas pacientą

Šešios arba daugiau <i>cafe' -au-lait</i> dėmės, (0,5 cm didžiausio skersmens) asmenims iki lytinio brendimo arba 1,5 cm asmenims po lytinio brendimo.
Pažastų ar kirkšnių „šlakuotumas“.
Dvi arba daugiau bet kokio tipo neurofibromos, arba 1 pleksiforminė neurofibroma.
Du ar daugiau Lisch mazgeliai (akies rainelės hamartomos)
Specifinis kaulų pažeidimas.
Pirmos eilės giminaičiai su NF1 diagnozuota naudojant anksčiau išvardytus kriterijus

rainelės hamartomos, kurios nepaveikia regėjimo. Jos paprastai būna pacientams nuo 5 iki 10 metų amžiaus ir yra patikimiausiai identifikuojamos plyšinės lempos pagalba [10]. Lisch mazgeliai yra patognomoninis NF1 ir turėtų būti atskirti nuo rainelės nevusų, aptinkamų bendroje populiacijoje [8].

Neurofibromos. Neurofibromos yra gerybiniai Schwann ląstelių navikai, kurie atsiranda iš fibrozinio audinio aplink periferinio nervo apvalkalą ir susideda iš Schwann ląstelių, fibroblastos, perineurinių ląstelių ir kamieninių ląstelių. Schwann ląstelės, manoma, yra pradinės piktybinės ląstelės auglyje [11]. Pacientai kartais skundžiasi lokalizuotu neurofibromų niežuliu ar skausmu [12]. Ferner ir kt. [9] pastebėjo, kad antihistamininiai vaistai dažniausiai nesumažina niežulio, kiti autoriai nurodo, kad lokalizuotas niežulys



1 pav. „Balintos kavos“ spalvos dėmės juosmens srityje (autorių šaltinis)



2 pav. Blauzdos displazija (šaltinis UAB School of Medicine)

2 lentelė. NF1 požymių vertinimas, stebėjimo ir gydymo planas

NF1 diagnostinis požymis	Vertinimas	Valdymas (stebėjimas ir gydymas)
„Balintos kavos“ spalvos dėmės (<i>Cafe-au-lait</i>)	Ankstyvos diagnostikos ypatumas (0-2 metų amžiuje): hiperpigmentinės dėmės paprastai svyruoja nuo 1,0 iki 3,0 cm skersmens.	Nėra įrodymų šalinimui lazerio terapija; dermatologų konsultacijos gali būti teikiamos kosmetiniais tikslais.
Odos raukšlių šlakuotumas	Diagnostikos ypatumas (3-5 metų amžiuje): dažniausiai šlakai pažasties ir kirkšnies srityse.	Sekimas nebūtinai.
Lisch mazgeliai	Diagnostikos ypatumas: pigmentuotos akies rainelės hamartomos: nustatomos plyšine lempa.	Oftalmologo sekimas.
Odos neurofibroma	Diagnostikos ypatumas (vaikystėje ar ankstyvoje paauglystėje): gerybiniai periferinio nervo apvalkalo navikai, gali būti su lokalizuotu niežuliu.	Chirurginis pažeidimo pašalinimas sukliantis skausmą ar ryškų kosmetinį defektą, priklausomai nuo dydžio ir vietos; anglies dvideginio lazerio terapija gali būti naudinga pašalinant mažus paviršinius pažeidimus; po pažeidimų pašalinimo, išlieka neurofibromų recidyvavimo, hipertrofinių randų ir neurologinių komplikacijų rizika.
Pleksiforminė neurofibroma	Diagnostikos ypatumas: periferinio nervo apvalkalo auglių, apimančių daugelio nervų fascijas; gali išsiplėsti į aplinkines struktūras įvairiais augimo tempais ir būdais; gilūs pažeidimai gali būti aptikti tik radiologiniu tyrimu.	Reguliarus sekimas, ypatingą dėmesį skiriant piktybinei MPNST transformacijos požymiams ir simptomams; FDG PET gali atskirti nepiktybines pleksiformines neurofibromas nuo MPNSTs; taikomas chirurginis simptominių auglių šalinimas; radioterapija kontraindikuotina.
MPNSTs	Dažnai kyla iš ankstesnių pleksiforminių neurofibromų; konsultuotis su NF1 specialistu dėl nuolatinio skausmo ilgesnio nei 1 mėnesio trukmės ar skausmo, kuris trikdo miegą; naujas arba neaiškios kilmės neurologinis deficitas (neurofibromos audinio pasikeitimas iš minkšto į kietą), ar greitas neurofibromos padidėjimas.	Atlikti rezekciją ties sveikų audinių riba. Tačiau, naviko vieta diktuoja operaciją; adjuvantinė spindulinė terapija yra naudinga po dalinės rezekcijos, dėl agresyvios eigos ar 5 cm dydžio naviko; chemoterapijos nauda išlieka prieštaringa; reguliarius (kas 3-4 mėnesiai) metastazių sekimas (t.y. krūtinės kompiuterinė tomografija, sekimas dėl kaulų skausmo).
Skeleto displazija	Esant NF1 gali kilti sutrikimų, įskaitant skoliozę, įgimus kaulų defektus, vedančius link pseudoartrozės, pleištikaulio sparno displazijos, makrocefalijos ir žemo ūgio, atidžiai stebėti linijines augimo kreives ir skeleto parametrus.	Skoliozė gali pareikalauti petnešų dėvėjimo, korekcinės operacijos arba stuburo tempimo, pseudoartrozei operacija paprastai neefektyvi; ankstyva bisfosfonate terapija gali būti naudinga.
Optinio nervo glioma	MRT esant neurologiniams arba endokrinologiniams simptomams.	MRT 3 – 12 mėnesių intervalais su reguliariais neurooftalmologiniais ir endokrinologiniais įvertinimais; gydymui standartinė chemoterapija apima karboplatiną ir vinkristiną; radioterapija yra kontraindikuotina.
Neurokognityvinis deficitas	Būtina atlikti vystymosi ir neuropsichologinius įvertinimus prieš mokyklą.	Sukurti individualų mokymosi planą, atlikti kasmetinius įvertinimus.
Širdies ir kraujagyslių sutrikimai	Kasmetinis kraujospūdžio įvertinimas.	Inkstų arteriografija ir 24 valandų šlapimo išskyrimas bei frakcionuoti katecholaminai esant aukštam kraujospūdžiui; pacientus dėl ūžesio nukreipti pas kardiologą.

gali būti gydomas antihistamininiais vaistais [7]. Rekomenduojami minkštinamieji odos kremai, o kad būtų išvengta dirginimo, rekomenduojama vengti didelio karščio [9]. Nors nėra standartinės klasifikavimo sistemos, neurofibromos gali būti skirstomos pagal jų išvaizdą ir vietą į 4 grupes: židininės arba pasklidusios po oda; poodinės, mazginės arba difuzinės pleksiforminės. Židininės odos arba odos neurofibromos paprastai pasirodo vėlyvoje vaikystėje ar ankstyvojoje paauglystėje, retai sukelia skausmą ar neurologinį deficitą ir dažniausiai netampa piktybiniais navikais. Odos neurofibromos, sukeliančios diskomfortą ar ekstremalų kosmetinį paciento defektą, gali būti šalinamos chirurgiškai [9]. Pacientai, sergantys NF1, turėtų būti įspėti apie pasikartojimo riziką ir hipertrofinius randus po chirurginio pašalinimo. Dėl neurofibromų, esančių ant galvos ir kaklo, pašalinimo, rekomenduojama pasitarti su plastikos chirurgu. Gydomas anglies dioksido lazeriu gali būti naudingas pašalinti smulkius pažeidimus, tačiau nėra įrodyta nauda, paremianti šį gydymą, lyginant su didesnių ir labiau invazinių neurofibromų chirurginiu pašalinimu [9]. Poodinės neurofibromos pašalinimas gali sukelti neurologinį deficitą, ir turėtų būti prižiūrimas kvalifikuoto minkštųjų audinių navikų chirurgo [9]. Šitie poodiniai pažeidimai gali būti aptikti palpuojant odą, jie gali kelti jautrumą ar dilgčiojimą palei pažeistą nervą. Stuburo neurofibromos gali atsirasti prie vieno ar kelių nervų šaknų ir gali būti susijusios tiek su sensoriniu, tiek su motoriniu neurologiniu deficitu [14].

Skeleto displazija. Kauliniai pakitimai pacientams, sergantiems NF1, apima mažą ūgį, distrofinę skoliozę, blauzdikaulio displaziją (matomą kaip linkis) (2 pav.) ir pleištikaulio sparno displaziją. Net 14% pacientų su NF1 yra žemiau vidutinio ūgio pagal savo amžių [10]. Skoliozė aptinkama nuo 10% iki 26% pacientų su NF1, ir vaikai turėtų atlikti kasmetinį stuburo patikrinimą. Petnešos gali būti naudojamos siekiant išvengti ligos progresavimo lengvais ligos atvejais. Sunkesniais atvejais gali būti reikalinga korekcinė operacija. Distrofinė skoliozė, sunkiausia forma, pasižymi ankstyva pradžia, greitai progresavimu [11]. Ši sunki forma pasireiškia mažiau nei 10% žmonių su NF1 ir skolioze, tačiau gali sukelti stuburo smegenų kompresiją.

Ilgųjų kaulų displazija, tokia kaip įgimta blauzdikaulio displazija su pseudoartroze, taip pat būdinga sergant NF1. Nustatoma kūdikystėje, įgimta blauzdikaulio displazija dažnai pasireiškia kojos linkimu į šoną. Kaulas išsiskiria žievės retėjimu, o tai iš anksto sudaro sąlygas patologiniams lūžiams pirmais gyvenimo metais [12-14]. Pakartotinis lūžis bei nesėkmė gydant gali baigtis pseudoartroze (dirbtinis sąnarys). Pseudoartrozei operacijos paprastai neefektyvios, iš dalies dėl susilpninto antrinio gijimo atsako lokalizuotai osteopenijai. Ankstyvas gydymas bisfosfonatais davė tei-

giamus rezultatus. Be lokalizuotos osteopenijos, pacientai, sergantys NF1, eksponuoja bendrą kaulų mineralinio tankio sumažėjimą. Pakankama kaulų masė yra svarbiausias veiksnys, lemiantis suaugusiųjų kaulų sveikatą [14]. Sporto režimo skyrimas vaikams, kuriuo siekiama pagerinti kaulų stiprumą, yra ypač svarbus.

Optinio nervo gliomos. OPGs, astrocitomos tipo navikas, yra labiausiai paplitęs vidinės kaukolės dalies navikų tipas pacientams su NF1 [14]. OPGs NF1 pacientams dažniausiai išsidėstę palei regos nervą, tuo tarpu sporadiniai OPGs atvejai yra dažniau regos nervo kryžmės ar po jos srityje [15]. OPGs randami ~15proc. vaikų su NF1 ir paprastai būna pirmame gyvenimo dešimtmetyje. Dauguma su NF1-asocijuojamom OPGs turi gerybinę eigą [16] ir tik trečdaliui pacientų, turinčių su NF1, išsivysto OPG simptomai [15]. Simptominis OPGs gali sukelti išverstakumą, regėjimo praradimą ir ankstyvą brendimą, sąlygotą pogumburio spaudimo [10]. Lyginant su simptomais, susijusiais su atsitiktiniais OPGs, NF1-susiję su OPGs, simptomai dažniausiai akivaizdūs - ankstyvas brendimas, o vidinės kaukolės spaudimo požymiai yra ne tokie įprasti. Ankstyvas brendimas pastebimas nuo 12% iki 40% vaikų su kryžmės navikais, ir gydytojai turėtų braižyti detalias augimo kreives, kadangi padidėjęs linijinis augimas dažnai yra pirmasis galimo pogumburio spaudimo dėl naviko požymis [35]. Vaikai dažnai nesiskundžia regėjimo sutrikimu, ir kasmetinis oftalmologinis tyrimas, atliekamas patyrusio oftalmologo, yra esminė valdymo dalis, ypač vaikams <6 metų amžiaus [14]. Šiems vaikams yra didžiausia OPGs rizika, o vaikams >6 metų amžiaus, kuriems nebuvo diagnozuota OPG, įprastas oftalmologinis tyrimas gali būti atliekamas rečiau. Bazinis MRI besimptomų OPGs aptikimui nėra indikuotinas [15]. Kasmetinis neurooftalmologinis besimptomų atvejų stebėjimas yra būtinas sekant diagnozuotus NF1 pacientus. Progresuojanti liga yra ne tokia įprasta, kaip atsitiktinė OPGs, ir gydymo iniciacija turėtų pasiekti pacientus. Gliomos taip pat gali atsirasti smegenų kamiene, tarpinėse smegenyse ir smegenėlėse, tačiau tai pasitaiko retai - iki 3,5% pacientų su NF1 [9].

Širdies kraujagyslių sistemos anomalijos. NF1 širdies kraujagyslių apraiškos apima įgimtą širdies ligą, vasculopatiją ir hipertenziją. Koronarinė širdies liga pasitaiko dažniau nei tikėtasi palyginti su bendrąja populiacija, su plaučių arterijos stenoze, sudarančia 25 proc. iš visų kardiovaskulinių problemų atvejų [9]. Esant NF1 diagnozei, vaikams turi būti atliekamas nuodugnų širdies tyrimas su auskultacija ir kraujo spaudimo matavimu. Bet koks užesys turėtų būti įvertintas kardiologo ir atlikta echokardiografija [1].

Cerebrovaskulinė liga, ypač jaunesniems pacientams, paprastai kyla dėl stenozės ar užakimo ir diagnozuojama

dažniausiai vaikams, kuriems kliniškai pasireiškia silpnumas, nevalingi judesiai, galvos skausmai ar traukuliai, išemija. Bet kuriam pacientui dėl staigiai prasidėjusio neurologinio sutrikimo turėtų būti įvertinta smegenų kraujotaka. Hipertenzija yra reikšmingai asocijuojama su NF1 gyventojų mirtinumu, o kraujo spaudimas turėtų būti kasmet tikrinamas palaikant jį <140/90 mm/ Hg [9]. Inkstų arterijos stenozė yra dažniausia hipertenzijos priežastis sergant NF1, ypač vaikų populiacijoje. Tačiau svarbu atlikti diferencinę diagnostiką su aortos koarktacija ir feochromocitoma. Feochromocitomų dažnumas nuo 0,1 proc. iki 5,7 proc. [17].

Neurokognityvinis deficitas. Neurokognityvinis deficitas - dažnai pasireiškianti NF1 komplikacija. Be konkretaus neverbalinio ir žodinio kalbos deficito, pastebėto nuo 30% iki 65% vaikų su NF1, yra būdingas mažas ir didelis motorinės koordinacijos deficitas [16]. NF1 pažinimo fenotipas pažymėtas didesniu dėmesio deficito / hiperaktyvumo sutrikimu (ADHD), autizmo spektro sutrikimais, elgesio anomalijomis ir psichosocialinėmis problemomis. Gaudami kvalifikuotą priežiūrą, vaikai su ADHD paprastai gerai reaguoja į terapiją metylfenidatu [18]. Be to, gali būti naudinga kognityvinė elgesio terapija. Pacientų su NF1 IQ lygis paprastai patenka į žemo vidurkio intervalą.

Tačiau mokslinės literatūros apžvalgų duomenys apie kognityvinių funkcijų ypatumus esant NF1 labai prieštaringi [19].

Apibendrintai galima teigti, kad NF1 turi labai platų požymių spektrą, o tai reikalauja multidisciplininės specialistų komandos diagnozuojant ir gydant šiuos pacientus.

Išvados

I tipo neurofibromatozė priklauso genetinių ligų grupei, kurias galima įtarti ir netgi diagnozuoti iš pokyčių odoje. Viena vertus, tai svarbu pirminės sveikatos grandies gydytojams, kurie gali įtarti patologiją ir nusiųsti pacientą specialistams patikslinti diagnozę. Kita vertus, pagal pokyčius odoje bei kitus klinikinius požymius genetikai gali diagnozuoti ligą, taip sumažindami sudėtingų ir finansiskai reikšmingų molekulinę tyrimų poreikį.

Būtina kuo anksčiau išaiškinti naujus ligos atvejus, nes diagnozavus NF1, galimas specialaus ligos stebėjimo ir gydymo plano sudarymas, tikslinis genetinis šeimos narių konsultavimas bei tinkamų gydymo ir profilaktikos priemonių planavimas.

Literatūra

- Rafik A, Diouri M, Bahechar N, Chlihi A. Unusual evolution of plexiform neurofibroma in the Scalp: A Case Report. *World J Plast Surg* 2018;7(1):128-131.
- Gieldon L, Masjkur JR, Richter S. Next-generation panel sequencing identifies NF1 germline mutations in three patients with pheochromocytoma but no clinical diagnosis of neurofibromatosis type 1. *Eur J Endocrinol* 2018;178(2): K1-K9. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0714>
- Friedman JM, Riccardi VM. Clinical and epidemiological features. In: *Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis*. 3rd ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1999:29–86.
- Reynolds RM, Browning GG, Nawroz I, Campbell IW. Von Recklinghausen's neurofibromatosis: neurofibromatosis type 1. *Lancet* 2003;361(9368):1552–1554. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13166-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13166-2)
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13–15, 1987. *Neurofibromatosis*. 1988;1(3):172–178.
- Szudek J, Evans DG, Friedman JM. Patterns of associations of clinical features in neurofibromatosis 1 (NF1). *Hum Genet*. 2003;112(3):289–297.
- Children's Tumor Foundation. Diagnosis of NF1. Available at: www.ctf.org/about-nf/diagnosis-of-nf1.
- Korf BR. Clinical features and pathobiology of neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2002;17(8):573–577; discussion 602–604, 646–651.
- Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007;44(2):81–88. <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.045906>
- Friedman JM. Neurofibromatosis 1: clinical manifestations and diagnostic criteria. *J Child Neurol*. 2002;17(8):548–554; discussion 571–572, 646–651
- Muir D, Neubauer D, Lim IT, Yachnis AT, Wallace MR. Tumorigenic properties of neurofibromin-deficient neurofibroma Schwann cells. *Am J Pathol*. 2001;158(2):501–513 [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63992-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63992-2)
- Le LQ, Parada LF. Tumor microenvironment and neurofibromatosis type I: connecting the GAPs. *Oncogene*. 2007;26(32):4609–4616 <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210261>
- Scheithauer BW, Woodruff JM, Erlandson RA. *Tumors of the Peripheral Nervous System*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1999.
- Alwan S, Armstrong L, Joe H, Birch PH, Szudek J, Friedman JM. Associations of osseous abnormalities in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(12):1326–1333. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31754>
- Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol* 2007;61(3):189–198. <https://doi.org/10.1002/ana.21107>
- Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2005;65(7):1037–1044.

- <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000179303.72345.ce>
17. Tate JM, Gyorffy JB, Colburn JA. The importance of pheochromocytoma case detection in patients with neurofibromatosis type 1: A case report and review of literature. *SAGE Open Med Case Rep* 2017 16; 5:2050313X17741016.
 18. Mautner VF, Kluwe L, Thakker SD, Lark RA. Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44(3):164–170.
<https://doi.org/10.1017/S0012162201001876>
 19. Torres Nupan MM, Velez Van Meerbeke A, López Cabra CA, Herrera Gomez PM. Cognitive and behavioral disorders in children with neurofibromatosis type 1. *Front Pediatr* 2017;5:227.

NEUROFIBROMATOSIS IS A GENETIC SYNDROME THAT CAN BE DIAGNOSED PRIMARILY BY THE FEATURES IN THE SKIN

A. Bartkevičiūtė, D. Serapinas

Key words: neurofibromatosis, diagnostic criteria, skin features.

Summary

Neurofibromatosis type 1 is a genetic disease with clinical manifestations in skin, central nervous system and internal organs. This disease can be suspected from skin lesions, that are typically

pinkish, flat, uniformly hyperpigmented macules that are also called „café-au-lait“ macules. For these skin changes to be considered as diagnostic, presentation of at least 6 macules should be noted with the size no less than 15 mm in adults and 5 mm in children. Other distinct sign is hyperpigmentation in axillary and inguinal areas; this symptom is also known as freckling. These skin symptoms are especially important for family physicians – if the patient is suspected to have the neurofibromatosis, a physician can refer the patient to a specialist. If a doctor may suspect a diagnosis of a genetic condition, usually a genetic consultation is required. Family history of genetic condition is not only important for the diagnosis, but also for prognosis and for the evaluation of the risk of recurrence. Neurofibromatosis is autosomal dominant genetic disorder. If one of the parents is affected, the chances of passing the disease to an offspring is 50 %. It has been noted, that most of the neurofibromatosis cases are spontaneous without any previous family history. The reason – de novo mutations in germinal cells. Article discusses the clinical aspects of the disease and the diagnostic criteria.

Correspondence to: dserapinas@gmail.com

Gauta 2018-04-16