

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 kardiiovaskulární 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 nalezen 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 gliu (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)

<p>A: Diagnostická kritéria pro NF1 jsou splněna u jedince, který nemá rodiče s diagnózou NF1, pokud jsou přítomny dvě nebo více z následujících kritérií:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 inkuinální 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 šterbinovou lampou nebo dvě či více choroidální abnormality (CAs) – definované jako jasné 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 vyklnutí tibie nebo pseudoartróza dlouhé kosti. 7. Heterozygotní patogenní varianta <i>NF1</i> genu s 50% přítomností variantní alely v patrně normální tkáni, jako jsou bílé krvinky.
<p>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.</p> <p>^aPokud 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 nálezu (café-au-lait makuly nebo freckling) by měl být oboustranný.</p> <p>^bDysplazie kosti klínové není samostatným diagnostickým kritériem v případě, že je v orbitě na stejné straně (ipsilaterálně) nalezen plexiformní neurofibrom.</p>