

vyskytují také u dalších chorob (Legius syndrom, neurofibromatóza typ 2/NF2, McCune-Albright syndrom, Noonan syndrom s lenti-ginózními změnami, constitutional mismatch repair deficiency syndrome/CMMRD) a zhruba u 10 % zdravé populace (1, 2). NF1 může mít charakter mozaiky (somatické mutace genu *NF1*), uváděné také jako segmentální forma. Velmi vzácný je germinální mozaicismus, kdy pouze část gamet jednoho z rodičů nese patogenní variantu a fenotyp tohoto rodiče nesevzdělčí pro NF1 (1, 2). Diagnózy gastrointestinální a familiární spinální neurofibromatóza, syndrom mnohočetných skvrn café-au-lait s autozomálně dominantním výskytem a Watsonův syndrom jsou v současnosti podle molekulárně genetických nálezů považovány za varianty NF1. U diagnózy neurofibromatóza-syndrom Noonanové (NFNS) nacházíme u části pacientů patologické varianty v genu *NF1*, u části v genu *PTPN11* (12q24.1) jako u syndromu Noonanové a pacienty lze zařadit podle genotypu k NF1 nebo syndromu Noonanové. Při výskytu mnohočetných CALM a případně frecklingu, bez nádorových procesů a Lischových nodulů je třeba zvážit diagnózu Legiova syndromu (LGSS) dle nálezů patologických variant v genu *SPRED1* (15q14) (8) (Tab. 2).

## Klinický obraz

Příznaky NF1 mají nádorový i nenádorový charakter. Jedná se o pomalu progresivní onemocnění s individuálním a převážně nepredikovatelným charakterem svého průběhu, který se často významně liší i v rámci rodinného výskytu této choroby, včetně jednovaječných dvojčat s NF1 (1, 9). Třebaže klinický obraz NF1 významně přesahuje diagnostická kritéria, je znalost projevů onemocnění v rámci diagnostických kritérií podstatná, protože tyto změny mapují projevy onemocnění v nejčastěji postižených systémech těla (2, 8).

**Kožní změny.** Skvrny barvy bílé kávy (CALM) jsou vícečetné světle hnědé okrsky kůže oválného tvaru, hladké, bez přítomnosti ochlupení, jasně ohraničené a s pravidelnou pigmentací. Na dlaních, ploskách, ve křtici a na sliznicích se nevyskytují. Jejich počet přibývá od novorozeneckého/kojeneckého věku do období puberty. CALM se vyskytují téměř u 100 % pacientů s NF1 a jejich diagnostický počet je

**Tab. 2.** Diagnostická kritéria pro Legiův syndrom (LGSS) (Legius et al. 2021)

<b>A: Diagnostická kritéria pro Legius syndrom jsou splněna u jedince, který nemá rodiče s diagnózou Legius syndrom, pokud jsou přítomna následující kritéria:</b>	
1. Šest nebo více café-au-lait makul (skvrn barvy bílé kávy, CALM) lokalizovaných na kůži oboustranně, s nepřítomností dalších diagnostických kritérií NF1, s výjimkou freckling axilární nebo inkuinální oblasti. <sup>a</sup>	
2. Heterozygotní patogenní varianta <i>SPRED1</i> genu s 50% přítomností variantní alely v patrně normální tkáni, jako jsou bílé krvinky.	
<b>B: Dítě rodiče, splňujícího diagnostická kritéria specifikovaná v části A, má stanovenou diagnózu Legius syndromu, pokud je přítomno jedno nebo více kritérií, uvedených v části A.</b>	
<sup>a</sup> Přítomnost méně než šesti skvrn café-au-lait nevylučuje Legius syndrom.	

**Obr. 1a.** 18letý chlapec s diagnózou NF1 a nálezem skvrn café-au-lait (CALM) na kůži celého těla – většina CALM je větších než 15 mm v jednom z rozměrů, jsou tedy diagnostické



**Obr. 1b.** 17letý chlapec s diagnózou NF1, freckling axilárně vlevo



6 a více s velikostí 5 mm a větší do puberty, po pubertě je diagnostická velikost v jednom rozměru 15 mm a větší. CALM jsou obvykle prvním diagnostickým příznakem NF1 a nebyl popsán jejich maligní zvrát (Obr. 1a).

Nejčastěji mezi třetím a pátým rokem věku se v axilách a tříslích objevují pihám podobné okrouhlé makuly o velikosti 1–3 mm, s pigmentací podobného charakteru jako u CALM a označují se freckling (Obr. 1b). Freckling můžeme nalézt i v jiných lokalizacích, tam ale není diagnostickým příznakem (10).

**Změny v centrálním a periferním nervovém systému.** Významnou součástí klinického obrazu NF1 jsou nádorové procesy periferního i centrálního nervového systému. V dětském věku jsou benigní, jen vzácně s rizikem maligního zvrátu (11). Nejčastějšími nádory centrálního nervového systému (CNS) jsou u NF1 gliomy – benigní nádory, lokalizované především v průběhu zrakové dráhy (optic pathway glioma, OPG) a odpovídající pilocytárnímu astrocytomu grade I. Výskyt OPG u NF1 je udáván 15–25 % a nalézají se

převážně v oblasti obou optiků a optického chiasmatu (až 98 % případů) (7). Pro standardizaci lokalizace OPG na MRI mozku byla v roce 2008 modifikována anatomická klasifikace podle Dodge (12). OPG se při dg. NF1 typicky manifestují do šesti let věku, ale byla popsána manifestace také u dospělých. Až **dvě třetiny** OPG jsou v době nálezů **asymptomatické**, bez růstové dynamiky. U klinicky **symptomatických** gliomů se jedná o různě rychle rostoucí nádory se zhoršením kvality zraku, poruchou zorného pole, snížením kvality barevného vidění, s proptózou, okohybnými poruchami a se změnami papily optického nervu. Dynamika růstu OPG je velmi variabilní a většinou progredují gliomy oblasti optického chiasmatu (a/nebo hypothalamu), s možností rozvoje předčasné puberty (Obr. 1c). Byly popsány velmi vzácné případy spontánního ústupu gliomu. Tato výrazná variabilita klinického obrazu je důvodem různého postupu při sledování OPG. Globálně velmi diskutovanou otázkou bylo zařazení MRI zobrazení mozku do základního schéma-