

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicosciences.com



Neurofibromatosis type 1: a literature review

Deimilė Marija Gritėnaitė¹, Eimilė Pundytė², Dalia Stelmokaitė²

¹Tbilisi State Medical University, International Faculty of Medicine and Stomatology, Tbilisi, Georgia

²Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

Abstract

Background. Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a multisystem genetic disease predisposing to the formation of benign and malignant tumours, affecting mainly the skin and nervous systems, leading to higher mortality.

Aim. To analyze the latest scientific literature on the clinical manifestations, diagnosis and treatment of neurofibromatosis type 1.

Methods. Research of scientific literature was conducted through databases PubMed and Google Scholar, including keywords and their combinations in English: "neurofibromatosis type 1", "NF1", "cutaneous manifestations", "diagnosis", "treatment", "management", "selumetinib".

Results. Neurofibromatosis type 1 (NF1) is generally recognized by lesions visible on the skin – neurofibromas, Café-au-lait spots, freckles. Revised diagnostic criteria may facilitate the diagnostic process of NF1 at a younger age and enable differentiation from other syndromes. Etiological treatment for NF1 remains unavailable, and when indicated, lesions are managed through removal by laser therapy or surgical intervention. Selumetinib has been approved for the treatment of inoperable plexiform neurofibromas in children with NF1. Ongoing studies aim to evaluate neurocognitive benefits and long-term safety of MEK inhibitors.

Conclusions. NF1 can disrupt multiple bodily systems, contributing to increased mortality rates and adversely impacting patients' quality of life. Thus, early recognition of NF1 is imperative. After the diagnosis, continuous care by a multidisciplinary team and timely treatment according to indications are important. While NF1 presents significant challenges, ongoing clinical trials investigating novel drug therapies offer promising avenues for improved management and treatment outcomes.

Keywords: neurofibromatosis type 1, neurofibroma, Café-au-lait spot, diagnostic criteria, management, laser therapy, selumetinib

1 tipo neurofibromatozė: literatūros apžvalga

Deimilė Marija Gritėnaitė¹, Eimilė Pundytė², Dalia Stelmokaitė²

¹Tbilisio valstybinis medicinos universitetas, Tarptautinis medicinos ir stomatologijos fakultetas, Sakartvelas, Tbilisis

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. 1 tipo neurofibromatozė (NF1) yra multisisteminė genetinė liga predisponuojanti gerybinių bei piktybinių auglių, bei kitų darinių formavimąsi, paveikianti daugiausia odos ir nervų sistemas, lemianti didesnį mirštamumą.

Tikslas. Išanalizuoti naujausią mokslinę literatūrą apie 1 tipo neurofibromatozės kliniškes išraiškas, diagnostiką bei gydymą.

Metodai. Mokslinės literatūros paieška atlikta PubMed ir Google Scholar elektroninėse duomenų bazėse. Naudoti raktažodžiai bei jų deriniai anglų kalba: “1 tipo neurofibromatozė”, “NF1”, “odos išraiškos”, “diagnozė”, “gydymas”, “valdymas”, “selumetinibas”.

Rezultatai. 1 tipo neurofibromatozė (NF1) įprastai atpažįstama iš darinių matomų odoje – neurofibromų, balintos kavos spalvos dėmių, šlakų. Ji diagnozuojama remiantis klinikiniais bei genetiniais kriterijais. Patikslinti diagnostikos kriterijai gali padėti diagnozuoti NF1 ankstyvesniame amžiuje ir diferencijuoti nuo kitų sindromų. Etiologinio NF1 gydymo nėra, esant indikacijoms dariniai šalinami, dažnai lazeriniu ar chirurginiu būdu. MEK inhibitorius selumetinibas buvo patvirtintas neoperabilioms pleksiforminėms neurofibromoms gydyti NF1 sergantiems vaikams. Tebevykdomi tyrimai siekia įvertinti MEK inhibitorių neurokognityvinius privalumus ir ilgalaikį saugumą.

Išvados. NF1 gali sutrikdyti įvairias organizmo sistemas, lemia didesnį mirštamumą ir neigiamai veikia pacientų gyvenimo kokybę, tad svarbu gebėti ją anksti atpažinti. Nustačius diagnozę, svarbi nenutrūkstanti multidisciplininės komandos priežiūra ir laiku, pagal indikacijas, skiriamas gydymas. Nepaisant kylančių didelių iššūkių, vykstantys klinikiniai tyrimai, tiriantys naujus medikamentinius NF1 gydymo būdus, žada ligos valdymą ir gydymo rezultatus gerinančių galimybių.

Raktažodžiai: 1 tipo neurofibromatozė, neurofibroma, balintos kavos spalvos dėmės, diagnostikos kriterijai, gydymas, lazerio terapija, selumetinibas

1. Įvadas

1 tipo neurofibromatozė (NF1), dar žinoma kaip von Recklinghausen'o liga, yra genetinė, multisisteminė, progresuojanti liga, paveikianti daugiausia odos ir nervų sistemas [1-3]. Jai būdingos neurofibromos, „balintos kavos“ spalvos dėmės, šlakai, akių ir skeleto anomalijos. NF1 paplitimas siekia maždaug 1/3000, o naujų atvejų skaičius per metus yra apie 1/2700, rodikliai nesiskiria tarp lyčių [1,3,4]. 50 % atvejų NF1 paveldima autosominiu dominantiniu būdu, kitais atvejais ją sukelia 17q11.2 chromosomos NF1 geno de novo mutacija [2,5]. NF1 ekspresškumas varijuoja, net šeimoje, dėl plataus spektro mutacijų, alelinio heterogeniškumo, epigenetinių veiksnių, epistazės. NF1 mozaicizmo atvejai gali pasireikšti lengva generalizuota ligos forma, lokalia liga arba gonadų mozaicizmu [5]. NF1 genas koduoja neurofibrominą, kuris deaktyvuoja RAS – GTP, taip slopindamas ląstelių proliferacijoje dalyvaujančią RAS–RAF–MEK–ERK (MAPK/ERK) signalo perdavimo kaskadą [6,7]. Sergant NF1 stokojama tinkamai funkcionuojančio neurofibromino, todėl vyksta nekontroliuojama proliferacija ir tumorogenezė. Taip pat, aktyvuojamas mTOR kelias, kuris skatina ir piktybinių navikų formavimąsi [6]. Sergantieji NF1 turi didesnę piktybinių neoplazmų riziką ir jų tikėtina gyvenimo trukmė yra maždaug 10 – 15 metų trumpesnė nei bendroje populiacijoje [8]. Net ir nesant grėsmingų komplikacijų, lėtinis skausmas, nežinomos kilmės nuovargis, žemas pasitikėjimas savimi dėl išvaizdą keičiančių odos darinių stipriai paveikia sergančiųjų NF1 gyvenimo kokybę ir psichinę sveikatą [9].

2. Metodika

Mokslinės literatūros paieška atlikta PubMed ir Google Scholar elektroninėse duomenų bazėse. Naudoti raktažodžiai bei jų deriniai: „1 tipo

neurofibromatozė“, „NF1“, „odos išraiškos“, „diagnozė“, „gydymas“, „valdymas“, „selumetnibas“. Į apžvalgą įtrauktos publikacijos parašytos anglų kalba, išleistos 2020 – 2024 m., laikotarpiu. Prioritetas teiktas dermatologinėms išraiškoms, patikslintiems diagnostikos kriterijams ir naujiems NF1 gydymo metodams. Į apžvalgą įtrauktas 21 straipsnis.

3. Tyrimo rezultatai

3.1 Diagnostika

NF1 gali būti diagnozuojama remiantis 2021 m. konsensuso patikslintais 1988 m. JAV Nacionalinio sveikatos instituto (NIH) diagnostikos kriterijais, nustatčius 2 ar daugiau išvardintų požymių [9,10]: 6 ar daugiau „balintos kavos“ spalvos (Cafe' – au – lait) dėmės (> 5 mm skersmens iki lytinio brendimo; > 15 mm po lytinio brendimo); 2 ar daugiau neurofibromos (NF) arba bent 1 pleksiforminė neurofibroma (PN); šlakai pažastų ar kirkšnių srityse; 2 ar daugiau Lišo mazgelių rainelėje arba bent 2 specifinės gyslainės anomalijos (šviesūs, dėmėti mazgeliai nustatyti optinės koherentinės tomografijos tyrimais); regos nervo glioma; saviti kaulų pažeidimai, kaip pleištakaulio displazija, ilgojo kaulo pseudoartrozė, anterolateralinis blauzdikaulio išlinkimas; heterozigotinis patogeniškas NF1 geno variantas (mutacija), kurio alelių frakcija yra 50% tariamai normaliaame audinyje, kaip baltieji kraujo kūneliai; bent vienas iš tėvų atitinka minėtus kriterijus [9,10]. Jei nustatoma tik Cafe' – au – lait dėmės ir šlakai, NF1 labai tikėtina, bet lieka kitos diagnozės (pvz.: NF1 mozaicizmo, Legius sindromo) tikimybė; esant tik šioms NF1 išraiškoms, bent viena iš jų turi būti abipusė, nes vienpusiais pigmentiniais pakitimais gali pasireikšti NF1 mozaicizmas [10,11]. Naujai įtrauktas patogeniško geno varianto kriterijus leidžia nustatyti diagnozę ankstyvesniame amžiuje vaikams, neturintiems

NF1 sergančių giminaičių ir, ypač, su išreikštu tik ankstyviausiu požymiu – “balintos kavos” spalvos dėmėmis, kurios įprastai matomos vos gimus ar atsiranda pirmaisiais gyvenimo metais. Taip pat įtrauktos gyslainės anomalijos, turinčios didelį jautrumą ir specifiškumą NF1, ir aptinkamos jau 2 metų amžiuje, tuo tarpu Lišo mazgeliai atsiranda vėliau. NIH skelbto išplonėjusios ilgojo tankiosios medžiagos kriterijaus atsisakyta ir jis konsensuso nutarimu jis buvo pakeistas, nes nustatyta, kad pirminis pažeidimas yra anterolateralinis blaudzikaulio išlinkimas ir meduliarinio kanalo susiaurėjimas, taip pat stebimas blaudzikaulio ir/ar šeivikaulio kortikalinio sluoksnio sustorėjimas. Atsisakyta NF1 sergančių pirmos eilės giminaičių (išskyrus tėvų) kriterijaus, dėl galimos klaidingos NF1 diagnozės (gali atsirasti dėl konstitucinio pažeidimų taisymo baltymų trūkumo). Pleištakaulio sparno displazija nėra atskiras kriterijus vienusės akiduobės PN atveju [10,11].

3.2 Klinika

Dažniausiai sergant NF1 nustatomi pokyčiai odoje [10]. Neurofibromos yra gerybiniai periferinių nervų dangalo navikai, sudaryti iš Švano, perineurinių ir putliųjų ląstelių, fibroblastų, aksonų, kolageno [1]. Odos neurofibromos yra papulių – mazgelių pavidalo rausvi – rudi dariniai. Pradžioje jos gali pasireikšti kaip nežymiai iškilusios, pakitusios spalvos dėmės, o linkusios išryškėti paauglystėje [12]. Jos dažnai formuojasi pilvo, nugaros, veido srityse [13]. Dešimtys, ar net tūkstančiai, 2 mm – 3 cm dydžio minkštų mazgelių pacientams gali sukelti skausmą, dirginimą, niežulį [14]. PN (sustorėjusioms, kiek iškilusioms pigmentuotoms tvirtoms masėms) būdinga dėstytis palei nervų eigą ir apimti kelių nervų dangalus, jos sukuria vingiuotos odos tekstūros požymį. PN yra įgimtas ir specifinis NF1 požymis, pasireiškia 30–50 % atvejų [12]. Dažnai formuojasi galvos ir

kaklo srityse, neretai galūnių, pilvo, nugaros ir gilesnėse kūno srityse [1,2]. PN gali kelti skausmą, deformuoti, spausti gretimas struktūras, sutrikdyti nervų, stambių kraujagyslių ir kvėpavimo takų funkciją bei turi 2–5 % supiktybėjimo riziką (piktybinis periferinio nervo dangalo navikas (PPNDN) [2]. Giliau esančios PN gali nesimatyti plika akimi, jas įtariant atliekamas magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimas [12]. Šlakai (1 – 2 mm dydžio, šviesiai rudos dėmės), kitaip nei strazdanos, atsiranda ten, kur yra minimalus saulės poveikis (pažastyse, kirkšnyse, moterims po krūtėmis, viršutinio voko odoje) [2]. NF1 atveju jie linkę pirmiausia atsirasti kirkšnių srityje [2]. „Balintos kavos“ spalvos dėmės – didelės, ovalios, aiškiai apibrėžtos [3]. Gali atsirasti bet kurioje kūno dalyje, išskyrus delnus ir padus, retai būna veido srityje [12]. Jos, kaip ir šlakai, neturi supiktybėjimo rizikos [3]. Italijos Retų Ligų Centro duomenimis „balintos kavos“ spalvos dėmės stebimos 96,5 % pacientų, šlakai pažastų ir kirkšnių srityse – 90 %, o neurofibromos – 78,1 %, tačiau sergant NF1 gali pasireikšti ir kitų pokyčių odoje [12,2]. Atvejo kontrolės tyrimu nustatytas statistiškai reikšmingai ($p < 0.001$) didesnis aneminių apgamų ir jaunatvinės ksantogranulomos paplitimas tarp NF1 sergančių asmenų [15]. Aneminiškas apgamas tai įgimta odos anomalija, kuriai būdingos hipopigmentinės, aiškių ribų sritys su ribotu kraujagyslių aprūpinimu; jie sergantiems NF1 gali pasireikšti apie 50 % dažniau nei bendroje populiacijoje [12]. Jaunatvinių ksantogranulomų (gelsvai rožinės spalvos, kupolo formos gerybinės papulės) paplitimas tarp NF1 sergančių vaikų 15–35 % [12]. Jos gali išnykti savaime iki 5 metų amžiaus [3]. Kiti galimi, retesni odos pokyčiai, nustatyti Italijoje atliktu tyrimu: lipoma (6,2 %), baltmė (vitiligo) (2,3 %), Bekerio apgamas (1,9 %) [2]. NF1 pacientams nustatyta 3–7 kartus didesnė tikimybė susirgti odos melanoma [3].

Lišo mazgeliai (pigmentinės rainelės hamartomos) yra besimptomiai, 1–2 mm dydžio geltoni, kupolo formos gerybiniai rainelės navikai, geriausiai matomi tiriant plyšine lempa. Jie pradeda formuotis nuo 3 metų amžiaus ir nustatomi daugiau nei 90 % NF1 sergančių suaugusiųjų [2,16].

Žemo laipsnio gliomos (gerybiniai navikai) yra dažniausiai NF1 pacientams nustatomi CNS navikai, randami apie 20% atvejų, daugiausiai iki 8 metų amžiaus [9]. Dažniausiai jie auga regos nervo, regos laido ar regos nervų kryžmės srityse ir vadinami regos nervo gliomomis (RNG). Jie diagnozuojami 15 % NF1 sergančių vaikų [14,9]. Vidutinis – sunkus regos praradimas gali būti siejamas su greita RNG sukeltos proptozės pradžia, bet patologiniai oftalmologiniai radiniai be regos praradimo yra dažni; strabizmas, papiledema, nistagmas, padidėjęs intrakranijinis spaudimas yra galimi simptomai [3,9]. RNG gali sukelti ankstyvą brendimą, jei glioma yra regos kryžmės srityje [3]. Aukšto laipsnio gliomos rizika tarp sergančiųjų NF1 yra 50 kartų didesnė nei bendroje populiacijoje, tai lemia padidėjusį NF1 mirštamumą [9]. Kiti su NF1 siejami neurologiniai navikai yra astrocitoma, smegenų kamieno glioma ir švanoma [16]. Ortopedinės NF1 išraiškos yra kifoskoliozė (10–28 %), kuri dažnai siejama su slankstelių displazija [3], blauzdikaulio ar šėivikaulio pseudoartrozė (randama 5 % kūdikių, dažniau vyriškos lyties) ir pleištakaulio sparno displazija, sukelti veido asimetriją [16]. Nekaulėjančios fibromos, žemas ūgis, osteopenija ir osteoporozė yra kitos galimos kaulinės anomalijos [16]. Sergant NF1 gali pasireikšti neurologiniai sutrikimai, tokie kaip mokymosi, kognityviniai sutrikimai, raidos sulėtėjimas, autizmo spektro sutrikimas, aktyvumo ir dėmesio sutrikimas, makrocefalija ir duralinė ektazija [16]. Epilepsija pasireiškia 8% NF1 pacientų, dažniausiai židininiais traukuliais, kuriuos gali

sukelti intrakranijinės neoplazmos [3]. Todėl pirmuosius traukulius turėtų sekti vaizdiniai tyrimai dėl centrinės nervų sistemos naviko, smegenų vandentiekio stenozės ar vaskulopatijos įtarimo. 30% atvejų epilepsija yra atspari gydymui ir gali būti susijusi su sunkiu protiniu atsilikimu [3]. NF1 siejama su hipertenzija, įgimtomis širdies ligomis, dirglios žarnos sindromu, konstipacija.

Danijoje atliktas tyrimas, kuriame buvo lygintos NF1 pacientų ir neturinčių šios diagnozės asmenų kohortos [17] – tarp NF1 pacientų nustatyta didesnė rizika hospitalizacijos dėl visų organų sistemų sutrikimų visais gyvenimo dešimtmečiais, psichiatrinių sutrikimų, nėštumo nutrūkimo dėl spontaniškos persileidimų ir vaisiaus žūties. Remiantis apklausos duomenimis nustatyta suaugusiųjų, sergančių NF1, pablogėjusi gyvenimo kokybė; taip pat 19 % nurodė depresijos, o 5 % nerimo simptomus klinikinio lygiu. Suaugusieji, sergantys NF1, taip pat nurodė apie didelį profesionalios pagalbos poreikį esant fizinėms, psichologinėms ir su darbu susijusioms problemoms. Tai dalinai siejama su ligos sunkumu ir matomumu (išoriškai pastebimomis ligos išraiškomis) [17].

3.3 Navikų kontrolė

2023 m. ERN GENTURIS NF1 ekspertų grupė paskelbė NF1 tumorų kontrolės gaires, atspindinčias NF1 priežiūros tendencijas Europoje [9].

Kai kurių su NF1 susijusių navikų, kaip RNG, yra didesnė rizika ir paplitimas vaikystėje, o PPNDN, feochromocitomos, paragangliomos, GIST, pirštų glomus navikai dažniau pasireiškia suaugusiesiems [9]. PPNDN ir aukšto laipsnio gliomos yra linke pasireikšti dažniau ir anksčiau nei bendroje populiacijoje bei yra vienos dažniausių piktybinių neoplazmų ir mirties priežasčių sergant NF1 [8]. Renkantis vaizdinius tyrimus NF1 pacientams,

rekomenduojama riboti radiacijos poveikį dėl didesnės piktybinių susirgimų rizikos šioje populiacijoje; reikėtų vengti KT tyrimų vaikams ir mamografijos krūties vėžio skriningui, kai tai įmanoma [9].

Rekomenduojamas sisteminis klinikinis ištyrimas dėl galimų NF1 komplikacijų (pageidautinai atliekamas NF1 eksperto, turinčio patirties NF1) kiekvieno vizito metu nuo pat diagnozės nustatymo. Siūlomas minimalus profilaktinių vizitų dažnis vaikams iki 10 metų kasmet, vyresniems – kas 2 metus, suaugusiems – kas 3 metus. Vaikams turi būti bent kasmet atliekamas skrininginis regos ištyrimas, ypač išsamiai oftalmologiškai tiriant vaikus iki 8 m. amžiaus, siekiant kuo anksčiau aptikti RNG. Optinės koherentinės tomografijos tyrimas informatyvus vertinant parametrus, kurie koreliuoja su NF1 sergančių vaikų turinčių RNG regos funkcija. Oftalmologiškai įtarus RNG, arba > 2 m. vaikams net pakartotinai ištyrus oftalmologiškai nepavykus gauti patikimų atsakymų, reikalingas MRT tyrimas. Nustačius RNG pacientus reikia nukreipti NF1 RNG ekspertams, esant simptominei RNG – skubiai. Dėl kitų žemo laipsnio gliomų reiktų vertinti kliniškai, rutininis skriningas nesant įtarimo nėra rekomenduojamas, o ją nustačius ir esant simptomams, multidisciplininė komanda sprendžia dėl gydymo metodo vengiant radioterapijos. Bent kartą pereinant iš vaikystės į pilnametystę siūloma atlikti skrininginį galvos smegenų MRT tyrimą dėl gliomų [9]. Orbitalinės ir periorbitalinės PN dažnai lemia regėjimo praradimą, estetiškes ir funkcines problemas, kiekvieno vizito metu siūloma atlikti išsamų ištyrimą, vertinant ir refrakcijos sutrikimus, akiplotį, akių judrumą. Kliniškai įtarus reikia atlikti galvos smegenų ir akiduobių MRT. Nustačius PN, ji turi būti monitoruojama, o anamnezėje esant skausmui, PN konsistencijos pakitimui ar augimo pagreitimui, svarbu įvertinti dėl galimo

supiktybėjimo. Bent kartą pereinant iš vaikystės į pilnametystę siūloma atlikti viso kūno MRT įvertinti vidines PN dėl PPNDN rizikos; skrininginių vaizdinių tyrimų dažnį nustato multidisciplininė komanda pagal individualią riziką. Simptomines PN reikia monitoruoti dažniau, vertinant kliniškai ir MRT tyrimu. Įtariant PPNDN rekomenduojamas MRT ir PET tyrimas. Esant piktybinio naviko požymių ir vaizdo tyrime, rekomenduojama skubi pirminė rezekcija tai atvejais, kai tai saugu ir įmanoma, kitais atvejais – biopsija (rekomenduojama MRT kontrolėje).

Nustatytas didesnis krūties vėžio paplitimas tarp NF1 sergančių 30–0 m. amžiaus moterų nei šioje amžiaus grupėje bendroje populiacijoje [9]. Kohortinio tyrimo rezultatai parodė vidutinį amžių krūties karcinomos diagnozės metu esant 47 m., tuo tarpu bendroje populiacijoje – 62 m. [8]. Rekomenduojama NF1 sergančioms moterims nuo 30 m. amžiaus kasmet atlikti skrininginį krūtų MRT tyrimą (jei jis neprieinamas – mamografiją) [9].

Gastrointestinalinių stromos tumorų (GIST) rizika sergant NF1 yra kelis šimtus kartų didesnė nei bendroje populiacijoje, dažniausiai pasireiškia viduriniame amžiuje ir lokalizuojasi plonojoje žarnoje [8, 9]. Skriningas rekomenduojamas įtariant kliniškai, esant simptomams. Rezekcija rekomenduojama > 2 cm ir simptominiams navikams, kitais atvejais sekti atliekant pilvo MRT [9].

Pirštų glomus navikai – mažos rausvai – mėlynos gerybinės glomus kūnelių neoplazmos, dažnai besiformuojančios po nagais [12]. Tipiškai sukelia vietinį jautrumą, stiprų paroksizminį skausmą, jautrumą šalčiui, gali būti stebimi purpurinės spalvos nagų guoliai [10]. Dažnai nepastebimi, komplikuojasi lėtiniu skausmu, tad svarbu anksti atpažinti, o ekscizija rekomenduojama skausmingiems navikams [9].

Feochromocitomas ir neuroendokrininiai navikai taip pat pasireiškia dažniau sergant NF1 nei bendroje populiacijoje [8]. Feochromocitoma ir paraganglioma sergant NF1 vidutiniškai pasireiškia 40–50 m. amžiuje, maždaug 50 % atvejų yra simptominės ir dažniau būna piktybinės nei sporadiniais atvejais [9]. Biocheminis tyrimas dėl sekretuojančių navikų rekomenduojamas tik planuojant nėštumą, nėščioms moterims ir esant dėl neaiškios priežasties padidėjusiam kraujo spaudimui, svarstomas prieš operacijas bendrinėje neįtaroje. Operacinis gydymas turi būti svarstomas, jei jos simptominės ar biochemiškai aktyvios.

Ekspertai taip pat siūlo į multidisciplininę komandą įtraukti psichologą ir kiekvieno vizito metu įvertinti psichosocialinę gerovę bei neuropsichologinį funkcionavimą [9].

3.4 Gydymas

Šiuo metu nėra efektyvaus NF1 gydymo būdo [13]. Odos NF nėra grėsmingos gyvybei, bet neigiamai veikia gyvenimo kokybę ir gali kelti reikšmingą diskomfortą ir nepasitenkinimą išvaizda [9]. NF gydymas dažniausiai yra simptominis, o PN atveju vienintelis gydymo būdas yra chirurginis [16]. Tačiau pašalinti visų pažeidimų dažniausiai neįmanoma dėl neurofibromų gausos ir progresuojančios ligos eigos [13]. Navikai gydomi atsižvelgiant į jų tipą, kitų struktūrų įtraukimą ir su tuo susijusias komplikacijas. Odos neurofibromos šalinamos, jei pastebimas jų augimas ar atsiranda simptomų kaip skausmas, silpnumas, regėjimo praradimas ar kosmetiniai defektai [16]. Chirurginis gydymas indikuotinas įtarus piktybinius darinius, kai navikai spaudžia kitus organus, apsunkina judėjimą ar sukelia neurologinius simptomus (stiprus skausmas, epilepsija, hidrocefalija) [13]. Chirurginiu būdu šalinami dideli, > 4 cm navikai [14]. PN gali

supiktybėti ir siejamos su didesniu sergamumu nei odos neurofibromos. Kvėpavimo takų ar nugaros smegenų suspaudimas ir deformacija yra dažnos priežastys, dėl kurių chirurginiu būdu pašalinamos PN [16]. PN turi dažną ataugimo riziką po ekscizijos, jų pašalinimas sudėtingesnis dėl įsiskverbimo į gretimus audinius [5].

Lazerinis gydymas tinka 1 cm ar mažesniems navikams šalinti [6, 14]. Lazerio spindulius sugeria ląstelėse esančios vandens molekulės, todėl vyksta garavimas bei terminis pažeidimas, o vėliau – kolageno gamyba [6]. Anglies dioksido (CO₂) lazeriu, kaip ir chirurginiu būdu, (bendrinėje neįtaroje) galima pašalinti didelį skaičių odos neurofibromų, o pooperacinis skausmas gali būti mažesnis nei pjaunant plieniniu skalpeliu dėl mažiau audinius (nervų galūnėles) traumuojančios technikos [5,14]. Odos NF abliacija taip pat atliekama Er:YAG lazeriu – lyginant su CO₂ lazeriu jis skleidžia trumpesnes bangas, kurios lengviau prasiskverbia į audinį, yra siejamas su mažesniu kolaretaliniu terminiu pažeidimu ir pigmentacija, tad ir geresniu žaizdų gijimu bei estetiniais rezultatais [6,18]. Taip pat pasitelkiamos audinius tausojančios technikos, kaip fotodinaminė terapija su 5 – aminolevulinine rūgštimi, kuri ląstelėse verčiama į protoporfiriną IX, o šis šviesos poveikyje generuoja reaktyvius deguonies junginius – taip sukeliama navikinių ląstelių apoptozė nepažeidžiant sveikos odos [6,18].

2020 m. JAV maisto ir vaistų administracija (FDA), o 2021 m. ir Europos vaistų agentūra patvirtino pirmąjį vaistą neoperabilioms simptominėms vaikų PN gydyti – selumetinibą. Europos sąjungoje jis gali būti skiriamas vaikams nuo 3 metų, o JAV – nuo 2 metų amžiaus [7, 19]. Selumetinibas yra mitogenų aktyvinamų proteinkinazių 1 ir 2 (MEK1/2) inhibitorius (MEKi) [20]. Jis jungiasi prie specialios alosterinės srities, esančios MEK1/2 kinazių N – gale, šalia

ATP surišimo plyšio. Po to sekantys konformaciniai pokyčiai stabdo RAF – skatinamą fosforilizaciją, MEK1/2 įgyja katalitiškai neaktyvią formą, dėl ko neįvyksta ERK1/2 aktyvavimas ir sustabdomas MAPK signalinis kelias [20]. Taigi, kadangi NF1 geno mutacijos skatina Ras signalo perdavimo kaskadą, Ras blokavimas slopinant MEK 1/2 padeda išvengti neurofibromino Ras – GTP deaktyvavimo ir nekontroliuojamos navikinių ląstelių proliferacijos ir augimo [7].

2022 m. publikuotos konsensusas dėl MEKi skyrimo NF1 išraiškoms be jau minėtos indikacijos nurodo šias rekomendacijas: MEKi vartojimas, atsižvelgiant į klinikinę situaciją, gali būti tinkamas ir neoperabilioms asimptominėms, bet augančioms PN; nerasta įrodymų, kad monoterapija MEKi apsaugo nuo PPNDN ar sėkmingai juos gydo; MEKi yra veiksmingi gydant NF1 sukeltą žemo laipsnio gliomą, bet geriausia tam juos naudoti klinikinių tyrimų kontekste arba sergant recidyvuojančia liga, nes jų poveikis funkciniam rezultatams ir ilgalaikiai naviko kontrolei nežinomas; yra nedaug klinikinių duomenų apie MEKi poveikį NF1 kaulinėms išraiškoms, todėl gydymo metu ir būsimų klinikinių tyrimų metu rekomenduojama atidžiai jas stebėti; su PN susijęs skausmas gali būti potenciali MEKi gydymo indikacija, tačiau jį reikia sistemingai stebėti, naudojant patvirtintas skausmo priemones [19].

Paminėti svarbūs praktiniai gydymo aspektai: remiantis dabartiniais duomenimis, gydant MEKi vaikus ir jaunuolius, neurotoksiškumo įrodymų nėra, o norint įvertinti bet kokią galimą neurokognityvinę naudą, reikia atlikti tolesnius tyrimus; PN ir žemo laipsnio gliomos atsakas gali būti laipsniškas, tačiau pacientams, kurie reaguoja į MEKi, klinikinis arba radiologinis atsakas paprastai pasireiškia 1 metus. Daugumoje tyrimų PN ar LGG buvo gydoma 2 ar daugiau metų. Sustabdžius gydymą, PN per augimas dažnai

atsinaujina, tačiau žemo laipsnio gliomos atsakas gali būti ilgesnis. MEKi yra gerai toleruojami reguliariai skrininguojant ir valdant toksinį poveikį, bet turėtų būti stebimi dėl kliniškai reikšmingo toksiškumo ir gali būti vėl pradėti vartoti mažesne doze, kai toksiškumas sumažėja [19]

3 ir 4 laipsnių nepageidaujami reiškiniai, galintys pasireikšti vartojant selumetinibą yra kreatinkinazės padidėjimas, bėrimas, neutropenija, paronichija, viduriavimas, svorio padidėjimas. Vaistas iš organizmo šalinamas su išmatomis ir šlapimu [19].

2023 m. paskelbti atnaujinti 1 ir 2 fazių klinikinių tyrimų, papildomų 5 metų MEKi saugumo ir veiksmingumo duomenys ir nustatyta, jog tęsiant gydymą, daugumai vaikų, sergančių su NF1 susijusiu PN, auglys ir skausmas sumažėjo. Tačiau, žinant, kad selumetinibo nepageidaujami reiškiniai gali pasireikšti ir praėjus keliems metams nuo gydymo pradžios, tol, kol tęsiamas gydymas, reikia nuolat stebėti, ar jų neatsiranda. Taigi rezultatai parodė, kad selumetinibas yra saugus, toleruojamas ir dažnai suteikia ilgalaikę klinikinę naudą [21].

4. Išvados

NF1 gali sutrikdyti įvairias organizmo sistemas, lemia didesnę mirštamumą ir neigiamai veikia pacientų gyvenimo kokybę, tad svarbu gebėti ją anksti atpažinti. Nustačius diagnozę, svarbi nenutrūkstanti multidisciplininės komandos priežiūra ir laiku, pagal nustatytas indikacijas, skiriamas gydymas. Nepaisant kylančių didelių iššūkių, vykstantys klinikiniai tyrimai, tiriantys naujus medikamentinius NF1 gydymo būdus, žada ligos valdymą ir gydymo rezultatus gerinančių galimybių.

Literatūros šaltiniai

1. Darrigo Junior LG, Ferraz VE de F, Cormedi MCV, Araujo LHH, Magalhães MPS,

1. Carneiro RC, et al. Epidemiological profile and clinical characteristics of 491 Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. *Brain Behav.* 2022 Jun 1;12(6).
2. Miraglia E, Moliterni E, Iacovino C, Roberti V, Laghi A, Moramarco A, et al. Cutaneous manifestations in NF1 Cutaneous manifestations in neurofibromatosis type 1 Case report. *Clin Ter.* 2020;171(5):371–7.
3. Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, Ferkal S, Combemale P, Wolkenstein P, et al. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Feb 3;15(1).
4. Lee TSJ, Chopra M, Kim RH, Parkin PC, Barnett-Tapia C. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Di.* 2023 Dec 1;18(1):1–8.
5. Wilson BN, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Neurofibromatosis type 1: New developments in genetics and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Jun 1 ;84(6):1667–76.
6. Poplasky D, Young JN, Tai H, Rivera-Oyola R, Gulati N, Brown RM. Dermatologic Manifestations of Neurofibromatosis Type 1 and Emerging Treatments. *Cancers.* 2023 May 1;15(10).
7. Casey D, Demko S, Sinha A, Mishra-Kalyani PS, Shen YL, Khasar S, et al. FDA approval summary: Selumetinib for plexiform neurofibroma. *Clin Cancer Res.* 2021 Aug 1;27(15):4142–6.
8. Landry JP, Schertz KL, Chiang YJ, Bhalla AD, Yi M, Keung EZ, et al. Comparison of Cancer Prevalence in Patients With Neurofibromatosis Type 1 at an Academic Cancer Center vs in the General Population From 1985 to 2020. *JAMA Netw Open* 2021 Mar 1;4(3):e210945–e210945.
9. Carton C, Evans DG, Blanco I, Friedrich RE, Ferner RE, Farschtschi S, et al. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *eClinicalMedicine.* 2023;56:1–19.
10. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med.* 2021 Aug 1;23(8):1506–13.
11. 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* 2021 1412. 2021 Dec 20;141(2):177–91.
12. Ozarslan B, Russo T, Argenziano G, Santoro C, Piccolo V. Cutaneous Findings in Neurofibromatosis Type 1. *Cancers (Basel).* 2021 Feb 1;13(3):1–17.
13. Fijałkowska M, Antoszewski B. Clinical picture and treatment of cutaneous lesions in patients with neurofibromatosis type 1. *Adv Dermatology Allergol Dermatologii i Alergol.* 2020;37(5):781.
14. Chamseddin BH, Le LQ. Management of cutaneous neurofibroma: current therapy and future directions. *Neuro-oncology Adv.* 2020 Jul 1;2(Suppl 1):i107.
15. García-Martínez FJ, Duat-Rodríguez A, Andrés Esteban E, Torrelo A, Noguera Morel L, Hernández-Martín A. Cutaneous Manifestations not Considered Diagnostic Criteria for Neurofibromatosis Type 1. A Case–Control Study. *Actas Dermosifiliogr.* 2022 Nov 1;113(10):923–9.
16. Adil A, Koritala T, Munakomi S, Singh AK. Neurofibromatosis Type 1. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023 Aug 13 ;

17. Doser K, Hove H, Østergaard JR, Bidstrup PE, Dalton SO, Handrup MM, et al. Cohort profile: life with neurofibromatosis 1 – the Danish NF1 cohort. *BMJ Open*. 2022 Sep 1;12(9):e065340.
18. Quirk B, Olasz E, Kumar S, Basel D, Whelan H. Photodynamic Therapy for Benign Cutaneous Neurofibromas Using Aminolevulinic Acid Topical Application and 633 nm Red Light Illumination. *Photobiomodulation, Photomedicine, Laser Surg*. 2021 Jun 1;39(6):411.
19. De Blank PMK, Gross AM, Akshintala S, Blakeley JO, Bollag G, Cannon A, et al. MEK inhibitors for neurofibromatosis type 1 manifestations: Clinical evidence and consensus. *Neuro Oncol*. 2022 Nov 2;24(11):1845–56.
20. Campagne O, Yeo KK, Fangusaro J, Stewart CF. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Selumetinib. *Clin Pharmacokinet* 2021 Mar 1;60(3):283
21. Gross AM, Dombi E, Wolters PL, Baldwin A, Dufek A, Herrera K, et al. Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol*. 2023 Oct 3;25(10):1883–94.