

POLSKI STANDARD
MEDYCZNEJ OPIEKI KOORDYNOWANEJ
DLA DZIECI Z NEUROFIBROMATOZAMI



Polskie Towarzystwo Onkologii
i Hematologii Dziecięcej

Sekcja Koordynowanej Opieki Medycznej nad
Neurofibromatozami
Polskiego Towarzystwa Hematologii i Onkologii
Dziecięcej

Warszawa, 15 lutego 2019 r.

POLSKI STANDARD MEDYCZNEJ OPIEKI KOORDYNOWANEJ DLA DZIECI Z NEUROFIBROMATOZAMI

POLISH STANDARD OF COORDINATED MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH NEUROFIBROMATOSES

Sekcja Koordynowanej Opieki Medycznej nad Neurofibromatozami Polskiego Towarzystwa Hematologii i Onkologii Dziecięcej

1. Centrum Koordynowanej Opieki Medycznej nad pacjentami z neurofibromatozami i pochodnymi im RASopatiami CUM DSK WUM, Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
2. Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
3. Poradnia Neuroonkologii, Klinika Onkologii Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Autor korespondencyjny:

Dr n. med. Marek Karwacki

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii,

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Żwirki i Wigury 63A

02-091 Warszawa

Tel. (+48 22) 317 96 16, (+48 22) 317 96 21

Fax. (+48 22) 621 53 62

e-mail: neurofibromatozy@spdsk.edu.pl; marek.karwacki@spdsk.edu.pl

METODYKA

Rekomendacja została opracowana przez zespół ekspertów w zakresie opieki nad pacjentami z neurofibromatozami i pochodnymi im rasopatiami (NF/RAS), odpowiedzialnych za stworzenie podwalin standardu oraz zaangażowanych w jego dopracowanie i wdrażanie do praktyki klinicznej. Wszyscy lekarze zaangażowani w projekt są specjalistami pediatrii, onkologii i hematologii dziecięcej, a dr n. med. Marek Karwacki posiada doktorat w zakresie genetyki medycznej oraz jest m.in. członkiem Polskiego Towarzystwa Koordynowanej Ochrony Zdrowia (tow. naukowe). Wydzielenie wyspecjalizowanych struktur klinik onkologii dziecięcej, zajmujących się wybiórczo pacjentami z NF/RAS nastąpiło w roku 2004 w Bydgoszczy oraz 2005 w Warszawie. Powołanie określonych

jednostek dedykowanych pacjentom z NF/RAS związane było ze specyficznymi potrzebami chorych oraz towarzyszącymi chorobie powikłaniami, zwłaszcza nowotworowymi, a także liczebnością zgłaszających się pacjentów, wynikającą z dużej łącznej chorobowości NF/RAS (tab. 1). Jedynym lekarzem z grupy ekspertów nie zajmującym się bezpośrednio koordynowaną opieką medyczną nad pacjentami z NF/RAS (KOM-NF/RAS) jest dr n. med. Marta Perek-Polnik, będąca reprezentantem krajowego ośrodka referencyjnego leczenia guzów mózgu w Polsce, biorącego udział w nowatorskich badaniach klinicznych, dedykowanych także NF-1 i NF-2. Do Sekcji KOM-NF/RAS została włączona ze względu na wyjątkowe znaczenie guzów OUN, a zwłaszcza glejaków nerwu wzrokowego (OPG), wymagających innego podejścia diagnostyczno-terapeutycznego niż odpowiadające im nowotwory powstające sporadycznie u chorych nieobciążonych NF/RAS. W ostatnich latach dla tej specyficznej grupy powikłań NF/RAS opracowano odrębne protokoły lecznicze, których krajowym koordynatorem jest macierzysty ośrodek dr Perek-Polnik. System wartościowania rekomendacji został oparty na wytycznych Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej.

System wartościowania rekomendacji oparty na wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej

<i>Siła rekomendacji</i>	<i>Definicja</i>
Stopień A	Silna rekomendacja
Stopień B	Umiarkowana rekomendacja
Stopień C	Słaba rekomendacja
Stopień D	Rekomendacja negatywna
<i>Jakość danych</i>	<i>Definicja</i>
Poziom I	Dowody oparte na co najmniej 1 badaniu randomizowanym
Poziom II	Dowody oparte na co najmniej 1 dobrze przeprowadzonym badaniu klinicznym bez randomizacji; z analizy kohortowej; z innych publikacji lub raportów. Dane wynikające z założeń międzynarodowego protokołu terapeutycznego.
Poziom III	Dowody oparte na opisach przypadków lub opiniach zespołów ekspertów

Standard został stworzony w gronie ekspertów na podstawie dobrze ugruntowanej wiedzy dotyczącej choroby jako takiej, ale jednocześnie stanowi autorskie opracowanie zasad opieki koordynowanej. Nie powieliła ustalonych i opisanych uprzednio reguł, bowiem w świecie nie istnieją ujednolicone zasady diagnostyki i opieki nad pacjentami z NF/RAS, a do tego celowość i zasady stosowania poszczególnych metod diagnostycznych oraz wybranych metod leczenia chirurgicznego nadal budzą kontrowersje. Ze względu na częstość występowania i społeczną liczebność grupy chorych, odmienne problemy diagnostyczno-terapeutyczne oraz specyfikę opieki i wiek, sekwencję ujawniania się poszczególnych problemów zdrowotnych, a także sposób ich rozwiązywania [1/IIA], neurofibromatozy dawno już zostały wydzielone z grupy fakomatoz. Na świecie schorzenia z grupy NF/RAS prowadzone są w wydzielonych i dedykowanych chorym „centrach doskonałości klinicznej” [2/IIA, 3/IIA, 4/IIA, 5/IIA, 6/IIA], zapewniających opiekę kompleksową. Dla większości rodzin zakończyło to tzw. odyseję diagnostyczną i niekończące się poszukiwanie specjalisty znającego ich problemy [7-9].

Skróty stosowane w rekomendacjach:

NF-1	nerwiakowłóknikowatość typu 1.	Plamy CAL	plamy o typie „kawy z mlekiem”
sNF	nerwiakowłóknikowatość segmentalna	ANLL/ALL	ostre białaczki: nielimfoblastyczne i limfoblastyczne
fsNF	rodzinna nerwiakowłóknikowatość kręgosłupowa	CMMRD	zespół niedostatecznej naprawy błędnie sparowanych nukleotydów
NFNS	zespół NF-Noonan	NFM	nerwiakowłóknik
NFLS	zespół Legius'a	PNF	nerwiakowłóknik splotowaty
NF-2	nerwiakowłóknikowatość typu 2.	JMML	młodzieńcza ostra białaczka mielomonocytoza
NF-3	Schwannomatoza	MPNST	złośliwe guzy otoczkowe nerwów obwodowych
OPG	glejak(i) nerwów wzrokowych	OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
JXG	młodzieńczy ziarniniak żółtakowy (ziarniniakowatość)	LCH	histiocytoza z komórek Langerhansa
W&S	„watch and see” – uważna obserwacja pacjenta z czujnością onkologiczną lub kliniczną	NIH-CC-88^[10]	kryteria rozpoznawcze NF-1 opracowane na konferencji Narodowych Instytutów Zdrowia USA w roku 1988
NGS	sekwencjonowanie następnej generacji „Next Generation Sequencing”	MLPA	kompleksowa amplifikacja sond zależna od ligacji „Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification”

Tabela I.

Neurofibromatozy jako jednostki nozologiczne oraz wiek i częstość ich wykrywania

<i>Choroba</i>	<i>Zmutowany gen</i>	<i>ICD-10</i>	<i>Kod Orpha</i>	<i>Szacunkowa częstość populacyjna</i>	<i>Najczęstszy wiek klinicznego ujawnienia choroby</i>
Choroby z rodziny neurofibromatoz NALEŻĄCE do grupy RASopatii:					
nerwiakowłóknikowatość typu 1. NF-1	Nf1	Q 85.0	636	23/100 tys. (1:2.5 – 3 tys. żywych urodzeń)	- postaci noworodkowe i niemowlęce - najczęściej wiek szkolny
nerwiakowłóknikowatość segmentalna sNF	Nf1 (postać mozaikowa)		brak (636)	nieznana (choroba ultrazadka)	wiek przedszkolny/ szkolny
rodzinna nerwiakowłóknikowatość kręgosłupowa fsNF	Nf1 (post. mozaikowa?)		brak		
zespół NF-Noonan NFNS	Nf1 (+ współistniejące?)		638		
zespół Watson'a WS	Nf1 (choroba alleliczna)		3444		
zespół Legius'a NFLS	SPRED-1		137605	nieznana (szacunkowo ~2% przypadków NF-1)	
zespół Jaffe-Campanaci JCS	Nf1 (?) (ch. alleliczna?)	M89.2	2029	nieznana (ch. ultrazadka)	wiek szkolny (10-15 r.ż.)
Choroby z rodziny neurofibromatoz <u>NIE</u> NALEŻĄCE do grupy RASopatii:					
nerwiakowłóknikowatość typu 2. NF-2	Nf2	Q85.0	637	1.7/100 tys. (1:30-40 tys. żywych urodzeń)	młodzi dorośli (18-30 r.ż.)
Schwannomatoza NF-3	SMARCB1, LZTR1		93921	nieznana (ch. ultrazadka)	dorosłość (>30 r.ż.)

REKOMENDACJE

I. Racjonalne przesłanki do stworzenia programu koordynowanej opieki medycznej dla pacjentów z neurofibromatozami

Pod względem nazewnictwa nerwiakowłóknikowatość (*neurofibromatosis*; NF) obejmuje trzy odmienne jednostki chorobowe: nerwiakowłóknikowatość typu 1. (NF-1), typu 2. (NF-2) oraz schwannomatozę (NF-3), znacząco różniące się przebiegiem oraz podłożem molekularnym, jednak z nakładającymi się na siebie, wspólnymi objawami klinicznymi [10, 11/IIA, 12/IIA, 13/IIA, 14/IIA]. W NF-1 występują nerwiakowłókniki [11/IIA], a w NF-2 i NF-3 stwierdza się odmienne histopatologicznie guzy typu *Schwannoma* [13/IIA, 14/IIA]. Różny jest także czas ujawnienia pierwszych objawów każdej z tych chorób oraz ich symptomatologia [11-14/IIA]. NF-2 i NF-3 należą do chorób ultrazadkich wyjątkowo rzadko rozpoznawanych w wieku dziecięcym (tab. I). Dlatego pacjenci ci nie zostali włączeni do rekomendacji, pomimo, że pozostają w opiece koordynowanej placówek świadczących KOM-NF/RAS. Częstość występowania NF-1, szacowana jest obecnie na 1:2.5-3 tys. żywych urodzeń (chorobowość 1-5/10 tys. ludności). Jest to jedna z najczęstszych chorób monogenowych człowieka [11/IIA, 15/IIIB, 16/IIA]. Ocenia się, że w Polsce liczba chorych wynosi 12-15 tys. Objawy NF-1 (tab. II i III) pojawiają się w wyniku mutacji lub delecji genu *Nf1* (*locus* 17q11.2). Koduje on neurofibrominę - ważne białko regulatorowe szlaku sygnałowego RAS/MAP-Kinazowego [11/IIA, 17/IIA]. Do grupy rasopatii pochodnych NF-1 zalicza się także jej postaci alleliczne i segmentalne oraz zespół Legiusa (*neurofibromatosis like syndrome*, NFLS)(tab. I) [12/IIA]. Ponieważ cechują się odmiennością przebiegu klinicznego oraz powikłań, najczęściej nie wymagają tak częstych kontroli jak chorzy z NF-1. Choć pozostają pod opieką centrów KOM-NF/RAS, to nie spełniają kryteriów włączenia do programu.

Nieprawidłowości genu *Nf1* i zaburzenie szlaku sygnałowego prowadzą do:

1. zaburzeń kontroli podziałów komórkowych i nowotworzenia, czego wyrazem są bardzo często i licznie występujące u chorych nowotwory łagodne (wiele rodzajów nerwiakowłókników) [11/IIA, 18/IIA, 19/IIA, 20/IIIB] oraz wyższe niż populacyjne ryzyko powstawania nowotworów złośliwych [21/IIA, 22/IIA]; homozygotyczne mutacje *Nf1* w komórkach somatycznych występują w bardzo wielu nowotworach u ludzi bez NF-1 [23/IIA]
2. określonych zaburzeń rozwoju i dojrzewania komórek układu nerwowego, klinicznie objawiających się zaburzeniami skupienia uwagi oraz rozwoju intelektualnego, zaburzeniami rozwoju mowy, trudnościami szkolnymi, nadruchliwością oraz częstym występowaniem zaburzeń ze spektrum autyzmu [24/IIA, 25/IIA, 26/IIA, 27/IIA]
3. zaburzeń tkanki łącznej, z dysplazją kostną o szerokiej manifestacji klinicznej, zaburzeniami aparatu więzadłowego z nadmiernymi i uogólnionymi przeprostami w stawach i niestabilnością postawy [28/IIA, 29/IIA, 30/IIA, 31/IIA], wadami naczyń obwodowych (tętniaki, choroba Moya-Moya) oraz nieistotnymi klinicznie wadami zastawek serca [32/IIA, 33/IIA, 34/IIA, 35/IIA, 36/IIA]

Przyczyny stanowiące o konieczności zapewnienia chorym nie tylko kompleksowej i całościowej [37-48/IIA], ale także koordynowanej opieki medycznej (zalecenia Amerykańskiej Akademii Pediatrii [49] i WHO [50]) zebrano w tabeli IV. Ze względu na dominujące objawy i ryzyko występowania nowotworów, lekarzami mającymi największe doświadczenie w opiece na chorymi z NF-1 są onkolodzy, o czym świadczy także praktyka, bowiem wszystkie centra referencyjne NF/RAS zlokalizowane są w Polsce przy klinikach onkologii dziecięcej. Kliniki prowadzące centra KOM-NF/RAS stanowią także zaplecze w razie konieczności hospitalizacji i leczenia chorych. Ze względu na przewlekłość rozwoju poszczególnych objawów, kazuistyczne występowanie nagłych zagrożeń zdrowotnych i brak możliwości przyczynowego lub nawet tylko radykalnego leczenia wielu z nich, CKOM-NF/RAS świadczona jest w trybie ambulatoryjnym.

Beneficjenci programu

1. Pacjenci z pewnym rozpoznaniem choroby z kręgu NF-1
 - a. Chorzy spełniający kryteria diagnostyczne NIH-CC-88 (tab. II)[10], w tym o fenotypie zespołu NFNS
2. Pacjenci z bardzo prawdopodobnym rozpoznaniem choroby z kręgu NF-1
 - a. Pojawienie się >10 CALs w wieku do 3 r.ż. lub >6 CALs do 2 r.ż. [51/IIA, 52/IIA, 53/IIA]
 - b. Chorzy z wieloma plamami CAL oraz objawami FASI(UBO) w MR OUN, patognomicznymi dla tej grupy schorzeń [54/IIA, 55/IIB, 56/IIB]
3. Pacjenci o niejednoznacznym fenotypie NF-1, ale z potwierdzoną molekularnie mutacją lub (mikro)delecją genu *Nf1*

Tabela II.

Kliniczne kryteria rozpoznania NF-1 wg NIH-CC-88

Co najmniej: <ul style="list-style-type: none">• 5 plam koloru kawy z mlekiem o średnicy ≥ 5 mm przed okresem dojrzewania <i>lub</i>• 6 plam o średnicy ≥ 15 mm w późniejszym okresie
Dwa lub więcej nerwiakowłókniaków skórnych lub jeden nerwiak splotowaty
Piegowate nakrapianie lub przebarwienia w nieodsoniętych okolicach ciała (okolice pach i pachwin, podbrzusze, okolice pod piersiami kobiet i inne)
Glejak nerwu wzrokowego
Dwa lub więcej tęczówkowe guzki Lischa
Objawy dysplazji kostnej w okresie noworodkowo-niemowlęcym: <ul style="list-style-type: none">• dysplazja skrzydeł większych kości klinowej• wrodzona dysplazja kości piszczelowej, często powikłana niegojącymi się złamaniami z tworzeniem stawów rzekomych
Krewny I° spełniający powyższe kryteria
Warunkiem rozpoznania NF-1 jest spełnienie przynajmniej dwóch z powyższych 7 kryteriów. <i>Do rozpoznania NF-1 nie jest konieczne przeprowadzenie badań molekularnych.</i>

Wyłączenia z programu

- Pacjenci z uzasadnionym podejrzeniem lub nawet pewnym rozpoznaniem NF-2 oraz NF-3 nie zostali włączeni do rekomendacji, pomimo, że pozostają w opiece koordynowanej placówek świadczących CKOM-NF/RAS (*patrz wyżej*)
- Pacjenci z postaciami allelicznymi i mozaikowymi NF-1 oraz zespół Legiusa, ze względu na specyfikę chorób wymagający ograniczonego zakresu badań oraz obserwacji w centrach KOM-NF/RAS (*patrz wyżej*)

Tabela III (załącznik 1).

Charakterystyka kliniczna podstawowych problemów zdrowotnych pacjentów z NF-1

Tabela IV.

Przesłanki warunkujące konieczność zapewnienia chorym z NF-1 kompleksowej, całościowej i koordynowanej opieki medycznej

- duża częstość populacyjna choroby (1:2.5-3 tys. żywych urodzeń)
 - sposób dziedziczenia (*cecha autosomalna dominująca*) odpowiadający za duże ryzyko międzypokoleniowego przekazywania cechy (50%), przy braku zjawiska antycypacji genetycznej oraz dużym odsetku spontanicznych mutacji (ok. 50%)
 - rodzic z rozpoznaniem NF-1 stanowi jednoznaczne kryterium diagnostyczne u dziecka z kilkoma CALs bez innych objawów klinicznych (tab. 3); w przypadku świeżej mutacji kryterium to nie może być spełnione
 - niemal brak korelacji genotyp fenotyp (*spośród bardzo wielu genotypów tylko pojedyncze można jednocześnie powiązać z rokowaniem i przebiegiem objawów klinicznych*), brak tzw. miejsc gorących genu, bardzo duża liczba patogennych mutacji w ciągu sekwencji jednego z najdłuższych genów człowieka
 - znaczna heterogenność objawów klinicznych, obserwowana nawet u członków jednej rodziny dziedziczących tę samą mutację genową (*objawy choroby różnią nie tylko pomiędzy osobami niespokrewnionymi, ale nawet członkami jednej rodziny zarówno pionowo, jak i poziomo, bez związku ze stopniem pokrewieństwa*)
 - współwystępowanie NF-1 z innymi chorobami genetycznie uwarunkowanymi, najczęściej dziedziczonymi również jako cecha autosomalna dominująca (zwłaszcza z z. Noonan i współobecnymi mutacjami w genie PTPN11, ch. Huntingtona, wrodzoną myopatią RYR1-zależną, wrodzonym rakiem piersi zależnym od mutacji w BRCA1 oraz z. gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2B zależnej od mutacji w RET)
 - ujawnianie się poszczególnych objawów choroby silnie związane z wiekiem pacjenta (*potwierdzenie klinicznego rozpoznania NF-1 możliwe jest najczęściej w wieku szkolnym/młodzieńczym, podczas gdy niektóre, groźne dla chorego objawy mogą pojawić się już w we wczesnym dzieciństwie – np. OPG*), pomimo pełnej penetracji mutacji genowej (100% - każdy chory ujawni objawy choroby, choć w różnym wieku)
 - wyróżniającym objawem choroby są plamy CAL, które w dużej liczbie występują w niewielu chorobach, a najczęstszą z nich jest NF-1, jednak:
 - 1-2 plamy CAL występują u 40-60% populacji zdrowych osób rasy kaukaskiej (a w rasie negroidalnej – nawet do 5-6) => diagnostycznie trudno ocenić stan zdrowia u małego dziecka z 2-3 plamami bez żadnych innych odchyień w badaniu fizykalnym i badaniach dodatkowych
 - u małych dzieci, do 2-4 r.ż. może ich być mało, co przy braku innych objawów NF-1 (powyżej oraz tab. 3 i 4) uniemożliwia kliniczne rozpoznanie choroby
 - bardzo powolny rozwój poszczególnych objawów i powikłań NF-1 (*stanowi to dodatkowe utrudnienie w diagnostyce choroby oraz nierzadko opóźnia podjęcie ukierunkowanej opieki i/lub leczenia, jak np. w przypadku transformacji złośliwej łagodnych nerwiakowłókniaków splotowatych w guzy złośliwe*)
 - różnorodność i nieprzewidywalność przebiegu choroby u pacjenta, niezależna od objawów występujących u innych członków rodziny, z rodzajem mutacji genowej, tempem pojawiania się (*lub nie*) poszczególnych objawów i ich liczbą, czy wiekiem chorego (*poprzednie punkty*)
 - brak uniwersalnych sposobów reagowania na poszczególne objawy choroby i brak określonych schematów postępowania tak diagnostycznego, jak i terapeutycznego
 - szeroki zakres potencjalnych powikłań choroby wysuwających się na pierwsze miejsce pod względem trudności w opiece, czasami maskujących pozostałe objawy schorzenia (*odsuwa to rozpoznanie NF-1 w czasie, a nawet prowadzi do błędów diagnostycznych oraz zaniedbań albo nieprawidłowości w leczeniu*)
 - występowanie postaci allelicznych i mozaikowych z nakładaniem się objawów, bardzo utrudniających diagnostykę
 - istnienie ok. 80 odrębnych jednostek nozologicznych wchodzących w zakres diagnostyki różnicowej, często o bardzo niejednoznacznym przebiegu i trudnej diagnostyce
-

II. SPOSÓB ORGANIZACJI PROGRAMU

Warunki i wymogi działania centrum KOM-NF/RAS

- Centrum świadczy opiekę w oparciu o wysokospecjalistyczne porady ambulatoryjne, z przeznaczeniem średnio 30 min./pacjenta (podobnie jak porady genetyków klinicznych)
- Centrum zapewnia telemedyczne lub mailowe konsultacje *ad hoc* dla pacjentów, ich rodzin oraz lekarzy POZ i innych specjalistów medycznych w razie konieczności związanej z ujawnieniem nowych objawów lub powikłań choroby (dostępność w godzinach pracy placówki; czas odpowiedzi uzależniony od istoty i nagłości problemu, ale maksymalnie do 10 dni)
- Centrum zatrudnia lekarzy specjalistów przynajmniej w zakresie pediatrii, genetyki klinicznej lub neurologii (choć preferuje się specjalistów podczas szkolenia lub z uzyskaną **specjalizacją z onkologii i hematologii dziecięcej**), znających spektrum klinicznych dolegliwości pacjenta z NF-1 i/lub pojawiających się powikłań oraz umiejących zorganizować opiekę kompleksową (ustalenie ścieżki konsultacyjnej) i koordynowaną, w wymiarze przynajmniej 1.5 etatu przeliczeniowego (możliwość wymiany lekarzy w okresach niedyspozycji, zapewniająca ciągłość opieki). Ze względu na ograniczoną wiedzę i doświadczenie kliniczne do pracy w centrum KOM-NF/Ras nie dopuszcza się lekarzy rezydentów. Personel pomocniczy obejmuje przeszkolonych specjalistów nie-lekarzy (1.5-2 etaty przeliczeniowe): asystentów medycznych i/lub specjalistów koordynowanej opieki medycznej lub specjalistów zdrowia publicznego lub środowiskowego i/lub pielęgniarki) posiadających umiejętność pracy w systemie kontaktu telemedycznego (obsługa e-maila oraz wideokonferencji, w przyszłości wykorzystywanych także do wspomaganie i terapii pacjentów [57/IB])
- W opiece kompleksowej centrum wykorzystuje zasoby placówki macierzystej, posiadającej przynajmniej (warunek minimum) dostęp do: (1) konsultantów neurochirurgii i chirurgii dziecięcej (posiadających doświadczenie w leczeniu nowotworów dziecięcych), okulistyki, ortopedii, endokrynologii, neurologii i psychiatrii dziecięcej oraz (2) wysokiej jakości badań obrazowych (USG, RTG i MR). Kompleksowe leczenie onkologiczne ([neuro]chirurgia, chemioterapia, w wyjątkowych sytuacjach radioterapia) powinna odbywać się w ośrodku macierzystym lub właściwym dla miejsca zamieszkania pacjenta. Leczenie nowotworu u pacjenta z NF/RAS nie zwalnia od oceny rozwoju innych powikłań choroby i koordynacji opieki całościowej (współpraca wieloośrodkowa).
Wysokospecjalistyczne procedury terapeutyczne (skomplikowane zabiegi ortopedyczne, zabiegi chirurgii plastycznej i rekonstrukcyjnej, w tym np. unikalne technologie takie jak przeszczep twarzy [58], czy nerwów obwodowych [59]) prowadzone są we współpracy z ośrodkami zewnętrznymi wyspecjalizowanymi w określonych metodach leczenia, o potwierdzonej skuteczności i jakości wykonywania świadczeń, przy czym CKOM-NF/RAS służy pomocą i konsultacją w zakresie specyficznych objawów NF u pacjenta poddawanego odrębnej procedurze wysokospecjalistycznej. Guzy OUN, w tym zwłaszcza glejaki n. wzrokowych są leczone w macierzystym ośrodku onkologicznym w konsultacji i pod nadzorem lub przekazywane do leczenia w tym zakresie do krajowego centrum referencyjnego w IP-CZD w Warszawie. Leczenie wyłącznie w IP-CZD może być uwarunkowane wymogami odrębnych programów terapeutycznych lub eksperymentalnych.
Placówka macierzysta powinna oferować w miejscu badania dodatkowo: (cyto)hematologiczne, biochemiczne, w zakresie markerów nowotworowych, hormonalne, histopatologiczne (z konsultacjami preparatów zewnętrznych) i inne konieczne w ocenie stanu zdrowia pacjenta.
- Finansowanie oraz umocowanie prawne CKOM-NF/RAS stanowi przedmiot negocjacji z Ministerstwem Zdrowia oraz NFZ. Do czasu uzyskania odrębnego świadczenia rozliczenie usług

odbywa się w ramach kontraktu ośrodka macierzystego z NFZ na ambulatoryjną i szpitalną opiekę onkologiczną nad dziećmi [60/III].

Zadania koordynatora centrum KOM-NF/RAS

- Ustalanie i okresowa modyfikacja planu opieki nad pacjentami z NF/RAS w zależności od pojawiających się objawów lub powikłań choroby na podstawie (1) badania podmiotowego i przedmiotowego, (2) oceny rozwoju fizycznego (masa ciała i wzrost oraz do ukończenia 3-go r.ż. - obwód głowy, wykonywanych stale co 6 miesięcy do uzyskania dojrzałości płciowej), (3) psychoruchowego i społecznego z oceną postępów edukacyjnych dziecka, a u dzieci szkolnych i młodzieży – (4) z oceną cech dojrzewania płciowego wg Tannera oraz (5) pomiarem ciśnienia, (6) oceny uzyskiwanych wyników wcześniej zaplanowanych badań dodatkowych
 - I. Ambulatoryjne konsultacje okresowe (wizyty patronażowe) nie rzadziej niż co 12-18 miesięcy¹ do 18 r.ż. (zgodnie z obowiązującymi warunkami świadczeń określonych przez NFZ dla placówek pediatrycznych); pacjenci starsi wymagają wizyt w CKOM-NF/RAS rzadziej, co 2-3 lata, z dyspensaryzacją w zakresie specyficznych zagrożeń choroby podstawowej, z wyłączeniem leczenia chorób powszechnych lub powikłań NF/RAS (np. nadciśnienie, migreny itp.) leczonych w sposób nieodbiegający od zasad leczenia chorób powszechnych
 - II. Planowanie kolejnych badań diagnostycznych lub określonych terapii (sposobu rehabilitacji i wsparcia) ze wskazaniem dat wykonywania poszczególnych etapów diagnostyki/terapii w obrębie ośrodka macierzystego (najczęściej przy okazji wizyt patronażowych) i/lub placówek specjalistycznych w pobliżu miejsca zamieszkania, celem redukcji kosztów terapii i dojazdów oraz zamieszkania dla rodziców i pacjenta (np. rehabilitacja, terapie SI, wsparcie edukacyjne itp.)
 - III. Ustalenie dalszego planu opieki zmodyfikowanego na podstawie dotychczasowej obserwacji i wyników badań, udzielenie porady dotyczącej dalszego sposobu obserwacji(leczenia) dziecka, ew. monitorowania objawów i zaburzeń technikami dostępnymi w okolicy miejsca zamieszkania, udzielenie wskazówek co do dalszego postępowania z dzieckiem lekarzowi POZ i/lub innym specjalistom zewnętrznymi opiekującym się dzieckiem
 - IV. Udzielanie porady genetycznej (po wstępnym przeszkoleniu w zakładach genetyki medycznej lub u wyznaczonych specjalistów) rodzinom z potwierdzoną chorobą z zakresu NF/RAS
- Monitorowanie korespondencji telemedycznej (obecnie mailowej) w określony wcześniej sposób i udzielanie odpowiedzi na zapytania ze strony pacjenta, lekarza POZ lub innych specjalistów opiekujących się chorym dzieckiem (w tym psychologa i pedagoga specjalnego) lub pilne ustalanie dalszych konsultacji (badań) albo kierowanie go na hospitalizację w ramach ośrodka macierzystego lub zewnętrznego (ze wskazaniem postępowania i możliwości zaradzenia problemowi, z którym się zgłosi)

W prowadzeniu korespondencji i „triażu” problemów zgłaszanych drogą telemedyczną uczestniczą pracownicy pomocniczy pod warunkiem odpowiedniego przeszkolenia, z umiejętnością wstępnej oceny pilności spraw i radzenia sobie w sytuacji stresu
- Planowanie i prowadzenie procesu diagnostyki różnicowej podczas okresowej obserwacji niezdiagnozowanych pacjentów z wieloma plamami CAL, zwłaszcza bez innych wad i zaburzeń
 - W ścisłej współpracy z genetykiem klinicznym i innymi specjalistami właściwymi w procesie opieki objawowej pod względem specyfiki dominujących objawów i zaburzeń

¹ W wyjątkowych sytuacjach i przy braku niepokojących objawów interwały te mogą zostać wydłużone, ale maksymalnie do 24 miesięcy

- Uporządkowane i całościowe (w zakresie dokumentacji medycznej i ew. porad specjalistycznych, np. w odniesieniu do objawów współistniejących zaburzeń hematologicznych lub onkologicznych) przekazywanie pacjentów do odpowiednich centrów referencyjnych lub właściwych specjalistów w razie zdiagnozowania w trakcie obserwacji chorób innych niż NF/RAS lub po wykluczeniu u nich schorzeń objętych opieką CKOM-NF/RAS
- Ścisła współpraca z organizacją(-ami) pacjenckimi zrzeszającymi chorych i ich rodziny w zakresie szeroko pojętej edukacji w zakresie choroby (informacje dla przedstawicieli takich organizacji, udział w sympozjach i konferencjach rodziców i lekarzy, pomoc w publikacjach, kontaktach z masmediami itp.)
- Udział w szeroko pojętej profilaktyce i edukacji zdrowotnej poprzez tworzenie materiałów informacyjnych dotyczących NF/RAS (dla środowisk medycznych i ogółu społeczeństwa), udział w przedmiotowych pracach badawczo-naukowych krajowych i międzynarodowych, sympozjach naukowych (w tym wielospecjalistycznych), w szkoleniu przed i podyplomowym lekarzy, pielęgniarek, fizjoterapeutów, psychologów i pedagogów, pracowników socjalnych i innych specjalistów zajmujących się pacjentami z chorobami rzadkimi

SPOSÓB REALIZACJI PROGRAMU

ZAKRES I CELOWOŚĆ WYKONYWANIA DIAGNOSTYCZNYCH BADAŃ OBRAZOWYCH

Podstawowymi problemami zdrowotnymi chorych z NF/RAS (tab. III) są nowotwory łagodne o nierzadko powikłanym i ciężkim przebiegu, mogące transformować do nowotworów złośliwych oraz wtórne lub pierwotne nowotwory złośliwe wymagające zróżnicowania ze zmianami łagodnymi, a także zmiany naczyniowe i kostne [11/IIA, 12/IIA]. Z tego powodu dominujące w diagnostyce oraz opiece, w badaniach przesiewowych, ocenie dynamiki, ale także w diagnostyce różnicowej, są techniki obrazowania. Z nielicznymi wyjątkami (morfologia krwi z badaniem cytologicznym oraz badania hormonalne w przypadku podejrzenia endokrynopatii), inne badania dodatkowe mają znaczenie poboczne, a to ze względu na brak biochemicznych czy hormonalnych wskaźników procesów patologicznych zachodzących u pacjentów z NF/RAS [11/IIA, 12/IIA].

1. BADANIA ULTRASONOGRAFICZNE (klasyczne USG, badania dopplerowskie, badania z kontrastem)

Ultrasonografia stanowi złoty standard w badaniach przesiewowych oraz obserwacji dynamiki wielu patologii związanych przebiegiem NF/RAS. Jest badaniem bezpiecznym i powtarzalnym, które obecnie zastępuje klasyczne badanie radiologiczne (np. w diagnostyce zapaleń płuc, zmian w śródpiersiu, czy nawet także w zakresie densytometrii kości)[11/IIA, 12/IIA]). Badanie *Color Doppler* USG oraz kontrastowe badania USG, zwiększyły możliwość precyzyjnej diagnostyki obrazowej, bez konieczności wykonywania badań rezonansowych.

USG jamy brzusznej

Większość zmian nowotworowych (tab. III), tak łagodnych, jak i złośliwych występuje u osób z NF/RAS w obrębie jamy brzusznej, co przez długi czas odpowiada za bezobjawowy przebieg schorzenia. Zmiany w obrębie płuc praktycznie nie występują (poza przerzutami nowotworów złośliwych, ale te są oceniane w tzw. badaniach stagingowych). Zmiany w śródpiersiu występują wyjątkowo i dotyczą niemal wyłącznie² śródpiersia tylnego oraz nerwiakowłókniaków wychodzących z korzeni nerwów rdzeniowych, co przy powolnym przebiegu umożliwia najczęściej rozpoznanie patologii na podstawie dokładnego badania klinicznego.

² Oczywiście poza przypadkami sporadycznie występujących guzów o ryzyku populacyjnym

Zasady wykonywania badań przesiewowych:

- co 1-1.5 roku do ukończenia pokwitania, a później co 2 - 3 lata u dorosłych
 - cel: wykrywanie guzów jamy brzusznej, ok. okołopęcherzowej, zmian naczyniowych, powiększonych węzłów chłonnych itp.
- zawsze w razie pojawienia się objawów alarmowych

USG piersi u kobiet

- od okresu dojrzałości co 2 - 3 lata (w międzyczasie regularne samobadanie piersi!) lub częściej, w razie konieczności lub występowania zaburzeń hormonalnych u kobiety
 - cel: wykrywanie NFM, PNF oraz potencjalnych torbieli i gruczolakowłókniaków najczęściej w przebiegu zaburzeń hormonalnych, lub innych patologii gruczołów sutkowych, a w późniejszym wieku - raka piersi (wyższe niż populacyjne ryzyko występowania raka o złym rokowaniu w młodym wieku [61/IIA, 62/IIA])

USG innych okolic ciała

- wykonywane jest w celu monitorowania dynamiki procesów patologicznych, do oceny struktury i unaczynienia różnych narządów ciała i guzów (zwłaszcza u dzieci), z możliwością poszukiwania i różnicowania przyczyn dolegliwości i(lub) wczesnego wykrywania transformacji złośliwej istniejących nowotworów, oceny naczyń (tętniaki) oraz narządu rodniego i jąder (dzieci z przedwczesnym lub opóźnionym dojrzewaniem; kobiety z przedwczesnym przekwitaniem) itp.

Badanie echokardiograficzne

- wykonywane jest jednorazowo przy rozpoznaniu (bardzo pomocne w okresie przed rozpoznaniem oraz w diagnostyce różnicowej, zwłaszcza Noonan'o-pochodnych rasopatii i stwardnienia guzowatego). Kolejne badania wykonuje się tylko w przypadku konieczności wynikającej z ujawnionych zaburzeń lub w przypadku objawów klinicznych mogących wskazywać np. na niewydolność wieńcową (kazuistyczne tętniaki n. wieńcowych) lub w razie zaburzeń rytmu i innych typowych wskazań

2. REZONANS MAGNETYCZNY (klasyczne i kontrastowe badanie MR w sekwencjach T2 i T1 zależnych oraz FLAIR, badania dynamiczne i obrazowanie dyfuzyjne, spektroskopia protonowa MR)

Badania MR STANOWIĄ PODSTAWOWĄ TECHNIKĘ obrazowania w NF/RAS. W ten sposób można wykrywać nieme klinicznie guzy różnych okolic ciała lub dokonywać oceny radiomorfologicznej zmian, oceniać obrazowe cechy złośliwości (w zaawansowanych technikach MR) oraz dokonywać precyzyjnych pomiarów koniecznych w ocenie dynamiki przebiegu choroby lub leczenia. Tylko badanie MR wykrywa zmiany typu FASI (UBO), często niewidoczne w klasycznej tomografii komputerowej [55/IIIB, 56/IIIB]

Badanie MR głowy i oczodołów (niemal zawsze z kontrastem oraz często z opcją DWI oraz spektroskopią MRS; u dzieci młodszych i nadruchliwych konieczna krótkotrwała sedacja do badania).

- Badania „przesiewowe” należy wykonywać:
 - pierwsze badanie u pacjentów z grupy beneficjentów programu wykonuje się pomiędzy 2. a 3. rokiem życia
 - wyjątkowo wcześniej, w razie wystąpienia objawów alarmowych guza mózgu, znacznego stopnia zaburzeń rozwoju psychoruchowego oraz mowy, wystąpienia drgawek (nawet uznanych za gorączkowe), zezą lub asymetrii twarzy i zawsze w przypadku stwierdzenia asymetrii lub wytrzeszczu gałki ocznej

- kolejne badania - co 2-3 lata u dzieci bez OPG (i innych zaburzeń OUN) do 10. (pacjenci bez objawów i wcześniejszych zmian) lub 15. r.ż. (pacjenci z licznymi FASI/OPG)
- częstość wykonywania badania może się zwiększyć w razie wykrycia i konieczności oceny dynamiki wzrostu OPG, glejaków OUN (b. rzadko) oraz okresowo do oceny dynamiki procesów rozrostowych lub w razie konieczności obserwacji zmian naczyniowych (np. ch. Moya-Moya czy tętniaki lub zmiany [po]udarowe)
- u dzieci o prawidłowym rozwoju psychoruchowym i intelektualnym oraz dobrych postępach edukacyjnych bez żadnych objawów choroby OUN (ok. 10% pacjentów) odstępy pomiędzy badaniami MR mogą zostać wydłużone
- po 15 r.ż. i dorośli – badania tylko w razie podejrzenia procesu rozrostowego w mózgu (zanikanie FASI i stabilizacja OPG lub nawet regresja z wiekiem, po osiągnięciu dojrzałości [evans]) lub uporczywych bólów głowy bez stwierdzonej przyczyny albo objawów neurologicznych (potencjalne konsekwencje zmian naczyniowych mózgu lub guzów mózgu)

MR kręgosłupa (przełądowe lub poszczególnych odcinków)

- nie wykonuje się rutynowo i profilaktycznie, a tylko w przypadku występowania objawów klinicznych, zwłaszcza przy szybko postępującej [kifo]skoliozie, szczególnie z punktem załamania krzywizn kręgosłupa (potencjalne guzy korzeniowe wnikające do przestrzeni międzykręgowej i do kanału rdzenia). Służy także do planowania przedoperacyjnego zabiegów stabilizacji kręgosłupa z (lub bez) zabiegami wycięcia guza(ów)

MR poszczególnych guzów obwodowych, tak łagodnych, jak i złośliwych (niemal zawsze z kontrastem oraz często z opcją DWI oraz badaniem dynamicznym)

- wykonuje się w celu oceny radiomorfologicznej oraz aktywności metabolicznej, a także anatomii guza i otaczających tkanek (zwłaszcza jego związku z pęczkami naczyniowo-nerwowymi) oraz w ew. planowaniu biopsji diagnostycznej (a nawet do kontroli jej wykonania) i do oceny dynamiki

Całościowe badanie MR (whole body MRI)

- stanowi cenną metodę oceny lokalizacji i stanu metabolicznego guzów oraz innych zmian towarzyszących NF-1 [63/IIA]

3. KLASYCZNE I TOMOGRAFICZNE BADANIA RENTGENOWSKIE

- **Konwencjonalny RTG** klatki piersiowej, kręgosłupa, miednicy, poszczególnych kości długich, czaszki, nadgarstka(ów) z (bez) oceną wieku kostnego może być konieczny do wykrywania zaburzeń kostnych (tab. III) oraz monitorowania postępu choroby lub celem diagnostyki różnicowej (zwłaszcza z. McCune-Albrighta lub anemii aplastycznej Fanconiego)

- **BADANIE TOMOGRAFII KOMPUTEROWEJ NIE JEST WSKAZANE** jako obrazowanie zmian OUN i guzów w NF/RAS (napromienianie może przyspieszać transformację łagodnych guzów do złośliwych, tak w obwodowym, jak i centralnym układzie nerwowym[64/IIA,65/IIIB]), z wyjątkiem **TK płuc** w celu poszukiwania i obserwacji dynamiki potencjalnych przerzutów nowotworów złośliwych

- **Badania densytometryczne oparte na technice rentgenowskiej** stwarzają ryzyko dodatkowego napromieniania guzów łagodnych i ich transformacji złośliwej (**przeciwwskazanie względne**), a nie jest konieczne do rutynowego monitorowania typowej dla NF/RAS osteopenii. W przypadkach uzasadnionych klinicznie wskazania do badania są takie same, jak dla osób zdrowych, choć techniki rentgenowskie mogą z powodzeniem (zwłaszcza dzieci) zostać zastąpione przez techniki oceny USG [66/IIA,67/IIA].

4. BADANIA SCYNTYGRAFICZNE

- **Statyczne narządowo-specyficzne i czynnościowe scyntygrafie** (np. kości, tkanek miękkich, w guzie chromochłonnym itp.) służą wykrywaniu i/lub monitorowaniu powikłań NF/RAS, diagnostyce różnicowej lub badaniom stagingowym nowotworów złośliwych w przebiegu NF/RAS.

5. POZYTONOWA TOMOGRAFIA EMISYJNA (FDG-PET/CT)

Metoda ta może być pomocna w różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych, jednak przy niemal 100% czułości ogranicza ją specyficzność: od ok. 45% u osób bezobjawowych [68/IIA] do 77-95% w przypadkach podejrzenia o transformację złośliwą [69/IIA]. Ryzyko napromieniania (zwłaszcza przy powtarzaniu badań) i mała przydatność w planowaniu interwencji chirurgicznej, przy dużym prawdopodobieństwie uzyskiwania wyników fałszywie dodatnich oraz przy małej wartości predykcyjnej <25% [70/IIA] powoduje, że technika ta przynajmniej obecnie nie zastąpi badań MR z dostępnymi modyfikacjami, choć w określonych sytuacjach może stanowić wsparcie w zestawieniu z oceną MR w modyfikacji DWI [70/IIA].

Większość z wymienionych badań (poza profilaktycznymi) będzie wykonywana w ramach odrębnego procesu diagnostyczno-terapeutycznego nie związanego bezpośrednio z opieką nad pacjentem z NF-1, a z ukierunkowanym leczeniem powikłań choroby (np. diagnostyka i leczenie MPNST, operacje korekcyjne kręgosłupa, operacje korygujące i plastyczne dysfiguracji ciała związane z nerwiakowłókniakami o monstrualnych rozmiarach itp.), traktowanych jako odrębne schorzenie (i procedura w rozliczeniach NFZ na podstawie kodu ICD-10 spoza zakresu Q85.0). Wskazania do "nadprogramowego" wykonywania tych badań są uniwersalne i powszechnie respektowane w medycynie terapeutycznej.

BADANIA GENU NF1 [71/IIA]

Wobec (1) możliwości rozpoznania choroby na podstawie cech fenotypowych chorego (kryteria diagnostyczne NIH-CC-88 wzbogacone o badanie MR OUN) oraz (2) nikłej korelacji genotyp-fenotyp, ale także (3) rozległości genu i (3) dużej liczby opisanych w nim mutacji patogennych, w tym mikrodelecji i delacji całego genu oraz duplikacji, a także mutacji splicingowych [71/IIA], (4) bez tzw. miejsc gorących (*hot spots*)³[11/IIA, 71/IIA], obecnie do rozpoznania NF-1 nadal nie jest wymagane potwierdzenie istnienia defektu genu *Nf1*. Obowiązkowo powinno ono być oferowane [71/IIA,72/IIA]:

- pacjentom z grupy beneficjentów o nietypowym lub o bardzo ciężkim przebiegu choroby (niepełnosprawność intelektualna, znaczące zaburzenia rozwoju i zachowania, fenotyp z Noonan, bardzo dużą liczbą NFM/PNF, zwłaszcza w młodszym wieku, wczesne występowanie powikłań obserwowanych typowo u osób dorosłych itp.) => badanie konieczne w celu potwierdzenia specyficznych fenotypów choroby o złym rokowaniu wymagających szczególnej opieki i częstszych interwałów wizyt patronażowych, zwłaszcza w postaci delecyjnej i w określonych mutacjach genowych o złym rokowaniu lub w zespole NFNS []
- pacjentom o nietypowym fenotypie NF-1, szczególnie z wadami zastawkowymi serca, zwłaszcza pnia płucnego, oraz dominującymi zaburzeniami rozwoju => wykluczenie NF-1 warunkujące ew. dalszą diagnostykę w kierunku NFLS
- pacjentom o fenotypie NF-1, nawet spełniającym kryteria NIH-CC-88 z rodowodem obciążonym częstym występowaniem rodzinnym nowotworów złośliwych, szczególnie z triadą (w rodzinie i u pacjenta): białaczki ostre (ANLL, ALL), gwiaździaki (astrocytoma), rak jelita grubego i

³ Miejsca grupujące mutacje występujące w genie; w niektórych genach człowieka w hot spot może być zgrupowana nawet większość mutacji patogennych, a są też geny, w których występuje kilka miejsc gorących, a mutacje patogenne poza nimi zdarzają się wyjątkowo

wieloogniskowa polipowatość jelitowa => wykluczenie NF-1 warunkujące dalszą diagnostykę w kierunku CMMRD

- Pacjentom spełniającym nawet kryteria kliniczne NF-1 ale bez nerwiakowłókniaków => wykluczenie NF-1 warunkujące ew. dalszą diagnostykę w kierunku NFLS lub potwierdzenie bardzo rzadkich wariantów NF-1 bez występowania NFM [72/IIA,73/IIA]
- pacjentom podejrzanym o alleliczne postaci NF-1 oraz z fsNF [74/IIA] i sNF [75/IIA]=> potwierdzenie lub wykluczenie zmian w genie *Nf1* warunkuje kolejne badania lub zmienia postępowanie kliniczne
- celem wykluczenia NF-1 w procesie diagnostyki różnicowej w przypadku niejasnego fenotypu u małego dziecka (do wieku szkolnego) i szybko postępujących objawów (np. masywny PNF lub guz oczodołu o niejasnym punkcie wyjścia u noworodka/niemowlęcia; niepowodzenie leczenia dysplazji kości podudzi lub przedramion u małych dzieci z niewielką liczbą CAL itp.)
- dla członków rodziny zdiagnozowanego klinicznie pacjenta z NF-1 nosiciela wariantu patogennej mutacji c.2970-2972 delAAT [76/IIA] lub w przypadkach rodzinnych fsNF [77/IIA] => chorzy z (dalszej) rodziny pacjenta mogą nie spełniać klinicznych kryteriów rozpoznawczych NF-1
- wyjątkowo w procesie poradnictwa genetycznego dla członków rodziny chorego (zwłaszcza dalekich)
- *należy podkreślić, że badanie „genetyczne” w przypadku rodzinnych postaci NF-1 wykonuje się tylko u probanda. Jeżeli w ogóle zachodzi taka konieczność, u pozostałych chorych członków rodziny potwierdza się wyłącznie mutację określoną u probanda, a koszt badania jest znikomy*

Poza klasyczną techniką sekwencjonowania genomowego DNA metodą Sangera (wykrywa 60-90% zmian), trudną i współcześnie niemalże nie stosowaną, obecnie wykorzystujemy jej modyfikacje np. z zastosowaniem jako matrycy reakcji informacyjnego RNA zamiast genomowego DNA (wykrywa >95% zmian) oraz przede wszystkim – NGS z różnymi modyfikacjami (czułość zależy od metody badania i stosowanego rodzaju DNA) [71/IIA,78/IIA]. Technika wielogenowego panelu NGS poza oceną *Nf1*, w trakcie jednej reakcji (w jednej cenie) umożliwia także analizę innych genów szlaku RAS-MAP-kinazowego (zwłaszcza *SPRED-1*) oraz genów związanych z nakładaniem się fenotypowym chorób, w tym np. NF-2 oraz odpowiedzialnych za NF-3 i zespół niedostatecznej naprawy błędnie sparowanych nukleotydów. W przypadku postaci delecyjnych NF-1 technika NGS nie jest informacyjna. U chorych, którzy spełniają kryteria NIH-CC-88 bez określonej mutacji w *Nf1*, poszukuje się delecji (mikrodelecji) z zastosowaniem metody MLPA (wykrywa ok. 5% zmian [71/IIA]) lub innych, opracowanych dla celów wykrywania genomowych delecji i/lub duplikacji. Badania cytogenetyczne (zwłaszcza metodą FISH) mają zastosowanie u ok. 1% chorych z NF-1, najczęściej o ciężkim przebiegu i brakiem „dodatniego wyniku molekularnego”, spowodowanych utratą dużej liczby par zasad (gen *Nf1* z okolicznymi).

SPOSÓB ZAPEWNIENIA SPECJALISTYCZNEJ OPIEKI I TERAPII

W przypadku chorób z zakresu NF/RAS (podobnie jak i NF-2 oraz NF-3) nie istnieją dotychczas ustalone metody leczenia przyczynowego [11/IIA, 12/IIA]. Pierwotne nowotwory złośliwe oraz powstały w wyniku transformacji złośliwej MPNST, ale także guzy mózgu i OPG leczone są odrębnie, zgodnie z przyjętymi standardami właściwych towarzystw medycznych; jedynym elementem kompleksowej terapii onkologicznej budzącym kontrowersje jest radioterapia, zwłaszcza jeżeli w polu napromieniania znajdują się PNF [64/IIA, 65/IIB]. Tzw. leczenie ukierunkowane na cel molekularny (terapię celowaną) są stosowane jest w nowotworach złośliwych zgodnie z przyjętymi wskazaniami. Jedyny wyjątek stanowi wprowadzenie terapii celowanych w eksperymentalnym

leczeniu łagodnych PNF, a niektóre z nich uzyskały już status leków sierocych [79/IIC, 80a-b, 81/IIC, 82/IIC].

Chorzy wymagający leczenia chirurgicznego operowani są zgodnie z przyjętymi standardami, nawet jeżeli jest to unikalne leczenie eksperymentalne (jak np. przeszczepy nerwów obwodowych [59], czy transplantacja twarzy [58]). Ograniczenia leczenia chirurgicznego dużych guzów łagodnych (zabiegi okaleczające lub niemożliwe do wykonania ze względu na ciężkie powikłania, jak np. porażenie lub wiotki niedowład kończyny po usunięciu radykalnym guza obejmującego pęczek naczyniowo-nerwowy, dość częste wznovy miejscowe itp.) powodują, że większość pacjentów wymaga raczej uważnej obserwacji (*wait & watch*) niż agresywnej chirurgii [83/IIA] (tab. III). Kontrowersyjne jest nadal usuwanie licznych NFM pod i skórnych, choć można stosować w tym celu nie tylko standardowe techniki operacyjne chirurgii plastycznej, a także techniki laserowe [84/IIB,85/IIB,86/IIB].

- Większość chorych, w tym po zabiegach rekonstrukcyjnych i korekcyjnych oraz po kompleksowym leczeniu onkologicznym wymaga rehabilitacji lub protezowania.
- Ze względu na występujące u dużego odsetka chorych problemy w zakresie sfery intelektualnej i poznawczej oraz znaczący odsetek chorób spektrum autyzmu, pacjenci wymagają różnych form wsparcia psychologicznego, intelektualnego i edukacyjnego, a czasami nawet farmakoterapii prowadzonej przez lekarzy psychiatrów zgodnie z aktualnymi, właściwymi dla takich zaburzeń zaleceniami ogólnymi. Eksperymentalne próby leczenia takich zaburzeń nie były jak dotąd skuteczne [87/IA,88/IA], pomimo korzystnych wyników u modyfikowanych genetycznie tzw. myszy NF-1 [89/IIA].

PODSUMOWANIE

Wszystkie choroby zaliczane do grupy NF cechuje bardzo zróżnicowana i zależna od wieku chorego symptomatologia przy znaczącej liczbie jednostek nozologicznych w diagnostyce różnicowej (ponad 80), co wymusza stworzenie centrów referencyjnych („doskonałości klinicznej”). Zapewnią one chorym kompleksową i koordynowaną opiekę. Tylko taka organizacja procesu opieki zapewnia wczesne wykrywanie powikłań choroby oraz zapobiega niepotrzebnemu wykonywaniu nadmiernej liczby badań, zwłaszcza tzw. kosztochłonnych [45, 90].

Zorganizowanie systemowej opieki koordynowanej, wprowadzonej odrębnym rozporządzeniem Prezesa NFZ, np. w formie Profilaktycznego Programu Zdrowotnego NFZ, który to projekt powstał już w Ministerstwie Zdrowia, mogłoby przynieść oszczędności roczne rządu kilku milionów złotych [60/III]. Nerozwiązanym problemem nieustannie pozostaje opieka na dorosłymi z NF/RAS i sposób przekazywania opieki pomiędzy placówkami dla dzieci i dorosłych [90].

Piśmiennictwo

1. Yoshida Y1, Ehara Y, Koga M, Imafuku S, Yamamoto O. Epidemiological Analysis of Major Complications Requiring Medical Intervention in Patients with Neurofibromatosis 1. *Acta Derm Venereol.* 2018; 98:753-756
2. Noble F, Kornberg AJ, Elder JE, Delatycki MB. Retrospective analysis of patients attending a neurofibromatosis type 1 clinic. *J Paediatr Child Health.* 2007; 43:55-9
3. Merker VL, Dai A, Radtke HB, et al. Increasing access to specialty care for rare diseases: a case study using a foundation sponsored clinic network for patients with neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2, and schwannomatosis. *BMC Health Serv Res.* 2018; 18:668. doi: 10.1186/s12913-018-3471-5.
4. Mansouri A, Ghadakzadeh S, Maqbool T, et al. Neurofibromatosis Clinic: A Report on Patient Demographics and Evaluation of the Clinic. *Can J Neurol Sci.* 2017; 44:577-588
5. Lloyd SK, Evans DG. Neurofibromatosis type 2 service delivery in England. *Neurochirurgie.* 2018; 64:375-380
6. Oates EC, Payne JM, Foster SL, Clarke NF & North KN. Young Australian adults with NF1 have poor access to health care, high complication rates, and limited disease knowledge. *Am J Med Genet A* 2013; 161A:659–666.
7. Black N, Martineau F, Manacorda T. Diagnostic odyssey for rare diseases: exploration of potential indicators. Policy Innovation Research Unit, LSHTM, London 2015
8. Clarke L. Neurofibromatosis 2 - a family journey. *Can J Neurosci Nurs.* 2009; 31:7-14

9. Rubanovich CK, Cheung C, Torkamani A, Bloss CS. Physician Communication of Genomic Results in a Diagnostic Odyssey Case Series. *Pediatrics*. 2019; 143:S44-S53
10. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988; 45:575-578.
11. Gutmann DH, Ferner RE, Listerick RH, et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17004. doi: 10.1038/nrdp.2017.4.
12. Karaconji T, Whist E, Jamieson RV, et al. Neurofibromatosis Type 1: Review and Update on Emerging Therapies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018. doi: 10.22608/APO.2018182.
13. Lloyd SK, Evans DG. Neurofibromatosis type 2 (NF2): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol*. 2013; 115:957-967
14. Evans DG, Bowers NL, Tobi S, et al. Schwannomatosis: a genetic and epidemiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89:1215-1219
15. Uusitalo E, Leppavirta J, Koffert A et al. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *J Invest Dermatol* 2015; 135:904–906
16. Kallionpää RA, Uusitalo E, Leppävirta J, et al. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genet Med*. 2018; 20:1082-1086
17. Ratner N, Miller SJ. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nat Rev Cancer*. 2015; 15:290-301
18. Perek-Polnik M, Filipek I, Dembowska-Bagińska B, i wsp. Dzieci z neurofibromatozą typu 1 (NF1-chorobą Recklinghausena) w materiale Instytutu "Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka". *Med Wieku Rozwoj*, 2006; 10:699-709
19. Czajkowski G, Kałużny J, Jatczak-Gaca A i wsp. Patogeneza i najczęstsze objawy Nerwiakowłóknikowości typu 1. *Klin Oczna* 2009; 111:378-383.
20. Karwacki MW, Woźniak W. Nerwiakowłóknikowość – wrodzona, genetycznie uwarunkowana choroba predysponująca do nowotworzenia. *Med Wieku Rozwoj* 2006; 10:923-948
21. Peltonen S, Kallionpää RA, Rantanen M, et al. Pediatric malignancies in neurofibromatosis type 1: a population-based cohort study. *Int J Cancer*. 2019; doi: 10.1002/ijc.32187
22. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, et al. Distinctive Cancer Associations in Patients with Neurofibromatosis Type 1. *J Clin Oncol*. 2016; 34:1978-86.
23. Philpott C, Tovell H, Frayling IM, et al. The NF1 somatic mutational landscape in sporadic human cancers. *Hum Genomics*. 2017; 11:13. doi: 10.1186/s40246-017-0109-3.
24. Torres Nupan MM, Velez Van Meerbeke A, López Cabra CA, Herrera Gomez PM. Cognitive and Behavioral Disorders in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Frontiers in Pediatrics*. 2017; 5: 227 doi:10.3389/fped.2017.00227
25. Schwetye KE, Gutmann DH. Cognitive and behavioral problems in children with neurofibromatosis type 1: challenges and future directions. *Expert Rev Neurother*. 2014; 14: 1139-52
26. Krab LC, Aarsen FK, de Goede-Bolder A, et al. Impact of neurofibromatosis type 1 on school performance. *J Child Neurol*. 2008; 23: 1002-10.
27. Pride NA, Crawford H, Payne JM, North KN. Social functioning in adults with neurofibromatosis type 1. *Res Dev Disabil*. 2013; 34: 3393-9
28. Karwacki MW, Wozniak W; The Skeleton Abnormalities in Patients with Neurofibromatosis Type 1: Important Consequences of Abnormal Gene Function. In: Dionyssiotis Y (Ed.): *Osteoporosis*, 1st edn. InTech – Rijeka 2012, 323-342
29. Lammert M, Friedman JM, Roth HJ et al. Vitamin D deficiency associated with number of neurofibromas in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2006; 43:810–813.
30. Brunetti-Pierri N, Doty SB, Hicks J et al. Generalized metabolic bone disease in neurofibromatosis type I. *Mol Genet Metab* 2008; 94:105–111.
31. Heerva E, Peltonen S, Svedstrom E, Aro HT, Vaananen K & Peltonen J. Osteoclasts derived from patients with neurofibromatosis 1 (NF1) display insensitivity to bisphosphonates in vitro. *Bone* 2012; 50:798–803
32. Finley JL & Dabbs DJ. Renal vascular smooth muscle proliferation in neurofibromatosis. *Hum Pathol* 1988; 19:107–110
33. Oderich GS, Sullivan TM, Bower TC et al. Vascular abnormalities in patients with neurofibromatosis syndrome type I: clinical spectrum, management, and results. *J Vasc Surg* 2007; 46:475–484
34. Hamilton SJ & Friedman JM. Insights into the pathogenesis of neurofibromatosis 1 vasculopathy. *Clin Genet*. 2000; 58:341–344.
35. Lin AE, Birch PH, Korf BR et al. Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet* 2000; 95:108–117.
36. Terry AR, Jordan JT, Schwamm L & Plotkin SR. Increased risk of cerebrovascular disease among patients with neurofibromatosis type 1: population-based approach. *Stroke* 2016; 47:60–65
37. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014; 13:834-43
38. Hersh JH. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with neurofibromatosis. *Pediatrics* 2008; 121:633–642.
39. Dunning-Davies BM, Parker AP. Annual review of children with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2016; 101:102-11.
40. Ferner RE, Huson SM, Thomas N i wsp. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007; 44:81-88
41. Redmann C. Neurofibromatosis: a guide to care in the community. *J Fam Health Care*. 2007; 17(3):95-7.
42. Redman C. Neurofibromatosis and the role of the specialist adviser. *Nurs Child Young People*. 2017; 29:21-25.

43. Sturgess B, Brown M, Fraser F, Bailey S. "They've got a lot of needs and I don't think they're being met fully": A qualitative study of the multi-professional team approach to the management of children with optic pathway gliomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65:e27377. doi: 10.1002/pbc.27377
44. Carey JC. Health supervision and anticipatory guidance for children with genetic disorders (including specific recommendations for trisomy 21, trisomy 18, and neurofibromatosis I). *Pediatr Clin North Am*. 1992; 39:25-53.
45. Gutmann DH. Eliminating barriers to personalized medicine: learning from neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2014; 83:463-471
46. Health supervision for children with neurofibromatosis. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. *Pediatrics*. 1995; 96:368-72.
47. Van Lierde A, Menni F, Bedeschi MF, Natacci F, Guez S, Vizziello P, Costantino MA, Lalatta F, Esposito S. Healthcare transition in patients with rare genetic disorders with and without developmental disability: neurofibromatosis 1 and Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet A*. 2013; 161A:1666-74.
48. Stewart DR, Korf BR, Nathanson KL, Stevenson DA, Yohay K. Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2018; 20:671-682
49. American Academy of Pediatrics, Council on Children with Disabilities: Care coordination in the medical home: integrating health and related systems of care for children with special health care needs. *Pediatrics* 2005; 116:1238–1244.
50. WHO: Framework on integrated, people-centered health services. 69th World Health Assembly. World Health Organization, Geneva 2016.
51. Nunley KS, Gao F, Albers AC i wsp.; Predictive value of café au lait macules at initial consultation in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *Arch Dermatol* 2009; 145: 883–887
52. Ben-Shachar S, Dubov T, Toledano-Alhadeef H i wsp.; Predicting neurofibromatosis type 1 risk among children with isolated café-au-lait macules. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 1077-1083.e3
53. Ben-Shachar S, Dubov T, Toledano-Alhadeef H, et al. Predicting neurofibromatosis type 1 risk among children with isolated café-au-lait macules. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76:1077-1083
54. Lopes Ferraz Filho JR, Munis MP, Soares Souza A, et al. Unidentified bright objects on brain MRI in children as a diagnostic criterion for neurofibromatosis type 1. *Pediatr Radiol* 2008; 38:305–10.
55. Jastrzębska M, Bekiesińska-Figatowska M, Karwacki M et al. MR imaging features in children with type 1 neurofibromatosis (NF1): intra- and extracranial lesions. *Pol J Radiol* 2009; 74:14-21
56. Wojtkiewicz A, Burzyńska-Makuch M, Wysocki M i wsp. Guzy oraz ogniskowe zmiany hiperintensywne (niezidentyfikowane obiekty jasne – UBO) w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów z nerwiakowłóknakowatością typu 1. *Pediatr Pol* 2007; 82:189-192
57. Vranceanu AM, Riklin E, Merker VL, et al. Mind-body therapy via videoconferencing in patients with neurofibromatosis: An RCT. *Neurology*. 2016; 87:806-14
58. Krakowczyk Ł, Maciejewski A, Szymczyk C, et al. Face Transplant in an Advanced Neurofibromatosis Type 1 Patient. *Ann Transplant* 2017; 22: 53-57.
59. Gosk J, Rutowski R, Wnukiewicz W, et al. Comparison of the results of surgical treatment after direct neuroorrhaphy and reconstruction with sural nerve grafts in perinatal brachial plexus lesions. *Folia Neuropathol*. 2010; 48:270-5.
60. M. Karwacki. Koordynowana opieka medyczna nad chorymi z neurofibromatozami oraz pokrewnymi im RASopatiami. Studium Wykonalności Projektu złożone w Ministerstwie Zdrowia w dn. 5.09.2016 r. wraz z aneksem z dn. 23.02.2017 r.
61. Yap YS, Munusamy P, Lim C, et al. Breast cancer in women with neurofibromatosis type 1 (NF1): a comprehensive case series with molecular insights into its aggressive phenotype. *Breast Cancer Res Treat*. 2018; 171:719-735
62. Frayling IM, Mautner VF, van Minkelen R, et al. Breast cancer risk in neurofibromatosis type 1 is a function of the type of NF1 gene mutation: a new genotype-phenotype correlation. *J Med Genet*. 2018; doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105599.
63. Mautner VF, Asuagbor FA, Dombi E et al. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol* 2008; 10:593–598.
64. Watson KL, Al Sannaa GA, Kivlin CM et al. Patterns of recurrence and survival in sporadic, neurofibromatosis Type 1-associated, and radiation-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *J Neurosurg* 2017; 126:319–329.
65. Ducatman BS & Scheithauer BW. Postirradiation neurofibrosarcoma. *Cancer* 1983;51:1028–1033
66. Adams JE1. Bone Densitometry in Children. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2016; 20:254-268
67. Caffarelli C, Gonnelli S, Tanzilli L, et al. Quantitative ultrasound and dual-energy x-ray absorptiometry in children and adolescents with neurofibromatosis of type 1. *J Clin Densitom*. 2010; 13:77-83
68. Azizi AA, Theisen BE, Weber M, et al. NGTS-0118F-FDG PET AND PET/CT monitoring of plexiform neurofibroma in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Neuro-Oncology*. 2015; 17(Suppl 5): v151. doi:10.1093/neuonc/nov224.01.
69. Tovmassian D, Abdul Razak M, London K. The Role of [18F]FDG-PET/CT in Predicting Malignant Transformation of Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis-1. *International Journal of Surgical Oncology*. 2016; 2016: 6162182. doi:10.1155/2016/6162182.
70. Berzaczy D, Mayerhoefer ME, Azizi AA, et al. Does elevated glucose metabolism correlate with higher cell density in Neurofibromatosis type 1 associated peripheral nerve sheath tumors? In Woloschak GE, ed. *PLoS ONE*. 2017; 12: e0189093. doi:10.1371/journal.pone.0189093.
71. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. 1998 [updated 2018 May 17]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (ed.): *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>
72. Quintáns B, Pardo J, Campos B, et al. Neurofibromatosis without Neurofibromas: Confirmation of a Genotype-Phenotype Correlation and Implications for Genetic Testing. *Case Rep Neurol*. 2011; 3:86-90
73. Pinna V, Lanari V, Daniele P, et al. p.Arg1809Cys substitution in neurofibromin is associated with a distinctive NF1 phenotype without neurofibromas. *Eur J Hum Genet*. 2015; 23: 1068–1071.

74. Ruggieri M, Polizzi A, Spalice A, et al. The natural history of spinal neurofibromatosis: a critical review of clinical and genetic features. *Clin Genet.* 2015; 87: 401-10
75. Ko Y, Lee C, Lee H, et al. Clinical application of next-generation sequencing for the diagnosis of segmental neurofibromatosis. *J Dermatol Sci.* 2017; 88: 370-372.
76. Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, et al. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet.* 2007; 80: 140–151.
77. Burkitt Wright EM, Sach E, Sharif S, et al. Can the diagnosis of NF1 be excluded clinically? A lack of pigmentary findings in families with spinal neurofibromatosis demonstrates a limitation of clinical diagnosis. *J Med Genet.* 2013; 50:606-13
78. Evans DG, Bowers N, Burkitt-Wright E, et al. NF1 Research Network, Comprehensive RNA analysis of the NF1 gene in classically affected NF1 affected individuals meeting NIH criteria has high sensitivity and mutation negative testing is reassuring in isolated cases with pigmentary features only. *EBioMedicine.* 2016; 7: 212–20.
79. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med* 2016; 375: 2550-2560
80. (a) <https://ccr.cancer.gov/news/article/fda-grants-orphan-drug-status-to-selumetinib-for-neurofibromatosis-type-1-nf1-treatment>
 (b) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/emea-001585-pip01-13-m02>
81. Pulido JS, Heier JS, Marmorstein AD, oraz Gross A, Bishop R, Widemann BC. Selumetinib in Plexiform Neurofibromas: In *N Engl J Med.* 2017; 376 :1195
82. Burki TK. Selumetinib for children with plexiform neurofibromas. *Lancet Oncol.* 2017; 18:e69. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30009-8
83. Wozniak W, Karwacki MW; Is "watchful waiting" superior to surgery in children with neurofibromatosis type 1 presenting with extracranial and extramedullary tumor mass at diagnosis? *Childs Nerv. Syst.* 2008; 24: 1431-1436.
84. Bromley GS, Sherman JE & Goulian D Jr.. Neurofibromatosis-distribution of lesions and surgical treatment. *Ann Plast Surg* 1982; 8:272–276
85. Meni C, Sbidian E, Moreno JC et al. Treatment of neurofibromas with a carbon dioxide laser: a retrospective cross-sectional study of 106 patients. *Dermatology* 2015; 230:263–268.
86. Lutterodt CG, Mohan A & Kirkpatrick N. The use of electrodesiccation in the treatment of cutaneous neurofibromatosis: A retrospective patient satisfaction outcome assessment. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016; 69:765–769.
87. Payne JM, Barton B, Ullrich NJ, et al. Randomized placebo-controlled study of lovastatin in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2016; 87:2575-2584
88. van der Vaart T, Plasschaert E, Rietman AB, et al. Simvastatin for cognitive deficits and behavioural problems in patients with neurofibromatosis type 1 (NF1-SIMCODA): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; 12:1076-1083
89. Wang W, Nyman JS, Moss HE, et al. Local low-dose lovastatin delivery improves the bone-healing defect caused by Nf1 loss of function in osteoblasts. *J Bone Miner Res.* 2010; 25: 1658-67.
90. Van Lierde A, Menni F, Bedeschi MF, at al. Healthcare transition in patients with rare genetic disorders with and without developmental disability: neurofibromatosis 1 and Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013; 161A:1666-74.

Tabela IV.

Charakterystyka kliniczna podstawowych problemów zdrowotnych pacjentów z NF-1

Grupa objawów	Częstość występowania	Najczęstszy wiek klinicznego ujawnienia	Ustępowanie w dorosłości	powikłania	Wymagane interwencje
Objawy skórne					
Plamy koloru kawy z mlekiem	> 99% pacjentów	od urodzenia (liczba narastająca stale lub rzutami)	nie (mogą przybierać jaśniejszą barwę)	Defekt kosmetyczny niewymagający działania	
Charakterystyczne nerwiakowłókniaki (NFM) skórne i podskórne	> 98% chorych	od 6-13 r.ż.	nie (od dzieciństwa mogą pojawiać się stale lub rzutami)	Defekt kosmetyczny najczęściej niewymagający działania (kontrowersyjne próby ich zabiegowego usuwania; możliwość odrostu)	
Pięgowate nakrapianie okolic pach i pachwin (objaw Crowe'a)	ok. 70% pacjentów	najczęściej od okresu dojrzewania	nie	Defekt kosmetyczny niewymagający działania	
Znamie blade (Nevus anemicus)	b. rzadko	wczesne dzieciństwo	nie	Najczęściej samoistnie ustępujące; były związane z ryzykiem powstania JMML; wyjątkowo mogą przybrać formę ogólnoustrojową (jak LCH)	- uważna obserwacja (W&S) - wyjątkowo: leczenie zgodne z protokołami dla Non-LCH
Ziarniak żółtakowy młodzieńczy (JXG)	b. rzadko		tak		
Nowotwory łagodne i złośliwe					
Guzy obwodowego układu nerwowego					
Nerwiakowłókniaki spłotowate (PNF)	objawowe u ok. 35% chorych, niejawne u ok. 50%	2 szczyty ujawniania: - „wrodzone” (b. rzadko występujące; ujawniane w okresie niemowlęcym) - najczęściej rozpoznawane od okresu szkolnego	nie	- Najczęściej b. powolny, ale stały wzrost z nieprzewidywalną wielkością ostateczną - Powodują dysfigurację ciała (czasami menstrualną) - Dość często powodują objawy kliniczne (ból neuropatyczny, zab. ruchowe i czuciowe dystalnie od guza, niedowłady, świąd – nawet do uogólnionego) - Stwarzają ryzyko transformacji złośliwej w MPNST	- uważna obserwacja (W&S) - interwencja chirurgiczna (często niemożliwa ze względu na wielkość +/- lokalizację +/- zajęcie pęczków naczyniowo-nerwowych przez guz oraz ze względu na ryzyko powikłań neurologicznych i miejscowych, a także duże ryzyko wznowy) - zabiegi obciążające (debulking) w przypadku guzów objawowych, nawet nieoperacyjnych - eksperymentalne terapie (leczenie celowane)
					- poszukiwanie/wykluczenie cech transformacji złośliwej w MPNST
złośliwe guzy otoczkowe nerwów obwodowych (MPNST)	średnio występują u 1,5% populacji chorych	ryzyko rozwoju podczas całego życia pacjenta wynosi 6-8(10)%		Stanowią konsekwencję transformacji złośliwej PNF	kompleksowe leczenie onkologiczne zgodnie z wytycznymi Polskiej Grupy Pediatrycznej ds. Guzów Litych
przykręgosłupowe nerwiakowłókniaki korzeni rdzeniowych (objaw choinki bożonarodzeniowej)	rzadko	w wieku ujawniania się NFM	bez znaczenia	Miejsce załamania kifoskoliozy dystroficznej, objawy neurologiczne, przenikanie do wnętrza kanału rdzenia (guzy klepsydrowate) b. rzadko objawowe	- uważna obserwacja (W&S) - interwencja chirurgiczna - chemioterapia i/lub terapie eksperymentalne
Guzy ośrodkowego układu nerwowego					
Glejak drogi wzrokowej	15-20% dzieci do 7 r.ż.	wczesne dzieciństwo (de novo nie pojawiają się praktycznie u dorosłych, a kazuistycznie – powyżej 10 r.ż.)		- Zaburzenia widzenia, zwłaszcza pola, niedowidzenie do pełnej utraty wzroku (wyjątkowo) - Dysfiguracja twarzy i okolic oczodołu	- uważna obserwacja (W&S) - chemioterapia i/lub terapie eksperymentalne UWAGA! interwencja chirurgiczna PRZECIWSKAZANA
Najczęściej astrocytoma (glioblastoma) stopnia złośliwości I/II WHO		2-3% pacjentów podczas całego ich życia (5-krotnie większe ryzyko niż populacyjne)		- Rzadko objawy neurologiczne lub psychotyczne - B. często guzy bezobjawowe - Radioterapia może wzmagać transformacje złośliwą	- uważna obserwacja (W&S) - interwencja chirurgiczna - chemioterapia i/lub terapie eksperymentalne
występowania guzów rdzenia kręgowego jest niemal populacyjne (często za guzy rdzenia uznawane są NFM/PNF korzeni rdzeniowych, mogące wpuklać się do kanału kręgowego poprzez przestrzeń międzykręgową)					
Nowotwory złośliwe spoza układu nerwowego					
Mięsaki tkanek miękkich, zwłaszcza mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy	1,4-6% chorych (większe u młodszych pacjentów)	dzieciństwo i wiek młodzieńczy	bez znaczenia	Typowe dla danej grupy nowotworów	kompleksowe leczenie onkologiczne zgodnie z wytycznymi PTHiOD
Białaczki, zwłaszcza wczesnodziecięca białaczka nielinfocytowa oraz młodzieńcza ostra białaczka	< 1,0%				

mielomonocytoza; zespoły mielodysplastyczne					
Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego – GIST	24-25%	dorosłość			kompleksowe leczenie onkologiczne zgodnie z wytycznymi Polskiej Unii Onkologii lub określonych protokołów terapeutycznych
Rakowiak dwunastnicy	1,5%				
Guz chromochłonny	0,1-5,7%				
Rak piersi u kobiet	5-krotnie większe ryzyko niż populacyjne i w młodszym wieku				
Zaburzenia układu kostno-stawowego					
Zaburzenia aparatu więzadłowego (przeprasty w stawach)	większość chorych	od okresu niemowlęcego (<i>ustępująca z wiekiem</i>)	tak	Niestabilność postawy pomimo prawidłowego napięcia mięśniowego	specyficzna rehabilitacja, wspomaganie rozwoju
Wrodzona dysplazja skrzydeł większych kości klinowej z powikłaniami oczodolowymi	zmiany wrodzone, najczęściej jednostronne		bez znaczenia	- Zaburzenia budowy twarzoczaszki, dysmorfia, problemy audiologiczne, laryngologiczne i foniatryczne - Problemy oczne	w razie wskazań – leczenie laryngologiczne/operacyjne
Najczęściej jednostronna dysplazja kości piszczelowej powikłana złamaniami patologicznymi z tworzeniem stawów rzekomych			wada staje się najczęściej możliwa do korekcji w wieku wczesnoszkolnym		Wieloletnie leczenie ortopedyczne (<i>zabiegi, wyciągi, ap. Lizarowa</i>) wikłane powstawaniem stawów rzekomych, powikłaniami złego kościocrostu, czasami skróceniem kończyny itp.
- Zaburzenia budowy klatki piersiowej i żeber - Dystroficzna kifoskolioza kręgosłupa - Zaburzenia wzrostu różnych kości wynikające z ucisku PNF (w tym kręgow)	większość chorych (<i>ale bardzo zróżnicowane kliniczne nasilenie zmian</i>)	ujawniające się z wiekiem; stają się dominującym problemem w okresie szkolnym/dojrzwania	tylko konsekwencje wcześniejszych zmian	Dysfiguracja ciała, ból, zaburzenia neurologiczne, w skrajnych przypadkach „garb” i niewydolność krążenia	rehabilitacja, zabiegi korekcyjne z (bez) usuwania guzów, stabilizacja zewnętrzna (gorsety) i wewnętrzna (zabiegi) kręgosłupa
Osteopenia i osteoporoza (o niejasnej przyczynie)	często	W każdym wieku		Bardzo rzadko ew. złamania, ból	- uważna obserwacja (W&S) - zapobieganie i farmakoterapia
Pojedyncze włókniaki niekostoniejące	rzadko	W różnym wieku			- uważna obserwacja (W&S) - interwencja chirurgiczna
Zaburzenia naczyniowe (dysplazja włókniasto-mięśniowa naczyń krwionośnych)					
Najczęściej: zwężenie naczyń nerkowych (z nerkopochodnym nadciśnieniem tętniczym)	1,5%	najczęściej w wieku dorosłym, rzadko dzieci		Typowe dla takich zmian (udary i zakrzepica)	- uważna obserwacja (W&S) - interwencja (neuro)chirurgiczna - ew. leczenie farmakologiczne
Rzadko: tętniaki dużych naczyń (zwłaszcza aorty), tętniaki naczyń mózgowych (bardzo rzadko wieńcowych)	rzadko				
Wady naczyniowe koła tętniczego mózgu (choroba Moya-Moya)	bardzo rzadko				
Najczęściej nieistotne klinicznie wady serca (zastawki t. płucnej)	często	bez znaczenia			
Zaburzenia neurologiczne i odchylenia w badaniach neuroobrazowych					
Zwężenie wodociągu z wodogłowiem	1,5%	wczesne dzieciństwo			- uważna obserwacja (W&S) przy przebiegu bezobjawowym - interwencja neurochirurgiczna
Zależne od guza objawy neuropatyczne		w każdym wieku	bez znaczenia		- uważna obserwacja (W&S) - leczenie objawowe - leczenie chirurgiczne (debulking)
Padaczka (ale najczęściej jako powikłanie rozwoju guza lub zmian naczyniowych)	5-8% chorych	w każdym wieku, jednak dominują dzieci		Typowe dla takich zmian	- uważna obserwacja (W&S) - leczenie farmakologiczne
Bóle głowy o niezidentyfikowanej przyczynie oraz migreny	często	najczęściej od okr. szkolnego z narastaniem w dorosłości	nie		- leczenie farmakologiczne i eksperymentalne
Zaburzenia snu		W każdym wieku			- terapie indywidualne, psychoterapia, leczenie farmakologiczne

Zaburzenia rozwoju funkcji psychospołecznych					
nadpobudliwość psychoruchowa, opóźnienie i zaburzenia rozwoju mowy, zaburzenia skupienia uwagi, zaburzenia orientacji wzrokowo-przestrzennej i pamięci, zwłaszcza krótkotrwałej	bardzo często	od okresu przedszkolnego do dorosłości <i>(najczęściej w okresie niemowlęcym/przedszkolnym obserwuje się prawidłowy rozwój ruchowy, ale opóźnienie rozwoju mowy)</i>	nie	Problem dominuje u dzieci, zwłaszcza w okresie szkolnym Osoby dorosłe radzą sobie w życiu bardzo dobrze i są samodzielne	- wspomaganie rozwoju, wspomaganie logopedyczne, integracja sensoryczna, terapie indywidualne i rodzinne typowe dla zab. spektrum autyzmu i adhd - farmakoterapia (psychiatra)
Choroby spektrum autyzmu	ok. 30%				wspomaganie edukacyjne szkoły integracyjne i specjalne
trudności szkolne	50-80% chorych				
niepełnosprawność intelektualna stopnia lekkiego	Od 7 do 30% pacjentów				
Wady ciała modelowatego	rzadko	Od urodzenia	Bez znaczenia	Wiąże się z zaburzeniami rozwoju i problemami szkolnymi	
Zmiany (UBO/FASI)	>50%	najczęściej od 3 r.ż.	tak	Zmiany patognomoniczne dla grupy NF-1 o niejasnym i nieokreślonym znaczeniu klinicznym	
Zaburzenia rozwoju fizycznego i endokrynologiczne					
Makrocefalia	40-50% chorych	dzieciństwo	bez znaczenia	Typowe dla takich zmian	bez konieczności interwencji
Niedobór wzrostu <i>(najczęściej hormononiezależny)</i>	30% chorych	dzieciństwo/ okres pokwitania			- uważna obserwacja (W&S) - leczenie hormonalne (GH)
Zaburzenia funkcji przysadki <i>(najczęściej w przebiegu glejaka skrzyżowania n. wzrokowych)</i>	b. rzadko <i>(30% - przyspieszone dojrzewanie)</i>	dzieciństwo			- uważna obserwacja (W&S) - leczenie hormonalne
Przyspieszone (ok. 3%) lub opóźnione dojrzewanie płciowe <i>(zwłaszcza</i>	rzadko	okres szkolny/dorosłość			- uważna obserwacja (W&S) - leczenie hormonalne
<i>dziewczęta) oraz przyspieszona menopauza</i>					UWAGA! kontrowersje budzi estrogenna terapia zastępcza (ale już znacznie mniejZ antykoncepcja)
Zaburzenia narządu wzroku					
Guzki Lischa	90-95% osób chorych	od wieku szkolnego	nie	Bez znaczenia klinicznego	
Hamartomy naczyń i naczyń rozszerzone guzy siatkówki	rzadko			Typowe dla takich zmian	- uważna obserwacja (W&S) - leczenie kompleksowe
Jaskra <i>(wikłająca guzy oczodołu i siatkówki lub zależna od neowaskularyzacji)</i>	b. rzadko	najczęściej w dorosłości			
Nakrapianie naczyń (choroidal freckling)	nieznana	w każdym wieku	bez znaczenia	- Widoczne tylko w konfokalnej skaningowej laserowej oftalmoskopi w świetle (pod)czerwonym lub w ocnej tomografii koherentnej - Rozplem komórek Schwanna o niejasnymi rokowaniu	- uważna obserwacja (W&S) (?)
Nadciśnienie płucne w przebiegu śródmiąższowej choroby płuc	nieznana	w dojrzałym wieku	bez znaczenia	Typowe dla takich zmian	