

# Ekspresja zmian skórnych u pacjentów z nerwiakowłókniakowatością typu 1 leczonych chirurgicznie

Expression of skin lesions in surgically treated patients with neurofibromatosis type 1

Jan Rykała, Aleksandra Iljin, Julia Kruk-Jeromin

Klinika Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Estetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Julia Kruk-Jeromin

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 6: 514–517

## Streszczenie

**Wprowadzenie:** Nerwiakowłókniakowatość typu 1 (*neurofibromatosis type 1* – NF-1) jest fakomatozą wywołującą zmiany patologiczne w obrębie skóry i układu nerwowego. W etiopatogenezie podkreśla się udział czynnika dziedzicznego, jednak u ponad 1/3 chorych nie potwierdzono obciążenia rodzinnego. Leczenie NF-1 jest objawowe i obejmuje chirurgiczne usunięcie nerwiakowłókniaków. Zmiany ośrodkowego układu nerwowego wymagają leczenia neurochirurgicznego.

**Materiał i metody:** W Klinice Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Estetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 1996–2008 wśród 15 chorych z rozpoznaną NF-1 operowano 10 osób (7 kobiet i 3 mężczyzn) w wieku 13–62 lat.

**Wyniki:** W pracy przedstawiono kliniczno-diagnostyczną analizę pacjentów leczonych z powodu choroby von Recklinghausena typu 1. Analiza kliniczna dotycząca chorych z grupy badanej wykazała zróżnicowanie rodzaju natężenia i umiejscowienia zmian patologicznych w przebiegu NF-1. Chirurgiczne leczenie resekowanych zmian przebiegało bez powikłań we wczesnym i odległym okresie pooperacyjnym, dając dobre wyniki estetyczne i funkcjonalne.

**Wnioski:** Zmiany powłok w przebiegu NF-1 powinny być wycinane we wczesnym stadium wzrostu guza ze względu na lepszy wynik estetyczny i czynnościowy.

**Słowa kluczowe:** choroba von Recklinghausena typu 1, nerwiakowłókniakowatość, fakomatoza.

## Abstract

**Introduction:** Neurofibromatosis type 1 is a phacomatosis causing pathological alterations in the skin and nervous system. Aetiopathology depends on genetic factors but in some of the patients we do not observe a positive family history of disease. Therapy is symptomatic – surgical excision. Lesions of the central nervous system need neurosurgical treatment.

**Material and methods:** In the Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery Clinic of the Medical University of Łódź between 1996 and 2008 we examined 15 patients. Surgical procedures were performed in 10 patients (7 female and 3 male). The age of patients was 13-62 years.

**Results:** In this paper we present a clinical and diagnostic analysis of patients with Recklinghausen disease type 1. The analyses of the examined patients show the change in numbers of pathological lesions in differences parts of the body. Surgical treatment was without complications but with good functional and aesthetic results.

**Conclusions:** Skin lesions in neurofibromatosis type 1 should be removed as early as possible when the tumours is small. It is important for functional and aesthetic reasons.

**Key words:** Recklinghausen disease type 1, neurofibromatosis, phacomatosis.

---

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Jan Rykała, Klinika Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Estetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel. +48 42 677 67 42, faks +48 42 677 67 49, e-mail: jan.rykala@gmail.com

## Wprowadzenie

Nerwiakowłóknikowość typu 1 (*neurofibromatosis type 1* – NF-1) opisał Smith w 1849 r., natomiast pełną symptomatologię i terminologię zaburzenia podał von Recklinghausen w 1882 r. [1]. Należy ona do fakomatoz i dotyczy zmian patologicznych, głównie pochodzenia neuroektodermalnego [2]. Częstość występowania zaburzenia, w takich samych proporcjach u obojga płci, wynosi 1 : 2500–3500 urodzeń. Etiopatogeneza dotyczy mutacji genu *NF-1* kodującego neurofibrominę, który wiąże się z chromosomem 17 (w *locus* 17q 11.2), natomiast mutacja drugiego allele tego samego genu odpowiada za wystąpienie guzów nowotworowych i zmian hamartomatycznych u chorych [3]. Szeroki zakres cech fenotypowych *NF-1* sugeruje także udział innych czynników, tym bardziej że u 30–50% chorych wyklucza się udział czynnika dziedzicznego [4, 5]. Potwierdzenie obecności dwóch spośród siedmiu objawów (plam, nerwiakowłókników, piegów i/lub przebarwień, glejaków nerwu wzrokowego, guzków Lisha, objawów kostnych, zmian patognomonicznych wśród krewnych I°) warunkuje rozpoznanie schorzenia [6]. Usunięcie guzów uciskających nerwy obwodowe lub powodujących inne objawy neurologiczne, wspomagane metodami farmakologicznymi i chemioterapeutycznymi, stwarza jedynie możliwość leczenia objawowego [7].

## Cel

Celem pracy jest kliniczno-diagnostyczna analiza u pacjentów leczonych z powodu choroby von Recklinghausen na typu 1.

## Materiał i metody

W Klinice Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Estetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 1996–2008 leczono chirurgicznie 10 spośród 15 osób (11 kobiet i 4 mężczyzn) w wieku 13–62 lat z potwierdzoną NF-1. Chorych z grupy badanej poddano przedoperacyjnej analizie klinicznej i diagnostyce obrazowej. Wywiad uwzględniał okres (1 styczeń 1996–31 grudzień 2008), symptomatologię w chwili rozpoczęcia choroby oraz wpływ czynników nasilających jej rozwój. Badano również ewentualny udział czynników dziedzicznych. We wszystkich przypadkach sprawdzano występowanie zaburzenia wśród krewnych I°. Leczenie chirurgiczne było podyktowane względami estetycznymi i funkcjonalnymi. Natężenie i lokalizacja zmian (plam, guzków) na powłokach warunkowała zakres i liczbę zabiegów resekcyjnych (1–50). Pobrane fragmenty tkankowe poddano badaniom histopatologicznym.

U 2 z 10 osób poddanych leczeniu chirurgicznemu nerwiakowłókników klatki piersiowej, twarzy i szyi stwierdzono zmiany wielkości 0,5–2 cm. U kolejnych 2 chorych z obecnością guzów trzech okolic ciała (kończyn dolnych, górnych i klatki piersiowej) o wielkości 1–8 cm obraz zmian odpowiadał nerwiakowłóknikom. U 1 z tych pacjentów

w badaniu histopatologicznym rozpoznano nerwiakowłóknika spłotowatego. U 2 osób odnotowano obecność nerwiakowłókników obejmujących twarz, szyję, a także górną potowę tułowia (klatkę piersiową i plecy). Trzema chorymi, u których nerwiakowłókniki (0,5–5 cm) pokrywały prawie całe ciało, wykonano 5–22 resekcji zmian. Jedną z tych osób poddano wcześniejszej operacji neurochirurgicznej.

W badanej grupie u jednej osoby (o kariotypie 46/47/48 XY) obserwowane mnogie guzy o rozmiarach 0,5–3 cm poza twarzą, szyją, tułowiem i kończynami zajmowały skórę owłosioną głowy, śluzówkę jamy ustnej, dłonie, stopy, pośladki oraz zewnętrzne narządy płciowe. W badaniu histopatologicznym pojedynczej zmiany na twarzy u tego pacjenta potwierdzono obecność nerwiakowłóknika spłotowatego. Obraz pozostałych resekowanych zmian usuniętych w 50 operacjach odpowiadał nerwiakowłóknikom.

U 2 pacjentów z potwierdzoną rodzinną neurofibromatozą typu I nerwiakowłókniki różniły się lokalizacją, wielkością i liczbą. Wielkość zmian mieściła się w przedziale 0,5–17 cm.

## Wyniki

Początek choroby związany z obecnością pojedynczych plam typu *cafe-au-lait* o średnicy od kilku milimetrów do kilkunastu centymetrów, a także włókniaków skórnych i guzów podskórnych przypadał na okres dzieciństwa u 6 osób, a dojrzewania u 1. U pozostałych pacjentów choroba ujawniła się w wieku dorosłym – ok. 20. roku życia u 5, w 35. u 2 i w 50. u 1. Dwie kobiety potwierdziły wyraźny związek ciąży i porodu z początkiem i/lub nasileniem objawów chorobowych po kolejnym porodzie. U 1 chorej w wieku 26 lat zdiagnozowano guz okolicy odcinka piersiowo-lędźwiowego kręgosłupa grubości 3 cm, długości 19 cm i wymiarze poprzecznym 12 cm, pierwotnie oceniany jako zmiana wychodząca z kręgosłupa. W wyniku przeprowadzonej diagnostyki okazało się, że jest to nerwiakowłóknik uciskający głębiej leżące tkanki i kanał kręgowy. Pacjentkę poddano resekcji guza na oddziale neurochirurgicznym. Rezonans magnetyczny u tej chorej wykazał zmiany w mózgu i mózdzku mogące odpowiadać ogniskom zanikowym.

Z powodu guza okolicy nadgarstka (nerwiakowłóknik spłotowaty) operowano 13-letnią pacjentkę. W badaniu metodą tomografii komputerowej głowy przeprowadzonym na oddziale neurochirurgicznym ujawniono zmiany demielinizacyjne odpowiadające NF-1.

W badanej grupie osób nie potwierdzono obecności guzów ośrodkowego układu nerwowego, nerek, zmian kostnych lub wywodzących się z tkanki mięśniowej, zaburzeń endokrynologicznych, układu pokarmowego, a także chorób limfoproliferacyjnych.

W badaniu kariotypowym wykonanym u 1 pacjenta wykazano obecność mozaiki typu 46/47/48 XY. U pozostałych chorych nie przeprowadzono takich badań.

U 2 chorych potwierdzono rodzinne obciążenie zaburzeniem – u matki i syna oraz ojca i syna. Analiza kliniczna dotycząca chorych z grupy badanej wykazała zróżnicowanie rodzaju natężenia i umiejscowienia zmian patologicznych w przebiegu NF-1.

Chirurgiczne leczenie resekowanych zmian przebiegało bez powikłań we wczesnym i odległym okresie pooperacyjnym, dając dobre wyniki estetyczne i funkcjonalne. Obraz zmian w badaniu histopatologicznym odpowiadał nerwiakom lub nerwiakowłóknikom, natomiast w dwóch przypadkach nerwiakowłóknikom spłotowatym.

## Omówienie wyników

Choroba von Recklinghausena, uznana jako uwarunkowana genetycznie, jest dziedziczona nieregularnie dominująco [8]. W 30–50% przypadków NF-1 nie udaje się jednak potwierdzić obciążenia rodzinnego, dowiedzonego jedynie wśród dwóch rodzin w grupie badanej (matka i syn oraz ojciec i syn) [9, 10].

Dwie kobiety w grupie badanej potwierdziły wyraźny związek ciąży i porodu z początkiem i/lub nasileniem objawów chorobowych. Zmiany hormonalne w tym okresie mogą być przyczyną szybkiego wzrostu zmian skórnych. W piśmiennictwie autorzy zwracają uwagę na silny związek i wpływ choroby na możliwość wystąpienia poważnego zagrożenia dla kobiety i jej płodu w postaci stanu przedzucawkowego [11].

W NF-1 zaleca się możliwie sprawną diagnostykę pozwalającą na wczesną eliminację zmian uciskających nerwy obwodowe lub powodujących zaburzenia neurologiczne (padaczka, wodogłowie) [7, 12]. Przedoperacyjna analiza neurologiczna i okulistyczna chorych z grupy badanej wykluczyła obecność zmian hamartomatycznych siatkówki (występujących wg innych autorów u 90% badanych), padaczki i opóźnienia rozwoju psychoruchowego lub umysłowego, ocenianych na ok. 15% [13]. U 2 pacjentek obraz zmian uda i pośladka w badaniach metodami tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego odpowiadał NF-1.

Większość zmian rozwijających się w powłokach w przebiegu tego schorzenia ma charakter nerwiaków lub nerwiakowłókników. Guzy wywodzące się z nerwów obwodowych umiejscawiają się także wzdłuż naczyń krwionośnych, a w miarę upływu czasu wiążą się z ryzykiem wystąpienia przemiany nowotworowej. Najczęściej rozwijają się jako zmiany mnogie i dlatego wymagają wielokrotnych zabiegów resekcyjnych, chociaż w ich leczeniu uwzględnia się także podawanie ketotifenu jako inhibitora wzrostu guzów dodatkowo znoszącego świadomość skóry [1].

U wszystkich badanych osób autorzy potwierdzili obecność zmian typu plam lub guzów o utkaniu nerwiakowłókników. W zależności od ich natężenia, lokalizacji i wielkości u chorych wykonano 2–50 zabiegów resekcyjnych, uzyskując dobre wyniki estetyczne i funkcjonalne.

Osobnym zagadnieniem są rzadziej obserwowane nerwiakowłókniki spłotowate, widoczne jako rozległe zgrubienia pni nerwowych. Zajmując oczodoty, powodują wytrzeszcz gałek ocznych. Zlokalizowane w kanale kręgowym prowadzą do niedowładów kończyn. Umiejscowione w kościach powodują ich deformację i patologiczne złamania [7, 9, 14, 15]. W badanej grupie leczono z dobrym wynikiem pooperacyjnym 2 osoby z nerwiakowłóknikiem spłotowatym – w jednym przypadku zniekształcającym okolicę czoła, a w drugim deformującym i zaburzającym funkcję nadgarstka.

Guzy mózgu lub rdzenia kręgowego wymagają leczenia neurochirurgicznego, tym bardziej że u 15–20% potwierdza się uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego z powodu glejaków nerwów wzrokowych, pnia mózgu, guzów kanału kręgowego, nerwiaków spłotowatych, a także dysplazji/hiperplazji komórek glejowych (zmian hamartomatycznych) [12, 16]. Stanowiący 30% glejaków dziecięcych gwiaździak włosowatokomórkowy występuje w 30–50% przypadków NF-1, rozwijając się w obu półkulach lub robaku (60%), nerwach wzrokowych (20–30%), mózgowiu wzdłuż pasma wzrokowego i pniu (5–10%) [17]. Nie potwierdzono obecności tych guzów mózgu lub rdzenia kręgowego u chorych z grupy badanej. Podobnie, u żadnego z pacjentów leczonych przez autorów niniejszej publikacji nie rozpoznano innych zaburzeń (dysplazji i deformacji kostnych, endokrynopatii, białaczek, wad nerek, zmian typu *rhabdomyosarcoma*, *pheochromocytoma* oraz guza Wilmsa), do których predysponuje choroba von Recklinghausena typu 1 [18–21].

## Wnioski

Zmiany powłok w przebiegu NF-1 powinny być wyciśnane we wczesnym stadium wzrostu guza ze względu na lepszy wynik estetyczny i czynnościowy. W przypadkach mnogich zmian skórnych lub guzów znacznych rozmiarów leczenie operacyjne chorych na NF-1 powinno być wieloetapowe.

## Piśmiennictwo

1. von Recklinghausen FD. Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuomen. „Festschrift für Rudolf Virchow (Berlin)” 1882.
2. Brodowska B, Trelińska J, Zalewska-Szewczyk B. Ostra białaczka limfoblastyczna u dziecka chorego na zespół Sturge'a-Webera – opis przypadku. *Pol Merk Lek* 2007; 23: 206-9.
3. Gromova M, Gerinec A. Ocular manifestations of neurofibromatosis 1-m. *Recklinghausen. Bratisl Lek Listy* 2008; 109: 246-7.
4. Nurzyńska-Flak J, Gaworczyk A, Kowalczyk J. Ciężki przebieg neurofibromatozy typu 1 – opis przypadku. *Przegl Pediat* 2004; 34: 139-42.
5. Barg E, Wikiera B, Basiak A, Głęb E. Przedwczesne dojrzewanie płciowe w przebiegu choroby Recklinghausena. *Wiad Lek* 2006; 3: 261-4.

6. Zajączek S, van de Wetering T. Nerwiakowłóknikowość typu 1. *Postępy Nauk Med* 2008; 8: 510-4.
7. Ferner RE. Neurofibromatosis 1. *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 131-8.
8. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, et al. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics* 2009; 123: 124-33.
9. Stenzel A, Kostuch M, Wojcierowski J. Nerwiakowość typu I – choroba Recklinghausena, patogeneza, klinika. *Med Wieku Roz* 1999; 3: 41-6.
10. Ramanathan RC, Thomas JM. Malignant peripheral nerve sheath tumours associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 190-3.
11. Oney T, Weitzel H. Recklinghausen disease and pregnancy. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1987; 191: 162-5.
12. Fortman B, Kuszyk B, Urban B, Fishman E. Neurofibromatosis type 1: a diagnostic mimiker at CT. *Radiographics* 2001; 21: 601-12.
13. Józwiak S. Nerwiakowłóknikowość typu I. *Medycyna Praktyczna. Peditria* 2000; 3: 154-7.
14. Zajączek S. Nerwiakowłóknikowość typu 1. *Klin Genet* 1999; 11: 477-81.
15. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnosytic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997; 278: 51-7.
16. Gromova M, Gerinec A. Ocular manifestations of neurofibromatosis 1-m. Recklinghausen. *Bratisl Lek Listy* 2008; 109: 259-63.
17. Walecki J, Jurkiewicz E. Diagnostyka obrazowa nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. *Pol Przegl Neurol* 2007; 3: 155-67.
18. Czarnecka A, Kuniej T, Filarski J, Sąsiadek M. Rola badania MR w diagnostyce zmian ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu nerwiakowłóknikowości. *Adv Clin Exp Med* 2005; 14: 985-93.
19. Erlic Z, Neumann HP. Familial pheochromocytoma. *Hormones* 2009; 8: 29-38.
20. Pęczkowska M, Kubaszek A, Janaszek-Sitkowska H i wsp. Chory z obustronnym guzem chromochłonnym i nerwiakowłóknikowością typu 1 – opis przypadku. *Arter Hyperten* 2006; 10: 65-70.
21. Bajor J. Gastrointestinal stromal tumors in neurofibromatosis type 1. *Orv Hetil* 2009; 150: 149-53.