**17.05 Światowy Dzień Neurofibrmatozy | Przełomowa terapia w neurofibromatozie typu 1: szansa dla chorych z ciężkimi objawami choroby**

**Obchodzony 17 maja Światowy Dzień Neurofibromatozy stanowi okazję do rozpowszechniania wśród społeczeństwa wiedzy o tej trudnej i mało znanej chorobie. Pozwala także skupić uwagę na różnorodnych problemach, z którymi borykają się chorzy i ich najbliżsi. Dzisiaj szczególnie cieszymy się z informacji o przełomowej terapii w neurofibromatozie typu 1, która stanowi szansę dla chorych z ciężkimi objawami choroby.**

Rzadka, trudna do zdiagnozowania, nieprzewidywalna w przebiegu, często stygmatyzująca – tak mówią o neurofibromatozie typu 1 (NF-1) eksperci. Liczą na to, że program opieki koordynowanej będzie powszechny w Polsce i obejmie wszystkich chorych. Mają też nadzieję, że już niedługo będzie refundowany pierwszy lek w leczeniu nerwiakowłókniaków splotowatych, które są jednym z najcięższych objawów NF-1. To przełom w tej chorobie, w której do tej pory nie było możliwości farmakologicznego leczenia.

Neurofibromatozy: typu 1 (NF-1), typu 2 (NF-2) i typu 3 (schwannomatoza, NF-3) są spowodowane mutacjami genetycznymi w genach supresji nowotworów. Najczęstszą z nich jest neurofibromatoza typu 1, spowodowana mutacją w genie *Nf1*, kodującym neurofibrominę. Białko to jest fizjologicznie supresorem onkogenu *RAS*, reguluje więc jeden z najważniejszych szlaków przesyłania sygnału w onkogenezie. NF-1 jest chorobą pierwotnie nowotworową; w jej przebiegu niemal u wszystkich chorych tworzą się liczne guzy i guzki o charakterze nerwiakowłókniaków (NFM, *neurofibroma*) oraz złożonych, znacznie groźniejszych dla pacjenta nerwiakowłókniaków splotowatych (*plexiform* *neurofibroma*, PNF).

– Szacuje się, że na neurofibromatozę typu 1 w Polsce choruje ok. 11 tys. osób; w przeliczeniu na liczbę nowych zachorowań rocznie jest to częstsza choroba niż ostra białaczka limfoblastyczna czy samoistna skaza małopłytkowa u dzieci – mówi prof. Jan Styczyński, krajowy konsultant w dziedzinie hematologii i onkologii dziecięcej.

Do niedawna NF-1 nazywana była chorobą von Recklinghausena, od nazwiska niemieckiego lekarza patologa, który po raz pierwszy w 1882 roku opisał jej symptomatologię i wprowadził termin *neurofibromatosis*. – Wszyscy pamiętamy Quasimodo, dzwonnika z Notre Dame, bohatera powieści Victora Hugo. Można powiedzieć, że jest to pierwszy literacki opis chorego z NF-1. Tak jak w przypadku Quasimodo: choroba często powoduje znaczące zniekształcenia sylwetki ciała. Objawy są jednak bardzo zróżnicowane, a każdy pacjent (nawet w tej samej rodzinie!) choruje inaczej, zarówno jeśli chodzi o ciężkość, jak czas ujawniania się powikłań. To właśnie dlatego mówimy o NF-1 jako chorobie mającej wiele twarzy – mówi dr Marek Karwacki, koordynator Centrum Koordynowanej Opieki Medycznej nad Pacjentami z Neurofibromatozami i Pochodnymi im RASopatiami (CKOM NF/ RAS) w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

Choroba jest uwarunkowana genetycznie, dziedziczona i przekazywana potomstwu. – Gdy jeden z rodziców jest chory, istnieje 50 proc. ryzyka przekazania choroby dziecku. Jednak w wielu przypadkach NF-1 rozwija się spontanicznie, bez historii rodzinnej – zaznacza prof. Jan Styczyński.

**Plamy koloru kawy z mlekiem, guzy i guzki**

Pierwszym charakterystycznym objawem NF-1, bardzo często występującym już u niemowlęcia, są nieregularne plamy na skórze koloru kawy z mlekiem.

– Trudność w diagnostyce tej grupy schorzeń stanowi fakt, że u ok. 40-60% osób zdrowych występują 1-3 takie plamy, a poza neurofibromatozami mogą one stanowić objaw kolejnych 80 jednostek chorobowych, każdej o innym przebiegu – zaznacza dr Karwacki. Plamy koloru kawy mlekiem mogą być jedynymi objawami choroby w pierwszych latach życia, choć zdarza się też, że już noworodek rodzi się z deformującym jego ciało nerwiakowłókniakami lub dysplazją kostną, najczęściej dotycząca podudzia.

Z biegiem lat pojawiają się kolejne objawy. – Obecnie do klinicznego rozpoznania NF-1 niezbędne jest stwierdzenie u chorego minimum dwóch spośród siedmiu kryteriów diagnostycznych opisanych w standardzie Konferencji NIH-88 (*National Institutes of Health*), zmodyfikowanym w 2021 roku przez Komitet Ekspertów z zakresu NF-1. Są to: [1] obecność co najmniej sześciu plam typu kawa z mlekiem (o wielkości =>5 mm u osoby przed okresem dojrzewania i => 15 mm u osoby po okresie dojrzewania); [2] piegowate nakropienie pach lub pachwin; [3] obecność przynajmniej dwóch nerwiakowłókniaków skórnych lub jednego PNF; [4] stwierdzenie u chorego glejaka nerwu wzrokowego w MR; [5] obecność guzków Lischa w ocenie przedniej komory oka; [6] charakterystyczne zmiany kostne, jak dysplazja kości klinowej czy dysplazja kości piszczelowej; [7] wykazanie heterozygotycznego wariantu patogennego w genie *Nf1*. Jeśli u jednego z rodziców diagnozowanego pacjenta stwierdzono NF-1, to do rozpoznania choroby u dziecka wystarczy wystąpienie jednego z tych objawów – zaznacza prof. Styczyński.

U niektórych osób pojawiają się dodatkowe zmiany i deformacje kostne także w wieku późniejszym, zwłaszcza podczas dojrzewania płciowego i skoku wzrostowego, np. kifoskolioza prowadząca do powstania garbu, jak w przypadku Quasimodo. – Poszczególne objawy pojawiają się w różnym wieku. U dzieci są to przede wszystkim plamy koloru kawy z mlekiem, dysplazje kostne, nerwiakowłókniaki. W wieku dorastania charakterystyczne są nerwiakowłókniaki splotowate, ale też glejaki mózgu, glejaki nerwu wzrokowego, skoliozy, ADHD. Z kolei u dorosłych oprócz wcześniejszych objawów mogą pojawiać się tętniaki, a także nadciśnienie tętnicze, nowotwory złośliwe – dodaje prof. Styczyńki.

Największy problem sprawiają nerwiakowłókniaki splotowate, które występują u ok. 10-30 proc. pacjentów. – To pierwotnie łagodne nowotwory wywodzące się z osłonek nerwów obwodowych, które mogą jednak transformować do złośliwych mięsaków. Mogą wzrastać powierzchownie i obejmować wszystkie warstwy skóry lub rozwijać się w głębszych warstwach, w wielu regionach i przestrzeniach ciała, także w obrębie klatki piersiowej i jamy brzusznej. Często powstają z osłonek korzeni nerwów rdzeniowych, tworzą wtedy guzy klepsydrowate, rosnące na zewnątrz, ale także penetrujące przez przestrzeń międzykręgową do wnętrza kanału kręgowego. Bywa, że osiągają bardzo duże rozmiary. Niekiedy uciskają ważne dla życia narządy i stwarzają zagrożenie dla życia. Powodują czasami ogromną deformację ciała. Nietrudno wyobrazić sobie odczucia siedemnastolatki, u której w obrębie twarzy rośnie wielki guz, deformujący oczodół, powieki, wargi oraz policzek, a do tego zwisający do szyi. Jedyne, o czym myśli, to jak żyć, by przedwcześnie nie skończyć ze sobą – zaznacza dr Karwacki.

Część osób decyduje się na wielokrotne powtarzanie operacji plastycznych, zwykle nieskutecznych ze względu na niemożność naprawienia defektu kosmetycznego lub wręcz nieoperacyjność guza, a także na duże ryzyko wznowy.

**Pierwszy lek celowany**

Jak na razie trudno wyobrazić sobie terapię przyczynową NF-1 (ze względu na wielkość genu i skomplikowanie jego funkcji). Jednak po latach beznadziejnego poszukiwania terapii mogących opanować przynajmniej najważniejsze powikłania, udało się zarejestrować pierwszy lek w tej chorobie. Selumetynib, lek ukierunkowany molekularnie, jest zarejestrowany od 2020 roku w USA (w leczeniu nerwiakowłókniaków splotowatych u dzieci powyżej 3. roku życia), a od ponad roku także w Europie. W maju 2022 r. został dopisany w Polsce do listy leków o wysokim poziomie innowacyjności, a obecnie oczekuje na decyzję Ministerstwa Zdrowia dotyczącą refundacji.

– Dotychczas mieliśmy możliwość stosowania go dzięki prowadzonym badaniom klinicznym, a ostatnio w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), jednak w ten sposób możemy leczyć tylko nielicznych pacjentów. Wyniki badań klinicznych są bardzo dobre: lek spowodował, że guzy przestawały rosnąć; u ponad 70 proc. pacjentów masa guza pod wpływem leku istotnie się zmniejszała. Mamy nadzieję, że w najbliższym czasie Ministerstwo Zdrowia podejmie decyzję o refundacji leku; bardzo chcielibyśmy mieć możliwość jego stosowania u naszych chorych. To kwestia ich życia, zdrowia, psychiki – podkreśla dr Karwacki.

**Program koordynowanej opieki**

NF-1 jest chorobą rzadką, której objawy pojawiają się w różnym czasie i w różnym nasileniu; niewielu lekarzy ją zna, dlatego bardzo często pacjenci mieli zlecane powtarzające się badania (rezonans magnetyczny, TK). Sam proces dochodzenia do rozpoznania chorzy opisywali jako gehennę. Powtarzane, nie zawsze potrzebne, konsultacje i badania obrazowe to także znaczne obciążenie systemu ochrony zdrowia, również przez niepotrzebne wydłużanie kolejek do specjalistów. – Jako grupa lekarzy zajmujących się NF udowodniliśmy, że stworzenie programu wielospecjalistycznej, kompleksowej, koordynowanej opieki medycznej gwarantuje oszczędności budżetowe, przy jednoczesnym usprawnieniu opieki i jej indywidualizacji. W 2017 r. nasza propozycja programu koordynowanej opieki medycznej nad pacjentami została pozytywnie zaopiniowana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w 2019 roku zostały opublikowane standardy opieki nad pacjentami z neurofibromatozami i pochodnymi im RAS-opatiami przez sekcję KOM NF Polskiego Towarzystwa Hematologów i Onkologów Dziecięcych. W konsekwencji, w 2020 roku ukazało się rozporządzenie Ministra Zdrowia wprowadzające pilotażowe świadczenie CKOM NF/ RAS – mówi dr Karwacki.

Opieka nad pacjentami jest obecnie sprawowana w Centrum Koordynowanej Opieki Medycznej NF/ RAS przez specjalistów, którzy znają specyfikę tych chorób. Każdy pacjent ma wyznaczaną raz w roku wizytę, podczas której są wykonywane badania dostosowane do wieku i stanu zdrowia. W przypadku wykrycia zagrażających zdrowiu objawów choroby lub ujawnienia powikłania, pacjent jest kierowany do ukierunkowanego leczenia specjalistycznego w ośrodku mającym doświadczenie w leczeniu osób z neurofibromatozą. Gdy pomiędzy wizytami dzieje się coś niepokojącego pacjenta, jego rodzinę lub opiekujących się nim lekarzy (POZ i AOS), mogą w każdej chwili skontaktować się z CKOM za pomocą środków komunikacji telemedycznej.

Pilotażem zostali objęci pacjenci z neurofibromatozami do 30. roku życia w czterech ośrodkach (Szpital Uniwersytecki Nr 1 im. dr Antoniego Jurasza w Bydgoszczy, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie oraz Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego). Zarówno specjaliści, jak pacjenci chcieliby, by program pilotażowy, który kończy się w tym roku, został zastąpiony regularnym świadczeniem z koszyka NFZ, dostępnym dla pacjentów z całej Polski, także dla wszystkich dorosłych. Mają też nadzieję na możliwość stosowania przełomowej terapii w leczeniu nerwiakowłókniaków splotowatych.

Autor: Katarzyna Pinkosz, onkologia-dziecieca.pl