



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 2 / 2020 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Епидемиология на неврофиброматоза тип 1

Георги Стефанов, Елена Митова

Институт по редки болести, Пловдив

Резюме

Неврофиброматозата тип 1 (Neurofibromatosis 1, NF1) е наследствено заболяване, характеризиращо се с кожни хиперпигментации (най-често петна „café au lait“), множествени тумори в централната и периферна нервна система, съдови промени и когнитивни нарушения.

NF1 се унаследява доминантно, засяга и двата пола, като в половината от случаите се касае за „de novo“ мутации. Характерно за проявите на заболяването е голямата варибилност дори и сред членовете на една и съща фамилия. Средната продължителност на живота при болните с NF1 е намалена с 10-15 години, като злокачествените заболявания са най-честата причина за смърт.

Все още над половината от спорадичните случаи могат да останат неразпознати в ранна детска възраст, въпреки установените клинични диагностични критерии. Повишената информираност и развитието на молекулярно-генетичните и образни изследвания подобряват диагностицирането на NF1. Наблюдението на пациентите с това рядко заболяване изисква мултидисциплинарен подход и адекватни грижи от компетентни медицински специалисти.

Настоящата публикация има за цел да анализира епидемиологични данни за неврофиброматозата тип 1 и да предостави оценка за разпространението на това заболяване в България.

Ключови думи: неврофиброматоза тип 1, болест на von Recklinghausen, епидемиология, болестност, заболеваемост

Epidemiology of neurofibromatosis type 1

Georgi Stefanov, Elena Mitova

Institute for Rare Diseases, Plovdiv

Abstract

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an inherited disease characterized by skin hyperpigmentation (most commonly café au lait), multiple tumors in the central and peripheral nervous system, vascular changes, and cognitive impairments.

NF1 is predominantly inherited disease, affecting both genders, and in half of the cases it is a de novo mutation. There is a great variability of the disease manifestations even among members of the same family. Life expectancy in patients with NF1 is reduced by 10-15 years on average, with malignancies being the most common cause of death.

Even though there are established clinical diagnostic criteria, more than a half of sporadic cases may remain unrecognized in early childhood. Recently, an improvement of the NF1 diagnosis has been observed due to increased awareness and implementation of advanced molecular - genetic and imaging technologies. Patients with NF1 need adequate care and must be monitored closely by competent healthcare professionals utilising a multidisciplinary approach.

This publication aims to analyze the available epidemiological data on NF1, as well as to provide an insight into NF1 prevalence in Bulgaria.

Keywords: neurofibromatosis 1, von Recklinghausen disease, epidemiology, prevalence, incidence

Кореспонденция:

Д-р Георги Стефанов, гм
e-mail: g.stefanov@raredis.org

Correspondence:

Dr. Georgi Stefanov, MD, PhD, MBA
e-mail: g.stefanov@raredis.org

Въведение

Неврофиброматозата тип 1 (NF1), позната още като болест на von Recklinghausen, е мултисистемно генетично обусловено заболяване, което се среща при 1:2000 до 1:6000 души по света. Заболяването засяга еднакво и двата пола, като се среща при всички етнически и расови групи. Някои от проявите на болестта са прогресиращи и водят до значителна заболеваемост и смъртност. Пациентите с NF1 са с повишен риск от развитие на злокачествени заболявания, а продължителността на живота им е намалена средно с 10-15 години в сравнение с общата популация [1].

NF1 се наследява автосомно доминантно, като в почти 50% от случаите се касае за „de novo“ мутации. Генът за NF1 е локализиран на дългото рамо на 17 хромозома. Поколението на засегнатите пациенти е с 50% риск от унаследяване на патологичния алел на NF1, като проявите на болестта са с голяма вариабилност дори и сред членовете на една и съща фамилия. NF1 генният локус е много голям и притежава значителен потенциал за спонтанни мутации. До момента при него са установени над 3000 различни патогенни зародишни мутации [2]. Кодираният от NF1 гена протеин, неврофибромин е изобилно експресиран в невроните, олигодендроцитите, Швановите клетки и левкоцитите. Неврофиброминът действа като негативен регулатор на RAS прото-онкогена и има супресорна роля върху туморния растеж. Мутациите в NF1 нарушават структурата на неврофибромина и го инактивират, което води до активация на RAS и туморна пролиферация [3-4]. Наличните молекулярно-генетични тестове могат да се използват в определени случаи за поставяне на диагнозата, която обикновено се основава на клиничната картина [5-6].

Диагностичните критерии за NF1 са определени от Групата за развитие на консенсус за неврофиброматозата на Националните Здравни Институты на САЩ през 1987 година (NIH Consensus Development panel) и са актуализирани през 1997 година [7]. NF1 се характеризира с множество петна „café au lait“, аксиларни и ингвинални лунички (ефелиди), множество кожни неврофиброми и нодули на Lisch върху ириса. Особено тежка форма представляват плексиформните неврофиброми, които се намират у 30-50% от пациентите с NF1 и могат да претърпят злокачествена трансформация. По-редки, но потенциално още по-сериозни са глиомите на зрителния нерв, злокачествените тумори на нервните обвивки, костната дисплазия, сколиоза и васкулопатии [6].

Все още над половината от спорадичните случаи могат да останат неразпознати до и над 2 годишна възраст, което поставя въпроса за нова актуализация на диагностичния подход. Своевременното диагностициране и проследяване на пациентите, както и адекватното лечение са от решаващо значение за постигане на по-добър контрол на заболяването и прогресията му [1].

Материал и методи

Осъществено е търсене по ключови думи: “Neurofibromatosis 1”, “von Recklinghausen disease”, “epidemiology”, “prevalence” и “incidence” в PubMed/MEDLINE и Medscape. Разгледани са публикациите и епидемиологичните данни за неврофиброматозата тип 1 в Европейския референтен портал за редки болести Orphanet и OMIM каталога за човешкия геном и унаследяване на генетични мутации. Търсени са публикации на английски и български език с ключови думи: неврофиброматоза 1, Болест на Реклинхаузен, епидемиология, заболеваемост, болестност в базите данни на Централна медицинска библиотека и Google Scholar за проследяване на изследванията и опита с това заболяване в България. В обзора са включени публикации, отразяващи епидемиологични данни за NF1 в Европа, основани на национални популационни проучвания или обособени кохорти с оптимален обхват по отношение на възраст и/или времеви период.

Резултати и обсъждане

Обобщени данни от Orphanet, OMIM и EMA

По данни от Orphanet, честотата варира от 1 до 5 на 10000, или при едно на 3000 живи раждания [8]. Проучвания от последните години показват дори по-висока заболеваемост, 1:2000 живородени [9].

МКБ-10 кодът на заболяването е: Q85.0, ORPHANET кодът е ORPHA:636, а според OMIM кодът на NF1 е # 162200. Следните заболявания се считат за подтипове на NF1, като в ORPHANET кодовете им са: ORPHA:97685 (17q11 микроделеционен синдром), ORPHA:363700 (NF1 мутация или интрагенна делеция), ORPHA:638 (Неврофиброматоза-Ноопан синдром). Кодове в OMIM на NF1 подтиповете са: спинална неврофиброматоза (# 162210), както и синдромът на микроделеция на NF1 гена (# 613675), наблюдаван при 5 до 20% от всички пациенти с неврофиброматоза тип 1 [8, 10].

Според оценката на Европейската Агенция по Лекарствата (EMA) за честотата на NF1, свързана с определяне статута на лекарство сирак за лечение на това заболяване през 2019 г., NF1 засяга приблизително 3 на 10000 души в Европейския съюз, или общо около 155000 болни, изчислено на базата на данни от Евростат [11].

Епидемиологични данни от популационни проучвания

Разгледани са епидемиологични проучвания от Финландия, Северна Ирландия, Германия и Уелс. В двете проучвания от Финландия, публикувани през 2015 и 2018 година е извършен анализ на база цялата популация, както е и в изследването на населението в Югоизточен Уелс, публикувано през 1989 година. Данните от Северна Ирландия (2008 година) се основават на идентифицираните случаи с неврофиброматоза при деца и юноши до 16 годишна възраст, а проучването в Германия от

2005 година описва болестността от NF1, констатирана по време на прегледите на медицински скрининг при децата на 6 годишна възраст.

През 2015 година Uusitalo и съавтори [12] публикуват популяционно проучване на заболяемостта и смъртността от неврофиброматоза във Финландия. Авторите са изследвали националните и болничните регистри след 1987 година, като са направили и обстоен преглед на аутопсионните протоколи за проучвания период. Потвърдена е диагнозата на общо 1471 пациенти с NF1, а при групи 209, предимно деца, е имало съмнение за тази диагноза, но все още не са били покрити необходимите критерии според консенсуса за неврофиброматоза на Националните здравни институти на САЩ от 1987 година. Най-висока заболяемост от неврофиброматоза тип 1 (1:1871) е намерена за периода 1994-96 година, което потвърждава очакваната обща заболяемост за финландската популяция от 1:2000 раждания, при сигурно констатирани случаи за изследвания период. Сред болните с Неврофиброматоза е намерена повишена смъртност, която е настъпила на средна възраст 52.3 години за мъжете и 51.9 години за жените. Според данните на Статистическия регистър във Финландия за общата популяция, това съответства на намалена продължителност на живота със 16.5 години за мъжете и с 26.1 години за жените. Повишената стандартизирана смъртност (standardized mortality ratio, SMR) при тези болни се обяснява с по-високата честота на

злокачествени неоплазми в млада възраст.

Kallionprää и съавтори [9] провеждат ретроспективно национално кохортно проучване за болестността от неврофиброматоза във финландската популяция, изчислена към 31 декември 2005 година, като периодът на проследяване е бил 24 години. Събрани са данните от всички амбулаторни и болнични регистри в страната, както и записаните посещения на пациенти с NF1 във вторични и третични референтни центрове. Всички пациенти, които покриват диагностичните критерии на Националните здравни Институти на САЩ са включени в кохортата и са разпределени по възрастови групи през 5 години въз основа на данните от централния популяционен регистър на Финландия. Това прави възможно прецизното описване на болестността, която намалява с напредване на възрастта, в резултат на високата смъртност още в млада възраст. Намерената моментна болестност към 31 декември 2005 година е била 1:4088 (95% CI; 1:4320–1:3869). Преживяемостта на тези пациенти е била по-ниска в сравнение с общата популяция (hazard ratio 3.10, 95% CI 2.73–3.53, P <0.001). При комбинирано оценяване на преживяемостта и очакваната заболяемост от NF1, изчислената болестност възлиза на 1:2052 (95% CI; 1:2176–1:1941) за популяцията от 0 до 74 години (Таблица 1).

Друго популяционно проучване за неврофиброматозата на von Recklinghausen в Югоизточен Уелс (с население 668100) е идентифицирало 69 фамилии със 135 засегнати

Таблица 1. Очаквана болестност от неврофиброматоза тип 1 (NF1) - разпределение по възрастови групи (адаптирано по Kallionprää et al, 2018) [9]

Възрастова група	Всички (Мъже и Жени) ^b	
	Очаквана болестност	95% CI
0-4	1/1706	1/2158-1/1410
5-9	1/1719	1/2176-1/1421
10-14	1/1731	1/2192-1/1431
15-19	1/1757	1/2225-1/1451
20-24	1/1807	1/2290-1/1492
25-29	1/1879	1/2385-1/1550
30-34	1/1924	1/2445-1/1586
35-39	1/2012	1/2562-1/1657
40-44	1/2098	1/2676-1/1725
45-49	1/2145	1/2741-1/1762
50-54	1/2257	1/2891-1/1851
55-59	1/2380	1/3061-1/1947
60-64	1/2577	1/3335-1/2099
65-69	1/2947	1/3867-1/2380
70-74	1/3380	1/4545-1/2690

CI - confidence interval

^b Очаквана болестност чрез комбинирано оценяване на заболяемост и преживяемост, адаптирана спрямо възрастта

членове (болестност 1:4950) [13]. Авторите описват 100% пенетрантност на NF-1 гена до пет годишната възраст на пациентите. При 41 от случаите е преценено, че се касае за нововъзникнали мутации, като общата мутационна честота е изчислена между 3.1×10^{-5} и 10.4×10^{-5} .

През 2005 година Lammert и съавтори [14] описват проучване при шестгодишни деца в 6 германски провинции, търсейки клинично изявиени признаци на NF1 по време на рутинните медицински прегледи за постъпване в училище. От прегледаните 152819 деца през 2000-2001 година, са потвърдени 51 случая на NF1, което дава основание за очаквана заболяемост от 30-38 на 100000 живородени и приблизителна болестност от 3.0 на 10000 (95% confidence interval, 2.3-4.0 на 10000 популация). При така направената оценка на честотата на неврофиброматозата тип 1 при 6 год. деца в Германия е изчислена болестност от 1:2996 (95% confidence interval, 1:2260 до 1:3984) и заболяемост от приблизително 1:2600 до 1:3000. Авторите откриват, че в повечето случаи NF1 може да бъде диагностицирана до 6 годишна възраст чрез рутинно клинично изследване, като се обръща специално внимание на кожните прояви на болестта.

McKeever и съавтори [5] публикуват едно ретроспективно епидемиологично, клинично и генетично проучване на неврофиброматозата тип 1 при децата под 16 годишна възраст в Северна Ирландия. Освен преглед на записите в отдела по медицинска генетика, авторите са провели и директни срещи с родителите на пациентите. От населението на Северна Ирландия (1.68 милиона), към момента на изследването 425250 са били под 16 годишна възраст. Идентифицирани са 75 болни, потвърдени според диагностичните критерии за NF1, което представлява честота от 17.6 на 100000 (или 1:5681). Средната възраст на поставяне на диагнозата е 4.6 години (от 3 месеца до 15.5 години). При 57% от случаите има данни за фамилност, а 43% са спорадични. При 72% е имало поне едно усложнение, при 24% две, при 12% три, а при 4%, четири усложнения. Най-честото наблюдавано усложнение на заболяването (при 49.3% от случаите) е било затруднение в обучението, показващо когнитивен дефицит. При 14.7% от пациентите е имало злокачествено заболяване, най-често глиом на оптичния нерв и злокачествени тумори на ЦНС.

Анализирайки публикуваните резултати от посочените проучвания, болестността от NF1 варира от 1:2052 за цялото население до 1:5681 при популация до 16 г., а очакваната заболяемост от 1:1871 до 1:3000 [5,12-14].

Епидемиологична оценка за България

Научните публикации от български автори включват изследователи с различен клиничен профил, основно педиатри,

невролози, дерматолози, офталмолози и специалисти по медицинска генетика. Търсенето на статии на български език в бази данни Google Scholar и Централна медицинска библиотека не открива проучвания за епидемиологията на това рядко заболяване в България.

Намерени са няколко публикации от различни екипи, описващи клинични случаи на пациенти с NF1 [15, 16, 17, 18, 19]. През 2013 г. Божинова, В описва клиничната характеристика на някои особености при пациенти с фактоматози, диагностицирани в Клиниката по нервни болести за деца към МБАЛНП „Св.Наум“, София за 5 г. период, като в тази група са включени 9 пациенти с NF1 [20].

В базата данни на Централна медицинска библиотека към МУ София, е намерена дисертацията на Глушкова, М от 2018 г. В дисертационния труд на Глушкова М. (2018) е извършено първото по рода си молекулярно-генетично охарактеризиране на 35 пациенти с клинична диагноза NF1 от общо 35 семейства. В анализирания група са открити общо 25 мутации в NF1 гена, като 5 от тях са нови за световната литература. Най-младият пациент е на 3 месечна възраст, а най-възрастният е на 77 г. Това показва широкия възрастов диапазон, в който пациентите биват насочени за генетични изследвания, в зависимост от тежестта на клиничната симптоматика. Идентифицирането на мутации, причиняващи фенотипна изява, позволява проследяване на дефекта в семейството, дори и пренатално, както е направено в едно от засегнатите семейства. Този феномен подчертава важността на генетичното изследване и пренаталната диагностика [21].

В разгледаните научни студии и разработки за NF1 се подчертава голямото значение на навременното разпознаване на първите, ранни белези на заболяването. Специалистите обсъждат необходимостта от мултидисциплинарно сътрудничество и комплексни грижи с оглед преодоляване на трудностите, свързани с диагностиката и лечението.

Въз основа на намерените публикации може да се заключи, че в страната има клиничен опит и познаване на болестта, но все още няма публикувани епидемиологични данни за българската популация. Това прави екстраполирането на резултати от други страни единствен възможен начин към момента за оценка на разпространението на NF1 у нас.

Използвайки данните от извършения обзор на научната литература може да се направят следните изводи.

Очакваният брой пациенти с неврофиброматоза тип 1 за България е 2092 (95%CI 2004-2184) въз основа на епидемиологичните данни за европейската популация [11]. Очакваният брой нови случаи с NF 1 в България на база брой живородени деца е 31 годишно (95%CI 22-44) [1].

С оглед многообразната клинична и генетична характеристика на това заболяване, както и фактът, че

възможните спорадични случаи са около 50%, можем да очакваме по-висок брой пациенти.

Ограничения

Направената косвена оценка за разпространението на NF1 в България трябва да бъде интерпретирана при следните ограничения.

Данните представляват оценка, базирана на епидемиологични проучвания на популации с NF1 в отделни страни от Европа.

Все повече се налага виждането, че клиничните критерии на Националните здравни институти от 1987 година са недостатъчни за доказване на диагнозата NF1 в ранна възраст. Само 50% от децата под 2 годишна възраст със спорадична неврофиброматоза тип 1 изпълняват един от критериите използвани в момента, което често води до по-късно диагностициране. В последните години се обсъжда необходимостта от актуализиране на диагностичните критерии за неврофиброматозата тип 1, установени от консенсуса на Националните здравни институти на САЩ [1].

В някои случаи поставянето на диагнозата NF1 е свързано със скъпоструващи изследвания, които не винаги са налични и/или достъпни. Това може да създаде финансова бариера пред част от пациентите и лекуващите ги лекари за поставяне на навременна и точна диагноза.

Ограниченият брой клиницисти с експертен опит за това заболяване у нас е предпоставка за очаквана скрита заболяемост.

Заклучение

Данните от научната литературата показват, че NF1 представлява клиничен и научноизследователски интерес за различни специалисти – педиатри, невролози, дерматолози, офталмолози, специалисти по медицинска генетика, физиотерапия и рехабилитация, хирурзи, онколози и груги. Средната продължителност на живота при пациентите с неврофиброматоза тип 1 е намалена с 10-15 години, като злокачествените заболявания са най-честата причина за смърт [4].

Повишената информираност и развитието на молекулярно-генетичните и образни изследвания подобряват диагностицирането на NF1, което се очаква да доведе до преоценка на епидемиологията на това рядко заболяване [9]. С установяването на световен, интернет базиран регистър на болните с неврофиброматоза тип 1, се натрупват все повече нови знания в тази област [22].

Наблюдението на пациентите с NF1 изисква мултидисциплинарен подход и адекватни грижи от компетентни медицински специалисти. Необходими са допълнителни епидемиологични проучвания и координирани дейности между здравни власти, научни медицински гругества и

пациентски организации с цел по-добро разбиране на това рядко заболяване. Чрез използването на добри световни практики в България би могло да се изгради адекватен модел за ранно диагностициране и комплексен подход за поведение и грижи при пациентите с неврофиброматоза тип 1.

Библиография

1. Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, et al. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Dec;15(1):1-23.
2. Kaczorowski J, Smith T, Shrewsbury A, et al. Neurofibromatosis Type 1 Implicates Ras Pathways in the Genetic Architecture of Neurodevelopmental Disorders. *Behav Genet.* 2020 Jul;50(4):191-202.
3. Andreson J, Guttmann D. Neurofibromatosis type 1. *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 132 (3rd series) Neurocutaneous Syndromes* M.P. Islam and E.S. Roach, Editors © 2015 Elsevier B.V.
4. Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1. *Am J Epidemiol.* 2000 Jan 1;151(1):33-40.
5. McKeever K, Shepherd CW, Crawford H, et al. An epidemiological, clinical and genetic survey of neurofibromatosis type 1 in children under sixteen years of age. *Ulster Med J.* 2008;77(3):160-163.
6. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. 1998 Oct 2 [Updated 2019 Jun 6]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>
7. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA.* 1997 Jul 2;278(1):51-7.
8. Orphanet. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=636, [last accessed on May 29, 2020]
9. Kallionpää RA, Uusitalo E, Leppävirta J, et al. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genet Med.* 2018 Sep;20(9):1082-1086.
10. OMIM. <https://omim.org/> [last accessed on May 29, 2020]
11. Public summary of opinion on orphan designation N-((R)-2,3-dihydroxypropoxyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-benzamide for the treatment of neurofibromatosis type 1, 13 September 2019, EMADOC-628903358-1132. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/19/2184-publicsummary-opinion-orphan-designation-n-r-23-dihydroxypropoxyl-34-difluoro-2-2-fluoro-4-iodo_en.pdf
12. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, et al. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *J Invest Dermatol.* 2015 Mar;135(3):904-906
13. Huson SM, Compston DA, Clark P, et al. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet.* 1989 Nov; 26(11): 704–711.
14. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, et al. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol.* 2005 Jan;141(1):71-4.
15. Dimitrova V, Yordanova I, Pavlova V, et al. A case of neurofibromatosis type 1. *J IMAB.* 2008 Oct 7;14(1):63-7.
16. Колева М, Божинова В, Славкова Е, и съавт. Представяне на фамилен, клинично и генетично верифициран случай на неврофиброматоза тип 1 с установена нова мутация. *Българска неврология.* 2017; Юли, 18 (2):170-178
17. Tchernev G, Chokoeva AA, Wollina U, et al. Neurofibromatosis Type 1 with Massive Ventricular Polyposis: First Report in the Medical Literature. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018; 6(1):71-3.

18. Temelkova I, Tchernev G. Giant Pelvic Neurofibroma in Patient with Plexiform Sciatic Neurofibroma and Neurofibromatosis Type 1. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019; 7(8):1346-9.
19. Иванов З, Симеонова Р, Стефанов Р. Клиничен случай на пациент с неврофибром на плексус брахиалис – роля на физиотерапията в мултидисциплинарния екип. *Ретки болести и лекарства сираци.* 2020;11(1):12-5.
20. Божинова В, Димова П, Денева Д, и съавт. Р70 Факоматози – клинични изяви и диагностика в детска възраст. *Българска Неврология.* 2013. Май, 14 (2):103-104
21. Глушкова М. Молекулни характеристики на факоматози в България: неврофиброматоза тип 1 и тип 2, комплекс туберозна склероза тип 1 и тип 2 и синдром на von Hippel-Lindau. Дисертация. Централна медицинска библиотека, Медицински университет - София; 2018.
22. Seidlin M, Holzman R, Knight P, et al. Characterization and utilization of an international neurofibromatosis web-based, patient-entered registry: An observational study. *PLoS one.* 2017;12(6).