

# Choroby nerwowo-skinne – postępy w diagnostyce i leczeniu

## Neurocutaneous disorders – advances in diagnosis and management

Dorota Domańska-Pakieła, Magdalena Kaczorowska, Julita Borkowska, Katarzyna Kotulska, Sergiusz Jóźwiak

Klinika Neurologii i Epileptologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. med. Sergiusz Jóźwiak

Przeł Dermatol 2009, 96, 133–141

### STRESZCZENIE

#### SŁOWA KLUCZOWE:

neurofibromatoza typu 1,  
zespół Jadassohna, hipomelanoza Ito,  
melanoza nerwowo-skinna,  
zespół Sturge'a-Webera.

Omówiono najczęściej występujące choroby nerwowo-skinne, z uwzględnieniem zależnych od wieku objawów klinicznych, schematy badań diagnostycznych i możliwości leczenia.

### ABSTRACT

#### KEY WORDS:

neurofibromatosis type 1, Jadassohn  
syndrome, hypomelanosis of Ito,  
neurocutaneous melanosis,  
Sturge-Weber syndrome.

This article presents the most frequent neurocutaneous disorders, their age-dependent clinical features, diagnostic and follow-up procedures, and management.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI:

Klinika Neurologii i Epileptologii  
Instytutu „Pomnik-Centrum  
Zdrowia Dziecka”,  
al. Dzieci Polskich 20,  
04-730 Warszawa

### WPROWADZENIE

Choroby nerwowo-skinne (fakomatozy, dysplazje neuroektomezodermalne) to grupa schorzeń, w których dochodzi do zaburzeń rozwojowych tkanek pochodzących z trzech listków zarodkowych – ektodermy, mezodermy i endodermy. Charakteryzują się obecnością zmian skinnych oraz rozrostowych w różnych narządach, ze szczególnym uwzględnieniem układu nerwowego i narządu wzroku [1]. Zmiany skinne (najczęściej w postaci plam) mogą mieć różny kształt, wielkość i barwę. Występują w różnych miejscach ciała, często mogą dotyczyć również włosów, tęczówki i opon mózgu. Zmiany rozrostowe mają charakter łagodnych nowotworów, jednak ze względu na swą lokalizację i szybki wzrost, bywają przyczyną licznych powikłań.

Początkowo terminem fakomatozy określano cztery zespoły chorobowe: stwardnienie guzowate, nerwiakowłókniakowatość, naczyniakowatość twarzowo-mózgową (zespół Sturge'a-Webera) oraz naczyniakowatość siatkówkowo-móźdzkową (choroba von Hippa-Lindau). Obecnie znanych jest ponad 50 zespołów z tej grupy [2], a ich liczba ciągle się zwiększa. W niektórych chorobach poznano gen odpowiedzialny za występowanie objawów i sposób dziedziczenia, o innych wiadomo, że mają charakter wrodzony. W pierwszym przypadku mówi się o chorobie, w drugim o zespole nerwowo-skinnym.

W dalszej części omówiono wybrane, częściej występujące fakomatozy, z pominięciem stwardnienia guzowatego, które było przedmiotem odrębnego opracowania [3].

## NERWIAKOWŁÓKNIAKOWATOŚĆ TYPU I

Nerwiakowłóknikowatość typu 1 (NF-1, choroba Recklinghausena) jest najczęstszą z chorób skórno-nerwowych. Występuje z częstością 1 : 3–4 tys. w populacji ogólnej, bez różnic etnicznych czy rasowych [4–6]. Najnowsze dane epidemiologiczne z Irlandii Północnej podają częstość występowania 1 : 5681 wśród pacjentów do 16. roku życia [7]. Jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący. Gen, którego uszkodzenie wiąże się z występowaniem objawów, lokalizuje się na chromosomie 17 (17q11.2) [8]. Produktem genu jest białko neurofibromina, która jest inhibitorem dla białek z rodziny ras. Neurofibromina pełni funkcję supresora nowotworów [9]. Kryteria diagnostyczne Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO), zaktualizowane w 1997 r. [10], pozwalają ustalić rozpoznanie kliniczne w przypadku występowania przynajmniej dwóch z objawów przedstawionych w tabeli I.

**Tabela I.** Kryteria diagnostyczne NF-1 wg Gutman i inni [9]  
**Table I.** Diagnostic criteria for NF-1 according to Gutman et al. [9]

|  |
|--|
| • obecność 6 plam <i>café au lait</i> o średnicy 5 mm przed okresem dojrzewania i 15 mm po okresie dojrzewania |
| • obecność 2 lub więcej nerwiakowłókników lub 1 nerwiakowłóknika spłotowatego                                  |
| • piegowate nakrapianie pach i pachwin (objaw Crowe'a)   |
| • glejak nerwu wzrokowego  |
| • 2 lub więcej guzki Lischa ( <i>hamartoma tęczówki</i> )  |
| • dysplazje kości, stawy rzekome   |
| • krewny pierwszego stopnia z NF-1   |



**Ryc. 1.** Nerwiakowłókniki spłotowate na kończynie górnej i klatce piersiowej, nerwiakowłóknik podskórny na twarzy oraz liczne plamy *café au lait* i piegowate nakrapianie pachy u chłopca z NF-1  
**Fig. 1.** Plexiform neurofibromas on the upper limb and thorax, cutaneous neurofibromas on the face, multiple *café au lait* macules and axillary freckles in a male patient with NF-1

Występowanie poszczególnych objawów zależy od wieku badanego pacjenta. Rozpoznanie na podstawie objawów klinicznych można ustalić najczęściej około 5. roku życia [7]. Obecność objawów klinicznych i powikłań w zależności od wieku przedstawiono w tabeli II.

Najwcześniejszym objawem są plamy *café au lait*, które mogą być obecne już przy urodzeniu. Ich liczba i wielkość zwiększa się wraz z wiekiem. W pierwszych miesiącach życia plamy najczęściej pojawiają się w okolicy *pieluszki*. Pojedyncze plamy *café au lait* mogą występować w populacji ogólnej u 11–25% pacjentów [11]. Także wcześniej można ustalić wywiad rodzinny.

Piegowate nakrapianie pach i pachwin zwykle pojawia się około 3.–5. roku życia. Guzki Lischa (*hamartoma tęczówki*) widoczne w lampie szczelinowej pojawiają się u starszych dzieci. Występują u prawie wszystkich dorosłych pacjentów. Nie powodują żadnych dolegliwości czy zaburzeń widzenia.

Nerwiakowłókniki (ryc. 1) są – obok plam *café au lait* – najczęściej występującym objawem. Wyróżnia się cztery typy nerwiakowłókników: skórne, podskórne, głębokie guzkowe i spłotowate [12]. Guzki skórne mogą być uszypułowanie bądź nie, czasem skóra nad nimi jest sinawa. Guzki podskórne są wyczuwalne przy palpacji, mają konsystencję gumy i mogą powodować świąd skóry. Głębokie nerwiakowłókniki guzkowe występują w narządach wewnętrznych i tkankach u 5% pacjentów [11]. Zlokalizowane w obrębie rdzenia kręgowego mogą powodować deficyty neurologiczne. Nerwiakowłókniki spłotowate stwierdza się u 26,7% pacjentów z NF-1 i mogą być obecne już w momencie urodzenia. Typowo występują w obrębie mnogich pęczków nerwowych. Jeżeli położone są podskórnie powodują scieżnienie, zmianę koloru skóry, zlokalizowane na kończynach powodują deformacje i przerosty. Umiejscowione w oczodole są przyczyną wytrzeszczu. Obecność nerwiakowłókników spłotowatych wiąże się z niszczeniem otaczających tkanek, ma znaczenie kosmetyczne i – co najgroźniejsze – mogą one ulegać transformacji w nowotwór złośliwy z osłonki nerwów obwodowych (ang. *malignant peripheral nerve sheath tumour* – MPNST) [13]. Ryzyko rozwoju MPNST u pacjenta z NF-1 wynosi około 10% [14]. Na transformację wskazują: ból trwający dłużej niż miesiąc, ból zaburzący sen, pojawienie się deficytów neurologicznych lub zaburzeń zwieraczy, zmiana konsystencji (bardziej twardy) i szybki wzrost nerwiakowłóknika [11]. U pacjentów z NF-1 częściej niż w populacji ogólnej występują także inne nowotwory – białaczka, nowotwory embrionalne, powstające z cewy nerwowej, a także *pheochromocytoma*. Białaczka częściej pojawia się u dzieci płci męskiej poniżej 10. roku życia [13].

Najczęstszymi nowotworami ośrodkowego układu nerwowego (OUN) są glejaki nerwów wzrokowych (ryc. 2). Występują one u 15% pacjentów [13], równie często u obu płci [15]. Siedemdziesiąt procent pacjentów z glejakami nerwów wzrokowych to dzieci poniżej 6. ro-

**Tabela II.** Objawy kliniczne i powikłania NF-1 w zależności od wieku wg Ruggieri i wsp. [10]**Table II.** Clinical features and most frequent age-related complications in NF-1 patients according to Ruggieri et al. [10]

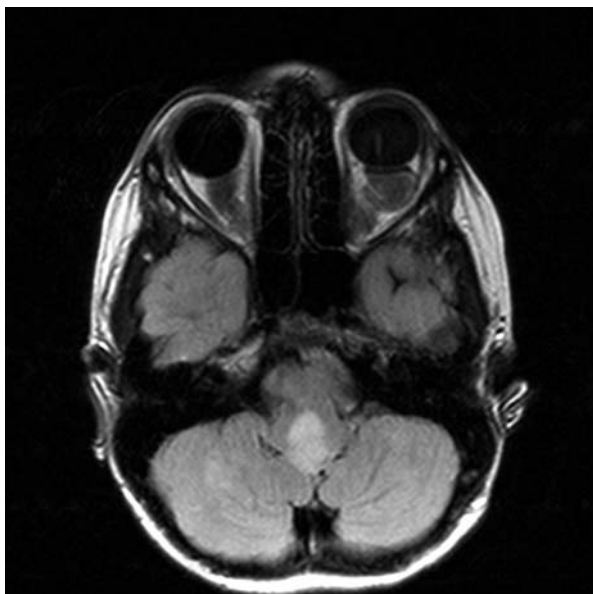
| Objawy kliniczne                         | Powikłania   |
|--|--|
| <b>0.–2. rok życia</b>                   |  |
| • plamy <i>café au lait</i>              | • włókniak splotowaty  |
| • wielkogłowie                           | • dysplazja skrzydeł kości klinowej  |
| • wzrost 10.–20. percentyl               | • stawy rzekome  |
| • nieprawidłowa budowa klatki piersiowej | • nadciśnienie tętnicze (zwężenie tętnicy nerkowej lub <i>pheochromocytoma</i> ) |
| • hiperteloryzm                          | • jaskra   |
|  | • glejaki dróg wzrokowych (rzadko)   |
|  | • skolioza (rzadko)  |
| <b>wiek przedszkolny</b>                 |  |
| • plamy <i>café au lait</i>              | • trudności w uczeniu  |
| • piegowate nakrapianie pach i pachwin   | • glejaki dróg wzrokowych (pik 4.–6. rok życia)                                  |
| • wielkogłowie                           | • inne guzy ośrodkowego układu nerwowego   |
| • wzrost 10.–25. percentyl               | • skolioza (rzadko)  |
|  | • nadciśnienie tętnicze  |
|  | • problemy sercowo-naczyniowe  |
| <b>wiek szkolny</b>                      |  |
| • plamy <i>café au lait</i>              | • trudności szkolne  |
| • piegowate nakrapianie pach i pachwin   | • glejaki dróg wzrokowych  |
| • wielkogłowie                           | • inne guzy ośrodkowego układu nerwowego   |
| • guzki Lischa                           | • skolioza (rzadko)  |
| • sporadycznie nerwiakowłókniaki         | • nadciśnienie tętnicze  |
| • niski wzrost                           | • problemy sercowo-naczyniowe  |
| <b>dorośli</b>                           |  |
| • plamy <i>café au lait</i>              | • nerwiakowłókniaki rdzenia  |
| • piegowate nakrapianie pach i pachwin   | • transformacja zmian typowych dla NF-1 w nowotwory złośliwe                     |
| • wielkogłowie                           | • guzy endokrynne  |
| • guzki Lischa                           | • nadciśnienie tętnicze  |
| • nerwiakowłókniaki                      | • rakowiak dwunastnicy ( <i>carcinoid</i> )                                      |
| • niski wzrost                           |  |

ku życia [13]. Największą dynamikę rozwoju zmian obserwuje się między 4. a 6. rokiem życia [11].

Objawy kliniczne występują u około 5–7% pacjentów [11]. Są to: zaburzenia ostrości wzroku aż do ślepoty, ograniczone pole widzenia, nieprawidłowa reakcja źrenicy na światło, zaburzenia widzenia barw, zez, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego oraz zanik nerwu wzrokowego. Glejaki mogą także dawać objawy przedwczesnego dojrzewania, jeżeli zlokalizowane są w podwzgórzu lub zajmują skrzyżowanie wzrokowe [15]. U pacjentów z NF-1 i nerwiakowłókniakiem splotowatym powieki często współistnieją po tej samej stronie glejak nerwu wzrokowego. U pacjentów z NF-1 glejaki są najczęściej obustronne [11, 15]. Ze względu na występowanie glejaków nerwów wzrokowych oraz guzów OUN (glejaki pnia mózgu) zaleca się wykonywanie (co 2–3 lata) kon-

trolnych badań metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging* – MRI) lub tomografii komputerowej (TK) mózgu z oceną oczodołów. Należy także pamiętać o możliwości rozwoju stenozji wodociągu i powstania wodogłowia. Powikłanie to zdarza się u około 1,5–5% pacjentów [7, 11], może wystąpić w każdym wieku. Zwężenie wodociągu mózgu najlepiej widoczne jest w przekrojach sagitalnych MRI mózgu.

Badaniem MRI mózgu wykazuje się u niektórych dzieci obecność *hamartoma* oraz tzw. niezidentyfikowanych obiektów jasnyc (ang. *unidentified bright objects* – UBO's) [16]. Zmiany te mogą być odpowiedzialne za występowanie u dzieci z NF-1 niepowodzeń szkolnych, trudności w skupieniu uwagi i zaburzeń mowy [11, 16, 17]. Zaburzenia funkcji poznawczych stwierdza się w 30–60% przypadków dzieci z NF-1 [11]. U około



Ryc. 2. Obustronne glejaki nerwów wzrokowych u pacjentki z NF-1

Fig. 2. Bilateral optic nerve gliomas in an NF-1 patient

6–7% [7] do 10–15% [18] dzieci z NF-1 występują napady padaczkowe, najczęściej o morfologii napadów uogólnionych toniczno-klonicznych lub częściowych, złożonych.

Częstym objawem NF-1 są także nieprawidłowości kostne. U znacznej grupy pacjentów (10%) [13] stwierdza się bardzo szybko postępującą i wymagającą interwencji chirurgicznej skoliozę. Obserwuje się także dysplazję skrzydła kości klinowej, deformacje strzałki i kości piszczelowej, patologiczne złamania, stawy rzekome. Dzieci z NF-1 charakteryzuje także wielkogłowie i niski wzrost [11].

U około 2% pacjentów z NF-1 występuje nadciśnienie tętnicze spowodowane zwężeniem tętnicy nerkowej lub obecnością *pheochromocytoma*. Z tego powodu ważna jest kontrola ciśnienia tętniczego (RR) u każdego pacjenta z NF-1, a w przypadku stwierdzenia nadciśnienia dalsza diagnostyka z oceną przepływu w tętnicach nerkowych i zbiórką moczu na katecholaminy.

Rozpoznawanie choroby, zwłaszcza u dzieci starszych, nie powinno sprawiać kłopotów. Czasem pomocna może być biopsja guzka i stwierdzenie utkania nerwiakowłókniaka. Postępowanie terapeutyczne polega na poradnictwie genetycznym i wczesnym wykrywaniu zmian możliwych do leczenia. Pacjent z NF-1 wymaga przynajmniej raz w roku badania klinicznego wg protokołu przedstawionego w tabeli III. Oprócz dokładnego badania neurologicznego, pomiaru RR, badania okulistycznego, zaleca się okresowe wykonywanie badań neuroobrazowych z oceną oczodołów. Leczenie glejaków dróg wzrokowych obejmuje: leczenie chirurgiczne, chemioterapię oraz – u starszych pacjentów – radioterapię. Dziecko ze stwierdzoną skoliozą powinno pozostać pod

Tabela III. Protokół badania dziecka z NF-1 wg Ruggieri i wsp. [10]

Table III. Protocol of assessment of children with NF-1 according to Ruggieri et al. [10]

|  |
|--|
| 1. Ocena rozwoju psychoruchowego i postępów szkolnych                |
| 2. Wzrost  |
| 3. Waga  |
| 4. Obwód głowy   |
| 5. Cechy dojrzewania płciowego                                       |
| 6. Badanie pediatryczne z oceną zmian skórnych i kostnych (skolioza) |
| 7. Badanie układu sercowo-naczyniowego                               |
| 8. Badanie okulistyczne  |
| 9. Badanie neurologiczne   |
| 10. Pomiar ciśnienia tętniczego                                      |

stać pod wnikliwą opieką ortopedy z uwagi na możliwość szybkiego jej narastania [19]. Leczenie zaawansowanych zmian skórnych może wymagać interwencji chirurgicznej. Badanie elektroencefalograficzne (EEG) wykonuje się w przypadku podejrzenia padaczki. Padaczkę leczy się lekami dobranymi do typu napadów.

## ZESPÓŁ JADASSOHNNA

W piśmiennictwie nie ma opracowań epidemiologicznych na temat zespołu Jadassohna (zespół znamienia naskórkowego, zespół linijnego znamienia lojotokowego). Salomon i wsp. podają częstość występowania 1–3 na 1000 żywych urodzeń u obu płci [20]. Największą zbiorczą grupę, 233 pacjentów, przedstawił Rogers [21]. Z ośrodka autorów niniejszego opracowania pochodzi opis 7 pacjentów [22]. Postępy biologii molekularnej pozwalają sądzić, że objawy kliniczne są wynikiem mozaikowości komórek [23]. Uważa się, że zmiany układające się wzdłuż linii Blaschko są skórny wyrazem mozaikowości [23]. Cechą charakterystyczną zespołu jest występowanie typowego znamienia układającego się linijnie (wzdłuż linii Blaschko), nieprzekraczającego linii środkowej ciała. Najczęściej zmiana jest zlokalizowana na twarzy (75%), szyi, kończynach i tułowi. Znamię pozbawione jest włosów, a włosy w sąsiedztwie często są odbarwione. Znamię pojawia się w pierwszych miesiącach życia lub tuż po urodzeniu, jest płaskie i ma cieliste lub żółtawe zabarwienie. Z wiekiem zmiany stają się hiperkeratocytarne i ciemnobrązowe. Trzecie stadium zmian skórnych obejmuje łagodne lub złośliwe nowotwory i dotyczy 10–15% pacjentów [24].

Zmianom skórny towarzyszy asymetryczna budowa ciała, najczęściej przerost po stronie znamienia [21]. U znacznej części pacjentów stwierdza się opóźnienie

rozwoju psychoruchowego lub umysłowego (50%) oraz padaczkę (ponad 50%) [18, 23, 25]. Padaczka najczęściej ujawnia się w 1. roku życia, ma charakter lekoopornych napadów częściowych lub skłonów [25]. Wyniki badań neuroobrazowych u większości pacjentów są prawidłowe, w niektórych przypadkach stwierdzano połowiczny przerost mózgu, poszerzenie komór bocznych oraz zaburzenia migracji neuroblastów [21, 25]. Opisywano także występowanie agenezji ciała modzelowatego, zespołu Dandy’ego-Walkera, Arnolda-Chiariego i guzów mózgu [26]. Stosunkowo często występują objawy oczne, takie jak: tłuszczaki powiek, ptoza, szczelina tęczówki, zez, oczopląs czy zaburzenia barwnikowe siatkówki [25, 27]. Opisuje się również wady układu sercowo-naczyniowego: koarktację aorty, malformacje naczyniowe kanału kręgowego i zwężenie tętnicy nerkowej [21, 28]. Zwraca się także uwagę na występowanie hipofosfatemii, krzywicy witamino-D-opornej [21, 25, 27] oraz nieprawidłowości kostnych (50% pacjentów): dysplazji kości, przerostów, hipoplazji oraz torbieli kości [27].

Postępowanie z chorym z zespołem Jadassohna powinno być indywidualne, wielodyscyplinarne i zależne od stwierdzanych nieprawidłowości. Wszyscy pacjenci powinni być dokładnie zbadani fizykalnie, z badaniem układu kostnego, skóry, pomiarem RR, oraz neurologicznie i ewentualnie okulistycznie. Zaleca się wykonanie badań laboratoryjnych – oznaczenia stężenia elektrolitów z wapniem, parametrów biochemicznych wydolności nerek i wątroby. Zmiany skórne można leczyć laserem, krioterapią, złuszczeniem, możliwa jest także farmakoterapia (retinoidy, 5-fluorouracyl, steroidy) [25, 27]. Zaburzenia wapniowo-fosforanowe leczy się, podając aktywne metabolity witaminy D<sub>3</sub> i fosforany. Bardzo ważna jest korekcja ortopedyczna skrócenia kończyn dolnych. Napady padaczkowe wymagają leczenia farmakologicznego w zależności od typu napadów. W przypadku lekooporności należy brać pod uwagę leczenie operacyjne i dietę ketogeniczną.

## HIPOMELANOZA ITO

Hipomelanoza Ito (*incontinentia pigmenti achromians*) jest trzecią co do częstości występowania chorobą nerwowo-skinną [29]. Według Pascual-Castroviejo występuje u 1 na 600–700 pacjentów zgłaszających się po raz pierwszy na oddział neurologii dziecięcej [30]. W większości przypadków wywiad rodzinny jest nieobciążony, chociaż w kilku przypadkach sugerowano dziedziczenie autosomalne dominujące [18].

Charakterystyczne zmiany skórne to smugowate, wiorowate lub wstęgowe obszary o zmniejszonej pigmentacji (ryc. 3). Mogą występować w każdym regionie ciała, także na tęczówkach czy we włosach. Zmiany często układają się wzdłuż linii Blaschko. Obserwuje się je albo od urodzenia, albo pojawiają się w ciągu życia. Charakte-



Ryc. 3. Linijne odbarwienia układające się wzdłuż linii Blaschko na kończynach dolnych u pacjenta z hipomelanozą Ito  
Fig. 3. Linear hypopigmented lines distributed along Blaschko lines on the legs in a patient with hypomelanosis of Ito

rystyczna jest wyraźna granica między skórą zdrową a odbarwioną, choć niekiedy, ze względu na rozległość zmian, trudno określić, czy jest to hipopigmentacja czy raczej hiperpigmentacja [31]. U osób o jasnej karnacji konieczna bywa ocena w lampie Wooda. Według Pascual-Castroviejo i wsp. u około 6–10% pacjentów jedyną manifestacją choroby są typowe zmiany skórne [32]. Inne zmiany skórne występujące w hipomelanozie Ito to: plamy *café au lait*, znamiona naczyniowe, plamy mongolskie, łysienie plackowate i szorstkie kręcone włosy [32].

Wśród innych objawów występujących u większości chorych z hipomelanozą Ito należy wymienić: dysmorfie, obniżone napięcie mięśniowe, padaczkę (60% chorych) oraz różnego stopnia upośledzenie rozwoju umysłowego (u 70% chorych). Cechami fenotypowymi spotykanymi w hipomelanozie Ito są: grube rysy twarzy, hipertelorizm, małoocze oraz nieprawidłowości budowy małżowin usznych. Grubym rysom twarzy często towarzyszy wielkogłowie [32]. W badaniu okulistycznym spotyka się oczopląs, zez, ubytki barwnika w tęczówce oraz niedorozwój tarcz nerwów wzrokowych [32]. Opisywano wady budowy szkliska, brak/niedorozwój zębów i nieprawidłową ich lokalizację. Stosunkowo charakterystyczny jest występujący u około 20–30% przerost połowiczy kończyn lub części kończyn (palców), twarzy i połowy mózgu (*hemimegalencefalia*). Wadom może towarzyszyć skolioza. Napady padaczkowe typowo występują już we wczesnym okresie niemowlęcym w postaci skłonów, w 50% wiążą się one z lekoopornością [30]. Wczesne ujawnienie napadów łączy się z głębszym upośledzeniem umysłowym i występowaniem zachowań autystycznych [32]. W przypadkach z hemimegalencefalią skuteczne okazało się neurochirurgiczne leczenie padaczki (*hemisferektomia*) [33, 34].

Istotnym zagadnieniem jest częstsze niż w populacji ogólnej występowanie nowotworów – dojrzałych potworniaków, w tym kości krzyżowej, brodawczaków splotów naczyniastych (*choroid plexus papilloma*),

rzadko rdzeniaka zarodkowego (*medulloblastoma*) [35]. Wskazuje to na konieczność wzmożenia czujności onkologicznej u tych pacjentów.

Z badań pomocniczych w diagnostyce hipomelanozy Ito należy wymienić badania neuroobrazowe mózgu – TK/MRI, które mogą ujawnić asymetrię półkul mózgu, zmiany rozrostowe, inne wady w postaci heterotopii oraz zmian zanikowych OUN, w tym mózdzku [30, 35].

Uważa się, że obraz kliniczny hipomelanozy Ito jest wynikiem mutacji powstałej na wczesnym etapie rozwoju zarodkowego. W jej wyniku dochodzi do powstania dwóch klonów komórek (linii zdrowej i z mutacją), a w efekcie zarodka chimerycznego. Potwierdzeniem tej hipotezy mogłaby być stwierdzana po urodzeniu mozaikowość w badaniu cytogenetycznym. Obecność linii komórkowych z aberracjami chromosomowymi w postaci trisomii 18, diploidii, triploidii, inwersji, translokacji w obrębie różnych chromosomów (w tym płciowych) wykazano u około 50% opisanych pacjentów z hipomelanozą Ito [35, 36]. Okazuje się jednak, że badanie leukocytów czy fibroblastów skóry może nie wykazać mozaikowości, a *złotym standardem* diagnostycznym powinno być badanie keratynocytów lub melanocytów [37].

W odróżnieniu od większości chorób nerwowo-skrórnym nie ma jednoznacznych kryteriów diagnostycznych pozwalających ustalić rozpoznanie hipomelanozy Ito. Rozpoznanie to należy uwzględnić u osób z typowymi zmianami skórnymi układającymi się wzdłuż linii Blaschko z towarzyszącą padaczką, wadą rozwojową OUN, dysmorfia z przerostem połowicznym, mozaikowością w badaniu cytogenetycznym leukocytów, fibroblastów lub keratynocytów.

W różnicowaniu hipomelanozy Ito należy przede wszystkim brać pod uwagę zespół Blocha-Sulzbergera (*incontinentia pigmenti*). W tym drugim zespole, występującym jedynie u kobiet, obszary o zmniejszonej pigmentacji są zejściem występujących w okresie noworodkowym plam rumieniowych i pęcherzy, podczas gdy zmiany w hipomelanozie Ito mają charakter pierwotny. Rozpoznanie różnicowe zmian skórnym umożliwia jedynie wywiad, gdyż wygląd zaawansowanych zmian w zespole Blocha-Sulzbergera jest nie do odróżnienia od tych w hipomelanozie Ito [30]. Inne choroby, które należy uwzględnić w różnicowaniu, to: bielactwo, zakażenia grzybicze skóry i stwardnienie guzowate.

Nie ma leczenia przyczynowego zespołu. Stosuje się leczenie objawowe w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta. W przypadku padaczki stosuje się leki przeciwpadaczkowe lub leczenie chirurgiczne. Zaburzenia ruchowe wymagają fizjoterapii lub zaopatrzenia ortopedycznego.

## MELANOZA SKÓRNO-NERWOWA

Melanoza skórno-nerwowa (*neurocutaneous melanosis*, ang. *giant melanocytic nevus*, zespół Touraine'a)

występuje sporadycznie u obu płci. Częstość jej nie jest określona, opisywano pojedyncze przypadki. Ujawnia się już w okresie noworodkowym zazwyczaj w postaci rozległego, ciemnobrązowego znamienia obejmującego najczęściej okolicę łędźwiowo-krzyżową (*znamię kąpielowe* w kształcie spodenek u 2/3 chorych), ale również górną powierzchnię grzbietu, szyję i ramiona, niekiedy z towarzyszącymi znamionami satelitarnymi na kończynach [38]. Z wiekiem liczba znamion satelitarnych się zwiększa. Zmiany nie występują na błonach śluzowych. Podobnie jak w innych chorobach z kręgu fakomatoz, zmianom skórnym towarzyszą nieprawidłowości w zakresie OUN – w postaci nieprawidłowego rozrostu melanocytów w obrębie opony miękkiej i pajęczej mózgu oraz rdzenia kręgowego. Zmiany w obrębie OUN mogą przebiegać bezobjawowo lub być przyczyną padaczki, wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, niedowładów spastycznych i wiotkich, zaburzenia czynności zwieraczy (w zależności od poziomu uszkodzenia mózgu/rdzenia kręgowego). Zdarza się, chociaż rzadko, że obecne są jedynie zmiany barwnikowe w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych bez znamienia skórnego (tzw. *forme fruste*, czyli poronna postać choroby) [38]. Objawy ze strony OUN – wymioty, powiększenie obwodu głowy, uogólnione drgawki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, ataksja mózdkowa – typowo ujawniają się przed ukończeniem 2. roku życia i najczęściej są wynikiem wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. U około 20% chorych zajęciu ulega rdzeń kręgowy [39]. U pacjentów pozornie bezobjawowych dokładne badanie neurologiczne pozwala stwierdzić niewielkie deficyty.

Niestety, rokowanie w melanozie skórno-nerwowej jest złe. W około 60% przypadków znamię do 10. roku życia ulega transformacji nowotworowej w czerniaka złośliwego. Prawdopodobieństwo rozrostu jest wprost proporcjonalne do wielkości znamienia [40]. W postępowaniu konieczna jest kontrola wielkości znamienia – raz na miesiąc przez rodziców pacjenta, raz na pół roku przez lekarza, włącznie z dokumentacją fotograficzną. Każdy pacjent z typowymi zmianami skórnymi wymaga neuroobrazowania OUN metodą MRI w celu uwidocznienia zgrupowań barwnika w obrębie opon, wykluczenia wodogłowia. Zaleca się wykonywanie badania MRI głowy nawet u chorych bez objawów neurologicznych, najlepiej w pierwszych 4 miesiącach życia, gdyż wówczas, ze względu na nieukończoną mielinizację, zmiany barwnikowe w oponach są lepiej widoczne [41].

Leczenie zmian skórnym jest operacyjne i wciąż pozostaje sprawą dyskusyjną. Całkowite usuwanie zmian ze względu na ich rozległość jest trudne i niesie ze sobą duże ryzyko wystąpienia powikłań. Jednym z podstawowych problemów jest zamknięcie powstałej po wycięciu zmian rany. Niekiedy wstawia się łaty skórne, również syntetyczne [42]. Leczenie jest wieloetapowe i trwa latami. Opcjonalnie stosuje się dermabrazję, która odznacza się istotnie mniejszą skutecznością w zapobieganiu roz-

rostowi nowotworowemu. Należy pamiętać, że usunięcie zmian skórnych nie eliminuje ryzyka rozwoju czerniaka w oponach mózgu. W związku ze złym rokowaniem postuluje się również ograniczanie bolesnych i obciążonych dużym ryzykiem powikłań procedur medycznych.

Leczenie jest objawowe, polega na leczeniu padaczki, implantacji zastawki komorowo-oponowej w przypadku wodogłowia. Niestety, nie udowodniono skuteczności radioterapii lub chemioterapii w melanozie skórno-nerwowej [43, 44].

## ZESPÓŁ STURGE'A-WEBERA

Zespół Sturge'a-Webera (*Sturge-Weber syndrome* – SWS), inaczej naczyńniakowatość mózgowo-trójdzielna (*encephalofacial angiomatosis*), występuje z częstością 1 : 50 000 w populacji ogólnej. Obecnie nie ma dowodów na jego dziedziczny charakter. Znane są wyłącznie sporadyczne przypadki choroby. Objawy wynikają z nieprawidłowego rozrostu naczyń krwionośnych w obrębie skóry, opony pajęczej oraz oka. Nieprawidłowy rozrost naczyń w obrębie skóry daje obraz naczyńniaka płaskiego, typowo obejmującego obszar unerwiany przez nerw trójdzielny, niekiedy schodzącego na tułów i kończyny, zajmującego także wargę dolną, błonę śluzową jamy ustnej i gardła. Ze względu na barwę naczyńniaka używa się określenia naczyńniak koloru czerwonego wina (ang. *port-wine stain*). Typowo obserwuje się jednostronne występowanie zmian, chociaż obustronne nie należy do rzadkości [45]. Wewnątrzmożgowy rozrost naczyń (żylnych, włosowato-żylnych) powoduje zmiany zanikowe w OUN, odkładanie się złogów wapnia w obrębie kory mózgu, zmiany bliznowate – typowo w okolicy ciemieniowo-potylicznej po stronie znamienia naczyńniowego na twarzy. Zmiany w OUN prowadzą do występowania napadów padaczkowych (80% pacjentów, 90% jeżeli znamię występuje obustronnie) o morfologii napadów połowicznych, często wtórnie uogólniających się [45]. Towarzyszyć temu może stały lub okresowy (po napadzie drgawek) niedowład kończyn po stronie przeciwnej do lokalizacji naczyńniaka. Napady padaczkowe mogą ujawnić się w każdym wieku, ale najczęściej w pierwszych 3 latach życia. Patologia naczyń w obrębie oka powoduje u 70% chorych jaskrę o różnym nasileniu, włączając wolocze. Jaskra w 2/3 przypadków pojawia się już w okresie niemowlęcym. Wskazuje to na konieczność wczesnego kierowania dziecka ze znamieniem naczyńniowym w obszarze unerwianym przez nerw trójdzielny do okulisty. Ryzyko rozwoju jaskry jest większe u pacjentów ze znamieniem obejmującym powiekę górną i dolną.

Podobnie jak w przypadku melanozy, w SWS objawy ze strony skóry występują od urodzenia, co pozwala wysunąć podejrzenie choroby i wcześniej roztoczyć nad pacjentem program diagnostyczno-terapeutyczny. Program ten obejmuje opiekę okulistyczną, neurologiczną i dermatologiczną. Wcześniej pojawiająca się jaskra na-

kazuje skierować dziecko ze znamieniem naczyńniowym w obrębie nerwu trójdzielnego do okulisty już w okresie niemowlęcym w celu zapobieżenia powikłaniom. Kontrole okulistyczne z pomiarem ciśnienia wewnątrzgałkowego powinny być wykonywane minimum raz w roku. Opieka dermatologiczna jest konieczna m.in. ze względu na tendencję do powiększania się zmian skórnych, z tworzeniem ektazji (rozszerzeń) oraz z przyczyn kosmetycznych. W ostatnich latach stosowanie w tych przypadkach laseroterapii okazało się obiecującą metodą leczenia [46]. Wczesna opieka neurologiczna i dobra kontrola napadów padaczkowych, szczególnie w pierwszych latach życia, może zmniejszyć ryzyko powstania ubytków funkcji poznawczych. Terapia padaczki, poza leczeniem farmakologicznym, obejmuje leczenie neurochirurgiczne (w tym hemisferektomię) oraz implantację stymulatora nerwu błędnego. Leczenie neurochirurgiczne zarezerwowane jest dla pacjentów z już towarzyszącymi objawami ubytkowymi. Ze względów oczywistych jest niedostępne dla chorych z obustronnym występowaniem zmian (20% pacjentów z SWS) [45, 47].

Pacjent z chorobą nerwowo-skinną wymaga opieki wielu specjalistów i indywidualnego podejścia w zależności od stwierdzanych objawów klinicznych. Wiedza na temat zagrożeń występujących w poszczególnych chorobach i zespołach pozwoli jak najlepiej zaplanować długofalową opiekę nad takim pacjentem.

## Piśmiennictwo

1. **Michałowicz R., Jóźwiak S.:** Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu dysplazji neuroektomezodermalnych (fakomatoz) u dzieci. *Ped Pol* 1994, 69, 83-87.
2. **Flores-Sarnat L., Sarnat H.B.:** Embryology of neurocutaneous syndromes. [w:] *Neurocutaneous disorders phacomatoses and hamartomatous syndromes*. M. Ruggieri, I. Pascual-Castroviejo, C. Di Rocco (red.). Springer, Wien, NewYork 2008, 1-19.
3. **Domańska-Pakiela D., Kotulska K., Jóźwiak S., Zegadło-Mylik M., Polnik D., Ceregra A.:** Zmiany skórne w stwardnieniu guzowatym – przydatność kliniczna. *Przeł Dermatol* 2007, 94, 689-694.
4. **Wilson G.N.:** Clinical recognition. [w:] *Neurocutaneous disorders*. E.S. Roach, V.S. Miller (red.). Cambridge University Press 2004, 24-41.
5. **Huson S.M., Compston D.A., Clark P., Harper P.S.:** A genetic study of von Recklinghausen NF1 in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet* 1989, 26, 704-711.
6. **Friedman J.M., Birch P.H.:** Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1728 patients. *Am J Med Genet* 1997, 70, 138-143.
7. **McKeever K., Shephard C.W., Crawford H., Morrison P.J.:** An epidemiological, clinical, and genetic survey of neurofibromatosis type 1 in children under sixteen years of age. *Ulster Med J* 2008, 77, 160-163.
8. **Marchuk D.A., Saulino A.M., Tavakkol R., Swaroop M., Wallace M.R., Andersen L.B. i inni:** cDNA cloning of the type 1 neurofibromatosis gene: complete sequence of the NF1 gene product. *Genomics* 1991, 11, 931-940.

9. **Basu T.N., Gutmann D.H., Fletcher J.A., Glaver Glover T.W., Collins F.S., Downard J.:** Aberrant regulation of ras proteins in tumor cell from type 1 neurofibromatosis patients. *Nature* 1992, 356, 713-715.
10. **Gutmann D.H., Aylsworth A., Carey J.C., Korf B., Marks J., Pyeritz R.E. i inni:** The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997, 278, 51-57.
11. **Ruggieri M., Upadhyaya M., Di Rocco C., Gabriele A., Pascual-Castroviejo I.:** Neurofibromatosis type 1 and related disorders. [w:] *Neurocutaneous disorders phacomatoses and hamartomatic syndromes*. M. Ruggieri, I. Pascual-Castroviejo, C. Di Rocco (red.). Springer, Wien, New York 2008, 51-152.
12. **Woodruff J.M.:** Pathology of tumours of the peripheral nerve sheath in type 1 neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 1999, 89, 23-30.
13. **Goldstein J., Gutmann D.H.:** Neurofibromatosis type 1. [w:] *Neurocutaneous disorders*. E.S. Roach, V.S. Miller (red.). Cambridge University Press 2004, 42-49.
14. **Ferner R.E., Gutmann D.H.:** International consensus statement of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res* 2002, 62, 1573-1577.
15. **Czyżyk E., Józwiak S., Roszkowski M., Schwartz R.A.:** Optic pathway gliomas with and without neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2003, 18, 471-478.
16. **Wojtkiewicz A., Burzyńska-Makuch M., Wysocki M., Lasek W., Kurylak A.:** Guzy oraz ogniskowe zmiany hiperintensywne (niezidentyfikowane obiekty jasne) w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów z nerwiakowłókniakowością typu 1. *Ped Pol* 2007, 82, 189-192.
17. **Hyman S.L., Shores E.A., North K.N.:** Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol* 2006, 48, 973-977.
18. **Józwiak S.:** Fakomatozy (dysplazje neuroektomezodermalne). [w:] *Neurologia dziecięca*. R. Michałowicz, S. Józwiak (red.). Urban & Partner, Wrocław 2000, 283-302.
19. **Józwiak S.:** Standardy postępowania w fakomatozach u dzieci. *Standardy Medyczne* 2004, 6 (Suppl. 14), 148-159.
20. **Solomon L.M., Sterly Esterly N.B.:** Epidermal and other congenital organoid nevi. *Curr Probl Pediatr* 1975, 6, 1-56.
21. **Rogers M.:** Epidermal nevi and epidermal nevus syndromes: a review of 233 cases. *Pediatr Dermatol* 1992, 9, 342-344.
22. **Józwiak S., Domańska-Pakiela D., Potakiewicz W., Kasprzyk-Obara J., Klimeczak-Witeska A., Jelonek E. i inni:** Obserwacje kliniczne zespołu Jadassohna u 7 dzieci. *Ped Pol* 1998, 12, 1273-1278.
23. **Sugarman J.L.:** Epidermal nevus syndrome. [w:] *Neurocutaneous disorders phacomatoses and hamartomatic syndromes*. (red.) M. Ruggieri, I. Pascual-Castroviejo, C. Di Rocco. Springer, Wien, New York 2008, 547-557.
24. **Marioka Morioka S.:** The natural history of nevus sebaceous. *J Cutan Pathol* 1985, 12, 200-213.
25. **Pascual-Castroviejo I., Ruggieri M.:** Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome (nevus sebaceous syndrome). [w:] *Neurocutaneous disorders phacomatoses and hamartomatic syndromes*. M. Ruggieri, I. Pascual-Castroviejo, C. Di Rocco (red.). Springer, Wien, New York 2008, 559-573.
26. **Gurecki P.J., Holden K.R., Sahn E.E., Dyer D.S., Cure J.K.:** Developmental neural abnormalities and seizures in epidermal nevus syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1996, 38, 716-723.
27. **Sugarman J.L., Frieden I.J.:** Epidermal nevus syndrome. [w:] *Neurocutaneous disorders*. E.S. Roach, V.S. Miller (red.). Cambridge University Press 2004, 88-104.
28. **Kotulska K., Jurkiewicz E., Józwiak S., Kuczyński D.:** Epidermal nevus syndrome and intraspinal hemorrhage. *Brain Dev* 2006, 28, 541-543.
29. **Pascual-Castroviejo I., Ruggieri M.:** Hypomelanosis of Ito and related disorders (pigmentary mosaicism). [w:] *Neurocutaneous disorders*. M. Ruggieri, I. Pascual-Castroviejo, C. Di Rocco (red.). Springer, Wien, New York 2008, 363-388.
30. **Pascual-Castroviejo I.:** Hipomelanosis of Ito. [w:] *Neurocutaneous disorders*. E.S. Roach, V.S. Miller (red.). Cambridge University Press 2004, 123-130.
31. **Sybert V.P.:** Hypomelanosis of Ito: a description, not a diagnosis. *J Invest Dermatol* 1994, 103 (Suppl 5), 141S-143S.
32. **Pascual-Castroviejo I., Roche C., Martinez-Bermejo A., Arcas J., Lopez-Martin V., Tendero A. i inni:** Hypomelanosis of Ito. A study of 76 infantile cases. *Brain Dev* 1998, 20, 36-43.
33. **Chapman K., Cardenas J.F.:** Hemimegalencephaly in a patient with a neurocutaneous syndrome. *Semin Pediatr Neurol* 2008, 15, 190-193.
34. **Di Rocco C., Battaglia D., Pietrini D., Piastra M., Massimi L.:** Hemimegalencephaly: clinical implications and surgical treatment. *Childs Nerv Syst* 2006, 22, 852-866.
35. **Steiner J., Adamsbaum C., Desguerres I., Lalan de G., Raynaud F., Ponsot G. i inni:** Hypomelanosis of Ito and brain abnormalities: MRI findings and literature review. *Pediatr Radiol* 1996, 26, 763-768.
36. **Hatchwell E.:** Hypomelanosis of Ito and X-autosome translocations: a unifying hypothesis. *J Med Genet* 1996, 33, 177-83.
37. **Moss C.:** Cytogenetic and molecular evidence for cutaneous mosaicism: the ectodermal origin of Blaschko lines. *Am J Med Genet* 1999, 85, 330-333.
38. **Miller V.S.:** Neurocutaneous melanosis. [w:] *Neurocutaneous disorders*. E.S. Roach, V.S. Miller (red.). Cambridge University Press 2004, 71-76.
39. **Józwiak S., Borkowska J.:** Neurocutaneous melanosis. [w:] *Neurocutaneous disorders*. M. Ruggieri, I. Pascual-Castroviejo, C. Di Rocco (red.). Springer, Wien, New York 2008, 473-483.
40. **Krengel S., Hauschild A., Schäfer T.:** Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol* 2006, 155, 1-8.
41. **Agero A.L., Benvenuto-Andrade C., Dusza S.W., Halpern A.C., Marghoob A.A.:** Asymptomatic neurocutaneous melanocytosis in patients with large congenital melanocytic nevi: a study of cases from an Internet-based registry. *J Am Acad Dermatol* 2005, 53, 959-965.
42. **Earle S.A., Marshall D.M.:** Management of giant congenital nevi with artificial skin substitutes in children. *J Craniofac Surg* 2005, 16, 904-907.
43. **Acosta F.L. Jr., Binder D.K., Barkovich A.J., Frieden I.J., Gupta N.:** Neurocutaneous melanosis presenting with hydrocephalus. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2005, 102 (Suppl 1), 96-100.



44. **Di Rocco F., Sabatino G., Koutzoglou M., Battaglia D., Caldarelli M., Tamburrini G.:** Neurocutaneous melanosis. *Childs Nerv Syst* 2004, 20, 23-28.
45. **Riela A.R., Roach E.S.:** Sturge-Weber syndrome. [w:] *Neurocutaneous disorders*. E.S. Roach, V.S. Miller (red.). Cambridge University Press 2004, 179-185.
46. **Łątkowski I.T., Wysocki M.S., Siewiera I.P.:** Własne doświadczenia w leczeniu pacjentów z malformacjami naczyniowymi typu port-wine stain przy użyciu lasera KTP 532 NM. *Wiad Lek* 2005, 58, 391-396.
47. **Pascual-Castroviejo I., Konez O., Di Rocco C., Ruggieri M.:** Sturge-Weber syndrome. [w:] *Neurocutaneous disorders*. M. Ruggieri, I. Pascual-Castroviejo, C. Di Rocco (red.). Springer, Wien, New York 2008, 287-311.

**Otrzymano:** 18 III 2009 r.

**Zaakceptowano:** 31 III 2009 r.