نوروفیبروماتوز، انواع آن و چشم انداز درمانی



● **پروفسور داریوش فرهود**

متخصص ژنتیک، اســـتاد دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه علوم پایه اخلاق، فرهنگستان علوم پزشکی ایران، مرکز تحقیقات سلامت سالمندی



● **هانیه پورکلهر**

کارشناسی ارشد ژنتیک، کلینیک ژنتیک

❑ چکیده

نوروفیبروماتوز یک اختلال ژنتیکی اســت که باعث ایجاد تومور در بافت عصبی می‌شــود. ایــن تومورها می‌توانند در هر بخش از سیســتم عصبی، از جمله مغز و نخاع و اعصاب رشد کنند.

ژن بیمــاری می‌تواند از یک والد طی توارث اتوزومال بارز به فرزند منتقل شــود یا می‌توانــد به خاطر جهش خودکار یک ژن اتفاق افتد.

یک والد مبتــلا به نوروفیبروماتوز، ۵۰٪ شــانس انتقال ژن‌ها به هر کدام از فرزندان خود را دارد.

نوروفیبروماتــوز به فرزند بیمار از هــر یک از پدر یا مادر بیمار یــا از طریق جهش خود به خــودی در فرد بیمار به وجود می‌آید.

ژن NF1 بــا جهش در کروموزوم ۱۷ بــه وجود می‌آید. ژن تولیــد این بیماری یک پروتئین با عنوان نوروفیبرومین است که رشد ســلولی را تنظیم می‌کند. با این حال جهش در این ژن باعث NF1 شده و در واقع موجب از دست دادن نوروفیبرومین می‌شود. چنین شرایطی منجر به رشد سلولی غیر قابل کنترل و ایجاد تومور در بدن فرد بیمار خواهد شد.

یک جهش مشــابه در ژنــی روی کروموزوم ۲۲ منجر به NF2 می‌شود (ژن تولید یک پروتئین، به نام مرلین، که به تنظیم رشــد سلول‌های بدن نوزادان کمک کند.) جهش در این ژن باعث به وجود آمدن NF2 و از دست دادن پروتئین مرلین شده و منجر به رشد سلولی غیر قابل کنترل در بدن فرد خواهد شد.

کلیــــدواژه: نوروفیبروماتــوز، اتوزومال بــارز، پروتئین نوروفیبرومین، پروتئین مرلین

بیماری به سه دسته اصلی تقسیم بندی می‌شود:

✓**نوروفیبروماتوز تیپ ۱**

✓**نوروفیبروماتوز تیپ ۲**

✓**شوآنوماتوز**

NF1 یک اختلال ژنتیکی با توارث اتوزومال بارز اســت. درصــد ابتلا حدود ۱ در ۲۶۰۰ تا ۳۰۰۰ نفر اســت. تقریباً نیمی از موارد، تحت تأثیر عوامل وراثتی هستند و شایع‌ترین نوع بیماری ۱ مورد در ۳۰۰۰ تا ۴۰۰۰ نفر در آمریکا به آن مبتلا می‌شوند (۱).

بین ۳۰ تا ۵۰ درصد موارد، ناشــی از یک جهش ژنتیکی طبیعی با علت نامعلوم هستند.

۵۰ درصد موارد NF1 ژنتیکی می‌باشــند و نیمه دیگر به طور کاملاً اتفاقی رخ می‌دهند. علایم این بیماری معمولاً در سن ۱۰ سالگی پدیدار می‌شــوند. ۱۰-۵ درصد تومورهای مغزی در این بیماری بدخیم هستند (۱ و ۲).

فراوانــی نوروفیبروماتــوز تیــپ دو (NF2) حدود ۱ در ۲۵۰۰۰ نفر است.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

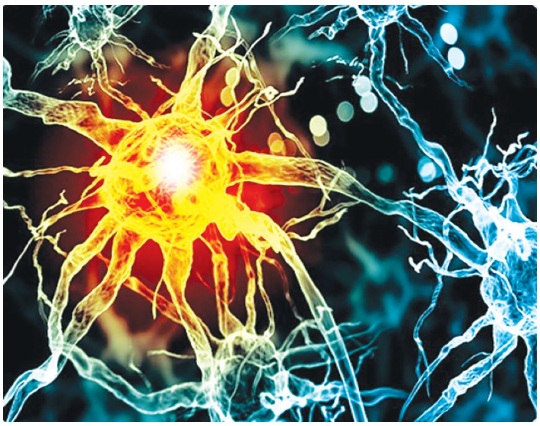
❑ انواع بیماری

نوروفیبروماتوز تیپ ۱

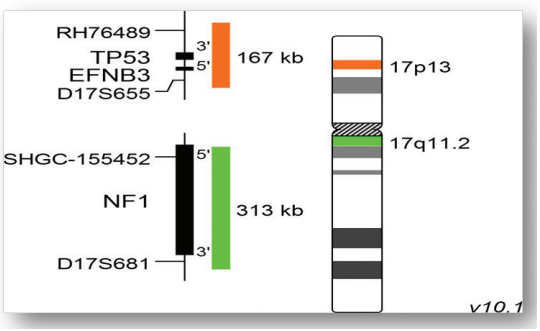
معمولاً در دوران کودکی ظاهر می‌شـود. علایم و نشانه‌های بیمـاری اغلب متفاوت از یکدیگر در زمـان تولد، یا کمی بعد از آن، تا سـن ۱۰ سالگی مشهود می‌شـوند. نشانه‌ها و علائم عبارتند از:

خال‌های قهوه‌ای روشن، لکه‌های قهوه‌ای روی پوست (خال‌هایی به رنگ شیر و قهوه): این خال‌های بی ضرر در بسیاری از مردم شایع هسـتند. داشـتن بیش از ۶ عدد از این خال‌ها نشانه ابتلای به این بیماری اسـت. آن‌ها معمولاً در هنگام تولد یا در اولین سال زندگی دیده و سبب تثبیت می‌شوند. این خال‌ها بیشتر در ناحیه زیر بغل و کشاله ران‌ها و معمولاً در سنین ۵-۳ سالگی ظاهر می‌شوند (۳).

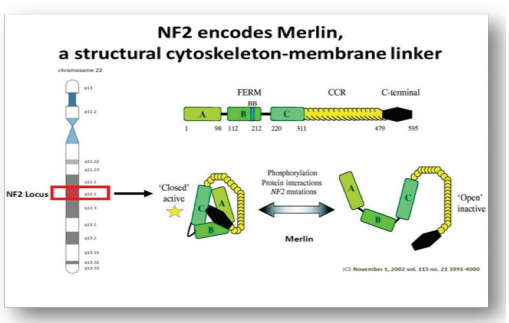
برآمدگی‌هـای کوچک روی عنبیه چشـم: ایـن گره‌های خوش خیم به راحتی دیده نمی‌شـوند و بر بینایی فرد تاثیری ندارند. ظاهر شـدن برجسـتگی‌های نرم بـر روی پوسـت و یا زیر پوسـت: نوروفیبـرو ها یا تومورهای خوش خیم معمولاً بر روی پوسـت یا زیر آن ظاهر می‌شـوند. همچنین گاهی اوقـات می‌توانند داخل بدن نیز رشـد کنند. معمولاً رشـد آن‌ها با رشد اعصاب چندگانه (plexiform Neurofibroma) همراه می‌شود (۳ و ۴).



شکل ۱: تومور ایجاد شده در بافت عصبی
Mayoclinic.com



شکل ۲: مکان ژن مربوط به بیماری NF1 روی کروموزوم ۱۷
Metasystems-probes.com



شکل ۳: مکان ژن مربوط به بیماری NF2 روی کروموزوم ۲۲
Metasystems-probes.com



شکل ۴: خال‌های قهوه‌ای روشن، لکه‌های قهوه‌ای روی پوست (خال‌هایی به رنگ شیر و قهوه)
Cancer.net

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

❑ نوروفیبروماتوز تیپ ۲

نوروفیبروماتوز تیپ ۲ نسبت به تیپ ۱ شیوع کمتری دارد. نشانه‌ها و علائم آن معمولاً ناشی از رشد تومورهای خوش خیم و کندی رشـــد تومورها در هر دو گوش می‌باشـــند. همچنین تومور عصبی وستیبولار (در گوش) نیز تشخیص داده می‌شود کـــه این تومورها بـــر روی عصبی که صوت، صـــدا و اطلاعات مربـــوط به تعادل بدن را از طریـــق گوش داخلی به مغز انتقال می‌دهد و کنترل می‌کند، رشد می‌کنند. علائم و نشانه‌ها عموماً در اواخر نوجوانی و اوایل بزرگسالی ظاهر می‌شوند و می‌توانند بسیار متمایز از سایر علائم باشند (۵) از جمله:

- ✓از دست دادن تدریجی شنوایی
- ✓شنیدن صدای زنگ در گوش‌ها
- ✓عدم تعادل
- ✓سردرد

گاهی اوقات نوروفیبروماتوز تیپ ۲ می‌تواند منجر به رشد تومور بر روی اعصاب ســـایر قسمت‌های بدن از جمله مغز، نخاع (بینایی) و اعصاب محیطی شود (۶).

علائم و نشانه‌های این تومور عصبی می‌تواند شامل:

- ✓بی حسی و ضعف در بازوها یا پاها
- ✓درد موضعی
- ✓اختلال در تعادل
- ✓تعریق بیش از حد بدن به ویژه صورت
- ✓مشکلات بینایی یا آب مروارید

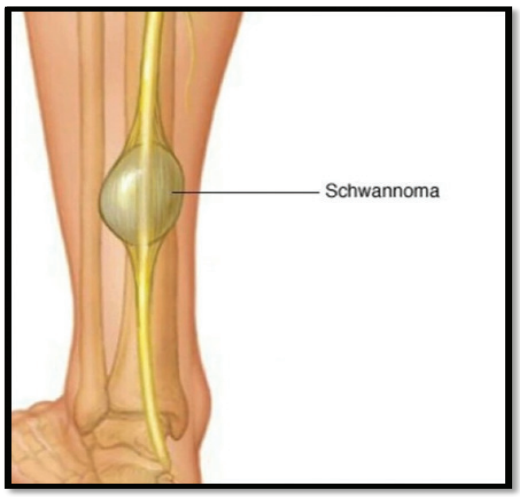
❑ نوروفیبروماتوز تیپ ۳

شوآنوماتوز

شکل نادری از نوروفیبروماتوز می‌باشد. مشابه افراد مبتلا به تیپ ۲، افراد مبتلا به شوآنوماتوز رشد تومورهای عصبی چندگانه بر روی جمجمـــه، نخاع و محیطی رنج می‌برند. با این حال، برخـــلاف نوروفیبروماتوز تیپ ۲ این نوع تومورها رشد فزاینده‌ای ندارند (۷).

افراد مبتلا به شـــوآنوماتوز اغلب از دردهای شـــدید رنج می‌برند و این تنها نشـــانه اصلی این بیماری است. بیماران مبتلا به شـــوآنوماتوز هم مانند افراد مبتلا به تیپ NF1 و NF2 علائم متفاوتی را بروز می‌دهند که شدت آن می‌تواند بین بیماران متفاوت و متمایز باشد.

با وجود اینکه شـــوآنوماتوز یک بیماری ژنتیکی است اما شواهد روشـــنی برای موروثی بودن آن مثل NF1 و NF2 ممکن اســـت افراد حامل ژن شـــوآنوماتوز باشند اما هرگز علائم بیماری در آن‌ها ظاهر نشود (۷ و ۸).



شکل ۵: تومور ایجاد شده در بیماری شوآنوماتوز
Mayoclinic.org

علائم کلی:

- ✓تغییر شکل استخوان‌ها
- ✓تومور بر روی عصب بینایی گلومیا
- ✓ناتوانی در یادگیری
- ✓اندازه سر بزرگ‌تر از حد معمول
- ✓کوتاهی قد



شکل ۶: بررسی علائم NF
Hopkinsmedicine.org

نوروفیبروماتـــوز تیپ ۱ اغلب بـــا معاینه‌های بالینی قابل تشخیص می‌باشـــد و پزشـــکان برای انجام این معاینات و

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

تشخیص لکه‌های "رنگ شیر قهوه" ممکن است از نورهای مخصوصی استفاده نمایند (۹).

بـــرای نوروفیبروماتوز تیـــپ ۲ نیز ســـوابق خانوادگی و معاینات بسیار با اهمیت هستند.

معمولاً پزشکان موارد زیر را توصیه می‌کنند:

✓معاینه چشم

✓معاینه گوش

✓تست‌های تصویربرداری

✓تست‌های ژنتیک

علائم بالینی مشکوک به ابتلای بیماری شوآنوماتوز:

✓وجود تعداد دو عدد تومور عصبی یا بیشـــتر (با حداقل یکـــی که در گزارش نتیجه پاتوبیولوژی آمده باشـــد) بدون علائم اختلال در عصب هشتم تا قبل از ۳۰ سالگی

✓شـــیوع محدود آناتومیک بدون علائـــم اختلال عصب هشتم در هر سنی

✓برخی افراد ممکن است بخشی از بدنشان درگیر علائم شوآنوماتوز شده باشد.

✓تشخیص شـــوآنوماتوز از نوروفیبروماتوز تیپ ۲ بسیار حائز اهمیت اســـت چرا که علائم هر دو ممکن است مشابه بوده و همپوشانی داشته باشند (۱۰).



شکل ۷: علائم NF

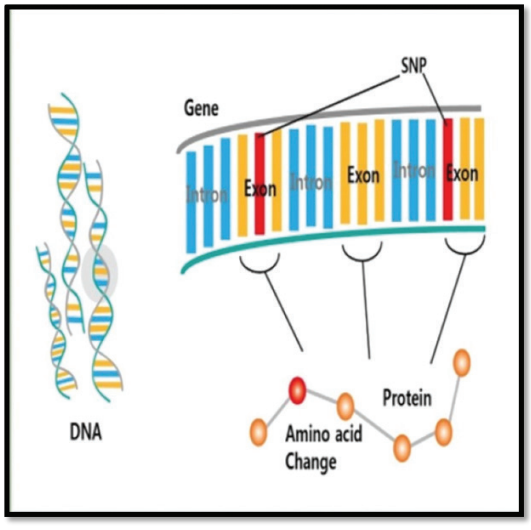
Parsgenomelab.com

❑ تشخیص

روش تشخیصی نوین دیگری برای بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی وجود دارد که نوروفیبروماتوز نیز در این دسته جای دارد. آزمایـــش Whole exome sequencing (WES) به معنـــای توالی یابی کل ژن‌های کـــد کننده پروتئین در ژنوم می‌باشد که بین ۲-۱٪ ژنوم را شامل می‌شود. این کار با هزینه‌ای بســـیار کمتر از توالـــی یابی کل ژنوم قابل انجام می‌باشد (۱۱).

اگزون ها با این که تنها ۲٪ از کل ژنوم را به خود اختصاص داده‌اند. اما در حدود ۸۵٪ از جهش‌های مولکولی DNA را که مسبب بســـیاری از بیماری‌های ژنتیکی در انسان است، شامل می‌شوند (۱۱ و ۱۲).

آزمایش اگزوم، اکثر جهش‌های ژنتیکی که با بیماری‌های انسانی مرتبط است را مشخص می‌کند.



شکل ۸: آزمایش اگزوم

Savagenome.com

❑ تشخیص پیش از تولد

از جمله موارد پرکاربرد برای بهره بردن از تکنیک WES:

✓مـــواردی که جهـــش در ژن‌های مختلـــف می‌تواند به تظاهرات بالینی یکسان منجر شود.

✓بیماری‌هایی با علائم کاملاً نامشـــخص و یا مجموعه‌ای از علائم که افتراق آن‌ها از یکدیگر مشکل است و یا در واقع

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

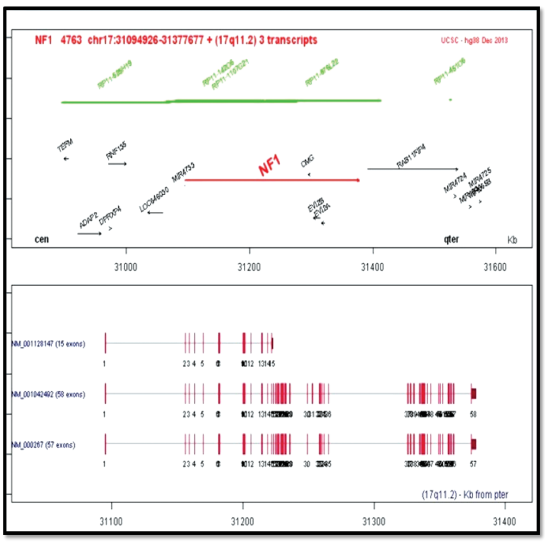
مواردی که یک ژن ناشناخته عامل بیماری است.

✓ موارد مشکوک به بیماری ژنتیکی با علت ناشناخته

این روش تشخیص‌ها را بهبود بخشیده، مدیریت بیماری را تغییر داده و زمینه را برای تشخیص ژن‌های مسبب بیماری‌ها مهیا می‌کند. با تعیین علت ژنتیکی بیماری‌ها و تأیید تشخیص بالینی، ارائه خدمات و مراقبت‌های بهداشتی به بیماران بهبود یافته است. پیش بینی می‌شود که در آینده استفاده تشخیصی از WES بیش از پیش افزایش یابد. این روش توالی کامل DNA انسان (نواحی کد کننده و غیر کد کننده) را مشخص می‌نماید که شامل DNA هسته و میتوکندری می‌باشد (۱۳).

این روش شناسایی کلیه جهش‌های نقطه‌ای، حذف و مضاعف شدگی‌ها و بازآرایی‌های کروموزومی را امکان پذیر می‌سازد.

زوج‌های با سابقه خانوادگی بیماری نوروفیبروماتوز، پیش از اقدام به بارداری، باید مشاوره ژنتیک انجام دهند.



شکل ۹: بررسی NF در آزمایش WES
Nature.com

برای تشخیص نوروفیبروماتوز نوع ۱ در دوران بارداری می‌توان از آزمایش‌های زیر استفاده کرد:

نمونه از پرزهای جفتی (CVS): در این روش یک نمونه کوچک از جفت، برای تست ژن NF1 برداشته می‌شود. این تست معمولاً در طول هفته ۱۱ تا ۱۴ بارداری انجام می‌شود (۱۳ و ۱۴).

آمنیوسنتز: در این آزمایش نمونه از مایع آمنیوتیک برداشته می‌شود. این آزمایش نیز معمولاً در طول هفته ۱۵ تا ۲۰ بارداری انجام می‌شود.

نمونه‌های برداشت شده از نظر ژن‌های مشکل دار جنینی، با ژن‌های معیوب یافت شده در آزمایش WES فرد بیمار مقایسه و تصمیم گیری می‌شود.

❑ درمان

متاسفانه درمان خاصی برای این بیماری وجود ندارد و توصیه‌ها بر اساس علائمی که در هر شخص ظاهر می‌شود، متفاوت است.

نکته بسیار مهم این است که پزشک معالج می‌بایست سابقه و تجربه معاینه بیماران مبتلا به نوروفیبروماتوز را داشته باشند.

برخی افراد علائم بارز ندارند و فقط درگیر تومور عصبی هستند که باید سالانه ارزیابی‌های نورولوژیک و تصویر برداری‌هایی که مخصوص تشخیص شوآنوماتوز است از آن‌ها به عمل آید.

هرگاه عمل جراحی برای یک بیمار مبتلا به شوآنوماتوز تجویز شود، جراح می‌بایست با این بیماری آشنایی داشته باشد تا نتیجه مؤثر و موفقیت آمیزی حاصل شود. به علاوه، اختلالاتی که بر اثر جراحی در فرم صورت ظاهر می‌شود به وسیله عمل جراحی پلاستیک می‌تواند ترمیم شود (۱۲ و ۱۵).

❑ تازه‌های درمانی

به تازگی برای بیماری نوروفیبروماتوز تیپ ۲، دستگاهی مشابه سمعک اختراع شده که به شنوایی بیمار مبتلا کمک خواهد کرد. همانطور که پیش‌تر گفته شد در نوروفیبروماتوز تیپ ۲ ممکن است غده‌های خوش خیم بر روی اعصاب شنوایی رشد کنند و باعث از بین رفتن قدرت شنوایی شوند.

متخصصان گوش و چشم دانشگاه ماساچوست (ایالات متحده آمریکا)، دارویی به نام میفپریستون (mifepristione) که توسط سازمان غذا و دارو ایالات متحده تأیید شده است و برای سقط جنین به روش شیمیایی استفاده می‌شود، به منظور جلوگیری از رشد

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

شوآنوماتوز دهلیزی اعلام کردند (۱۳ و ۱۴).

در سطح جهان بیماران نیاز شدیدی به کشف داروهایی با کمترین عـــوارض جانبی که بتوانند این تومورها را نابود کننـــد و ضرورت عمـــل جراحی و رادیوتراپـــی را کاهش دهند، دارنـــد. در حال حاضر، بیمارانی که علائم رشـــد و پیشروی بیماری شوآنوماتوز را دارند، از دو راهکار جراحی و رادیوتراپـــی می‌توانند اســـتفاده کننـــد. در گزارش‌های علمی اخیر که بزرگ‌ترین پژوهش در زمینه شـــوآنوماتوز بر روی ۸۰ نـــوع از تومورهای بیماران انجام شـــده، ثابت شده که میفپریســـتون (mifepristione) موثرترین دارو در کنترل این بیماری اســـت و تا میزان ۸۰ درصد رشـــد آن‌هـــا را متوقف می‌کند و این دارو عوارض جانبی کمتری دارد و غالباً همراه با داروی میزوپروستول (misoprostol) استفاده می‌شود (۱۵).

References:

1- Neurofibromatosis type 1, Boyd KP, Korf BR, Theos A, Journal of the American Academy of Dermatology, 2009 July.

2- Neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease): A family case report and literature review, Ghalayani P, Saberi Z, Sardari F, Dental research journal, 2012 July.

3- Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, Kim HJ, Tsilou ET, Zhuang Z, Lonser RR, Neurofibromatosis type 2. Lancet (London, England). 2009 Jun 6.

4- The pathoetiology of neurofibromatosis 1, Jouhilahti EM, Peltonen S, 3Heape AM, Peltonen J, The American journal of pathology, 2011 May.

5- Zehou O., Ferkal S., Brugieres P. Absence of efficacy of everolimus in neurofibromatosis 1-related plexiform neurofibromas: results from a Phase 2a Trial. J Invest Dermatol. 2019;139(3):718–720.

6- Neurofibromatosis type 2, Slattery WH, Otolaryngologic clinics of North America, 2015 June.

7- Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. Kresak JL, Walsh M, Journal of pediatric genetics, 2016 June.

8- The development of cutaneous neurofibromas, Jouhilahti EM, Peltonen S, Callens T, Jokinen E, Heape AM, Messiaen L, Peltonen J, The American journal of pathology, 2011 Feb.

9- Neurocutaneous Syndromes and Brain Tumors., Ullrich NJ, Journal of child neurology, 2016 Oct.

10- Medical treatment in neurofibromatosis type 2. Review of the literature and presentation of clinical reports, Goutagny S, Kalamarides M,, Neuro-Chirurgie, 2017 Feb 2.

11-Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1., Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, Upadhyaya M, Towers R, Gleeson M, Steiger C, Kirby A, Journal of medical genetics, 2007 Feb.

12- Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care, Hirbe AC, Gutmann DH, The Lancet. Neurology, 2014 Aug.

13- Weiss B., Widemann B.C., Wolters P. Sirolimus for progressive neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: a neurofibromatosis clinical trials consortium phase II study. Neuro Oncol. 2015;17:596–603.

14- Greenbaum L, Lerer B. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced movement disorders as a resource for better understanding Parkinson's disease modifier genes. Front Neurol. (2015) 6:27.doi: 10.3389/fneur.2015.00027.

15- Lobbous M., Bernstock J.D., Coffee E. An update on neurofibromatosis type 1-associated gliomas. Cancers (Basel) 2020;12(1):114.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]