

OKULARNE MANIFESTACIJE KOD NEUROFIBROMATOZE TIP 1

Aleksandar Veselinović¹, Dragan Veselinović¹, Zoran Radovanović², Mila Bojanović³, Vasko Bulatović¹ i Marija Veselinović¹

Okularna fibromatoza tip 1 je autozomalno dominantna fakomatoza sa varijabilnom ekspresijom i pojavom karakterističnih promena na oku.

Najčešći oftalmološki nalaz u oku je pojava karakterističnih nodusa na dužici, ali se kao udruženi nalaz opisuju i neurofibromatoza gornjeg kapka, gliomi vidnog živca, horioidalni hemartomi i kongenitalni glaukom.

U radu se daje detaljan prikaz bolesnika sa neurofibromatozom tip 1, sa pojavom karakterističnih kožnih promena, zahvatanjem centralnog nervnog sistema i specifičnim promenama u oku i adneksima.

Ukazuje se na značaj detaljnog oftalmološkog pregleda u otkrivanju i prepoznavanju mogućih manifestacija, kao i na kriterijume u okviru kojih se postavlja dijagnoza oftalmoloških oboljenja.

Detaljno se govori i o kriterijumima za postavljanje dijagnoze neurofibromatoze tip 1, koji obuhvataju veći broj manifestacija na različitim organima. *Acta Medica Medianae* 2009; 48(3):38-42.

Ključne reči: neurofibromatoza tip 1, okularne manifestacije

Klinika za očne bolesti Kliničkog centra Niš¹
Centar za radiologiju Kliničkog centra Niš²
ORL klinika Kliničkog centra Niš³

Kontakt: Aleksandar Veselinović
Klinika za očne bolesti Kliničkog centra
Bul. dr Zorana Đinđića 48 Niš
Tel.: 018 332-367
E-mail: vesaboy81@hotmail.com

Uvod

Neurofibromatoze predstavljaju oboljenje koje je genetski uslovljeno i koje se javlja kao posledica mutacije NF-1 gena na hromozomu 17 (1,2,3). Relativno je često u populaciji, 1:3000-5000, uz prisustvo većih broja simptoma, pri čemu se promene mogu javiti na centralnom nervnom sistemu, koži i oku (4,5). Ove karakteristične promene poput mozaika daju specifičnu kliničku sliku i manifestacije (6).

Manifestacije neurofibromatoza opisane su 1849. godine od strane Roberta Wiliama Smitha, ali nemački patolog Friedrich von Recklinghausen, 1882. godine prvi definiše ovo oboljenje kao poseban entitet, pri čemu opisuje nekoliko kliničkih formi (5).

Fakomatoza tip 1 se definiše kao periferna neurofibromatoza ili von Recklinghausen-ova bolest. Bilateralna akustična neurofibromatoza (fakomatoza tip 2) i segmentna i kutana fibromatoza opisuju se kao posebne forme ove autozomalne bolesti.

Recklinghaus-eva bolest se opisuje kao najčešći tip neurofibromatoza, sa ukupno 90% učešća ove bolesti u odnosu na druge (7,8).

Neurofibromatoza tip 1 se karakteriše pojavom promena na koži u vidu fleka "bele kafe", najčešće u pazušnom i ingvinalnom predelu. Neurofibromi predstavljaju tumore Švanovih ćelija, fibroblasta i drugih glijalnih ćelija i mogu biti lokalizovani u perifernom i centralnom nervnom sistemu. U sklopu neurofibromatoze tip 1 mogu se javiti i neki maligni tumori, poput ependimoma, malignog glioma optičkog nerva, retinoblastom i feohromocitomi, a opisuju se i koštani deformiteti i malformacije (9,10,11,12,13).

Neurofibromatozu tip 1 specifičnom čine promene na očima koje su deo mozaika kliničkih simptoma. Najčešći i najspecifičniji nalaz su promene na dužici u vidu Lišovih čvorića ili hemartoma, koji ukoliko ih ima više od dva, predstavljaju siguran znak neurofibromatoze tip 1. Jedan od značajnih pratećih promena ove bolesti je pojava pleksiformnih neurofibroma na gornjim kopcima, što im daje karakterističan izgled, a opisuje se i prisustvo sekundarnog glaukoma, pojava glioma optičkog nerva i horioidalnih hemartoma. U ovom radu se nastoji da se uz prikaz bolesnika sa neurofibromatozom tip 1 ukaže i na značaj prisustva oftalmoloških manifestacija u postavljanju dijagnoze i prevenciji nekih komplikacija koje ove promene mogu da prouzrokuju (14,15,16).

Prikaz bolesnika

Bolesnica B.D., 36. godina, domaćica iz Vranja, primljena je na lečenje zbog učestalih epileptičkih napada. Od četvrte godine života boluje od epilepsije, redovno se kontroliše i leči.

Od 11. godine života roditelji primećuju pojavu kožnih promena u vidu pegavosti i pigmentovanih mrlja, kao i čvorića po koži. Kožne promene vremenom postaju brojnije. Brat od tetke boluje od epilepsije (bez kožnih promena). Završila četiri razreda redovne osnovne škole i četiri razreda škole za decu sa posebnim potrebama. Bez zaposlenja.

Na koži vrata, trupa i ekstremiteta prisutne su difuzne hiperpigmentovane promene u vidu makula (pega), najizrazitije u predelu vrata i pazuha, kao i multiple mrlje tipa "café au lait", nepravilnog oblika, ravnomerno pigmentovane, prečnika 15 do 85 mm, u predelu pazuha, prednje strane trupa i zadnje strane butina (Slika 1 i 2).



Slika 1. Difuzna hiperpigmentacija, mrlja tipa "café au lait" i subkutani fibrom na vratu



Slika 2. Aksilarna pegavost (znak Crowe-a) i multiple mrlje tipa "café au lait"

Na koži vrata, trupa i ekstremiteta prisutni multipli kutani i subkutani fibromi, meke konzistencije, hiperpigmentovani i boje kože, promena od 5 do 15 mm. Bez subjektivnog doživljaja svraba (Slika 3 i 4).

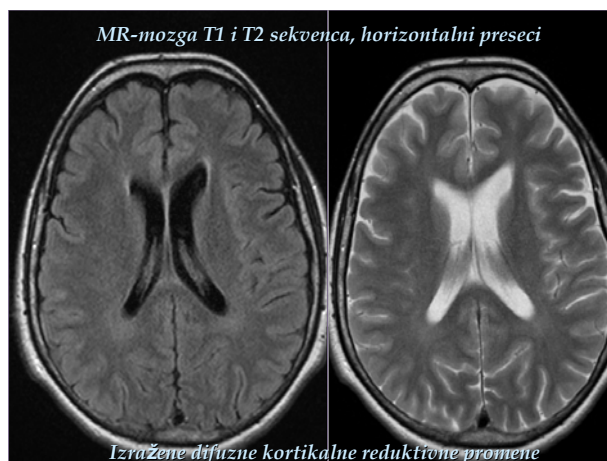
Bez fokalnog motoričkog deficita i bez patoloških refleksa. Nema izmena za sve kvalitete površnog i dubokog senzibiliteta. Kortikalni senzibilitet u granicama normale. Meningealni i cerebelarni znaci negativni. EEG: Multifokalna specifična pražnjenja sa povišenom komicijalnom spremnošću. MR endokranijuma: Difuzne kortikalne reduktivne promene (Slika 5,6).



Slika 3



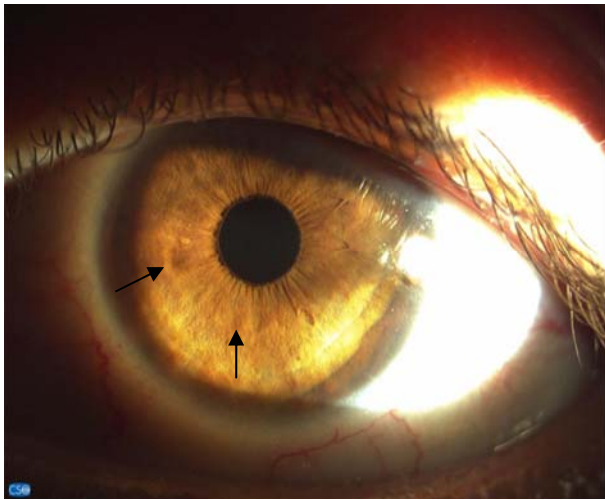
Slika 4.



Slika 5.

Neuropsihološki izveštaj: Koeficijent verbalne inteligencije je na granici lakše mentalne subnormalnosti sa sniženjem pažnje, pamćenja i učenja. U sferi ličnosti povišenje na skali anksioznosti, interesovna varijabilnost sugerise primarno intelektualno manje vrednu ličnost. Govor sa nazalnim prizvukom (rhinolalia). Nepčani lukovi simetrični u miru i pri fonaciji. Palatinalni i faringealni refleksi se izazivaju obostrano i simetrično.

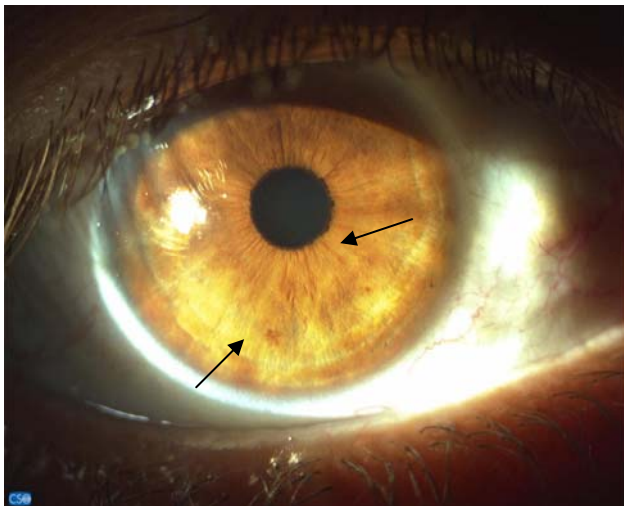
Oftalmološki nalaz: Oštrina oba oka snižena, VOD: 0,5, VOS: 0,60. Intraokularni pritisak oba oka u granicama normale (16 mmHg). Prisutno izraženo zadebljanje kože gornjeg kapka obostrano. Na dužici oba oka prisutan veći broj karakterističnih Lišovih nodusa. (Slika 6 i 7).



Slika 6



Slika 8.



Slika 7.

Nalaz na očnom dnu u granicama normale, osim lakog bledila temporalnih polovina optičkog diska. U vidnom polju oba oka prisutno periferno suženje.

Diskusija

Neurofibromatoza je genetski uslovljeno autozomalno dominantno oboljenje, čija relativno česta učestalost u populaciji i zahvaćenost bolešću većeg broja organa govori da se sa ovim kliničkim entitetom sreće veći broj specijalista (1,2). U dijagnostici ovog oboljenja od velikog je značaja timski rad neurologa, neurohirurga, radiologa, dermatovenerologa i, naravno, oftalmologa.

U traganju za oftalmološkim simptomima manifestacije neurofibromatoze tipa 1 srećemo se sa različitim oftalmološkim manifestacijama. Neke od ovih promena, kao što su karakteristični Lišovi nodusi na dužici, mogu se registrovati tek nakon preciznog oftalmološkog nalaza i pregleda na biomikroskopu. Druga po učestalosti je karakteristična neurofibromatozna promena na gornjem kapku i može se prepoznati i nakon obične inspekcije, ali zahteva potvrdu osnovne bolesti nakog detaljnijeg pregleda uz evidentiranja pratećih promena na koži i centralnom nervnom sistemu.

U dijagnostici neurofibromatoze tip 1 nije potrebno prisustvo svih simptoma, ali postoje dijagnostički kriterijumi, pri čemu je neophodno prisustvo najmanje dva ili više simptoma koje je 1989. godine Nacionalni institut za zdravlje objavio validnim (16,17).

To su sledeći simptomi:

-Šest ili više «café au lait» lezija > 5 mm u prečniku pre puberteta i > 15 mm u prečniku nakon tog perioda;

-Pegavost u aksilarnoj ili ingvinalnoj regiji;

-Gliomi optikusa;

-Dva ili više neurofibroma ili jedan pleksiformni neurofibrom;

-Srodnik prvog stepena (roditelj, rođak ili potomak) sa NF-1 po ovim kriterijumima;

-Dva ili više Lisch nodula (hamartomi irisa);

-Karakteristične koštane lezije (sfenoidna displazija, stanjenje korteksa dugih kostiju sa/bez pseudoartroze).

Kroz prikaz naše bolesnice ukazano je na neke od karakterističnih lezija koje govore u prilog dijagnoze neurofibromatoze tip 1. Pored prisustva bolesti kod rođaka prvog stepena, postojanje epilepsije i poremećaj u mentalnom razvoju prateći su simptomi zahvatanja centralnog nervnog sistema, koji su posledica izraženih reduktivnih kortikalnih promena (18,19,20). Pad oštine vida, temporalno bledilo optičkog diska i periferno suženje vidnog polja ne mogu se objasniti prisustvom glioma optikusa, jer on nije ustanovljen radiološkim pregledom, ali se može objasniti navedenim reduktivnim kortikalnim promenama.

Kožne promene u vidu multiplih mrlja boje bele kafe ("café au lait") i multipli pigmentovani fibromi predstavljaju prisustvo kutanih i subkutanih fibroma, koji kod naše bolesnice imaju i karakterističnu lokalizaciju, uz zahvatanje aksijalne i ingvinalne regije ali i drugih delova. Ove promene na koži je najlakše prepoznati, ali je potreban njihov detaljan opis, imajući u vidu kriterijume za postavljanje dijagnoze, pri čemu je "neophodno" šest ili više lezija 5-15 mm.

Prisustvo epileptičnih napada i poremećaj u mentalnom razvoju evidentiran je kod naše bolesnice. Ova pojava ne predstavlja kriterijum za postavljanje dijagnoze neurofibromatoze tip 1, ali se često opisuje u literaturi kod ovih bolesnika.

U okviru oftalmoloških manifestacija dominira prisustvo Lishovih nodusa, kao najčešći simptom bolesti i registruje se kod oko 93% odraslih osoba sa neurofibromatozom tipa 1 (4,5,6,21). Multipli, mali nodusi, difuzno raspoređeni po dužici, bili su karakteristični simptom i kod naše bolesnice. Drugi učestali simptom je pojava plexiformnog neurofibroma gornjeg kapka, koja se javlja kod 50% bolesnica, a bila je i prateći simptom kod naše bolesnice. Vrednosti intraokularnog pritiska bile su u granicama normale (16 mmHg), ali se u literaturi opisuju bolesnici sa kongenitalnim glaukomom, kao posledica prisustva melanocitnih nodusa u trabekularnom sistemu ili prisustva hemartoma u predelu cilijarnog tela.

Prisustvo glioma vidnog živca, glijalnog hemartoma retine i optičkog diska, sektoraste pigmentacija retine i hemartomi horioidee, nisu registrovani kod naše bolesnice, ali se javljaju u 2-3% kod bolesnika sa fibromatozom tip 1. Najnovija istraživanja, uz primenu fluoresceinske angiografije, kod ovih bolesnika ukazala su da je prisustvo hemartoma horioidee mnogo češće nego što se do sada smatralo (22,23,24,25).

Prikaz bolesnika sa neurofibromatozom pokazuje da ovo relativno često oboljenje može biti udruženo sa većim brojem oftalmoloških manifestacija, zbog čega svi bolesnici sa ovim oboljenjem zahtevaju detaljno oftalmološko sagledavanje.

Zaključak

Neurofibromatoza tip 1 je klinički entitet sa kojim se relativno često srećemo u kliničkoj praksi. Oftalmološke manifestacije ovog sindroma su karakteristične i potrebna je detaljna oftalmološka egzaminacija da bi neke od njih identifikovali.

Pojava Lisch-ovih nodusa na dužici, specifično fibrozno zadebljanje gornjeg kapka, pojava glioma optikusa i prisustvo hemartoma horioidee, najčešće su oftalmološke manifestacije.

U postavljanju dijagnoze veliki značaj ima saradnja sa dermatovenerologom, radiologom i neurologom radi otkrivanja specifičnih lezija koje karakterišu ovo oboljenje.

Literatura

1. Daston M, Scrabien H, Hordium M, Sturbaum A, Nissen L, Ratner N. The protein product of the neurofibromatosis type 1 gene is expressed at highest abundance in neurons, Schwann cells and oligodendrocytes. *Neuron* 1992;8:415-28.
2. Suenobu S. Clinical presentation of patients with neurofibromatosis type I in infancy and childhood: Genetic traits and gender effects. *Journal of Child Neurology* 2008; 23 : 1282- 7.
3. Messiaen L, Callens T, Mortier G, Beysen D, Vandenbroucke I, Van Roy Speleman F, Paepe A. Exhaustive mutation analysis of NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat* 2000;15:541-5.
4. Huson S, Harper P, Comston D. Von recklinghausen neurofibromatosis: clinical and population study in south east Wales. *Brain* 1988; 111:55-81.
5. Von Recklinghausen F. *Über die Multiplen Fibrome der haut und ihre Beziehung zu den Multiplen Neuromen*. Berlin; Hirschwald A, 1882.
6. Ruggiere M, Huson M. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatosis. *Neurology* 2001;56: 1433-43.
7. Bosch M, Wichmann W, Boltshauser E, Landau K. Optic nerve sheath meningiomas in patients with neurofibromatosis type II. *Arch Ophthalmol* 2006;124:379-85.
8. Listernick R, Louis D, Packer R et al. Optic pathway gliomas in children with NF1: consensus statement from the NF-1 optic pathway glioma task force. *Ann Neurol* 1997;41:9-14.
9. Creange A, Rostaing-Rigattieri S, Brugières P, Degos J, Revuz J, Wolkenstein P. Neurological complications of neurofibromatosis type I in adulthood. *Brain* 1999;122:473-481.

10. Pollack F, Shultz B, Mulvihill J. The management of brainstem gliomas in patients with neurofibromatosis 1. *Neurology* 1996;46:1652-60.
11. Listernick R, Ferner R, Piersall L, Sharif S, Gutmann D, Charrow J. Late-onset optic pathway in children with neurofibromatosis 1. *Neurology* 2004;63:1944-6.
12. Lammert M, Kappler M, Mautner V, Llamant K, Storkel S, Friedman J, Atkins D. Decreased bone mineral density in patients with neurofibromatosis 1. *Osteoporosis Int* 2005; 16:1161-6.
13. Crawlett A, Bagamery N. Osseous manifestations of neurofibromatosis in childhood. *J pediatr Orthop* 1986; 6: 72-88.
14. Hough D, Chan a, Davidson H. Von Recklinghausen, s disease associated with gastrointestinal carcinoid tumors. *Cancer* 1983; 51: 2206-8.
15. Miettinen M, Fetsch J, Sobin I, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours in patient with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:90-6.
16. Ferner R, Huson S, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans D. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007;44:81-8.
17. Dimitrova V, Yordanova I, Pavlova V, Valchev, Gospodinov D, Parashkevova B, Balabanov C. A case of neurofibromatosis type 1. *Journal of IMAB* 2008;1, 63-7.
18. Ferner R, Hughes R, Weinman J. Intellectual impairment in neurofibromatosis. *J. Neurol Sci* 1996;38:125-33.
19. Vivarelli R, Grosso S, Calabrese F, Farnetani M, Di Bartolo R, Morgese G, Balestri P. Epilepsy in neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2002;18:338-42.
20. Ferner R, Chaudhuri R, Bingham J, Cox T, Hughers R. The nature and evolution in increased intensity T2 weighted lesions and their relationship to intellectual impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:492-5.
21. Takahary T, Kunihiko S, Hideji H, Tohuhiko M. Frequency of choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1. *The Lancet*,2000;365: 988-92.
22. Ferner R, Gutmann D. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *Cancer Res* 2002; 62: 1573-7.
23. Sharif S, Ferner R, Birch J, Gillespie J, Gattamaneni H, Baser M, Evans D. Second primary tumours in neurofibromatosis 1 patients treated for glioma: substantial risk after radiotherapy. *J Clin Oncol* 2006;24:2570-7.
24. Balsalobre A, Gonzales C, Verdu M. Optic nerve glioma in a case of neurofibromatosis-1 in a child. *Arch soc esp ophthalmol* 2006;81:33-6.
25. Kornreich I, Blaser S, Schwarz M, Shuper A, Vishne T, Cohen et al. Optic pathway glioma correlation of imaging findings with the presence of neurofibromatosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22: 1963-9.

OCULAR MANIFESTATIONS OF TYPE 1 NEUROFIBROMATOSIS

Aleksandar Veselinović, Dragan Veselinović, Zoran Radovanović, Mila Bojanović, Vasko Bulatović and Marija Veselinović

Ocular type 1 neurofibromatosis is an autosomal dominant phacomatosis with variable expression and the occurrence of characteristic changes in the eye.

The most frequent ophthalmologic finding in the eye is the presence of characteristic iris nodules. The shared result also describes the neurofibromatosis of the upper eyelid, an optic nerve glioma, choroidal hamartomas as well as congenital glaucoma.

In addition, the paper gives a detailed presentation of a patient with type 1 neurofibromatosis, with the characteristic changes on the skin, which spread on the central nervous system and characteristic changes in the eye and its adnexa.

It is also pointed out how much a detailed ophthalmologic examination is essential for detecting and recognizing possible manifestations, as well as criteria for making correct diagnoses of ophthalmologic diseases.

Furthermore, the paper presents criteria for making diagnoses of type 1 neurofibromatosis in detail, taking into account a large number of manifestations on different organs. *Acta Medica Medianae* 2009;48(3):38-42.

Key words: type 1 neurofibromatosis, ocular manifestations