

(8)

Nerwiakowłóknikowatość typu 1. w obserwacjach własnych

Neurofibromatosis type 1 – own experiences

Grzegorz Czajkowski², Jakub Kałużny¹, Agnieszka Jatczak-Gaca², Mariusz Wysocki²

¹ Z Katedry i Kliniki Chorób Oczu Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Józef Kałużny

² Z Katedry i Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Mariusz Wysocki

Summary:

Purpose: Neurofibromatosis type 1 is one of the most common inherited syndromes. The aim of this study was to evaluate eye symptoms on this disease.

Material and methods: 52 patients with neurofibromatosis type 1 were observed (28 males and 24 females), age between 3 and 49 years old (mean 21). The patients were divided into five groups depending on the age: 0-10 years old, 11-20 years old, 21-30 years old, 31-40 years old and older than 40 years. Frequency of the eye symptoms was estimated in each group.

Results: The eye signs were observed in 69.2%. Frequency of the eye symptoms were higher in the older groups. After 21th years of age ophthalmological signs were observed in all patients. The most common were café-au-lait spots on the lids, Lisch nodules on the iris, changes in CNS, especially gliomas of the optic pathway, nodular neurofibromas in the orbit region.

Conclusions: Eye signs of the disease may be noticed in the most patients with NF 1. After 21th years of age ophthalmological symptoms are observed in all patients. The frequency of typical well known for NF 1 signs were different and characteristic for each age group.

Słowa kluczowe:

nerwiakowłóknikowatość, choroba Recklinghausena, objawy oczne, guzki Lischa, glejaki.

Key words:

neurofibromatosis, von Recklinghausen's Disease, eye symptoms, Lisch nodules, gliomas.

Nerwiakowłóknikowatość typu 1., dawniej choroba von Recklinghausena, jest uwarunkowaną genetycznie chorobą wielonarządową należącą do dysplazji neuroektodermalnych. Przyjmuje się, że jest to zaburzenie dziedziczone autosomalnie dominująco, lecz odsetek świeżych, spontanicznych mutacji jest dość wysoki. Podezrenie choroby nasuwa się najczęściej

na podstawie występowania plam typu café-au-lait na skórze lub licznych zmian guzowatych (ryc. 1).

Różnego rodzaju objawy oczne nerwiakowłóknikowatości są niezwykle częste i mogą dotyczyć wszystkich struktur narządu wzroku. Najbardziej typowymi objawami są guzki na powierzchni tęczówki, tzw. guzki Lischa (ryc. 2).



Ryc. 1. Liczne nerwiakowłókniki twarzy u 46-letniego mężczyzny (materiał własny).

Fig. 1. Multiple neurofibromas on the face of 46 years old male (own material).



Ryc. 2. Guzki Lischa u 27-letniego mężczyzny (materiał własny).

Fig. 2. Lisch nodules on iris of 27 years old male (own material).

Do innych objawów okulistycznych należą glejaki drogi wzrokowej, patologie kości oczodołu, nerwiakowłókniki powiek, jaskra, hamartomaty siatkówki, zmiany naczyniówkowe.

Choroba jest zwykle rozpoznawana u osób w wieku kilku lat. Rola badania okulistycznego u osób z nerwiakowłóknikowatością w początkowym jej okresie wiąże się z uczestnictwem w procesie diagnostycznym, ponieważ guzki Lischa stanowią jedno z kryteriów rozpoznawczych choroby. Ponadto badanie okulistyczne może wykazać pierwsze objawy glejaka drogi wzrokowej typowego dla opisywanego schorzenia. Objawy choroby Recklinghausena, zarówno ogólne, jak i okulistyczne, najczęściej nasilają się w kolejnych latach życia pacjenta i stanowią istotny wskaźnik progresji choroby. Zmiany te omówiliśmy w naszej wcześniejszej publikacji (1).

Cel

Celem pracy jest ocena zaburzeń narządu wzroku u osób z nerwiakowłóknikowatością typu 1.

Pacjenci i metody

Badaniu poddano 52 osoby (28 płci męskiej i 24 płci żeńskiej) w wieku od 3 lat do 49 lat (średnio 21 lat). Na podstawie kryteriów WHO u wszystkich pacjentów rozpoznano nerwiakowłóknikowatość typu 1. (1). W większości byli to pacjenci pozostający pod opieką Poradni Fakomatoz działającej przy Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, którzy zgłaszali się do Kliniki Chorób Oczu w Bydgoszczy w latach 2005-2008 w celu wykrycia zmian okulistycznych.

W ocenie każdego pacjenta, na podstawie wywiadu i dokumentacji, brano pod uwagę jego wiek, w czasie, gdy było stawiane rozpoznanie neurofibromatozy. Następnie przeprowadzono jednorazowe badanie okulistyczne, podczas którego oceniano ostrość wzroku, ciśnienie wewnątrzgałkowe, okolice oczodołów pod kątem deformacji kostnych i patologii powiek, badano odcinek przedni gałek ocznych (ze szczególnym uwzględnieniem tęczówki) oraz dno oka. U obserwowanych pacjentów wykonywano badanie MR głowy i oczodołów. Wybrane objawy oczne analizowano w kategorii poszczególnych przedziałów wiekowych.

Wyniki

Chorobę rozpoznawano u osób w rozległym przedziale wieku – od 3. roku życia. do 49. roku życia. Średni wiek pacjenta, w którym stawiano diagnozę nerwiakowłóknikowatości, w badanej populacji wynosił 16 lat (ryc. 3).

Objawy dotyczące narządu wzroku obserwowaliśmy u 36 osób spośród 52 osób (69,2%), a więc u znaczącej większości chorych. W kategorii wieku, osoby poniżej 20. roku życia, zmiany oczne stwierdziliśmy u 50-55% pacjentów. Zwraca uwagę fakt, że u pacjentów w wieku powyżej 21. roku życia patologie narządu wzroku były obecne aż w 100% badanej populacji. Ostrość wzroku od 0,5 do 1,0 stwierdzono u 45 pacjentów spośród 52 badanych (86,5%).

Rozkład wybranych objawów okulistycznych w poszczególnych przedziałach wiekowych przedstawiono w tabeli I.

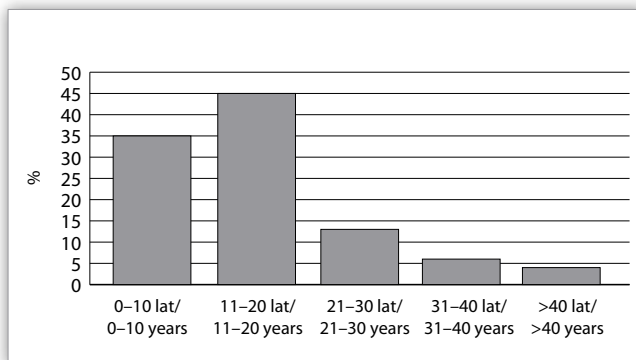
Najczęstszym objawem w obrębie narządu wzroku były guzki Lischa (ryc. 4). Pojawiły się one u 32 osób spośród 52 badanych (61,5%) (ryc. 2). Najmłodszy pacjent, u którego te zmiany zaobserwowano, miał 5 lat. Średnio guzki Lischa pojawiały się dosyć późno, tj. w 24. roku życia pacjenta. W gru-

Wiek/ Age	Liczba pacjentów/ No. of patients	Objawy oczne/ Eye signs	Plamy cafe-au-lait/ Cafe-au-lait spots	Nerwiaki włóknaki powiek/ Neurofibromas of the lids	Guzki Lischa/ Lisch nodules	Zmiany CUN w obrazie MR/ Changes of CNS in MRI
0-10 lat/ 0-10 years	13	7	3	0	5	5
11-20 lat/ 11-20 years	22	12	3	1	13	5
21-30 lat/ 21-30 years	4	4	2	1	3	
31-40 lat/ 31-40 years	4	4	1	1	3	
> 40 lat/ > 40 years	9	9	4	3	8	1

Tab. I. Objawy oczne u osób w poszczególnych przedziałach wiekowych.

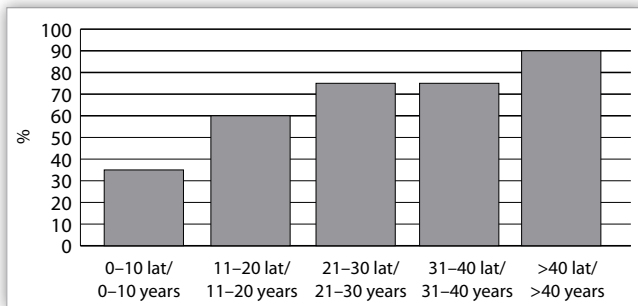
Tab. I. Eye symptoms in the age groups.

pie badanych pacjentów 11 osób nie ukończyło 10. roku życia. W tej grupie wiekowej jedynie u 3 chorych zaobserwowano pojedyncze guzki Lischa. U 11 osób spośród 52 badanych (21%) stwierdzono patologie centralnego układu nerwowego w obrazie MR (ryc. 5). U 3 osób zmiany te opisano jako glejaki nerwu wzrokowego, w tym w 2 przypadkach obustronne. U 2 osób z glejakami nerwów (w wieku lat 8 i 43) obserwowano znaczne pogorszenie widzenia, tj. liczenie palców przed okiem i brak poczucia światła (w tym u pacjentki 8-letniej – obustronnie), z towarzyszącym zanikiem nerwu wzrokowego. W jednym przypadku, u 16-letniego chłopca, pogrubienie nerwów wzrokowych w MR było asymptomatyczne i nie wiązało się ani z osłabieniem ostrości wzroku, ani z ubytkami w polu widzenia obserwowanymi w chwili badania. U 2 osób (w wieku lat 3 i 5) glejaki były zlokalizowane w obrębie skrzyżowania nerwów wzrokowych. W jednym przypadku niemożliwa była dokładna ocena ostrości wzroku, w drugim (u 5-letniego chłopca) – pozostawała prawidłowa w chwili badania. W pozostałych 6 przypadkach zmiany



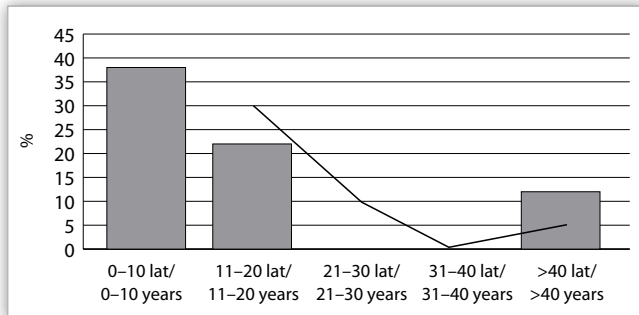
Ryc. 3. Rozpoznanie NF 1 u osób w poszczególnych przedziałach wiekowych.

Fig. 3. Age of diagnosis of NF 1 in age groups.



Ryc. 4. Częstość występowania guzków Lisch'a u osób w poszczególnych przedziałach wiekowych.

Fig. 4. Frequency of Lisch nodules in age groups.



Ryc. 5. Częstość występowania patologii CUN w obrazie MR u osób w poszczególnych przedziałach wiekowych.

Fig. 5. Frequency of changes of CNS in MRI examination in age groups.

w MR mózgu opisano jako ogniska o typie hamartoma lub o niejasnym charakterze. Nie stwierdzono w tych przypadkach ani pogorszenia ostrości wzroku, ani zmian w polu widzenia.

W badanej populacji obserwowano również obustronne nerwiakowłóknaki guzkowate powiek (w 6 przypadkach spośród 52 – 11,54%), deformacje kości oczodołu u 2 dorosłych mężczyzn (w wieku lat 30 i 42) – 3,8%, plamy typu cafe-au-lait na skórze powiek – u 13 osób spośród 52 badanych – 25%. U 2 osób spośród 52 badanych (3,8%) występowały plamy i przebarwienia spojówek. Jaskrę stwierdzono u jednej osoby spośród 52 badanych. W jednym przypadku zaobserwowano zmianę barwnikową naczyniówki. Zmian patologicznych siatkówki nie zaobserwowano w badanej populacji.

Omówienie

Nerwiakowłóknakowatość jest jedną z najczęstszych genetycznych chorób człowieka. Jednakże w literaturze brakuje wciąż publikacji opierających się na badaniach na dużych grupach chorych. Badanie populacji 52 pacjentów pozwala więc na wyciągnięcie pewnych wniosków klinicznych.

Stwierdzono szeroki przedział wiekowy pacjentów, którym stawiano rozpoznanie nerwiakowłóknakowatości, tj. od 3. roku życia do 47. roku życia. Znacząco rosła częstość rozpoznania w kilku pierwszych latach życia pacjentów. Podobne dane uzyskiwali inni badacze (2,3). Clementi i wsp. szczególnie wysoki odsetek ujawnienia się objawów obserwowali u dzieci w wieku poniżej 9. roku życia. W naszych badaniach częstość rozpoznania NF1 była największa w przedziale wieku 11-20 lat. Średnia wieku pacjentów, u których rozpoznaje się chorobę, jest wysoka, jest to ok. 16. rok życia. W tym okresie objawy są już wyraźne, jednak z pewnością pierwsze symptomy musiały pojawić się wcześniej.

Należy zatem uznać, że rozpoznanie choroby stawiamy z pewnym opóźnieniem. Podobne wnioski dotyczące wszystkich fakomatoz wysuwa Wojtkiewicz (4). W jej badaniach średni wiek pacjenta, w którym rozpoznaje się fakomatozy, określono na 9 lat. Ale również uznano, że jest to zbyt późny wiek, aby stawiać diagnozy. Spośród objawów ocznych dwie cechy stwierdzone u pacjentów zasługują na szczególną uwagę i omówienie.

Są to:

1. guzki Lisch'a – z powodu sugerowanego w literaturze ich diagnostycznego znaczenia,
2. glejaki nerwu wzrokowego – z uwagi na ryzyko utraty wzroku i zagrożenie życia w przypadku ich wystąpienia.

Zaledwie w jednym przypadku spośród 52 badanie okulistyczne oraz stwierdzenie guzków Lisch'a były rozstrzygające diagnostycznie. Był to przypadek 5-letniej dziewczynki z plamami typu cafe-au-lait na całym ciele, u której stwierdzono również guzki na tęczówce. Na podstawie tych dwóch cech zdecydowano o rozpoznaniu choroby Recklinghausena.

Odsetek pacjentów, u których obserwowano zmiany tego typu, gwałtownie wzrastał po 10. roku życia. Podobne dane nt. rozwoju guzków podawane są w literaturze (5,6). Ceuterick i wsp. obserwując 59 chorych, stwierdzili guzki Lisch'a u dzieci zaledwie w 4 przypadkach. Jednak ostatecznie obustronne guzki rozwinęły się aż u 35 pacjentów w późniejszym okresie ich życia. W naszych badaniach obejmujących najstarsze grupy wiekowe stwierdzono, że guzki Lisch'a występują u większości pacjentów – z częstością 88,9% u osób powyżej 40 lat. Podobnie Nichols i wsp. obserwowali guzki aż u 92% w grupie dorosłych z NF 1.

Ostatecznie częstość występowania guzków Lisch'a u całej badanej populacji pacjentów z nerwiakowłóknakowatością typu 1. wyniosła w naszych badaniach ok. 62%. Wyniki te są zgodne z danymi pochodzącymi z podobnych prac oceniających częstość występowania zmian tęczówkowych tego typu (3,5,6,7,8).

W naszych badaniach różnego typu patologie centralnego układu nerwowego stwierdzono u 11 osób, co stanowi ok. 21%. U 5 osób, to jest w 9,6% populacji chorych, zdefiniowano je jako glejaki w obrębie drogi wzrokowej. Jest to jeszcze zbyt mała grupa, aby można było wyciągać dalej idące wnioski. Wielu autorów podaje zbliżone dane co do procentowego udziału glejaków w populacji chorych z NF 1 (6,9). Trzech pacjentów spośród pięciu z rozpoznaniem glejakiem nie ukończyło 10 lat. W literaturze podkreśla się, że glejaki są rozpoznawane głównie u kilkuletnich dzieci. Wpływ guzów wewnątrzczaszkowych w przebiegu NF 1 na widzenie jest bardzo różny. Potwierdzają to nasze badania, w których obserwowano zarówno pacjentów ze znacznie obniżoną ostrością wzroku (do liczenia palców i braku poczucia światła), jak i pacjentów, u których obecność guza nie wpływała na czynność narządu wzroku. Przyjmuje się, że pewien odsetek guzów nie daje żadnych objawów pogorszenia ostrości wzroku ani jakichkolwiek ubytków w polu widzenia (6,10). Listernick i wsp. oceniają, że jest to nawet ok. 1/3 nowotworów tego typu. U 6 pacjentów zmiany w MR określono jako hamartoma lub ogniska niecharakterystyczne. Lokalizowały się one w różnych obszarach mózgu, także poza drogą wzrokową. W NF 1 tego typu zmiany są obserwowane dosyć często. Niektóre z nich są określane w literaturze jako niezidentyfikowane obiekty jasne – UBO (une-

identified bright object). Ich ewolucja w przebiegu życia pacjenta wymaga dalszych badań, tym bardziej, że są one częste u dzieci, u osób w wieku dorosłym zaś występują rzadko (4,6). W badanej 52-osobowej populacji chorych z nerwiakowłóknikowością obserwowano praktycznie wszystkie objawy oczne tej choroby. Jednakże niektóre z nich, takie jak: jaskra, zaburzenia naczyniówki i nerwiakowłókniki spłotowate powiek, występowały zaledwie w pojedynczych przypadkach i nie można na ich podstawie wysuwać znaczących statystycznie wniosków klinicznych. Wymaga to dalszych obserwacji.

Podsumowanie

1. Objawy okulistyczne dotyczą większości osób z nerwiakowłóknikowością typu 1.
2. Najczęstsze objawy oczne NF 1 to guzki Lischa na tęczówce, nerwiakowłókniki guzkowate powiek i glejaki drogi wzrokowej.
3. Guzki Lischa występują u większości dorosłych chorych, jednak u dzieci w wieku poniżej 10. roku życia są stosunkowo rzadkie.
4. Zmiany OUN w obrazie rezonansu magnetycznego u osób z nerwiakowłóknikowością dotyczą ok. 1/5 przypadków. Wśród opisywanych zmian występują glejaki drogi wzrokowej, hamartomy oraz liczne zaburzenia niecharakterystyczne (UBOs). Większość z tych zmian nie wywołuje objawów okulistycznych.

Piśmiennictwo:

1. Czajkowski G, Kałużny J, Jatczak-Gaca A, Wysocki M: *Patogeneza i najczęstsze objawy nerwiakowłóknikowości typu 1*. Klin Oczna 2009, 10-12, 378-383.

2. Clementi M, Baubujani G, Turolla L, Tenconi R: *1990 Neurofibromatosis-1: a maximum likelihood estimation of mutation rate*. Hum Genet 1984, 116-118.
3. Nichols JC, Amato JE, Chung SM: *Characteristic of Lisch nodules in patients with neurofibromatosis type 1*. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2003 Sep-Oct, 40(5), 293-296.
4. Wojtkiewicz A: *Dysplazje neuroektodermalne (fakomatozy) ze szczególnym uwzględnieniem neurofibromatozy typu 1 – doświadczenia własne*. Praca na stopień doktora nauk medycznych. Collegium Medium im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu, Bydgoszcz 2003.
5. Ceuterick SD, Van Den Ende JJ, Smets RM: *Clinical and genetic significance of unilateral Lisch Nodules*. Bull Soc Belge Ophthalmol 2005, (295), 49-53.
6. Riccardi VM: *Neurofibromatosis- phenotype, natural history and pathogenesis*. John Hopkins University Press, Baltimore 1992.
7. Sippel KC: *Ocular findings in neurofibromatosis type 1*. Int Ophthalmol Clin 2001 Winter; 41(1), 25-40.
8. Kreusel KM: *Ophthalmological manifestations in VHL and NF 1: pathological and diagnostic implications*. Fam Cancer 2005, (4), 43-47.
9. Lewis RA, Gerson LP, Axelson KA, Riccardi VM, Whitford RP: *von Recklinghausen neurofibromatosis: incidence of optic gliomata*. Ophthalmology 1991, 929- 935.
10. Listernick R, Darling C, Greenwald M, Strauss L, Charrow J: *Optic pathway tumors in children: the effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history*. J Pediatr 1995, 127, 718-22.

Praca wpłynęła do Redakcji 23.11.2009 r. (1110)
Zakwalifikowano do druku 20.12.2009 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

lek. med. Grzegorz Czajkowski
Katedra i Klinika Chorób Oczu Collegium Medium
w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9
85- 094 Bydgoszcz

Polskie Towarzystwo Okulistyczne

e-mail: pto@pto.com.pl