

Очни прояви при неврофиброматоза

Доц. д-р Красимир Коев, д.м.

Медицински университет София

Катедра по спешна медицина

Абстракт:

Неврофиброматозата е автозомно неврогенетично заболяване, което засяга мозъка, нервите, кожата и др. органи. Характеризира се с образуването на ракови тумори, които предизвикват кожни и костни нарушения. Неврофиброматозата може да засегне и очната орбита. Най-честите очни проявления на заболяването включват образуването на нодули на Lisch, Plexiform неврофиброми, хипоталамични хамартоми, ретинални тумори, глиоми на зрителния нерв, изпъкнали нерви на роговицата. Нодулите на Lisch са най-често срещаната очна проява при неврофиброматозата. Тези възли са меланоцитни хамартоми, обикновено с жълто-кафеникав цвят, които се появяват по повърхността на ириса. Установено е, че при 15-40 % от децата с неврофиброматоза има глиоми на зрителния нерв или зрителни глиоми, засягащи зрителния нерв. Глиомите на зрителния нерв са локално инвазивни и постепенно порастват. Въпреки това, хизмените глиоми може да навлязат в хипоталамуса и третата камера, което води до обструктивна хидроцефалия.

Plexiform неврофибромите инфилтрират орбитата, темпоралната зона или клепачите, по-често срещани са, отколкото зрителните нервни глиоми и са потенциално застрашаващи зрението. Орбитотемпоралните неврофиброми може да предизвикат страбизъм и проптоза и да променят големината на очната ябълка. При децата със заболяването често се срещат зрителни оплаквания, като вторична катаракта, хамартоми на ретината или увреждане на зрителния нерв. Най-честите очни прояви при болестта са начална катаракта (при 80% от пациентите), последвана от епиретинални мембрани (при 12-40 % от случаите) и ретинални тумори (при 6-22 % от случаите).

Abstract:

NEUROFIBROMATOSIS OCULAR
MANIFESTATIONS

Neurofibromatosis is an autosomal neurogenetic disorder that affects the brain, nerves, skin and other organs. It is characterized by formation of cancerous tumors which cause skin and bone disorders. Neurofibromatosis affects also the ocular orbit. The most

common ocular manifestations of the disease are: formation of Lisch nodules, Plexiform neurofibromas, choroid hamartomas, retinal tumors, optic nerve gliomas, prominent corneal nerves. Lisch nodules are the most common ocular manifestation in neurofibromatosis. They are melanocyte hamartomas, usually yellow - brown in color which appear on the iris surface. It is reported that 15-40 % of children have neurofibromatosis gliomas of the optic nerve or visual gliomas affecting the optic nerve. Gliomas of the optic nerve are locally invasive and gradually grow. However, gliomas chiasma may enter the third chamber and the hypothalamus which leads to obstructive hydrocephalus. Plexiform neurofibromas infiltrate the orbit, eyelids or temporal area. They are more common than optic nerve gliomas and are potentially sight threatening. Orbitotemporal neurofibromas may cause strabismus and proptosis and change the size of the eyeball. In children, the disease often induces visual complaints, such as secondary cataracts, retinal hamartomas or optic nerve damage. The most common ocular manifestations of the disease are juvenile cataracts (in 80% of patients), epiretinal membranes (in 12-40 % of cases) and retinal tumors (in 6-22 % of cases).

През 1882 г. д-р Фредерик фон Реклингхаузен извършва първото системно описание на неврофиброматозата. Той публикува два отделни случая в монография, озаглавена „Мултипленни неврофиброми на кожата и тяхната връзка с мултипленните невроми“. Д-р

Фредерик фон Реклингхаузен идентифицира патологията на кожните и подкожните тумори и въвежда термина „неврофиброма“ (1). От този момент състоянието става известно като болест на Фон Реклингхаузен. Неврофиброматозата е автозомно неврогенетично нарушение - синдром, който може да засегне много части от тялото, включително мозъка, гръбначния мозък, нервите, кожата, както и други органи и системи. Неврофиброматозата може да предизвика растеж на не - ракови тумори на нервната тъкан, предизвиквайки кожни и костни аномалии (2).

Неврофиброматозата влияе по различен начин на пациентите, засегнати от нея - някои деца живеят почти незазасегнати, в редки случаи други могат да бъдат с тежки увреждания.

Заболяването се характеризира с тумори, наречени неврофиброми, които растат по нервите в тялото, върху или под кожата. Тъй като туморите увеличават размера си, те могат да притиснат важни части от тялото и да причинят проблеми във функционирането на тялото (3).

Неврофибромите често се появяват първоначално в детството, особено по време на пубертета. В повечето случаи заболяването се диагностицира в ранна детска възраст - между 3 и 16 години.

Първият забележим признак почти винаги е наличието на кафяви петна по тялото. Те не предизвикват болка или сърбеж и не прогресират до нещо по-сериозно. Могат да се появят по всички части на тялото, в по-редки

случаи по лицето. Малки лунички могат да се появят под мишниците или в областта на слабините (4).

Много от неврофибромите могат да бъдат отстранени. Въпреки че обикновено са доброкачествени, около 3%-5% могат да се превърнат в канцерогенни.

Няма установено медикаментозно лечение на заболяването, но туморите обикновено могат да бъдат отстранени или да се лекуват усложненията. При някои деца се срещат когнитивни проблеми, които изискват по-големи обучителни потребности.

Пациентите с неврофиброматоза често изпитват само леки симптоми. Неврофиброматозата може да причини загуба на слуха, когнитивни увреждания, а проблемите със сърцето и кръвоносните съдове (сърдечно-съдовите усложнения) могат да доведат до тежка инвалидност поради свиване на нервите поради туморите. Може да се стигне до загуба на зрението и силна болка в очите (5).

Лечение на неврофиброматозата

Лечението на неврофиброматозата има за цел да осигури максимален здравословен растеж и развитие и да се предотвратят навреме усложненията, които може да възникнат. Когато неврофиброматозата причинява големи тумори, които притискат нервите, хирургическата интервенция може да помогне за облекчаване на симптомите. При различните пациенти могат да се приложат и други терапии, като стереотактична радиохирургия, медикаменти за контролиране на болката или физическа терапия (6).

Неврофибромите могат да се образуват и в други части на тялото, включително и в очната орбита.

Неврофиброматозата се дължи на мутация в ген, разположен върху хромозома 17. Генът отговаря за производството на белтък, наречен неврофибромин, който регулира дейността на друг протеин, участващ в клетъчното делене. Когато ген NF1 е мутирал, той произвежда намалено количество неврофиброминов протеин. Следователно процесът на делене на клетките започва, но не получава команда да спре, което води до образуването на неврофиброматозни тумори.

В 50% от случаите, човек наследява мутирания ген от единия си родител по автозомно доминиращ модел. В останалите 50% от случаите на неврофиброматоза, мутацията на хромозома 17 е придобита. Съществуват повече от 500 различни мутации на ген NF1, открити при пациенти с неврофиброматоза. При всяко дете с родител, страдащ от неврофиброматоза съществува 50% риск от наследяване на разстройството (7).

Тежестта и проявите на неврофиброматозата се различават значително между пациентите с мутация в гена (8).

Офталмологичните прояви на неврофиброматозата включват:

- нодули на Lisch
- Plexiform неврофиброми
- хипоталамични хамартоми
- Ретинални тумори
- Глиоми на зрителния нерв
- Изпъкнали нерви на роговицата

Неврофиброматозата е най-честото състояние, свързано с образуването на хамартоми. Загубата на зрение вследствие на глиоми на зрителния нерв е най-характерната очна проява на неврофиброматозата (9).

Нодули на Lisch

Нодулите на Lisch са най-често срещаната очна проява при неврофиброматозата. Тези възли са меланоцитни хамартоми, обикновено с жълто - кафеникав цвят, които се появяват по повърхността на ириса. Те могат да се видят без увеличение, но при прегледа е необходим биомикроскоп, за да се отличат от невусите на ириса, които представляват плоски наситено пигментирани лезии с размити граници. Не се смята, че нодулите на Lisch причиняват сериозни очни усложнения. Нодулите на Lisch са най-честата клинична проява на заболяването при пациенти на възраст над 20 години (10).

Изследвана е 30 - годишна жена с неврофиброматоза, като диагнозата за заболяването е направена въз основа на многобройните кафеникави петна и кожни неврофиброми. На нейната майка също е поставена диагноза неврофиброматоза. При пациентката е установена намалена зрителна острота на дясното око от детска възраст. Открити са най-малко нодули на Lisch в ирисите на двете очи. Прегледът с офталмоскоп на очните дъна не показва никакви аномалии в лявото око. В дясното око е открит нехарактерен уголемен кръвоносен съд, който преминава в макулата хоризонтално. От-

крити са ретинални микроваскуларни аномалии. Състоянието на пациентката се проследява в продължение на осем години, като през този период се наблюдават динамични микросъдови аномалии в ретината в дясното око. При разширени зеници пациентката е изследвана с помощта на инфрачервена автофлуоресценция. Открити са множество откъслечни лезии в задния полюс на хороидеята.

Това е първият случай на ретинални микроваскуларни аномалии, които се променят динамично във времето при пациент с неврофиброматоза, свързана с вродени уголемени кръвоносни съдове на ретината (11).

Вродените уголемени кръвоносни съдове на ретината са предимно едностранни, обикновено доброкачествени и в повечето случаи не са свързани със зрително увреждане (12). Състоянието обикновено е асимптоматично и няма оплаквания за намаление на зрението. Намаляването на зрението в такива случаи е рядко срещано. Настъпването на такова се отдава на ретинопатия, разкъсване на капилярите, фовеални кисти или на самото наличие на нехарактерни кръвоносни съдове във фовеалната област.

Глиоми на зрителния нерв
Установено е, че при 15-40 % от децата с неврофиброматоза има глиоми на зрителния нерв или зрителни глиоми, засягащи зрителния нерв, хиазма или зрителния тракт. Някои от тези лезии са асимптоматични (13).

Двустранните глиоми на зрителния нерв са почти патогномонични за неврофиброматозата. Може да възникне едностранно намаление на зрителната острота с относителен аферентен зеничен дефект (+ / -) и страбизъм (+ / -). Наличието на глиомата на зрителния нерв се диагностицира чрез компютърна томография (сканиране) или магнитен резонанс, като вретеновидна дилатация на зрителния нерв.

Глиомите на зрителния нерв са локално инвазивни и постепенно порастват. Въпреки това, хиазмените глиоми може да навлязат в хипоталамуса и третата камера, което води до обструктивна хидроцефалия. Около 10-38 % от младите пациенти с глиома на зрителния нерв имат неврофиброматоза (14).

При повечето деца със зрителен глиом симптомите могат да бъдат безболезнена проптоза (състояние, при което очните ябълки са силно изпъкнали напред) и намаляване на зрителната острота. Физическите прояви на заболяването включват загуба на зрението, загуба на цветното зрение, аферентен дефект на зеницата и атрофия на зрителния нерв. Големите лезии могат да притиснат оптичната хиазма, причинявайки нистагъм или други симптоми. Могат да се появят симптоми на хипоталамус, като например промени в апетита или съня. Лезиите могат да притиснат третата камера, което води до обструктивна хидроцефалия, придружена от главоболие, гадене и повръщане (15).

Plexiform неврофиброми

Plexiform неврофибромите инфилтрират орбитата, темпоралната зона или клепачите, по-често срещани са, отколкото зрителните нервни глиоми и потенциално застрашават зрението. Орбитотемпоралните неврофиброми може да предизвикат страбизъм и проптоза и да променят големината на очната ябълка. При малките деца, амблиопията може да доведе до замъгляване на зрителната ос, причинено от вторичната инфилтрация и оток на орбитата и клепачите. От двадесет и едно деца с Plexiform неврофиброми на орбитата и темпоралната зона, шест пациенти имат само засягане на клепачите, а трима пациента имат двустранни неврофиброми. Амблиопията, причинена от орбитотемпорална Plexiform неврофиброма, се среща при 62% от случаите, предимно от проптоза и анизометропия (16).

Plexiform неврофибромите на клепача се характеризират с:

- Уплътняване на горния клепач
- S - образна деформация

Вродената глаукома ипсилатерална с Plexiform неврофиброма, се описва като комбинация от разстройства в развитието на предния очен сегмент (17).

Хороидни хамартоми

Хамартомите на хориоидеята имат следните характеристики :

- Обикновено са в задния полюс
- Плоски безформени лезии
- Съдържат невронални и меланоцитни компоненти

Характеристики на ретиналните тумори:

- Астроцитни хамартоми (бели тумори, засягащи зрителния нерв)
- Комбинирани хамартоми на ретината и пигментния епител на ретината (18)
- Хемангиоми на ретиналните капилляри

Засягане на очните функции от неврофиброматозата

При децата със заболяването често се срещат зрителни оплаквания, като вторична катаракта, хамартоми на ретината или увреждане на зрителния нерв. Най-честите очни прояви при болестта са начална катаракта (при 80% от пациентите), последвана от епиретинални мембрани (при 12-40 % от случаите) и ретинални тумори (при 6-22 % от случаите) (19). Помътняването на лещата може да е субкапсуларно или кортикално помътняване в периферията, където то лесно може да остане незабелязано, ако зеницата не е напълно разширена. Наблюдава се наличие на прозрачни или сивкави епиретинални мембрани с бели ръбове при значителен брой пациенти, включително деца (20). Ретиналните хемартоми в макулата често са свързани с изменения в пигментацията. Нодулите на Lisch са характерен белег на неврофиброматозата. Засягането на роговицата може да възникне като усложнение на хипестезията в резултат на повреда в петия черепен нерв.

Литература:

1. Grant W. Simmons, Winnie W. Pong, Ryan J. Emmett, Neurofibromatosis-1 Heterozygosity Increases Microglia in a Spatially- and Temporally-Restricted Pattern Relevant to Mouse Optic Glioma Formation and Growth, J Neuropathol Exp Neurol. Author manuscript; available in PMC 2012 January 1., Published in final edited form as: J Neuropathol Exp Neurol. 2011 January; 70(1): 51–62.
2. Karl McKeever, Charles W Shepherd, Hilda Crawford, An epidemiological, clinical and genetic survey of Neurofibromatosis type 1 in children under sixteen years of age, Ulster Med J. 2008 September; 77(3): 160–163.
3. Eeva-Mari Jouhilahti, Sirkku Peltonen, Anthony M. Heape, The Pathoetiology of Neurofibromatosis 1, Am J Pathol. 2011 May; 178(5): 1932–1939.
4. S KAUR, G THAMI, A KANWAR, Pseudoarthrosis in neurofibromatosis type-1, Postgrad Med J. 2001 October; 77(912): 660.
5. Jacquelyn A. Brown, Scott M. Gianino, David H. Gutmann, Defective Cyclic AMP Generation Underlies the Sensitivity of Central Nervous System Neurons to Neurofibromatosis-1 Heterozygosity, J Neurosci. Author manuscript; available in PMC 2010 October 21. Published in final edited form as: J Neurosci. 2010 April 21; 30(16): 5579–5589.
6. Charles J. Fox, Samir Tomajian, Aaron J. Kaye, Perioperative Management of Neurofibromatosis Type 1, Ochsner J. 2012 Summer; 12(2): 111–121.
7. Talia M Muram-Zborovski, David A Stevenson, David H Viskochil, SPRED1

- Mutations in a Neurofibromatosis Clinic, *J Child Neurol*. Author manuscript; available in PMC 2011 December 20., Published in final edited form as: *J Child Neurol*. 2010 October; 25(10): 1203–1209.
8. Kevin P. Boyd, Bruce R. Korf, Amy Theos, Neurofibromatosis type 1, *J Am Acad Dermatol*. Author manuscript; available in PMC 2010 July 1., Published in final edited form as: *J Am Acad Dermatol*. 2009 July; 61(1): 1–16.
9. Balazs Hegedus, W. Frank Hughes, Joel R. Garbow, Optic Nerve Dysfunction in a Mouse Model of Neurofibromatosis-1 Optic Glioma, *J Neuropathol Exp Neurol*. Author manuscript; available in PMC 2010 May 1., Published in final edited form as: *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009 May; 68(5): 542–551.
10. M Ruggieri, P Pavone, A Polizzi, M Di Pietro, Ophthalmological manifestations in segmental neurofibromatosis type 1, *Br J Ophthalmol*. 2004 November; 88(11): 1429–1433.
11. S M Meyers, F A Gutman, L D Kaye, A D Rothner, Retinal changes associated with neurofibromatosis 2., *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1995; 93: 245–257.
12. Michael J. Fisher, Michael Loguidice, David H. Gutmann, Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis, *Neuro Oncol*. 2012 June; 14(6): 790–797.
13. Karl Staser, Feng-Chun Yang, D Wade Clapp, Pathogenesis of Plexiform Neurofibroma: Tumor-Stromal/Hematopoietic Interactions in Tumor Progression, *Annu Rev Pathol*. Author manuscript; available in PMC 2013 June 27.
- Published in final edited form as: *Annu Rev Pathol*. 2012; 7: 469–495.
14. Yong Soo Byun, Young Hoon Park, Indocyanine Green Angiographic Findings of Obscure Choroidal Abnormalities in Neurofibromatosis, *Korean J Ophthalmol*. 2012 June; 26(3): 230–234.
15. Grant W. Simmons, Winnie W. Pong, Ryan J. Emmett, Neurofibromatosis-1 Heterozygosity Increases Microglia in a Spatially- and Temporally-Restricted Pattern Relevant to Mouse Optic Glioma Formation and Growth, *J Neuropathol Exp Neurol*. Author manuscript; available in PMC 2012 January 1., Published in final edited form as: *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011 January; 70(1): 51–62.
16. Ferner, Rosalie E., Susan M. Huson, and D. Gareth R. Evans. Neurofibromatoses in clinical practice. Springer, 2011.
17. Arun D, Gutmann DH. Recent advances in neurofibromatosis type 1. *Curr Opin Neurol*. 2004 Apr;17(2):101-5.
18. Baralle D, Mattocks C, Kalidas K, Different mutations in the NF1 gene are associated with Neurofibromatosis- Noonan syndrome (NFNS). *Am J Med Genet A*. 2003 May 15;119A(1):1-8.
19. Hart L. Primary care for patients with neurofibromatosis 1. *Nurse Pract*. 2005 Jun;30(6):38-43. Review. Erratum in: *Nurse Pract*. 2005 Jul;30(7):4.
20. Hüffmeier U, Zenker M, Hoyer J, A variable combination of features of Noonan syndrome and neurofibromatosis type I are caused by mutations in the NF1 gene. *Am J Med Genet A*. 2006 Dec 15;140(24):2749-56.