

(71)

# Patogeneza i najczęstsze objawy nerwiakowłóknikowości typu 1.

## *Pathogenesis and the most frequent symptoms of neurofibromatosis type 1*

Grzegorz Czajkowski<sup>1</sup>, Jakub Kałużny<sup>1</sup>, Agnieszka Jatczak-Gaca<sup>2</sup>, Mariusz Wysocki<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> 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: This study was to evaluate pathogenesis, symptoms, clinical course and possible treatment of neurofibromatosis type 1. Neurofibromatosis type 1, von Recklinghausen's disease, is one of the phacomatoses. It belongs to the most frequent inherited diseases in human population. This disease is autosomal dominant, but new spontaneous mutation are also common. The symptoms are caused by disorders in the melanocytes and gliocytes. In ophthalmological examination Lisch nodules, café-au-lait spots, neurofibromas of the lids, optic pathway gliomas and deformation of the orbit bones, can be observed. The symptoms are different, depend upon the age and demonstrate characteristic evolution through the lifetime.

**Słowa kluczowe:** fakomatoza, nerwiakowłóknikowość, choroba Recklinghausena.

**Key words:** phacomatosis, neurofibromatosis, Recklinghausen's disease.

Fakomatozy to grupa schorzeń wrodzonych (*phakos* z greckiego – „naznaczony od urodzenia”) określanymi jako dysplazje neuroektodermalne powstałe w wyniku mutacji genowych. Grupa ta obejmuje ponad 30 różnych chorób spowodowanych przez mutacje genetyczne dotyczące różnych chromosomów i *loci* genowych. Do najczęstszych fakomatoz należą: nerwiakowłóknikowość, choroba von Hippel-Lindaua, stwardnienie guzowate Bourneville'a-Pringle'a, zespół Sturge'a-Webera, zespół Louisa-Bara, naczynek groniasty (Wyburna-Masona), zespół nietrzymania barwnika (Blocha-Sulzbergera). W Polsce liczbę chorych na różne postaci fakomatoz szacuje się na ok. 30 tysięcy.

Nerwiakowłóknikowość jest najczęściej występującą chorobą spośród fakomatoz. Jest spowodowana nieprawidłowym rozwojem komórek grzebienia nerwowego, tj. komórek glejowych i melanocytów. Obecnie rozróżnia się dwa typy nerwiakowłóknikowości:

1. nerwiakowłóknikowość typu 1. (obwodowa), określana także jako choroba von Recklinghausena, spowodowana mutacją genetyczną na długim ramieniu chromosomu 17,
2. nerwiakowłóknikowość typu 2. (centralna), spowodowana mutacją na długim ramieniu chromosomu 22. Tę rzadką chorobę rozpoznaje się u osób z obustronnym guzem nerwu VIII. W jej przebiegu mogą pojawić się też guzy o innej lokalizacji. Za pomocą badania histopatologicznego ujawnia się nerwiakowłókniki, oponiaki, glejaki, guzy o typie Schwannoma. Typową cechą jest również zaćma podtorebkowa tylna.

Nerwiakowłóknikowość typu 1. (NF 1, choroba von Recklinghausena) jest jedną z najczęściej występujących genetycznych chorób człowieka. Częstość występowania tego schorzenia ocenia się na 1: 2500-1: 3300 (1,2). Dziedziczy się ona w sposób autosomalny dominujący. Gen odpowiedzialny za NF1 jest jednym z genów człowieka najczęściej ulegających mutacjom. Jeżeli zmutowany gen jest dziedziczony po rodzicach, u dziecka rozwinię się pełnoobjawowa postać choroby, a defekt będzie przekazywany kolejnym pokoleniom. Jednak w połowie przypadków choroba rozwija się jako efekt spontanicznej mutacji, a wywiad rodzinny nie potwierdza występowania choroby w poprzednich pokoleniach.

Gen *NF1* w prawidłowym organizmie koduje syntezę białka neurofibrominy. Pojawienie się tego białka w komórkach glejowych i melanocytach jest sygnałem do zahamowania ich proliferacji. Mutacja genu powoduje syntezę nieprawidłowego peptydu. Ma on 189 aminokwasów, podczas gdy prawidłowa neurofibromina ma ich 2100. Ten nieprawidłowy peptyd nie sprawuje swojej funkcji hamującej namnażanie komórek, które zachodzi wówczas w sposób niekontrolowany i prowadzi do przerostów tkanek i rozwoju nowotworów (3,4).

W literaturze pojawia się coraz więcej doniesień o identyfikacji innych *loci* genów związanych z NF1. Geny takie zmapowano na chromosomach 2q21, 2q33, 14q11.2, 15q11.2, 18p11.2, 21q11.2 i 22q11.2. Udało się wykazać ich związek z występowaniem nerwiaków nerwów obwodowych (5,6).

Być może wystąpienie objawów choroby Recklinghausena jest spowodowane zaburzeniem równowagi aktywności tych wielu genów.

Objawy choroby von Recklinghausena mogą dotyczyć wielu narządów i tkanek.

Najczęściej obserwuje się charakterystyczne plamy na skórze o barwie kawy z mlekiem („cafe-au-lait”), rozwój guzów o typie nerwiakowłókników nerwów obwodowych i glejaków w centralnym układzie nerwowym oraz patologii układu kostnego. Plamy „cafe-au-lait” stanowią nagromadzenie melanocytów zawierających duże ilości barwnika wewnątrz melanosomów. Typowe plamy są owalne, o wyraźnych granicach i o średnicy od 10 mm do 30 mm. Mogą się pojawić w różnych miejscach na ciele, także na skórze powiek.

Nerwiakowłókniki są guzami łagodnymi wywodzącymi się z nerwów obwodowych i czaszkowych. Najczęściej są zbudowane z komórek Schwanna, lecz w ich strukturze pojawiają się też fibroblasty i komórki nerwowe.

Większość autorów wyróżnia 2 typy nerwiakowłókników:

1. guzkowate (ryc. 1), dobrze odgraniczone, drobne, brodawkowate guzki skóry i tkanki podskórnej należą do najczęstszych patologii. Zwykle pojawiają się w późnym dzieciństwie, a ich liczba wzrasta wraz z wiekiem. W niektórych przypadkach występując w bardzo dużej liczbie, wywołują znaczne oszpecenie, niekiedy też są bolesne.



**Ryc. 1.** Liczne nerwiakowłókniki guzkowate twarzy (materiał własny).

**Fig. 1.** Multiple nodular neurofibromas on the face.

2. splotowate o nieostrych granicach (ryc. 2). Nerwiakowłókniki splotowate występują u 30% pacjentów i niosą duże ryzyko groźnych powikłań. W badaniu stwierdza się guzy o niewyraźnych obrysach, którym często towarzyszy hiperpigmentacja skóry. W badaniu palpacyjnym struktura wewnętrzna niektórych guzów tego typu obrazowo jest określana jako „torba pełna dżdżownic”. Guzy te rozrastając się, nie tylko wywołują oszpecenie i ból, lecz także uszkadzają okoliczne tkanki. Istnieje również ryzyko ich zezłośliwienia, a więc z czasem – odległych przerzutów.

Glejak centralnego układu nerwowego są jedną z najczęstszych manifestacji nerwiakowłóknikowości typu 1. Są stosunkowo rzadkimi guzami występującymi w populacji ludzkiej (2-5%



**Ryc. 2.** Nerwiakowłóknik splotowaty szyi po częściowym chirurgicznym usunięciu (materiał własny).

**Fig. 2.** Plexiform neurofibroma in the cervical region.

guzów mózgu u dzieci stanowią glejaki). Jednak u osób z NF1 ich częstość wzrasta dziesięciokrotnie. Najczęściej lokalizują się w obrębie nerwów wzrokowych. Ich patologiczny wpływ jest spowodowany uciskiem na sąsiednie tkanki. W ich przebiegu nie stwierdza się odległych przerzutów. Niemniej jednak wzrost patologicznej masy może być niekiedy bardzo szybki.

Patologie układu kostnego obejmują kości czaszki, kręgosłup i kości długie.

Częstą patologią czaszki jest niedorozwój kości klinowej, co jest widoczne jako deformacje okolicy oczodołowej. Niedorozwój kręgow powoduje skoliozę kręgosłupa, a niekiedy dochodzi do rozwoju przykręgosłupowych nerwiakowłókników, co może powodować dolegliwości bólowe. Do typowych opisywanych patologii kości długich należą stawy rzekome, ścięczenia warstwy korowej kości oraz hipertroficzne guzowate narośla spowodowane rozwojem nerwiakowłókników.

Mimo różnorodności objawów obecnie powszechnie przyjmuje się siedem kryteriów, wg których rozpoznaje się nerwiakowłóknikowość typu 1. Opublikowano je w memorandum WHO z 1992 roku.

Należą do nich:

1. obecność na skórze ponad 5 plam typu „café-au-lait” („kawa z mlekiem”) o średnicy powyżej 5 mm w największym wymiarze u dziecka oraz o średnicy powyżej 15 mm u dorosłego człowieka,
2. obecność co najmniej dwóch nerwiakowłókników dowolnego typu lub jednego nerwiakowłóknika splotowatego,
3. przebarwienia i piegi w obrębie pach lub pachwin,
4. glejak nerwu wzrokowego,
5. obecność co najmniej dwóch guzków Lisch na tęczówce,
6. anomalie kostne (np. dysplazja kości klinowej, ścięczenie warstwy korowej kości długich, ze stawami rzekomymi/ lub bez stawów rzekomych),
7. rozpoznanie u najbliższych krewnych nerwiakowłóknikowości typu 1.

Schorzenie rozpoznaje się w przypadku wystąpienia przynajmniej dwóch kryteriów spośród wyżej wymienionych.

Objawy okulistyczne nerwiakowłóknikowości typu 1. przedstawiono w tabeli I.

<b>Oczodół/ Orbit</b>	Deformacje kostne wynikające z hipoplazji kości klinowej/ Malformations as an effect of hypoplasia of sphenoid bone
<b>Powieki/ Lids</b>	1. Plamy typu cafe-au-lait/ Cafe'-lait spots, 2. Nerwiakowłókniki guzkowate i spłotowate/ Neurofibromas nodular and plexiform
<b>Spojówki/ Conjunctivae</b>	Zmiany barwnikowe/ Pigmented changes
<b>Rogówka/ Cornea</b>	Uwidocznienie nerwów rogówkowych/ Corneal nerves manifestation
<b>Kąt przesączania/ Anterior chamber angle</b>	1. Obecność tkanki nerwiakowłókniakowej w kącie/ Neurofibromas in anterior chamber angle, 2. Przesunięcie ku przodowi nasady tęczęwki/ Displacement in front of iris base, 3. Błony włóknistonacyniowe/ Fibroangioma membranes, 4. Liczne wyrostki tęczęwkowe/ Multiple iris processes.
<b>Ciało rzęskowe/ Ciliary body</b>	1. Nerwiakowłókniakowate pogrubienie ciała rzęskowego/ Neurofibromatic thickening of ciliary body
<b>Tęczęwka/ Iris</b>	1. Guzki Lischa/ Lisch nodules 2. Wywinięcie barwnikowe tęczęwki (ectropion uveae)/ Ectropion uveae
<b>Naczyniówka/ Choroid</b>	1. Zmiany barwnikowe, plamy, znamiona/ Pigmented changes, spots, moles
<b>Siatkówka/ Retina</b>	1. Gwiaździki/ Astrocytomas 2. Naczyniaki/ Angiomas
<b>Nerw wzrokowy/ Optic nerve</b>	1. Glejaki nerwu wzrokowego/ Gliomas of optic nerve 2. Glejaki skrzyżowania nerwów wzrokowych/ Gliomas of chiasm

Tab. I. Objawy okulistyczne nerwiakowłókniakowości typu 1.  
Tab. I. Ophthalmological signs of Neurofibromatosis type 1.

### Nerwiakowłókniki spłotowate powiek

Okolo 10% nerwiakowłókników spłotowatych dotyczy twarzy, w tym często powieki górnej i oczodołu.

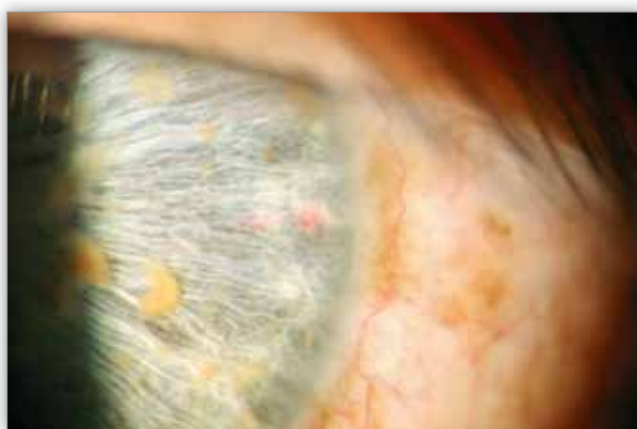
Pojawiają się wówczas, gdy opada powieka, niekiedy prowadzą do zamknięcia się szpary powiekowej. Towarzyszące im podwinięcie brzegu górnej powieki wiąże się z ocieraniem się rzęs o rogówkę, co wywołuje powikłania rogówkowe. Połowie przypadków opadnięcia powieki towarzyszy jaskra. Biorąc pod uwagę ryzyko opisanych powyżej powikłań, należy rozważać usuwanie nerwiakowłókników spłotowatych, w przypadku, gdy można zaobserwować ich wzrost. Jest to jednak technicznie trudne, ponieważ często granic takiego guza nie sposób dokładnie określić i dlatego nie można też określić rozległości zabiegu. Często są nawroty wymagające kilkakrotnych interwencji chirurgicznych.

### Guzki Lischa

Są to barwnikowe zmiany typu hamartoma zlokalizowane na tęczęwce (ryc. 3, 4). W badaniu obserwuje się je jako okrągłe wypuklenia tęczęwki, niekiedy uszypułowanie, o wysyceniu



Ryc. 3. Liczne tęczęwkowe guzki Lischa (materiał własny).  
Fig. 3. Multiple Lisch nodules on the iris.



Ryc. 4. Guzki Lischa na tęczęwce i zmiany barwnikowe spojówki gałkowej (materiał własny).  
Fig. 4. Melanotic changes of the conjunctiva. Lisch nodules on the iris.

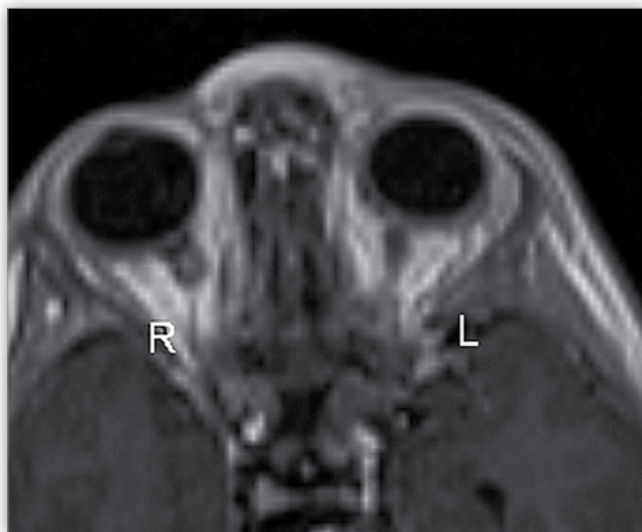
barwnika większym niż wysycenie otaczającej tkanki, co wynika z porównania. Typowe guzki Lischa są obustronne, a ich liczba jest porównywalna w obojgu oczach. U osób dorosłych, z rozwiniętą chorobą Recklinghausena, ich obecność jest cechą typową dla tej choroby (Lisch 1937, Lewis i Riccardi 1981). Za wyjątki należy uznać przypadki, w których nie stwierdza się tego typu zmian tęczęwkowych u pacjentów z wieloletnim przebiegiem choroby (6,7,8).

Jednakże u dzieci guzki występują stosunkowo rzadko. U dziecka poniżej 10. roku życia rozpoznanie guzków Lischa na tęczęwce można postawić wówczas, gdy towarzyszą im typowe plamy na skórze. Według WHO stwierdzenie co najmniej dwóch guzków Lischa na tęczęwce jednego oka u osoby z plamami na ciele wystarczy do postawienia rozpoznania neurofibromatozy (4,9). Jednak zakwalifikowanie barwnikowych zmian na tęczęwce jako guzki Lischa wtedy, gdy nie obserwuje się innych objawów choroby, jest trudne, ponieważ w literaturze nie są opisywane żadne szczególne czy wyjątkowe cechy, które za pomocą badania biomikroskopowego pozwoliłyby odróżnić guzki Lischa od innych podobnych zmian barwnikowych. W budowie histopatologicznej guzków Lischa stwierdza się nagromadzenie komórek melanocytarnych, podobne do typowych znamion tęczęwki (6,7,8). Nie ustalono, jaki czynnik powoduje

powstanie guzków i ich rozwój. Guzki Lischa nie powodują pogorszenia widzenia.

Guzy OUN o typie glejaków pojawiają się u ok. 15% pacjentów z neurofibromatozą, mogą się rozrastać na każdym odcinku drogi wzrokowej. Większość z nich lokalizuje się jednak w obrębie nerwu wzrokowego lub skrzyżowania nerwów wzrokowych (ryc. 5). Pod względem histopatologicznym są to guzy określane jako pilocytarne astrocytoma, o budowie, która nie jest wyjątkowa jedynie dla nerwiakowłóknikowości (6,10). Okulistyczne objawy guzów wewnątrzczaszkowych obejmują pogorszenie się ostrości wzroku, ubytki w polu widzenia, zaburzenia widzenia barwnego, zez, dośrodkowy defekt źreniczny, obrzęk i zanik tarczy nerwu wzrokowego.

Należy zaznaczyć, że część guzów nie daje żadnych objawów i zostaje rozpoznana dopiero podczas rutynowego badania MR, któremu na pewnym etapie diagnostyki należy poddać wszystkich pacjentów z rozpoznaną chorobą Recklinghausena.



**Ryc. 5.** Glejak nerwu wzrokowego prawego w MR (materiał własny).  
**Fig. 5.** Glioma of the right optic nerve in MRI.

Jednym z objawów ocznych w przebiegu nerwiakowłóknikowości jest jaskra. Stwierdza się często współistnienie jaskry z nerwiakowłóknikiem powieki górnej lub wywinięciem tęczówki po tej samej stronie. Jeżeli jaskra pojawi się przed drugim rokiem życia, towarzyszą jej typowe dla jaskry wrodzonej uszkodzenia gałki ocznej, takie jak: woloocze, przymglenie rogówki czy pęknięcia błony Descemeta.

Patogeneza jaskry w NF1 pozostaje nieznaną. Potwierdzone są jedynie wrodzony charakter schorzenia lub związek z wczesnym dzieciństwem (11,12) oraz współistnienie patologii w kącie przesączania.

Spośród anomalii w kącie przesączania opisywane są:

- przesunięcie się ku przodowi nasady tęczówki,
- obecność tkanki nerwiakowłóknikowej w kącie przesączania,
- nerwiakowłóknikowate pogrubienie ciała rzęskowego,
- liczne wyrostki tęczówkowe,
- błony włóknistonaczyniowe w obrębie kąta.

Nie wyjaśniono dotąd klinicznego znaczenia opisywanych zmian w kącie. Nie wiadomo, jak często w ich wyniku dochodzi do rozwoju pełnoobjawowej jaskry.

Zmiany w siatkówce oka stwierdzane w przypadkach NF1 to głównie zaburzenia rozwojowe o typie hamartoma. Wśród nich obserwujemy zwykle gwiazdziaki i naczyniaki.

Nieprawidłowości błony naczyniowej stanowiące zaburzenia linii rozwojowej melanocytów są opisywane jako płaskie plamy o nieostrych granicach, o barwach od żółtej do ciemnobrązowej. Występują w około 1/3 przypadków.

Jednakże ich histopatologiczna budowa nie została do końca wyjaśniona. Przypuszcza się, że powstają w wyniku koncentracji melanocytów, podobnie jak typowe znamiona naczyniówki.

W przebiegu NF1 można zauważyć wyraźną ewolucję objawów, które najczęściej narastają i stają się coraz wyraźniejsze w kolejnych latach życia pacjenta.

Rozważając niektóre wybrane – lecz dość typowe – objawy, można w zarysie przedstawić przebieg choroby Recklinghausena. Zaburzenia rozwoju organizmu mogą się pojawić w pierwszych 3-4 tygodniach życia płodowego. Tak wczesny początek zaburzeń w okresie kształtowania się narządów i tkanek oznacza ryzykiem poważnych uszkodzeń i patologii cały późniejszy okres życia człowieka. Pierwsze symptomy, które możemy obserwować po urodzeniu, to znamiona i plamy barwnikowe typu „cafe-au-lait” na skórze. Należy jednak dodać, że przypadki, w których opisywano objawy już podczas narodzin, dotyczą z reguły drugiego pokolenia w rodzinach osób chorych na nerwiakowłóknikowość. Wraz z wiekiem liczba plam skórnych zwiększa się. U pacjentów w wieku 0-10 lat możemy się spodziewać rozwoju najgroźniejszej patologii choroby Recklinghausena, którą jest glejak mózgu. Okulista badający dziecko z podejrzeniem nerwiakowłóknikowości typu 1. powinien zatem zwrócić szczególną uwagę na potencjalne objawy neurokulistyczne.

Ryzyko pojawienia się glejaka rośnie znacząco po 4. roku życia, a średnią wieku pojawienia się tego typu guzów w populacji chorych z NF1 szacuje się na ok. 10 lat (Rush i wsp, Wright i wsp). Inni badacze (Listernick i wsp.) określają, że wiek pacjenta, kiedy najczęściej występują u niego glejaki, to pierwsze 6 lat życia.

Badanie NMR centralnego układu nerwowego u dziecka z NF1 ujawnia też pewne inne patologie, czasem dyskretne i bezobjawowe. Nie zawsze można je zakwalifikować jako glejaki czy hamartomy typowe dla choroby Recklinghausena. Wśród zmian opisywanych w MR u dzieci są bowiem guzy mózgu o nieokreślonych strukturze i pochodzeniu, niecharakterystyczne ogniska hiperintensywne, niezidentyfikowane obiekty jasne (unidentified bright object – UBO), zaburzenia wakuolizacji mieliny, guzy kanału kręgowego (2,6).

W tym też okresie istnieje możliwość ujawnienia się jaskry wrodzonej lub dziecięcej z typowymi następstwami. Jednak jak wspomniano, przypadki te nie są zbyt częste.

Gwałtowny rozwój kośca w wieku dziecięcym sprzyja pojawieniu się stosunkowo częstej skoliozy kręgosłupa.

Zagrożeniem dla życia pacjentów w tym wieku są więc guzy – glejaki lub inne guzy centralnego i obwodowego układu nerwowego, białaczka oraz inne nowotwory zarodkowe.

W około 10. roku życia rośnie prawdopodobieństwo pojawienia się tęczówkowych guzków Lischa. Pierwsze, pojedyncze z nich mogą być widoczne już u osób w wieku kilku lat, jednak u osób powyżej 10. roku życia ich liczba znacząco wzrasta.

U osób w wieku kilkunastu lat rozpoznanie guzków najczęściej nie następuje już trudności.

U dorosłej osoby najbardziej zauważalne, nie tylko dla specjalisty, są oszpecające nerwiakowłókniki guzkowate i spłotowate. Są już obecne niemal u każdego pacjenta z NF1 w wieku 30-40 lat.

Guzkowate nerwiakowłókniki zwracają uwagę swoją liczebnością i praktycznie mogą być zlokalizowane na każdej części ciała. Rozwinięte nerwiakowłókniki spłotowate przypominają wyglądem rozległe bliznowce (ryc. 2). Występują rzadziej niż guzkowate, lecz czasem powodują zaburzenia funkcji okolicznych tkanek, np. zaburzenia ruchomości mięśni lub bóle kręgosłupa, jeżeli nerwiakowłóknik jest umiejscowiony w okolicy kręgosłupa.

W niektórych przypadkach w tym wieku znaczny jest stopień skrzywienia kręgosłupa, co zaburza istotnie postawę ciała.

W okresie dorosłego życia możemy też mówić o pełnym rozwoju objawów okulistycznych. Już w wyglądzie twarzy są zauważalne deformacje, szczególnie okolicy oczodołowej, z towarzyszącym niekiedy zapadnięciem gałki ocznej. Jest to spowodowane przesunięciem się ścian kostnych oczodołu, a wynika z hipoplazji kości klinowej (ryc. 6).



Ryc. 6. Zapadnięcie lewej gałki ocznej spowodowane hipoplazją kości klinowej (materiał własny).

Fig. 6. Deformation of the bones of left orbit.

W okolicy oczodołu i w obrębie powiek można stwierdzić nerwiakowłókniki. Mogą im towarzyszyć opadnięcie powieki i esowate wygięcie szpary powiekowej. W badaniu przedniego odcinka dość często można zauważyć zmiany barwnikowe spojówek. Dopiero w tym okresie życia guzki Lischa na tęczęwce stają się najczęstszym i bardzo charakterystycznym objawem okulistycznym. U osób w wieku 30-40 lat pokrywają one całą tęczęwkę, chociaż w górnym jej obszarze, mniej więcej w pozycji od godz. 10 do godz. 2, występowanie guzków jest mniej częste (7,13).

Podczas badania dna oka niekiedy można zauważyć ciemnoniebieskie obszary odpowiadające zaburzeniom naczyńki lub obszary zblednięcia siatkówki.

Zwiększona śmiertelność u osób dorosłych z NF1, w porównaniu ze śmiertelnością zdrowej populacji, jest spowodowana

rozrostem nowotworów złośliwych. Życiu pacjentów w tym okresie zagrażają też masywne krwotoki wewnątrzczaszkowe lub do jamy brzusznej, wynikające z rozwoju patologii naczyńiowych. Ryzyko to utrzymuje się do czasu osiągnięcia wieku starczego.

Z uwagi na częste występowanie zmian w narządzie wzroku praktycznie każdy pacjent z podejrzeniem choroby Recklinghausena powinien być skonsultowany przez okulistę. Protokół badania powinien zawierać ocenę ostrości wzroku, ciśnienia wewnątrzgałkowego, ustawienia i ruchomości powiek (w celu wykluczenia nerwiakowłókników), badania biomikroskopowego przedniego odcinka oka (ze szczególnym uwzględnieniem tęczęwki i odruchu źrenicznego), dna oka (obserwacja w kierunku zmian barwnikowych naczyńiówki, hamartomatów siatkówki i patologii tarczy n. II – obrzęku lub zaniku), pola widzenia u osób powyżej 7. roku życia oraz widzenia barwnego. Zaleca się, aby takie badanie było przeprowadzane w każdym przypadku w momencie diagnozowania nerwiakowłóknikowości. Kontrolne badania u dzieci poniżej 6. roku życia powinny być przeprowadzane co rok. U pacjentów starszych zaleca się badania w ośrodkach referencyjnych, gdy osiągną wiek lat 8, 10, 13, 16, 20 i 25, a także w każdym przypadku, gdy pojawią się nowe objawy przedmiotowe lub podmiotowe ze strony narządu wzroku. W trakcie badania szczególną uwagę zwraca się na wszelkie objawy wskazujące na glejak nerwu wzrokowego lub drogi wzrokowej. W przypadku rozpoznania guza w obrębie drogi wzrokowej w badaniu NMR (także guza bezobjawowego) wskazana jest kontrola okulistyczna nie rzadziej niż co rok. Jeżeli pojawią się pogorszenie ostrości wzroku o niejasnej przyczynie, ubytki w polu widzenia, zaburzenia odruchu źrenicznego, obrzęk lub zanik tarczy n. II, pacjenta należy skierować na ponowne badanie MR. U pacjentów z nerwiakowłóknikowością w diagnostyce nie zaleca się stosowania tomografii komputerowej z uwagi na teoretyczne zagrożenie pobudzenia procesu nowotworowego. NF1 zawsze wiąże się bowiem ze zwiększonym ryzykiem rozwoju guzów złośliwych.

O ile w chwili stawiania diagnozy choroby Recklinghausena, co dotyczy najczęściej pacjentów w wieku dziecięcym, pacjent z pewnością będzie poddany takiemu badaniu, o tyle później w badaniach kontrolnych ocena okulistyczna może ujawnić pierwsze objawy guza w fazie rozwoju, w której można jeszcze zastosować skuteczne leczenie neurochirurgiczne.

Wybór metody leczenia glejaków nerwu wzrokowego wciąż jednak pozostaje sprawą kontrowersyjną. Uznaną metodą leczenia u osób z postępującym pogorszeniem widzenia, narastającą proptozą lub potwierdzonym wzrostem guza w badaniach obrazowych jest jego chirurgiczne usunięcie. Jednak często interwencja chirurgiczna nie chroni przed utratą widzenia po stronie zajętej przez guz.

W pozostałych przypadkach guzów bezobjawowych z powodu ryzyka powikłań rozsądne wydają się odstępianie od zabiegu i obserwacja zmian.

W leczeniu glejaków często jest stosowana chemioterapia z użyciem karboplatyny i winkrystyny (6,14,15).

Nerwiakowłóknikowość należy do najczęstszych schorzeń genetycznych człowieka. Jednak nie zawsze jest ona odziedziczona po rodzicach. Chorobę należy poważnie podejrzewać także u tych osób, u których nie stwierdzamy obciążenia w wy-

wiadzie rodzinnym, lecz obserwujemy kliniczne objawy schorzenia.

Szczególną uwagę należy zwrócić na wszelkie symptomy rozwoju nowotworów, przede wszystkim ośrodkowego układu nerwowego. Okresowa kontrola pacjentów z rozpoznaną nerwiakowłóknikowatością oraz ich dzieci jest zatem konieczna. Z uwagi na różnorodność objawów w przypadku podejrzenia choroby lub monitorowania jej przebiegu niezbędne są kompleksowe badania, wśród których musi się znaleźć rezonans magnetyczny głowy i oczodołów. W przyszłości podstawowe badania u chorych z NF1 z pewnością będą obejmować także badania materiału genetycznego.

Leczenie powikłań nerwiakowłóknikowatości wymaga wciąż ustalenia algorytmów postępowania. W ostatnich latach w literaturze pojawiają się modele wyjaśniające mechanizm ekspresji genu odpowiedzialnego za wystąpienie tej choroby, co powinno umożliwić wpływanie na jego funkcje. Jednakże obecnie przełom w leczeniu przyczynowym tej choroby, np. poprzez terapię genową, wydaje się kwestią dość odległej przyszłości.

#### Piśmiennictwo:

1. Crowe FW, Schull WJ, Neel JV: *A clinical pathological and genetic study of multiple neurofibromatosis*. Springfield J 11, Charles Thomas, 1956.
2. 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.
3. Barker D, Wright E, Nguyen K et al.: *Gen for von Recklinhausen neurofibromatosis is in the pericentric region of chromosom 17*. Science 1987, 236, 1100-1102.
4. Marchuk D, Saulino A, Tavakkol R et al.: *cDNA cloning of the type 1 neurofibromatosis gen: complete sequences of the NFI gene product*. Genomics 1991, 11, 931-940.
5. Koga T, Iwasaki H, Ishiguro M, Matsuzaki A, Kikuchi M: *Frequent genomic imbalances in chromosomes 17, 19, and 22q in peripheral nerve sheath tumours detected by comparative genomic hybridization analysis*. J Pathol 2002 May, 197(1), 98-107.
6. Riccardi VM: *Neurofibromatosis – phenotype, natural history and pathogenesis*. John Hopkins University Press, Baltimore 1992.
7. Ceuteric SD, Van Den Ende JJ, Smets RM: *Clinical and genetic significance of unilateral Lisch nodules*. Bull Soc Belge Ophthalmol 2005, (295), 49-53.
8. Menard L, Magnaval G, Donnio A, Ayeboua L, Richer R, Merle H: *Lisch nodules: description of 2 clinical cases and their significance*. J Fr Ophthalmol 2001 Nov, 24(9), 966-970.
9. *Neurofibromatosis*. Conference Statement. National Institutes of health Consensus Development Conference. Arch Neurol 1998, 45, 575-580.
10. Meyer P, Eberle MM, Probst A, Tolnay M: *Ganglioglioma of optic nerve in neurofibromatosis type 1. Case report and review of the literature*. Klin Monstbl Augenheilkd 2000 Jul, 217(1), 55-58.
11. Payne MS, Nadell JM, Lacassie Y, Tilton AH: *Congenital glaucoma and neurofibromatosis in a monozygotie twin: case report and review of the literature*. J Child Neurol 2003 Jul, 18(7), 504-508.
12. Quaranta L, Semeraro F, Turano R, Gandolfo E: *Gonioscopic findings in patients with type 1 neurofibromatosis (Von Recklinghausen disease)*. J Glaucoma 2004 Apr, 13(2), 90-95.
13. 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.
14. Gnekow AK, Kortmann RD, Pietsch T, Emser A: *Low grade chiasmatic-hypothalamic glioma-carboplatin and vincristin chemotherapy effectively defers radiotherapy within a comprehensive treatment strategy – report from the multicenter treatment study for children and adolescents with a low grade glioma – HIT-LGG 1996 – of the Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH)*. Klin Pediatr 2004 Nov-Dec, 216(6), 331-342.
15. Jahraus CD, Tarbell NJ: *Review: Optic Pathway Glioma*. Pediatr Blood Cancer 2006, 46, 586-596.

Praca wpłynęła do Redakcji 03.03.2009 r. (1111)  
Zakwalifikowano do druku 30.10.2009 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  
e-mail: gcz5@wp.pl