

## REKLINGHAUZENO LIGA OFTALMOLOGIJOJE. KLINIKINIAI ATVEJAI

Eglė Balsienė, Aušrinė Misevičė, Vaiva Olekaitė

*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*

**Raktažodžiai:** Reklinghauzeno liga, 1 tipo neurofibromatozė, optinio nervo gliomos, Lišo mazgeliai.

### Santrauka

Reklinghauzeno liga, dar žinoma kaip 1 tipo neurofibromatozė, yra dažna autosominiu dominantiniu būdu paveldima genetinė liga. Ligą lemia NF1 geno mutacija, tačiau netgi apie pusę atvejų aptinkamos sporadinės mutacijos. Vaikams dažniausiai pasireiškiantys požymiai: balintos kavos dėmės (cafe-au-lait), odos sulenkimų strazdanotumas, Lišo mazgeliai rainelėje bei optinio nervo glioma. Iki 20 proc. sergančiųjų Reklinghauzeno liga stebimos optinio nervo gliomos. Šie dariniai dažniausiai būna gerybiniai, tačiau iki 50 proc. visų atvejų galima agresyvi ligos eiga, sukelianti simptomus ir lemti regos praradimą. Remiantis naujausiais tyrimais, chirurginis gydymas turėtų apsiriboti tumoru biopsija, dėl didelės rizikos operacijos metu netekti regėjimo. Iki 70 proc. atvejų liga neprogresuoja ir išlieka stabili be specifinio gydymo. Šiame straipsnyje apžvelgiami bei palyginami 3 klinikiniai šios ligos atvejai.

### Įvadas

Reklinghauzeno ligą, dar vadinamą 1 tipo neurofibromatoze, 1882 metais pirmasis aprašė Daniel von Recklinghausen [1]. Tai multisisteminė liga, kurios gydymui prireikia skirtingų specialybių gydytojų. Ligos paplitimas yra 1:3000 [2], nepriklausomai nuo lyties ar rasės [3]. Apie pusę visų atvejų liga paveldima autosominiu dominantiniu keliu, esant mutacijai NF1 geno srityje. Kiti atvejai dažniausiai pasireiškia spontaniškai. Genetinis testavimas – vienas iš pagrindinių veiksnių, patvirtinančių diagnozę. Genetiniai tyrimai dažniausiai atliekami iš kraujo mėginio išskiriant DNR [4]. Daugelis neurofibromatozės atvejų paveikia akis bei orbitos sritį, todėl ligos diagnostikai bei gydymui svarbus gydytojo oftalmologo vaidmuo [5].

**Tyrimo tikslas** - remiantis naujausia literatūra, aprašyti ir palyginti Reklinghauzeno ligos pasireišimą, analizuojant skirtingus atvejus oftalmologijoje.

### Tyrimo medžiaga ir metodai

Publikuotų straipsnių paieška atlikta naudojantis tarptautine duomenų baze Pubmed. Atrinkti temą atitinkantys ir analizuoti 9 viso teksto straipsniai anglų kalba. Straipsnių publikavimo laikotarpis - nuo 2016 iki 2021 metų.

### Klinikiniai atvejai

**Pacientas 15 metų berniukas.** Neurofibromatozė nustatyta pirmaisiais gyvenimo metais. Skundžiasi nugaros skausmais, ant odos atsirandančiais skausmingais mazgeliais. Turi pigmentinių dėmių. Stebimi pooperaciniai randai, nelygūs audiniai kairiojoje kaklo pusėje bei kairiosios ausies kaušelyje, sutrikusi klausa kairiąja ausimi. Nustatyta pleksiforminė neurofibroma kaklo minkštuosiuose audiniuose, išplitusi į kaukolės kaulus, centrinę nervų sistemą, krūtinės ląstą. Magnetinio rezonanso tyrime stebimi nespecifiniai židiniai abipus vidinės kapsulės, priekinės komisūros srityje, siekia blyškųjį kamuolį. Oftalmologo apžiūros metu matomi Lišo mazgeliai rainelėse.

**Pacientas 7 metų berniukas.** Atvykimo metu skundėsi niežuliu. Dauginiai pakitimai galvos smegenų baltojoje medžiagoje. Magnetinio rezonanso tyrimo išvados: dešiniojo optinio nervo glioma. Oftalmologo stebimas akispūdis (OD=18 mmHg, OS=17 mmHg), dinamikoje daugėja balintos kavos dėmių, Lišo mazgelių. Akių dugno apžiūros metu regos nervo diskas normos ribose.

**Pacientė 2 metų mergaitė.** Gimė neišnešiota, stebimas augimo atsilikimas, >6 balintos kavos dėmės. Galvos smegenyse dauginiai židiniai bei kairiojo optinio nervo navikinis darinys, apimantis ir regos nervų kryžmę. Akių obuolių judesiai galimi tik žiūrint į viršų, išryškėja diverguojantis žvairumas. Ties rainelė 4 val. Lišo mazgelis. Regos aštrumą sunku įvertinti dėl amžiaus ir atsiliekančios raidos. Mergaitė mato, nėra neigiamos dinamikos. Skirtas pakaitinis akių dengimas. Rekomenduojama stebėti, ar nesutrikęs matymas viena ar kita akimi. Tėvui dauginės odos neurofibromos, 6 balintos kavos odos dėmės (>1,5 cm), strazdanos pažastyse, rainelėje Lišo mazgeliai. Tėvo mamai veide buvo neaiškios kilmės apvalūs poodiniai sukietėjimai.

### Atvejų apibendrinimas

Visų trijų pacientų rainelėse stebimi Lišo mazgeliai. Dviems iš trijų nustatytos optinio nervo gliomos. Viena iš trijų atvejų pasireiškia šeiminis paveldėjimas. Visiems pacientams paskirtas oftalmologo stebėjimas ir netaikytas specifinis gydymas. Progresuojant ligai ar prastėjant regėjimui, rekomenduojamas daugiadisciplininis konsiliumas ir chemoterapinis ar chirurginis gydymas.

### Diskusija

Dažnai liga nepaveikia regėjimo, tačiau atsirandant regos silpnėjimo požymių ar stebint pakitimus regos nervų projekcijoje, būtinas reguliarus oftalmologo stebėjimas arba gydymas. Reklinghauzeno liga (1 tipo neurofibromatozė) diagnozuojama, kai atitinka 2 iš 5 kriterijų: 6 ar daugiau balintos kavos dėmių (5-15 mm), dvi ar daugiau neurofibromų ar viena pleksiforminė neurofibroma, strazdanos pažastų ar kirkšnių srityse, optinio nervo glioma, Lišo mazgeliai rainelėje, kaulų pažeidimas, ligos pasireiškimas šeimoje (pirmos eilės giminaičiams) [3].

Neurofibromos randamos apie 15 proc. atvejų, kaulinis pažeidimas iki 60 proc. atvejų bei optinio nervo glioma aptinkama apie 5-25 proc. atvejų [2,5]. Lišo mazgeliai tai melanocitinės rainelės hamartomos, stebimos rainelės paviršiuje. Vaikams iki 2 metų dažniausiai neaptinkami, vėliau stebimi apie pusę visų sergančiųjų iki 5 metų. Lišo mazgeliai matomi akių rainelėse apie 75 proc. 15 metų jaunuoliams, o sergantiems vyresniems nei 30 metų, jie aptinkami iki 100 proc. atvejų [1]. Akių apžiūros metu Lišo mazgelių nepainioti su rainelės nevusais. Neurofibromatoze sergančių pacientų didesnė glaukomos vystymosi rizika (pasireiškia 1-2 proc. pacientų), todėl reikėtų stebėti pacientų akispūdį [1,6,7]. Šiai ligai būdingos pleksiforminės neurofibromos (iki 25-50 proc. pacientų) gali būti fiziškai deformuojančios ir keliančios pavojų regėjimui [1].

15-20 proc. sergančiųjų Reklinghauzeno liga išsivysto optinio nervo glioma. Gliomos dažniausiai būna gerybinės, tačiau 30-50 proc. visų atvejų gali sukelti simptomus, būti agresyvios ir lemti regos praradimą ar endokrininius sutrikimus. Dažnai įtraukiamas optinis nervas, regos nervų kryžmė, optinis traktas, hipotalamas. Jeigu įtraukiama ir regos nervų kryžmė, 40 proc. atvejų pasireiškia tumorų plitimas į hipotalamą bei trečiąjį skilvelį [8,9]. Esant tumorui optinio nervo srityje, dažniausi simptomai – lėtas, skausmingas vienas regos prastėjimas, optinio disko patinimas ar atrofija, gali atsirasti proptoze, nistagmas ar žvairumas [2,8].

Magnetinio rezonanso tyrimas yra pagrindinis vaizdo tyrimas, diagnozuojant optinio nervo gliomas. Kai kurie autoriai tai vis dar vertina kontroversiškai, dėl jauno amžiaus bei bendros anestezijos vaikams tyrimo metu. Nebuvo

statistiškai reikšmingų duomenų, jog magnetinio rezonanso profilaktinis tyrimas pagerintų vėlesnes ligos baigtis ar sumažintų regos praradimo dažnį. Daugeliu optinio nervo gliomų atvejų, stebint tumorą vaizdo tyrimuose, rega išliko stabili ir nebuvo taikytas specifinis gydymas [2]. Naujausiose rekomendacijose chirurginis gydymas turėtų apsiriboti biopsija dėl didelės rizikos operacijos metu visiškai netekti regėjimo. Esant negrįžtamam regos praradimui, chirurginės intervencijos gali padėti sumažinti proptozę ar skausmą orbitos srityje. Radioterapija nerekomenduojama dėl galimų šalutinių reiškinių ir per didelės centrinės nervų sistemos pažeidimo bei smegenų antrinių auglių vystymosi rizikos. Chemoterapija vinkristinu ir karboplatina yra vienas iš pasirenkamų gydymo metodų. Apie 70 proc. atvejų liga išliko stabili ir nekėlė padidintos antrinių auglių bei su gydymu susijusio mirtingumo rizikos [8].

### Išvados

1. Reklinghauzeno liga yra dažnas, autosominiu dominantiniu būdu paveldimas susirgimas.
2. Pacientams gali pasireikšti balintos kavos dėmės, lenkiamųjų paviršių strazdanotumas, Lišo mazgeliai, kauliniai pažeidimai bei optinio nervo gliomos.
3. Pristatytuose klinikiniuose atvejuose visų pacientų rainelėse buvo stebimi Lišo mazgeliai.
4. Dviejuose iš trijų atvejų pasireiškė optinio nervo gliomos.
5. Viena iš atvejų buvo stebimas šeiminis paveldėjimas.
6. Oftalmologas yra vienas iš specialistų, stebinčių šios ligos eigą. Svarbu supažindinti oftalmologus bei kitų sričių gydytojus su šia patologija, siekiant teisingo ligos diagnozavimo, stebėjimo ir tinkamo gydymo pasirinkimo.

### Literatūra

1. Karaconji T, Whist E, Jamieson RV, Flaherty MP, Grigg JRB. Neurofibromatosis Type 1: Review and Update on Emerging Therapies. *Asia-Pac J Ophthalmol* Phila Pa 2019;8(1):62-72.
2. Cassina M, Frizziero L, Opocher E, Parrozzani R, Sorrentino U, Viscardi E, et al. Optic Pathway Glioma in Type 1 Neurofibromatosis: Review of Its Pathogenesis, Diagnostic Assessment, and Treatment Recommendations. *Cancers* 2019;11(11). <https://doi.org/10.3390/cancers11111790>
3. Adil A, Singh AK. Neurofibromatosis Type 1. *StatPearls* [Internet] 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459358/>
4. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR, et al. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics* 2019;143(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0660>
5. Kinori M, Hodgson N, Zeid JL. Ophthalmic manifestations in

- neurofibromatosis type 1. *Surv Ophthalmol* 2018;63(4):518-33. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.10.007>
6. Liu S, Ran L, Qi D, Meng X, Yu T. Neovascular glaucoma in a pediatric patient with neurofibromatosis type 1: a case report. *BMC Ophthalmol* 2020;20(1):168. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01438-5>
7. Avery RA, Katowitz JA, Fisher MJ, Heidary G, Dombi E, Packer RJ, et al. Orbital/Periorbital Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1: Multidisciplinary Recommendations for Care. *Ophthalmology* 2017;124(1):123-32. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.09.020>
8. Huang M, Patel J, Patel BC. Optic Nerve Glioma. *StatPearls* [Internet]. 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557878/>
9. Campen CJ, Gutmann DH. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1. *J Child Neurol* 2018;33(1):73-81. <https://doi.org/10.1177/0883073817739509>

**VON RECKLINGHAUSEN'S DISEASE IN  
OPHTHALMOLOGY. REPORT OF THREE  
CLINICAL CASES**

**E. Balsienė, A. Misevičė, V. Olekaitė**

Keywords: von Recklinghausen's disease, type 1 neurofibromatosis, optic pathway gliomas, Lisch nodules.

**Summary**

Von Recklinghausen's Disease, also called as neurofibromatosis type 1, is common autosomal dominant inherited disease. This disorder is caused mainly by NF1 gene mutations, however in about half of the cases it is caused by spontaneous mutations. Children are usually characterized by bleached coffee spots (cafe-au-lait), freckling of bending surfaces, Lisch nodules in the iris and optic pathway gliomas. Up to 20 percent optic nerve gliomas have been observed in patients with Recklinghausen's disease. These tumors are often benign, but up to 50 percent of all cases can cause symptoms, be aggressive, and lead to vision loss. According to recent studies, surgical treatment should be limited to tumor biopsy, due to the high risk of vision loss during surgery. In up to 70 percent of cases, the disease does not progress and remains stable without specific treatment. In this study 3 clinical cases of this disease are reviewed and compared.

Correspondence to: [bals.egle@gmail.com](mailto:bals.egle@gmail.com)

Gauta 2021-05-20