

VAIKŲ, SERGANČIŲ NF1, OFTALMOLOGINIS STEBĖJIMAS: PAGRINDINIAI VERTINIMO ASPEKTAI, SIMPTOMŲ ATsirADIMO LAIKAS IR DAŽNIS

Matas Padegimas¹, Martyna Karmazinaitė²

¹*Alytaus apskrities S. Kudirkos ligoninė,*

²*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Kauno klinikos*

Raktažodžiai: neurofibromatozė, diagnostinis kriterijus, gyslainės anomalijos, optinio kelio glioma, Lišo mazgeliai.

Santrauka

I tipo neurofibromatozė (NF1) yra autosominiu dominantiniu būdu paveldima genetinė liga, pasireiškianti įvairiais klinikiniais požymiais, tarp kurių svarbią vietą užima akių pažeidimai. Vaikų oftalmologinis ištirimas yra esminis tiek ankstyvajai NF1 diagnostikai, tiek su liga susijusių komplikacijų stebėsenai. 1988 m. NIH pasiūlyti diagnostiniai kriterijai ilgą laiką rėmėsi klinikiniais požymiais, tačiau 2021 m. jie buvo atnaujinti, įtraukiant molekulinis genetinius duomenis ir naujus oftalmologinius žymenis. Vienas reikšmingiausių pokyčių – gyslainės anomalijų pripažinimas nauju diagnostiniu kriterijumi, galinčiu pakeisti Lišo mazgelius. Literatūros duomenys rodo, kad gyslainės anomalijos nustatomos dažniau ir anksčiau nei Lišo mazgeliai, todėl jos turi didelę reikšmę ankstyvajai diagnostikai. Regos kelio glioma išlieka kliniškai svarbiausia NF1 komplikacija, todėl būtina nuolatinė stebėseną. Tinklainės kraujagyslių anomalijos, nors ir nėra diagnostinis kriterijus, papildo ligos fenotipo vertinimą.

Išvadas

I tipo neurofibromatozė (NF1) yra autosominiu dominantiniu būdu paveldima liga, kurios paplitimas pasaulyje siekia maždaug 1 atvejį iš 3 000 naujagimių [1]. Ją sukelia 17q11.2 chromosomos srityje esančio NF1 geno mutacijos. Šis genas koduoja neurofibrominą – baltymą, slopinantį Ras / MAPK signalinį kelią ir dalyvaujantį reguliuojant ląstelių augimą bei proliferaciją [2]. Sutrikus neurofibromino funkcijai, suaktyvėja Ras signalinė sistema ir jos tarpininkai, o tai sudaro sąlygas navikų formavimuisi [3]. NF1 klinikiniai požymiai labai įvairūs net tos pačios šeimos nariams. Dažniausi pasi-

reiskimai yra *café-au-lait* (balintos kavos) dėmės, raukšlių strazdanotumas, odos ir pleksiforminės neurofibromos, kaulų pakitimai bei akių pažeidimai, tokie kaip regos kelio glioma, Lišo mazgeliai, gyslainės ir tinklainės kraujagyslių anomalijos [4]. Vaikų, sergančių NF1, oftalmologinis ištirimas yra svarbus ne tik diagnozei patvirtinti, bet ir su liga susijusių akių komplikacijų ankstyvai diagnostikai bei stebėsenai. Dauguma akių požymių kartu su kitais tipiniais NF1 simptomais įtraukti į diagnostinius ligos kriterijus, kuriuos 1988 m. pasiūlė Nacionalinis sveikatos institutas ir kurie neseniai buvo atnaujinti [5].

Tyrimo tikslas – apžvelgti diagnostinius kriterijus, įskaitant neseniai įtrauktas gyslainės anomalijas, įvertinti jų klinikinę reikšmę, ir, remiantis epidemiologiniais duomenimis, įvertinti NF1 sergančių vaikų oftalmologinio ištirimo poreikį, rekomenduojamą dažnį bei stebėjimo laikotarpį.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros šaltinių paieška atlikta naudojantis „PubMed“ duomenų baze ir recenzuojamais medicinos žurnalais, įskaitant „American Journal of Ophthalmology“. Literatūros apžvalgai naudoti raktažodžiai ir jų deriniai anglų kalba.

Tyrimo rezultatai

NF1 diagnostinių kriterijų raida. I tipo neurofibromatozės (NF1) diagnostiniai kriterijai pirmą kartą oficialiai apibrėžti 1988 m. JAV nacionalinių sveikatos institutų (NIH) konsensuso konferencijoje ir ilgą laiką sudarė klinikinės diagnostikos pagrindą. Jie rėmėsi tipiniais odos, nervų sistemos, kaulų ir akių požymiais, tokiais kaip *café-au-lait* dėmės, neurofibromos, Lišo mazgeliai ir regos kelio glioma [5]. Vis dėlto laikui bėgant paaiškėjo, kad klinikinė raiška gali būti labai įvairi, todėl ankstyva ir tiksli diagnostika ne visuomet įmanoma taikant tik klasikinius kriterijus. Tobulėjant genetinei diagnostikai ir oftalmologinio vaizdinimo metodams,

buvo siekiama patikslinti ir išplėsti esamus kriterijus [6]. 2021 m. paskelbtame tarptautiniame ekspertų konsensuse NF1 diagnostiniai kriterijai buvo peržiūrėti ir atnaujinti, į juos įtraukiant molekulinis genetinius duomenis bei naujus klinikinius požymius. Vienas svarbiausių pokyčių oftalmologijoje – gyslainės anomalijų pripažinimas nauju diagnostiniu kriterijumi, galinčiu pakeisti Lišo mazgelių nustatymą. Šis atnaujinimas pabrėžia oftalmologinio ištyrimo reikšmę ne tik NF1 komplikacijų stebėsenai, bet ir ligos diagnostikai, kai kiti klasikiniai požymiai dar gali būti nevisiškai išreikšti, nes 95% pacientų visiška ligos penetracija pasiekama tik apie aštuntuosius gyvenimo metus [6–8].

Regos kelio glioma. Oftalmologiniai požymiai NF1 atveju pasižymi didele klinicine svarba, nes gali turėti tiesioginę įtaką regėjimo funkcijai ir paciento gyvenimo kokybei. Viena reikšmingiausių komplikacijų yra regos kelio glioma. Tai pilocitinė astrocitoma, žemo piktybiškumo navikas. Tyrimų duomenimis, regos kelio glioma nustatoma 15–20 % NF1 sergančių pacientų [9], o naujų atvejų dažnis stebėjimo laikotarpiu siekia 6,4 %, vidutinis nustatymo amžius – 6,3 metų. Svarbu tai, kad gliomos paplitimas reikšmingai nekinta tarp skirtingų amžiaus grupių ($p = 0,863$) [10], o tai reiškia, jog požymis atsiranda dar ankstyvoje vaikystėje. Daliai vaikų šis navikas pasireiškia regėjimo aštrumo blogėjimu ar neurologiniais bei endokrininiais sutrikimais, todėl būtinas ankstyvas nustatymas ir nuoseklus stebėjimas [11]. Be magnetinio rezonanso tyrimo, vis didesnę reikšmę įgauna optinės koherentinės tomografijos metu vertinamas peripapilinis nervinių skaidulų sluoksnis, leidžiantis objektyviai stebėti regos nervo pažeidimo progresavimą [12].

Lišo mazgeliai yra dažnas NF1 akių požymis ir svarbus klinikinis diagnostinis kriterijus. Jie dažniausiai išryškėja vaikystėje, o paplitimas didėja su amžiumi [13]. 2025 m. E. Mídena ir E. Cosmo atliktas vienmomentis kohortinis tyrimas parodė, kad Lišo mazgeliai nustatomi 43,5 % pacientų pirmojo ištyrimo metu. Jų dažnis reikšmingai didėja nuo 17 % jaunesnių nei 5 metų vaikų iki 44 % paauglių ($p < 0,0001$) [9]. Nors Lišo mazgeliai paprastai nesukelia regėjimo sutrikimų, jie yra svarbūs klinikiniai ligos žymenys, padedantys patvirtinti NF1 diagnozę.

Gyslainės anomalijos laikomos nauju NF1 klinikinės diagnostikos kriterijumi, ypač svarbiu ankstyvai ligos diagnostikai [14]. Diagnozė patvirtinama, nustačius bent dvi gyslainės anomalijas – tai laikoma alternatyva mažiausiai dviem Lišo mazgeliams. Šios anomalijos dažnai pasireiškia ankstyvoje vaikystėje, neretai anksčiau nei Lišo mazgeliai, ir nustatomos dažniau (atitinkamai 37–64% ir 16–41% atvejų) [15]. Tyrimų duomenimis, gyslainės anomalijos aptinkamos 46,8 % pacientų, o jų paplitimas nuo ankstyvos vaikystės iki paauglystės padidėja nuo 14 % iki beveik 48 % ($p < 0,0001$).

Stebėjimo laikotarpiu nauji gyslainės pakitimai nustatomi 21,4 % vaikų, kurių vidutinis amžius tuo metu siekia 6,4 metų [9]. Klinikiniu požiūriu šie pakitimai dažniausiai nesukelia tiesioginių regėjimo sutrikimų, tačiau yra reikšmingi ankstyvai NF1 diagnostikai.

Tinklainės kraujagyslių anomalijos, pasireiškiančios spiralės arba kamščiatraukio formos kraujagyslėmis, nėra įtrauktos į oficialius diagnostinius kriterijus, tačiau laikomos būdingu NF1 fenotipo požymiu. Jos dažniausiai išryškėja vaikystėje, o paplitimas didėja su amžiumi. Šios anomalijos nustatomos apie 6,8–17 % pacientų, o jų atsiradimo amžius siekia $6,6 \pm 2,9$ metų [9, 12]. Nors šie pakitimai retai sukelia klinikinius simptomus, jų nustatymas papildo bendrą ligos fenotipo vertinimą. Literatūroje nurodomas didesnis šio požymio dažnis siejamas su tuo, kad kai kurie tyrėjai tinklainės kraujagyslių anomalijoms priskiria ne tik spiralės ar kamščiatraukio formos kraujagysles, bet ir padidėjusį kraujagyslių vingiuotumą [13–15].

Išvados

1. Amžiaus įtaka požymių atsiradimui: optinio kelio glioma dažniausiai išsivysto ankstyvoje vaikystėje ir su amžiumi reikšmingai nekinta. Tuo tarpu Lišo mazgelių, gyslainės ir tinklainės kraujagyslių anomalijų su amžiumi daugėja.

2. Gyslainės anomalijos yra naujas nepriklausomas NF1 diagnostinis kriterijus. Jų atsiradimas nepriklauso nuo Lišo mazgelių, todėl tiriant NF1 sergančių vaikų akis būtina atidžiai ieškoti abiejų požymių.

3. Po 7 metų su NF1 susijusių akių požymių atsiradimas yra nereikšmingas, todėl akių tyrimai nuo 8 metų amžiaus gali būti atliekami rečiau.

Literatūra

1. Lee TSJ, Chopra M, Kim RH, Parkin PC, Barnett-Tapia C. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18(1):292.
<https://doi.org/10.1186/s13023-023-02911-2>
2. Pasmant E, Vidaud M, Vidaud D, Wolkenstein P. Neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *J Med Genet* 2012;49(8):483–9.
<https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-100978>
3. Bergo HC, Leak LB, Bivona TG. Condensates as a Culprit in RAS Activation and Inhibitor Resistance. *Cancer Res* 2025;85(8):1349–51.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-25-0987>
4. Perrino MR, Das A, Scollon SR, Mitchell SG, Greer MLC, Yohe ME, et al. Update on Pediatric Cancer Surveillance Recommendations for Patients with Neurofibromatosis Type 1, Noonan Syndrome, CBL Syndrome, Costello Syndrome, and Related

- RASopathies. *Clin Cancer Res* 2024;30(21):4834-43.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-1611>
5. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Ber-
 man Y, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis
 type 1 and Legius syndrome: an international consensus recom-
 mendation. *Genet Med* 2021;23(8):1506-13.
<https://doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5>
 6. Kehrer-Sawatzki H, Cooper DN. Challenges in the diagnosis
 of neurofibromatosis type 1 (NF1) in young children fa-
 cilitated by means of revised diagnostic criteria including
 genetic testing for pathogenic NF1 gene variants. *Hum Genet*
 2022;141(2):177-91.
<https://doi.org/10.1007/s00439-021-02410-z>
 7. Angelova-Toshkina D, Holzapfel J, Huber S, Schimmel M,
 Wieczorek D, Gnekow AK, et al. Neurofibromatosis type
 1: A comparison of the 1997 NIH and the 2021 revised di-
 agnostic criteria in 75 children and adolescents. *Genet Med*
 2022;24(9):1978-85.
<https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.05.013>
 8. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the National Insti-
 tutes of Health Criteria for Diagnosis of Neurofibromatosis 1
 in Children. *Pediatrics* 2000;105(3):608-14.
<https://doi.org/10.1542/peds.105.3.608>
 9. Fangusaro J, Onar-Thomas A, Poussaint TY, Wu S, Ligon AH,
 Lindeman N, et al. A phase II trial of selumetinib in children
 with recurrent optic pathway and hypothalamic low-grade
 glioma without NF1: a Pediatric Brain Tumor Consortium
 study. *Neuro-Oncol* 2021;23(10):1777-88.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/noab047>
 10. Midena E, Cosmo E. Neurofibromatosis Type 1 (NF1)-Related
 Ocular Signs: New Insights on Their Prevalence, Incidence,
 and Genotype-Phenotype Correlation in NF1 Children. *Am J*
Ophthalmol 2025;275:58-73.
<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2025.02.044>
 11. Hill CS, Khan M, Phipps K, Green K, Hargrave D, Aquilina K.
 Neurosurgical experience of managing optic pathway gliomas.
Childs Nerv Syst 2021;37(6):1917-29.
<https://doi.org/10.1007/s00381-021-05060-8>
 12. Arnljots U, Nilsson M, Bolzani R, Benassi M, Sandvik U, Mu-
 noz DM, et al. Optical coherence tomography of the macular
 ganglion cell layer in children with neurofibromatosis type 1
 is a useful tool in the assessment for optic pathway gliomas.
PloS One 2024;19(7):e0305548.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0305548>
 13. Bouirig K, Cherkaoui LO. [Lisch nodules: an ophthalmic mark-
 er of neurofibromatosis type 1]. *Pan Afr Med J* 2022;42:108.
<https://doi.org/10.11604/pamj.2022.42.108.35079>
 14. Mallone F, Alisi L, Lucchino L, Di Martino V, Nebbioso M,
 Armentano M, et al. Insights into Novel Choroidal and Reti-
 nal Clinical Signs in Neurofibromatosis Type 1. *Int J Mol Sci*
 2023;24(17):13481.
<https://doi.org/10.3390/ijms241713481>
 15. Flores Pimentel M, Heath A, Wan MJ, Hussein R, Leahy KE,
 MacDonald H, et al. Prevalence of Choroidal Abnormalities
 and Lisch Nodules in Children Meeting Clinical and Molecular
 Diagnosis of Neurofibromatosis Type 1. *Transl Vis Sci Technol*
 2022;11(2):10.
<https://doi.org/10.1167/tvst.11.2.10>

**OPHTHALMOLOGIC MONITORING
 OF CHILDREN WITH NF1: MAIN ASPECTS
 OF EVALUATION, TIME OF ONSET AND
 FREQUENCY OF SYMPTOMS
 M. Padegimas, M. Karmazinaitė**

Keywords: neurofibromatosis type 1, diagnostic criteria, cho-
 roidal abnormalities, optic pathway glioma, Lisch nodules.

Summary

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant ge-
 netic disorder characterized by marked clinical heterogeneity, with
 ocular manifestations representing a key component of the dise-
 ase phenotype. Ophthalmological examination in children plays a
 crucial role not only in the early diagnosis of NF1 but also in the
 detection and longitudinal monitoring of disease-related ocular
 complications. The diagnostic criteria proposed by the National
 Institutes of Health in 1988 were long based primarily on clinical
 features; however, they were revised in 2021 to incorporate mole-
 cular genetic data and additional ophthalmic findings. One of the
 most significant updates was the recognition of choroidal abnor-
 malities as a novel diagnostic criterion, which may serve as an al-
 ternative to Lisch nodules. Current evidence indicates that choro-
 idal abnormalities are more prevalent and tend to appear earlier than
 Lisch nodules, highlighting their value for early diagnosis, particu-
 larly in pediatric patients. Optic pathway glioma remains the most
 clinically significant ocular complication of NF1 and requires regu-
 lar surveillance. Retinal vascular abnormalities, although not in-
 cluded in the formal diagnostic criteria, contribute to a more com-
 prehensive assessment of the NF1 ocular phenotype.

Correspondence to: padegimas.matas@gmail.com

Gauta 2026-02-09