

Piotr Nalepa, Monika Wolnicka

I Oddział Chorób Płuc Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II w Krakowie  
Kierownik: dr n. med. P. Nalepa

## Nerwiakowłóknikowatość typu 1 ze zmianami śródmiąższowymi w płucach, rozpoznana u osoby dorosłej. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

### Neurofibromatosis type 1 with interstitial pulmonary lesions diagnosed in adult patient. A case study and literature review

Praca została wykonana w ramach własnych badań statutowych i była finansowana z funduszy własnych autorów

#### Abstract

A case of a 43-year-old man with clinically diagnosed neurofibromatosis type I (NF-1, von Recklinghausen disease), was referred to a lung disease unit in order to diagnosis of worsening tolerance to physical effort, and aetiology of radiological cystic lesions in the lungs, seen in the high-resolution computed tomography (HRCT). Since childhood the patient has been treated for epilepsy, and a 3<sup>rd</sup> degree tricuspid valve incompetence, without pulmonary hypertension was detected during right heart catheterization. Finally, the interstitial pulmonary lesions were attributed to the primary disease, and it was said they need further clinical observation in order to determine their dynamics. The observed deterioration in patient's tolerance to physical effort was connected to the accompanying infection of the respiratory system with *Klebsiella oxytoca* and *Staphylococcus aureus*, with cystic lesions in lungs and tricuspid valve incompetence.

The report describes the criteria for NF-1 diagnosis, as well as points out the controversies of coexistence of interstitial pulmonary lesions in the clinical picture of the disease.

**Key words:** neurofibromatosis type 1, cystic lung disease, pulmonary fibrosis, high-resolution computed tomography, interstitial lung diseases

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 2: 152–157**

#### Streszczenie

Chory, lat 43 u którego na podstawie kryteriów klinicznych rozpoznano nerwiakowłóknikowatość typu 1 (NF1, choroba van Recklinghausena), został skierowany na oddział chorób płuc w celu przeprowadzenia diagnostyki przyczyn pogorszenia tolerancji wysiłku fizycznego oraz etiologii torbielowatych zmian w płucach uwidoczonych w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT). Od dzieciństwa pacjent był leczony z powodu padaczki, rozpoznano także niedomykalność zastawki trójdzielnej III stopnia, nie stwierdzając nadciśnienia płucnego w trakcie cewnikowania prawego serca. Ostatecznie przyjęto, że w omawianym przypadku zmiany śródmiąższowe w płucach są związane z chorobą zasadniczą i wymagają dalszej obserwacji klinicznej. Obserwowane pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego było związane z towarzyszącym zakażeniem układu oddechowego bakteriami *Klebsiella oxytoca* i *Staphylococcus aureus* u chorego za zmianami torbielkowatymi w płucach i niedomykalnością zastawki trójdzielnej bez współistnienia nadciśnienia w tętnicy płucnej.

W doniesieniu omówiono kryteria rozpoznania NF1, a także kontrowersje dotyczące współistnienia śródmiąższowych zmian płucnych w obrazie choroby.

**Słowa kluczowe:** nerwiakowłóknikowatość typu 1, zmiany torbielkowe w płucach, włóknienie płuc, tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości, choroba śródmiąższowa płuc

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 2: 152–157**

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Piotr Nalepa, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, I Oddział Chorób Płuc, ul. Pradnicka 80, 31–202 Kraków, tel.: (12) 614 35 20, faks: (12) 614 23 18, e-mail: nalepa@szpitaljp2.krakow.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.07.2011 r.

Copyright © 2012 Via Medica  
ISSN 0867–7077

## Wstęp

Nerwiakowłókniakowatość typu 1 (NF1 [*neurofibromatosis type I*], choroba von Recklinghausena) należy do grupy genetycznie uwarunkowanych chorób o złożonej symptomatologii z zakresu narządów wywodzących się z tkanek pochodzenia neuroektodermalnego. Popularne określenie tej grupy chorób to fakomatozy (z greckiego *phakos* — naznaczony od urodzenia). Objawy chorobowe dotyczą głównie skóry, układu nerwowego, narządu wzroku, a także wielu nieprawidłowości ze strony innych narządów, w tym płuc [1, 2]. Nerwiakowłókniakowatość typu 1 jest chorobą autosomalną dominującą występującą z częstością około 1:3500 żywych urodzeń, o indywidualnie i wiekowo zmiennej ekspresji. Jest związana z mutacją genu *NF1* o lokalizacji chromosomalnej 17q11.2. Złożoność budowy genu, jego rozmiary oraz mnogość możliwości zmian w różnych eksonach powodują różnorodność objawów klinicznych, ich nasilenia oraz pojawiania się w czasie. Prawdopodobieństwo wystąpienia NF1 u potomka chorego wynosi 50%. Około połowa przypadków jest wynikiem nowych mutacji i nie ma charakteru rodzinnego [2]. Diagnostyka molekularna nie jest rutynowo stosowana, a rozpoznanie opiera się na objawach klinicznych sprecyzowanych w formie konsensusu w 1997 roku [3]. W nowym konsensusie z 2007 roku kryteria kliniczne rozpoznania nie uległy zmianie [4]. Choroba zazwyczaj jest rozpoznawana przez pediatrów, zwłaszcza w przypadku występowania nasilonych zmian skórnych. Z powodu różnorodności objawów klinicznych oraz ich zmienności u części pacjentów rozpoznaje się ją w wieku dorosłym lub nie zostaje w ogóle rozpoznana [5]. W opisanym przypadku kliniczne rozpoznanie NF1 ustalono u dorosłego pacjenta w trakcie diagnostyki na oddziale chorób płuc.

## Opis przypadku

Mężczyzna 43-letni, ogrodnik, od 9. roku życia leczony z powodu padaczki (aktualnie duże napady występują kilka razy w roku pomimo przyjmowania leków przeciwpadaczkowych), nigdy niepalący papierosów, niepijący alkoholu, przyjęty na oddział w celu przeprowadzenia diagnostyki pulmonologicznej zmian radiologicznych w płucach uwidoczonych w badaniu HRCT (*high-resolution computed tomography*). Zmiany wykryto w trakcie diagnostyki nadciśnienia płucnego w klinice kardiologii, gdzie był diagnozowany z powodu pogarszającej się od około 2–3 lat tolerancji wysiłku fizycznego. Około 5 miesięcy wcześniej był leczony

na oddziale wewnętrznym szpitala miejskiego, gdzie rozpoznano zapalenie płuc. W tym okresie pacjent skarżył się na duszność, niewielki kaszel oraz występowały stany podgorączkowe. W wyniku zastosowanej wówczas antybiotykoterapii empirycznej stan ogólny pacjenta uległ poprawie. Jednak już po krótkim czasie ponownie doszło do nasilenia zadyszki wysiłkowej i osłabienia. W związku z tymi objawami został skierowany do kliniki kardiologii. W trakcie diagnostyki wykonano wiele badań czynnościowych i obrazowych dla wyjaśnienia przyczyn duszności wysiłkowej. W badaniu echokardiograficznym z odchylen od normy stwierdzono powiększenie wymiaru prawej komory, niedomykalność zastawki trójdzielnej III stopnia oraz mitralnej I stopnia. Wartość średniego ciśnienia w prawym przedsionku (RVSP, *right ventricular systolic pressure*) wynosiła 54 mm Hg. Frakcja wyrzutowa, morfologia pozostałych zastawek oraz kurczliwość serca były prawidłowe. W spoczynkowym zapisie EKG obserwowano płasko ujemne załamki T w odprowadzeniach ze ściany dolnej. Zapis 24-godzinny EKG był prawidłowy. Test wysiłkowy EKG na bieżni był ujemny klinicznie i elektrokardiograficznie. Poszukując przyczyn nadciśnienia płucnego, wykonano badanie CT klatki piersiowej oraz scyntyografię perfuzyjną płuc. W badaniu CT nie stwierdzono cech zatorowości w tętnicach płucnych i ich rozgałęzieniach. Uwidoczniono natomiast w obu płucach bardzo liczne, drobne zmiany torbielkowate zlokalizowane głównie w obwodowych partiach płuc oraz pojedyncze nieco większe pęcherze (do ok. 2 cm) w szczytach płuc (ryc. 1), a także pogrubienie przegród międzyzrazikowych (ryc. 2). Węzły chłonne śródpiersia oraz wnęk były miernie powiększone. Scyntygraficznie uwidoczniono cechy upośledzenia perfuzji w segmentach obwodowych obu płuc. Nie stwierdzono segmentowych ubytków perfuzji pozwalających na jednoznaczne rozpoznanie zatorowości. Wykonano cewnikowanie prawego serca, w trakcie którego stwierdzono prawidłowe wartości ciśnień i oporów w krążeniu małym. Nie wykazano istotnego dorzutu tlenowego w prawym sercu. Wykonano także koronarografię i badanie MRI (*magnetic resonance imaging*) serca, wyniki obu badań nie wykazały patologii w zakresie ukrwienia i kurczliwości serca. Wykonano 6-minutowy test marszu, stwierdzając znamienny spadek saturacji krwi tętniczej tlenem z początkowej wartości 99% do 77% na zakończenie testu oraz przyspieszenie tętna z 67/min do 113/min. Przebyty dystans marszu wynosił 330 m. Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki ostatecznie rozpoznano u chorego niedomykalność zastawki trój-



**Rycina 1.** Drobne zmiany torbielkowe zlokalizowane głównie w obwodowych partiach płuc oraz pojedyncze nieco większe pęcherze (do ok. 2 cm) w szczytach płuc

**Figure 1.** Fine cystic lesions situated mainly in the peripheral lung parts, and singular larger ones (up to 2 cm) in the lung apex



**Rycina 2.** Pogrubienie struktur śródrazikowych i liczne zmiany torbielkowe w polach dolnych obu płuc

**Figure 2.** Thickening intralobular structures and numerous cystic lesions in lower areas of both lungs

dzielnej oraz zmiany płucne wymagające dalszej diagnostyki.

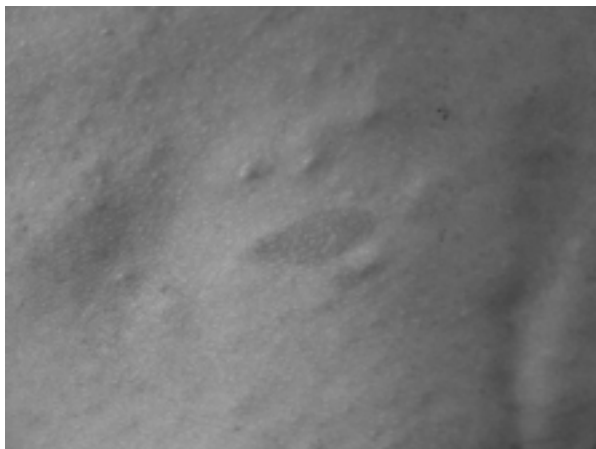
W dniu przyjęcia na oddział stan ogólny chorego był dobry, zwracała uwagę drobna „dziecięca” budowa ciała (wzrost 155 cm, masa ciała 51 kg). Pacjent zgłaszał skargi na niezbyt nasiloną



**Rycina 3.** Rozproszone na całym ciele zmiany skórne w postaci miękkich, wyniosłych nieco przebarwionych guzków

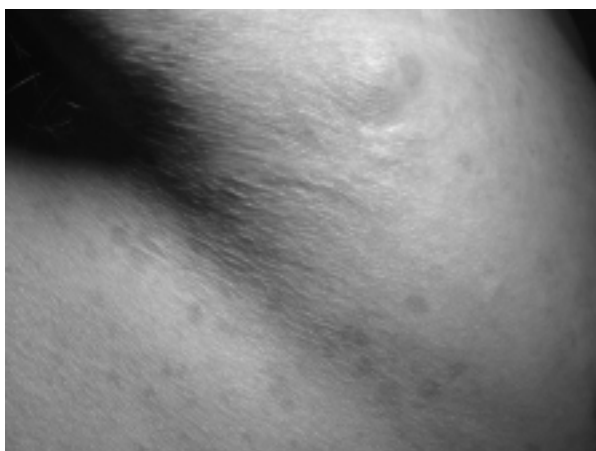
**Figure 3.** Skin lesions in the form of soft, prominent, slightly discoloured nodules scattered all throughout the body

zadyszkę wysiłkową, nie kaszłał i nie gorączkował. W badaniu przedmiotowym stwierdzano liczne rozproszone na całym ciele zmiany skórne w postaci miękkich, wyniosłych nieco przebarwionych guzków (ryc. 3), kilka różnej wielkości beżowych przebarwień o typie plam „kawy z mlekiem” (ryc. 4) oraz liczne drobne przebarwienia skórne „piegi” zlokalizowane pod pachami (ryc. 5). Pacjent twierdził, że zmiany skórne ma od dzieciństwa, jakkolwiek największa ich liczba pojawiła się w okresie pokwitania i wzrasta z wiekiem. Nad polami płucnymi stwierdzano prawidłowy szmer pęcherzykowy. Wobec deklarowanej przez chorego poprawy tolerancji wysiłku powtórzono test chodu. Pacjent pokonał dystans 350 m, początkowa saturacja krwi wynosiła 97%, natomiast końcowa 94%, tętno odpowiednio 69 i 103/min. Wykonano badanie bronchoskopowe, nie stwierdzając patologii w zakresie drzewa oskrzelowego. Pobrano wycinki z błony śluzowej oskrzeli, popłuczyny do badania bakteriologicznego ogólnego, mykologicznego oraz w kierunku prątków gruźlicy (BACTEC). W badaniu histologicznym wycinków nie stwierdzono patologii w budowie błony śluzowej oskrzeli. Z popłuczyn oskrzelowych wyhodowano: *Klebsiella oxytoca* (liczne kolonie) oraz *Staphylococcus aureus* MSS (pojedyncze kolonie). Oba drobnoustroje miały zachowaną wrażliwość na między innymi amoksyliny z kwasem klawulanowym, wobec czego zastosowano ten antybiotyk. Nie stwierdzono prątków gruźlicy w badaniu bezpośrednim i w wyniku hodowli materiału z popłuczyn oskrzelowych. Wykonane badanie pletyzmograficzne nie wykazało zaburzeń wentylacji. Wobec obecnych w badaniu przedmiotowym charakterystycznych zmian



**Rycina 4.** Owalne przebarwienie o typie plam „kawy z mlekiem”

**Figure 4.** Oval, discoloured *café au lait* spots



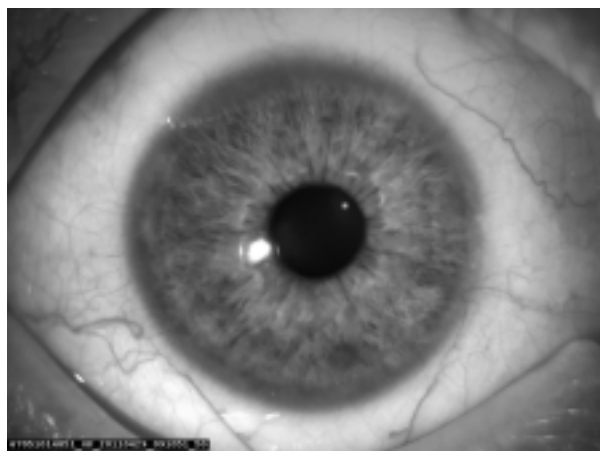
**Rycina 5.** Liczne drobne „piegi” zlokalizowane pod pachą

**Figure 5.** Numerous small lentiginos situated under the armpit

skórnych oraz występowania u pacjenta od dzieciństwa napadów padaczkowych wysunięto podejrzenie NF1. Wykonano badanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego, stwierdzając w zakresie hipokampa, zakrętu czołowego płata czołowego, sklepistości prawej półkuli mózgu i w prawej półkuli mózdzku kilka różnej wielkości zmian patologicznych (największa  $17 \times 17 \times 21$  mm), niejednorodnie wzmacniających po podaniu kontrastu, mogących odpowiadać nienowotworowym ogniskom hiperplazji/dysplazji komórek glejowych (*hamartoma*). W ocenie opisującego radiologa zmiany mogą odpowiadać sugerowanej klinicznie chorobie von Recklinghausena. W wynikach badań laboratoryjnych stwierdzono jedynie podwyższone wartości stężenia białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) 43 mg/l, co wiązano z bakteryjnym zakażeniem układu oddechowego. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań na oddzia-

łach pulmonologii oraz kardiologii rozpoznano u chorego NF1 z towarzyszącymi zmianami torbielkowatymi i miernie wyrażonymi cechami włóknienia płuc oraz towarzyszącym zakażeniem układu oddechowego bakteriami *K.oxytoca* i *S.aureus*. Przyjęto, że pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego z objawami znacznej desaturacji wysiłkowej obserwowane w trakcie diagnostyki w Klinice Serca i Naczyń CMUJ w Krakowie było związane z aktywnym zakażeniem układu oddechowego towarzyszącym zmianom w przebiegu NF-1 w płucach. W wyniku zastosowanego leczenia antybiotykowego zadyszka wysiłkowa zmniejszyła się. Chorego wypisano do domu z zaleceniem kontynuowania leczenia do 14 dni. Zaplanowano przyjęcie na oddział za 4 miesiące w celu wykonania badań kontrolnych, przewidziano między innymi badanie okulistyczne w lampie szczelinowej oraz badania czynnościowe układu oddechowego. Zalecono kontynuowanie stałego leczenia neurologicznego, konsultację neurochirurgiczną oraz okresowe kontrole w naszej poradni chorób płuc. Chorego przyjęto planowo na oddział po 4 miesiącach. W dniu przyjęcia stan ogólny był dobry, pacjent zgłaszał skargi na zadyszkę wysiłkową oraz miernie nasilony ból i niewielki obrzęk w okolicy prawego stawu skokowego, który pojawił się przed kilkoma tygodniami (pacjent czeka na przyjęcie na oddział reumatologii). Od tygodnia występował także suchy kaszel i wieczorami stan podgorączkowy do  $37,4^{\circ}\text{C}$ . Na oddziale powtórzone podstawowe badania laboratoryjne, stwierdzając z odchylen od normy: leukocyturię i niewielki białkomocz oraz podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*). Pacjent nie zgłaszał dolegliwości ze strony układu moczowego. Wyniki badania pletyzmograficznego były prawidłowe, jakkolwiek stwierdzono niewielki spadek wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub>, *forced expiratory volume in one second*) i natężonej pojemności życiowej (FVC, *forced vital capacity*) rzędu 200 ml w porównaniu z badaniem przed 4 miesiącami. W trakcie testu chodu pomimo bolesności prawej kończyny dolnej chory pokonał dystans 400 m ze spadkiem saturacji krwi tlenem z 96% do 91%. Wyniki badania gazometrycznego krwi tętnicznej w spoczynku były prawidłowe. Pacjenta konsultowano okulistycznie, w badaniu za pomocą lampy szczelinowej w tęczęwkach obu oczu stwierdzono występowanie licznych guzków Lisha charakterystycznych dla NF1 (ryc. 6).

Z uwagi na cechy infekcji dróg moczowych zalecono antybiotyk doustnie przez okres 7 dni, kontrolne badanie moczu ambulatoryjnie i wizytę u lekarza POZ. Zaplanowano kontrolę na oddziale za 8 miesięcy w celu oceny parametrów wentylacji oraz wy-



**Rycina 6.** Liczne brązowe guzki Lisha w tęczówce

**Figure 6.** Numerous brown Lisch nodules situated in the iris

konania badania echokardiograficznego oraz HRCT klatki piersiowej dla oceny dynamiki zmian torbielowatych i ewentualnych cech włóknienia płuc.

### Omówienie

Kryteria kliniczne rozpoznania NF1 ustalone w 1997 roku [3] oraz powtórzone w 2007 roku [4] opierają się na badaniu przedmiotowym. Zgodnie z nimi chorobę można rozpoznać u pacjenta, u którego występują co najmniej 2 z wymienionych tak zwanych dużych objawów [2]:

- sześć lub więcej plam *cafe-au-lait* o wymiarze przekraczającym 5 mm u dzieci i 15 mm u dorosłych;
- dwa lub więcej nerwiakowłókniaki lub jeden nerwiak splotowaty;
- piegi i/lub przebarwienia w niedostępnych dla światła okolicach (pachy, wzgórek łonowy);
- glejak narządu wzroku;
- dwa lub więcej guzków tęczówki (Lisha);
- charakterystyczne objawy kostne;
- krewny w pierwszej linii spełniający powyższe kryteria.

Wymienia się także tak zwane objawy małe, do których należą makrocefalia oraz niedobór wzrostu. Często występują także włókniaki splotowe obejmujące pochewki wielu nerwów obwodowych oraz glejaki mózgu. U wielu pacjentów występują objawy wtórne ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN), takie jak: padaczka, ociężałość umysłowa, niedobór wzrostu. Ten ostatni objaw ma być wynikiem podwzgórzowej lokalizacji glejaka powodującego wtórny niedobór hormonu wzrostu. Leczenie niedoboru wzrostu za pomocą hormonu wzrostu u tych chorych nie jest rutynowo stosowane. U około 30% chorych na NF-1

stwierdza się różnego rodzaju powikłania ortopedyczne, zwłaszcza skoliozę kręgosłupa, ale także inne deformacje i dysplazje kostne [6].

U opisanego chorego występowały 4 z 7 kryteriów rozpoznania NF1: kilkanaście zmian skórnych o typie nerwiakowłókniaków, bardzo liczne piegi oraz większe przebarwienie pod pachami, a także co najmniej 6 plam przebarwieniowych o średnicy ponad 15 mm. Stwierdzono także występowanie guzków Lisha w tęczówce oczu. Dodatkowo występowały zmiany w OUN odpowiadające *hamartoma* z towarzyszącą padaczką, niedobór wzrostu, a także zmiany deformacyjne i upośledzenie ruchomości prawego stawu skokowego. W badaniu HRCT klatki piersiowej uwidoczniono w płucach liczne, drobne, cienkościenne torbiele o średnicy nieprzekraczającej 20 mm, zlokalizowane zwłaszcza w płatach górnych, oraz obszary mleczonej szyby z cechami pogrubienia przegród zrazików.

Pierwszy opis przypadków współistnienia NF1 i choroby śródmiąższowej płuc podał Davies w 1963 roku na podstawie oceny zdjęć radiologicznych [7]. Autor, analizując przebieg NF1 u kilkunastu chorych, stwierdził u 10–20% z nich współistnienie choroby śródmiąższowej płuc przebiegającej z klinicznymi objawami duszności wysiłkowej. Zaproponował, aby zaliczyć występowanie choroby śródmiąższowej płuc do obrazu klinicznego NF1. W późniejszych latach Webb i Goodman opisywali współistnienie cienkościennych torbieli oraz zmian guzkowych zlokalizowanych zwłaszcza podopłucnowo [8]. Po wprowadzeniu do diagnostyki radiologicznej HRCT pojawiły się doniesienia o współistnieniu choroby śródmiąższowej płuc u chorych na NF1 [9–11]. Bezpośredni związek występowania u chorych na NF1 zmian śródmiąższowych zwłaszcza o charakterze torbieli w płucach ciągle budzi kontrowersje. Część autorów wiąże występowanie tych zmian z obrazem klinicznym NF1 [9, 12], a niektórzy raczej z nałogiem palenia jako głównym czynnikiem indukującym powstawanie zmian płucnych [10]. Oikonomau i wsp. opisali 6 dorosłych chorych na NF1, niepalących tytoniu. U wszystkich uwidoczniono w badaniu HRCT zmiany radiologiczne w płucach w postaci torbieli w liczbie od kilku do ponad stu, zlokalizowanych zwłaszcza w płatach górnych. U wszystkich pacjentów występowały także obszary mleczonej szyby. Średnica opisywanych zmian w płucach nie przekraczała 18 mm [12]. Prezentowany chory nie palił papierosów, liczba zmian, których średnica nie przekraczała 20 mm, była bardzo duża (ryc. 1). Uwidoczniono także obszary mleczonej szyby, zwłaszcza w tylnych partiach płuc (ryc. 2). Podobne zmiany radiologiczne jak u opi-

sywanego chorego występują w przebiegu histiocytozy X, limfangioleiomiomatozy, a także w niektórych przypadkach limfocytarnego śródmiąższowego zapalenia płuc u chorych w immunosupresji lub w przebiegu zespołu Sjögrena. Pacjent nie spełniał kryteriów klinicznych rozpoznania wymienionych chorób. Mechanizm powstawania zmian torbielowatych w płucach w przebiegu NF1 nie jest do końca jasny. W materiałach biopsyjnych z płuc stwierdzano nacieki limfocytarne w przegrodach pęcherzykowych i tkance okołoskrzelowej, co sprzyja obturacji w zakresie najdrobniejszych oskrzelików i powstawaniu drobnych torbielek. W badanych preparatach stwierdzano także złogi amyloidu [7, 13]. U opisanego chorego nie zdecydowano się na pobranie fragmentu płuca do badania morfologicznego, być może okaże się to wskazane zwłaszcza, gdy w wyniku dalszej obserwacji pojawią się wykładniki kliniczne postępu choroby śródmiąższowej płuc w badaniach czynnościowych i obrazowych. Celem niniejszej publikacji było przypomnienie kryteriów rozpoznania choroby von Recklinghausena, a także przedstawienie rzadko opisywanego obrazu zmian radiologicznych w płucach z towarzyszącą dusznością wysiłkową.

Pomimo występowania u pacjenta zestawu klasycznych kryteriów, ustalenie rozpoznania NF1 okazało się możliwe dopiero w 43. roku życia. Rokowanie u chorego jest trudne do określenia, nie jest bowiem znana dynamika rozwoju zmian w płucach, ocena taka będzie możliwa po wielomiesięcznej obserwacji. Nie można także przewidzieć ewentualnego rozwoju zmian neurologicznych

zwłaszcza w mózgu, bowiem u około 20% chorych dochodzi do rozwoju nowotworów złośliwych.

Chorzy na NF1 wymagają stałej wielodyscyplinarnej opieki medycznej.

### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo

1. Riccardi V.M. Neurofibromatosis: phenotype, natural history and pathogenesis, 2<sup>nd</sup> Ed. J. Hopkins Univ. Press, Baltimore 1986.
2. Zajączek S., van de Wetering T. Nerwiakowłóknikowość typu 1 (NF-1, choroba von Recklinghausena). Postępy Nauk Med. 2008; 8: 510–514.
3. Gutmann D.H., Consensus Group. The diagnostic Evaluation and Multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. J. Am. Med. Ass. 1997; 278: 51–57.
4. Ferner R.E., Huson S.M., Thomas N. i wsp. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. J. Med. Genet. 2007; 44: 81–88.
5. Huson S.M., Korf B. Phakomatoses in: Emery's and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, Churchill-Livingstone, London 2002; 3: 3162–202.
6. Goldberg M.J. The dysmorphic children — an orthopedic perspective: VI. Neurofibromatosis and the historical phakomatosis, Raven Press NY, 1987; 225–246.
7. Davies P.B.D. Diffuse pulmonary involment in Recklinghausen's disease: a new syndrome. Thorax 1963; 18: 198.
8. Webb W.R., Goodman P.C. Fibrosing alveolitis in patients with neurofibromatosis. Radiology 1977; 122: 289–293.
9. Zamora A.C., Collard H.R., Wolters P.J. i wsp. Neurofibromatosis-associated lung disease: a case series and literature review. Eur. Resp. J. 2007; 29: 210–214.
10. Ryu J.H., Parambil J.G., Mc Grann P.S. i wsp. Lack of Evidence for Association between neurofibromatosis and pulmonary fibrosis. Chest 2005; 128: 2381–2386.
11. Bergin C.J., Muller N.L. CT in in the diagnosis of interstitial lung disease. Am. J. Roentgenol. 1988; 145: 504–510.
12. Oikonomou A., Vadikalas K., Birbillis T. i wsp. HRCT findings in the lungs of non-smokers with neurofibromatosis. Eur. J. Radiol. (2010), doi:10.1016/j.ejrad.2010.110033.
13. Ichikawa Y., Kinoshita M., Koga T. i wsp. Lung cyst formation in lymphocytic interstitial pneumonia: CT features. Comput. Assist. Tomogr. 1994; 18: 745–748.