

НЕВРОФИБРОМАТОЗА, ДИАГНОСТИЧНИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА

Г. Балчев, Ч. Балабанов, С. Мургова

Медицински университет – Плевен

Резюме. Неврофиброматозата е рядко заболяване и в класическия си тип не е трудна за диагноза, но когато клиничната находка не е типична, представлява диагностичен проблем. **Цел** – да се представи клиничен случай на неврофиброматоза, който е представлявал диагностичен проблем поради нетипичната си изява. Описано е едногодишно проследяване и лечение на 1 пациент с неврофиброматоза в Очна клиника, УМБАЛ – Плевен. Първоначално е лекуван за кератит според оплакванията и клиничната картина. При следващо посещение – оплаквания от двойни образи, екзофтальм. От образната диагностика – туморно образуване в орбита. Биопсиран 3-кратно поради несъответствие на клиничната картина с находката. Приложена стероидна терапия при първото изостряне на общата симптоматика с добро повлияване, което допълнително замъглява диагнозата. Частична резекция на туморни маси на 2-ри по време на 2-рата биопсия. **Резултати** – известно повлияване от противовъзпалителна терапия в началото на изявата на заболяването при все още неясна диагноза. По-обширната биопсия допринесе за намаляване на двойните образи, без съществена редукция на екзофтальма. Диагнозата е поставена след 3-та кожна биопсия. **Заклучение** – рядко заболяване, изискващо мултидисциплинарен подход. Налага се допълнително проследяване на прогресията на орбитните фиброми с оглед последваща орбитална хирургия и/или лъче- или химиотерапия.

Ключови думи: *неврофиброматоза, тумор, орбита, екзофтальм*

NEUROFIBROMATOSIS – DIAGNOSTIC CHALLENGES

G. Balchev, Ch. Balabanov, S. Murgova

Medical University – Pleven

Abstract. Neurofibromatosis is a rare disease and in its classical presentation is not difficult to diagnose, but when the clinical finding is not typical it becomes a diagnostic problem. **Aim:** to present a clinical case of neurofibromatosis that was a diagnostic problem because of its atypical manifestation. Clinical case description: one-year follow-up and treatment of a patient with neurofibromatosis at the UMHB Pleven Eye Clinic. The patient was treated initially for keratitis according to the clinical presentation and patient's complaints. During the second visit complaints of double images and exophthalmos were reported. CAT showed tumor formation in the orbit. Trifold biopsy was made due to inconsistency of the clinical picture with the finding. Steroid therapy was applied at the first visit showing good response, and of course clouded the diagnosis. Partial resection of tumor masses was made during the 2nd visit and 2nd biopsy. **Results** showed some response to anti-inflammatory therapy and yet unclear diagnosis. A larger biopsy contributed to the reduction of double images without significant reduction in exophthalmos. The diagnosis was made after the 3rd skin biopsy. **Conclusion:** a rare disease requiring a multidisciplinary approach. Further monitoring of the progression of orbital fibromas and/or subsequent orbital surgery and/or radiation or chemotherapy is required.

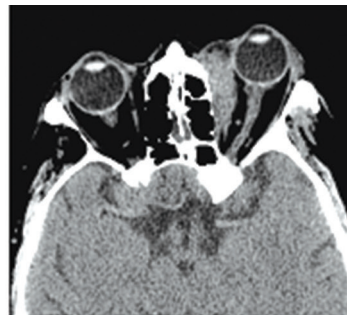
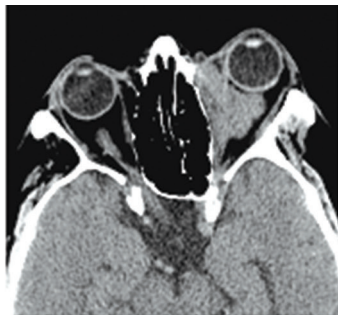
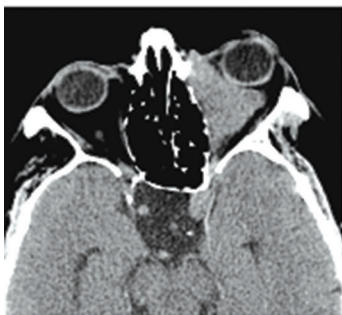
Key words: *neurofibromatosis, tumor, orbit, exophthalmos*

ВЪВЕДЕНИЕ

Факоматозите са туморовидни вродени наследствено-фамилни синдроми. Изразяват се като вродени аномалии от хиперпластичен тип в нервна система, кожа и други органи. Представител е неврофиброматозата, на която различаваме 2 типа: тип 1(NF1) и тип 2(NF2). Тип 1, която е обект на този клиничен случай, е описана за първи път от Frederich von Recklinghausen през 1882. Тя е най-честата факоматоза, но въпреки това е рядко заболяване (1:4000) с автозомно-доминантен тип на унаследяване, ген NF1 в хромозома 17, характеризира се с генерализирана симптоматика. В кожата и подкожието наблюдаваме твърди туморчета по хода на нервите. Различно пигментирани петна „café au lait“, които са истински кожни невуси. Нервната система е засегната от множество тумори – менингиоми и глиоми. Психогенни, ендокринни и костни аномалии. Очните увреждания са многобройни и разнообразни, като се засягат всички структури без леща и стъкловидно тяло. Типични са билатералните нодули на Lisch (iris hamartoma) по ириса, които се развиват след 30-ата година. Плексиформен неврофибрином на горен клепач – S-форма, глиом на очния нерв, конгенитален ектропион на увеята – по ириса и други [1, 2]. Когато клиничната находка не е типична, представлява диагностичен проблем.

ЦЕЛ

Да се представи клиничен случай на неврофиброматоза, представляващ диагностичен проблем поради нетипичната си изява. Да се посочат трудностите в процеса на поставяне на диагнозата.



Фиг. 2

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Описано е едногодишно проследяване и лечение на 1 пациент с неврофиброматоза в Очна клиника – Медицински университет – Плевен.

Първа хоспитализация

ТАВ, 46-годишен, мъж, от анамнезата – данни за предходна операция, в друга болница, за птериgium на нетипично за тази конюнктивна дегенерация място – 12 часа (!). В Очна клиника идва с клинична картина на кератит (фиг. 1). Лекуван за кератит в съответствие с оплакванията му. Изписан е с подобрение.



Фиг. 1

Втора хоспитализация

При втората му хоспитализация оплакванията вече са от двойни образи и видим екзофталм. Направен е скенер (фиг. 2). Вижда се туморна маса в орбитата. Биопсиран – от хистологията възпалителен процес (псевдотумор). С оглед на хистологичния резултат е започната противовъзпалителна терапия с кортизон по схема – системно и ретробулбарно. Двойните образи изчезват, екзофталм – леко редуциран. Задоволителен ефект от терапията, отчетен както обективно, така и субективно от пациента.

Трета хоспитализация

След 4 месеца пациентът идва отново с оплаквания от двойни образи. Направен е нов скенер (фиг. 3), който е сходен с предходния. Биопсиран за втори път – отново възпалителен процес от хистологичния резултат. Втората биопсия е направена по-обширно, което постоперативно допринесе за намаляване на двойните образи от страна на пациента. В хода на прегледа пациентът за първи път съобщава за странични подутини по тялото и крайниците, които досега не е споменавал. Консултиран с дерматолог въпреки липса на типичните белези като например пигментирани петна „café au lait“ и изразени типични фиброми.



Фиг. 3

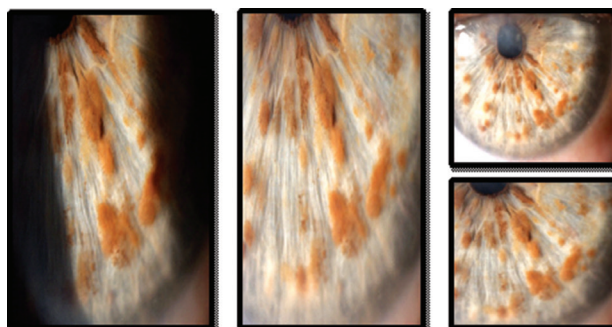
При консултацията дерматологът назначава кожна биопсия от туморните образувания. Резултатът е неврофиброматоза. Патологът, раз-

чел всички биопсии, е един и същ лекар. Единственото видимо туморно образувание в областта на лицето е на горната устна (фиг. 4), останалите са по тялото и крайниците. Нова щателна анамнеза установи, че пациентът е забелязал появата на тези подутини в последните 10 години, но не може да определи точния момент.



Фиг. 4

Тази диагноза ни накара да потърсим характерните за заболяването билатерални нодули на Lisch (iris hemartoma) по ириса, които се развиват обикновено след 30-ата година и които в хода на изследванията си бяхме пропуснали (фиг. 5).



Фиг. 5

Диагнозата на NF1 се базира на присъствието на 2 от 7-те критерия, които са: 6 или повече петна „café au lait“, по-големи от 5 mm, лунички в аксиларната и ингвиналната област, нодули на Lisch по ирисите, два или повече неврофиброми или един плексиформен неврофибром, сфеноидна дисплазия, глиом на очния нерв и роднина по първа линия с неврофиброматоза [3, 6, 10].

ОБСЪЖДАНЕ

Представеният случай е пример за трудностите на диагностичния процес при такива пациенти, които нямат необходимия брой кри-

терии за поставяне на диганозата, особено в случаите, когато липсва целенасочена и пълна анамнеза. Установяването на нодулите на Lisch не е достатъчно за поставяне на диагнозата от офталмолога. В нашия случай допълнително затруднение имаше и от 2 орбитни биопсии, показващи възпалитени промени и липса на типична хистологична находка за NF1, това ни наведе на мисълта за диагноза NSOI (псевдотумор). Допълнително замъгляване на клиничната картина допринесе положителното повлияване от кортизоновия препарат. Липсата на съответствие между клиника и находка ни накараха да проведем консултации със специалисти от други области.

При конкретния пациент се налага допълнително проследяване на прогресията на орбитния тумор с оглед последваща орбитална хирургия, лъче- или химиотерапия и/или допълнително медикаментозно лечение в зависимост от съпътстващата клиника на заболяването.

Само 1/3 от диагностицираните пациенти се нуждаят от лечение. Възможности за лечение са: химиотерапия с vincristine и carboplatin – първи избор при пациенти с намаляваща зрителна острота, като самата терапия не подобрява зрението. Фракционираната радиотерапия е с ограничен ефект. Хирургичното лечение зависи от разположението и възрастта. При деца се избягва, а при възрастни е показано в случаите на плексиформен неврофибром, птоза, вторична глаукома или нарушение на зрението вследствие локализацията на тумора [1, 4, 5]. Медикаментозното лечение е предимно симптоматично в зависимост от клиничното представяне – противовъзпалително, аналгетично, антидепресивно, антиепилептично.

Пациентите с NF1, деца или възрастни, имат доживотен риск от поява на: 1. Глиом на очните пътища (15-20%), 2. Други мозъчни тумори (5-кратно завишен), 3. Малигнени периферни нервни тумори (~ 10%), 4. Рак на гърдата (5-кратно завишен) [5, 7, 9], 5. Левкемия (7-кратно завишен), 6. Феохромоцитом (~ 5%) [8], 7. Рабдомиосарком (~ 5%) [5, 9].

Това на практика налага пациентите с NF1 да бъдат наблюдавани доживотно, а терапевтичният подход да се прецизира спрямо моментната изява на заболяването и неговите усложнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неврофиброматозата е рядко заболяване, изискващо мултидисциплинарен подход. Този клиничен случай ни показва нуждата от задълбочен и обстоен диагностичен процес. Пълната системна, а не само очна анамнеза би могла да насочи офталмолога още в самото начало. Наблюдението на пациента е от съществено значение, тъй като в различната възраст от неговото развитие изявите на заболяването са различни и изискват различен подход. На практика такива пациенти остават на доживотно наблюдение в средносрочни интервали.

КНИГОПИС

1. Lobbous M, Bernstock JD, Coffee E et al. An Update on Neurofibromatosis Type 1-Associated Gliomas. *Cancers*, 2020, 12(1), 114; doi:10.3390/cancers12010114.
2. Kehrer-Sawatzki H, Mautner V-F, Cooper DN. Emerging Genotype – Phenotype Relationships in Patients with Large NF1 Deletions. *Hum Genet*, 2017, 136, 349-376, crossref: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00439-017-1766-y>
3. Jain G, Jain VK, Sharma IK et al. Neurofibromatosis Type 1 Presenting with Ophthalmic Features: A Case Series. *J Clin Diagn Res*, 2016;10(11):SR01-SR03, doi:10.7860/JCDR/2016/21041.8780.
4. Gandhi NG. Treatment of neuro-ophthalmic and orbitofacial manifestations of neurofibromatosis type 1. *Curr Opin Ophthalmol*, 2013;24(5):506-11, doi: 10.1097/ICU.0b013e32836348a4.
5. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet*, 2014, 13(8):834-843, DOI:10.1016/S1474-4422(14)70063-8.
6. Anon, National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis – Bethesda, MD, USA, Neurofibromatosis. 1988; 1: 172-178.
7. Madanikia SA, Bergner A, Ye X et al. Increased risk of breast cancer in women with NF1. *Am J Med Genet A*, 2012; 158A: 3056-3060.
8. Walther MM, Herring J, Enquist E et al. Von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol*, 1999; 162: 1582-1586.
9. Wang X, Levin AM, Smolinski SE et al. Breast cancer and other neoplasms in women with neurofibromatosis type 1: a retrospective review of cases in the Detroit metropolitan area. *Am J Med Genet A*, 2012; 158A: 3061-3064.
10. Dimitrova V, Yordanova I, Pavlova V et al. A case of neurofibromatosis type 1. *Journal of IMAB – Annual Proceeding (Scientific Papers)*, 2008; book 1: 63-67.