

# Recklinghausen-kórban szenvedő betegek szemészeti gondozása. Esetismertetés

REVÁK ÁGNES, SZENDI MÁRIA, SOHAJDA ZOLTÁN

Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet, Szemészeti osztály, Debrecen  
(Osztályvezető főorvos: Dr. Sohajda Zoltán)

**Bevezetés:** A Recklinghausen-kór a neurofibromatosisok egyes alcsoportja, amelyben főleg a perifériás idegek körüli támasztószövetek benignus, illetve malignus felszaporodása jellemző. Multiszisztémás betegség, számos szemészeti manifesztációval. Általában korai életkorokban diagnosztizálják a betegséget, innentől kezdve a betegeknek élethosszig tartó rendszeres kontrollvizsgálatokra van szükségük. Nem szövődményes esetekben, valamint rapid progresszió esetén megkísérelhetők sebészi beavatkozások, sugár-, illetve kemoterápiás kezelések, ám prevencióra mai napig nincs lehetőség.

**Esetismertetés:** 14 éves fiú betegünket 7 éve kontrolláljuk szemészeti szakrendelésünkön. Kezdetben testszerte tejeskávés foltok jelentek meg bőrén, amelyeknek száma és mérete az idő előrehaladtával egyre fokozódott. A tünetek gyarapodásával egyidejűleg – hónalji szeplők, neurofibromák, pectus excavatum – nyilvánvalóvá vált a diagnózis, ezért az általános gondozás részeként rendszeres szemészeti követése is folyik. Minden egyes kontroll alkalmával visus- és fundusvizsgálat, tonometria történik. Évenként Hess-függöny, elülső és hátsó szegment OCT-vizsgálat, valamint fundusfotó is készül. Már az első vizsgálat alkalmával látható volt mindkét oldali irisen a neurofibromatosisra jellemző iris hamartoma vagy Lisch-csomó. Ezeknek száma az évek során szaporodott, más eltérés nem volt megfigyelhető.

**Következtetés:** A Recklinghausen-kór multiszisztémás betegség, ezért a betegek gondozása interdiszciplináris feladat. Szövődménymentes esetekben évenkénti szemészeti kontrollvizsgálat javasolt.

## Ophthalmological care of patients with Recklinghausen disease. Case report

**Introduction:** Recklinghausen disease also called neurofibromatosis type I, is a common disease in which, fibroblast like cells start uncontrolled growth. Presenting as a multisystemic disease with many ophthalmical manifestation. Usually it is diagnosed in early ages, from that time all of the patient need regular follow-up. In complicated cases and in rapid progression, surgical treatment, chemotherapy and beam radiotherapy could be effective, but no prevention is yet known.

**Case report:** Follow-up of a 14-years-old male patient since the age of 7. First numerous café-au-lait spots appeared all over his body, which have grown in number and size throughout the years. With the appearance of axillary freckling, neurofibromas and pectus excavatum diagnosis could easily be made. At that time we started to examine the patient. At every follow-up visit we test visual acuity, and funduscopy and tonometry are performed. On occasion perimetry, anterior and posterior OCT scans, and fundus photography is also performed. At initial examination we already saw the typical iris hamartomas, also called Lisch-nodules on the surface of both irises. With years the number of nodules increased, but no other relevant differences were detected ophthalmologically.

**Conclusion:** Recklinghausen's is a multisystemic disease, therefore patient-care is a multidisciplinary task. Even in uncomplicated cases ophthalmological examination is need in every year.

### KULCSSZAVAK

Recklinghausen-kór; neurofibromatosis, Lisch-csomó

### KEYWORDS

Recklinghausen disease, neurofibromatosis, Lisch-nodules

A Recklinghausen-kór a neurofibromatosisok első, leggyakoribb csoportja (NF1), amely autoszomális domináns öröklődésmentet mutat, de nagy arányban – a betegek 30-50%-ában – fordulnak elő spontán, új mutációk is (10). Incidenciája különböző irodalmi adatok alapján 1:3000-3500, férfiakban és nőkben egyenlő arányban fordul elő (4, 7).

Az NF1-gén a 17-es kromoszóma hosszú karján helyezkedik el (17q11.2), egyike azon legnagyobb géneknek, amely egyetlen betegség kódolásáért felelős (8). A gén által kódolt neurofibromin, 2818 aminosavból álló protein, amelynek egy 380 aminosav-kódoló régiója meg egyezik a GTP-áz aktiváló protein (GAP) katalitikus doménjével. Ezeknek a proteineknek fontos szerepe van a sejtek növekedésében és differenciálódásában, így mutációjuk során kontrollálatlanul növekedő malignus, illetve benignus tumorkok jöhetnek létre, mindezek miatt az NF1-gén tulajdonképpen tumorsuppresszor génként működik (10, 7).

A neurofibromatosisok neurocutan szindrómák, amelyek többnyire a neurális eredetű szöveteket érintik. Recklinghausen-kór esetében főleg környéki idegrendszeri eltéréseket figyeltek meg, de számos esetben előfordul központi idegrendszeri érintettség is. Fő jellemzője a testszerte megjelenő neurofibromák, amelyek a myelin termelő Schwann-sejtek, valamint a perifériás idegeket körülvevő támasztó sejtek burjánzásai. A diagnózis abban az esetben állítható fel, ha az alábbi kritériumok közül legalább kettő teljesül:

- hat vagy több café-au-lait folt,
- kettő vagy több neurofibroma,
- inguinalis vagy hónalji szeptőlök,
- opticus glioma,
- kettő vagy több Lisch-csomó,
- csonteltérések: ékcsonti dysplasia, pseudoarthrosis,
- első fokú rokon igazolt NF1 betegsége (7).

A betegség többszervi manifesztációban fordul elő, így érintheti a

központi idegrendszert (kognitív deficiencia – tanulási zavarok, szellemi visszamaradottság, epilepszia, hydrocephalus, intracranialis tumorkok, fejfájás), az endokrin rendszert (hypothalamus-diszfunkció – alacsony termet, korai vagy késleltetett nemi érés), a keringési rendszert (hipertónia, veseérszűkület), a csontvázat (tölcsermell, pseudoarthrosis, scoliosis) (7). Szemészeti érintettség az esetek nagy részében szintén megfigyelhető. Opticus gliomák kialakulhatnak intraorbitálisan, intracranialisan, illetve keverten. Jelenlétükkor gyakori tünetek a visusromlás, látótér-defektusok, proptosis, strabismus, előrehaladottabb állapotban opticus atrófia, fejfájás, hányinger, anorexia és hypothalamus-diszfunkció. A chiasma mögé terjedő formák a prognózist nagymértékben rontják (7, 5). Mindemellett megfigyelhetők szem-

háj-eltérések, az extraocularis izmok diszfunkciója, conjunctivalis, cornealis, uvealis, retinalis eltérések, valamint a látóideg érintettsége (1. táblázat) (4, 1, 2, 6, 11).

A leggyakrabban előforduló ocularis eltérés az irisen megfigyelhető hamartomák, más néven Lisch-csomók, amelyek fontos diagnosztikai kritériumai a betegségnek. Ezek általában szürkésbarna dómszerű, az iris síkjából előemelkedő csomók, de megjelenésük függ az iris színétől is. Méretük és számuk is nagy varianciát mutat, hiszen előfordulhat csak az egyik szemén réslámpás vizsgálattal alig észrevehető tűhegynyi eltérés, ugyanakkor néha megfigyelhető megszámlálhatatlanul sok és nagy hamartoma is mindkét szemén. Nagy számuk esetén érdemes gonioszkópiát végezni, hiszen a csarnokzugban képződve glaukómát okozhatnak (8). Szövet-

1. táblázat: Recklinghausen-kór szemészeti manifesztációi

Lokáció	Eltérés	Gyakoriság
Szemhéj	Nodularis neurofibroma	18%
	Plexiform neurofibroma	5%
	Café-au-lait foltok	3%
Extraocularis izmok	Esotropia	7%
	Exotropia	1%
	Nystagmus	1%
Conjunctiva	Neurofibroma	5%
Cornea	Promineáló cornealis idegek	6-22%
	Posterior embryotoxon	3-5%
Csarnokzug	Kongenitális glaukóma	50%
Uvea	Iris hamartoma (Lisch-csomó)	70-92%
	Aniridia	1%
	Chorioidea hamartoma	51%
	Chorioidea naevus	3-5%
Retina	Pigmentepithelium congenitalis hipertrófia	3%
	Szektoriális hegek	1%
	Retinoschisis	1%
	Myelinizált idegrostok	1%
Nervus opticus	Pilocytás astrocytoma	2-12%
	Papilla drusen	1%
Bulbus	Hypertelorismus	20%
	Exophthalmus	2%
	Micropthalmus	2%

tani vizsgálat során háromfajta sejttípust – fibroblast típusú sejtek, hízósejtek, Schwann-sejtszerű, pigmentált sejtek – tudtak izolálni Lisch-csomók területéből (9). Bár az iris-csomók többsége születéskor nem látható, de az életkor előrehaladtával prevalenciájuk növekszik, 5 éves korra 50%-uk, 15 éves korra 75%-uk, 30 éves korra 95-100%-uk válik láthatóvá (8).

A Recklinghausen-kórban szenvedő páciensek követésében fontos a rendszeres kontrollvizsgálat. Ha a diagnosztikai kritériumok alapján igazolódik a betegség, az összes elsőfokú rokon vizsgálata szükséges, annak kiderítésére, hogy az eset öröklődő vagy sporadikus. Szövődménymentes esetekben pubertáskorig évi rendszerességgel javasolt általános klinikai kivizsgálás, későbbi életkorokban a kontrollok száma csökkenthető, de teljeskörű szemészeti vizsgálat minden évben kötelező. Típusos panaszok nélkül az MRI és a fül-orr-gégészeti vizsgálat nem képezi rutinszerűen részét a kontrollvizsgálatoknak. Minden szemészeti kontroll során szükséges visus-vizsgálat, oftalmoszkópiás, réslámpás vizsgálat, tonometria, perimetria, illetve a bulbomotorikus funkciók vizsgálata (4, 7).

## ESETISMERTETÉS

14 éves fiú betegünkön 2009-ben, 7 éves korában iskolaorvos testszerte café-au-lait foltokat észlelt, ezért gyermekneurológiai szakrendelésre irányította. Ép neurológiai státus mellett, bőrén 7 db 1,5 cm-nél nagyobb café-au-lait foltot, valamint jobb hónaljárokban pigmentált szeplőket írtak le. Mivel a diagnosztikai kritériumok közül kettő már jelen volt, ezért neurofibromatosisnak nyilvánították, genetikai tanácsadásra, laborvizsgálatra és szemészeti kivizsgálásra irányították. 2009 novemberében jelentkeztek gyermekgyógyászati szakrendelésen, ahol szintén ép neurológiai státus mellett, testszerte számos, változó méretű és alakú tejeskávé folt volt látható, jobb mellbimbó körül csecsemőtenyéryni,

1. ábra: Testszerte megfigyelhető café-au-lait foltok, neurofibromák



bal mellbimbó bal oldalán és hason borsónyi, rizsszemnyi, nyak bal oldalán babnyi, interscapularisan valamint a gerinc két oldalán babnyi, a bal váll hátsó részén, deréktájon, bal farpofán és a bal comb belső oldalán lencsényi és babnyi nagyságúak. Ekkor tapintható elváltozást még nem írtak le. Mivel édesanyja családjában anyai ágon több neurofibromatosis fordult elő, ezért először édesanyjánál végeztek molekuláris genetikai vizsgálatot. DNS-szekvenálás során az NF1-gén három exonját (4b, 7, 37) szekvenálták, de mutáció jelenlétét nem tudták kimutatni. Két hónap múlva a következő gyermekgyógyászati kontroll során, café-au-lait foltok számának növekedését, valamint bal füle mögött egy lencsényi, nyomásra érzékeny csomót diagnosztizáltak. Következő kontrollok során a tejeskávé foltok száma és mérete, valamint a bőr felszínéből kiemelkedő tapintható csomók száma folyamatosan növekedett (1. ábra).

2010 novemberében betegünkénél is megtörtént a molekuláris genetikai vizsgálat, de mutációt az NF1-génezen az ő esetében sem tudtak kimutatni. Ekkor már mindkét hónalj régióban többszörös szeplők, valamint a mellkason pectus excavatum volt látható a korábban meglévő tünetek mellett (2. ábra).

2011 májusában koponya MR-vizsgálat történt, amelyen a hátsó scablaban egy arachnoidealis ciszta volt látható, de eyebegekben eltérés nélkülinek véleményezték. 2013 szeptemberében óta epizódikusan erős fejfájása jelentkezik, amelyet időnként hányinger kísér, de panaszja gyógyszeres terápiára megszűnik. Fejfájása miatt 2013 decemberében újabb koponya MR-vizsgálat készült, de intracranialis státusa megegyezett az előző leletével. 2015-re a mellkasi pectus excavatum mértéke miatt sebész mellkasebészeti beavatkozást javasolt, amelyet 2017 tavaszán terveznek elvégezni. Műtéti kivizsgálás ré-

2. ábra: Pectus excavatum



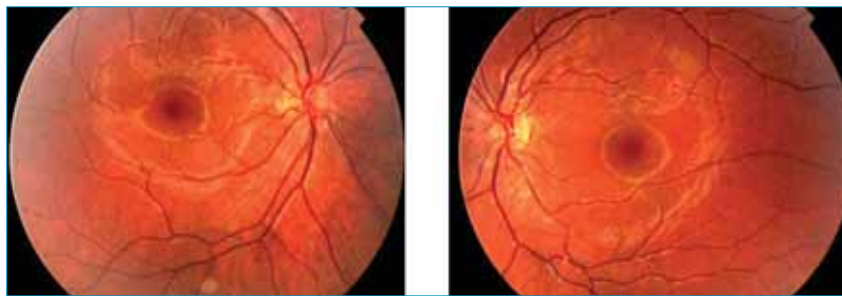
szeként történt hasi ultrahangvizsgálat során derült fény a jobb vese felső pólusán a parenchymában, egy nem élesen határolt, 1,2×0,9 cm-es, fokozott echogenitású terimére, amely miatt hasi MR-vizsgálta történt. A kérdéses régióban a vizsgálat kóros eltérést nem írt le, de a bordák mentén, a foramenek régiójában, a paralumbalis izomzatban számos magas jelintenzitású, ovális alakú, 0,5-5 cm-es terime ábrázolódott. Ezzel egy időben légzésfunkciós vizsgálaton kis fokú restriktív, illetve obstruktív légzészavar igazolódott.

Szemészeti gondozása 2009 óta zajlik. Enyhe hypertelorismus (3. ábra) és Lisch-csomók már az első vizsgálaton is megfigyelhetők voltak mindkét oldali irisen, de egyéb szemészeti eltérés nem volt látható. Minden alkalommal történt visus-felvétel, réslámpás vizsgálat, fundusvizsgálat, tonometria. 2013 óta a Lisch-csomók száma mindkét oldalon növekszik, ezért kontrollvizsgálatát sűrítettük. 2013. októberi státságában mindkét oldali papilla fibrae medullares rajzolatot mutatott, valamint a kilépő erek minimálisan behüvelykezettek voltak. Mindezek miatt a későbbi

3. ábra: Hypertelorismus



4. ábra: Funduson mindkét oldalon fibrae medullares valamint érbehüvelykezetség.



könnyebb összehasonlíthatóság és követhetőség kedvéért, minden egyes vizsgálat során fundus fotót készítettünk (4. ábra).

Rendszeresen készült papilla OCT, elülső szegment OCT, évente Hess-függöny vizsgálat. Legutóbbi kontroll alkalmával (2016.03.08) visusa mindkét oldalon 1,0, szemnyomása 14,0/15,0 Hgmm, szemrés távolsága 10/10 mm volt. Réslámpás vizsgálat során jobb oldali irisen alul és temporalisan a pupillaris szélhez közel, bal oldalon felül és nasalisan szintén a pupillaris szélhez közel látszottak Lisch-csomók (5. ábra). Funduson továbbra is fibrae medullares rajzolat volt megfigyelhető, de egyebekben szemfenéki képe kornak megfelelő. Hátsó szegment OCT-vizsgálat során jobb oldali papilla nasalisan enyhén előemelkedik, bal oldalon temporalisan minimális rostvesztés látható, de előző leletéhez képest változás nem detektálható (6. ábra). Látótér-vizsgálata során eltérést nem láttunk. Hess-függöny vizsgálaton mindkét oldalon jó izomfunkciók látszottak.

5. ábra: Lisch-csomók

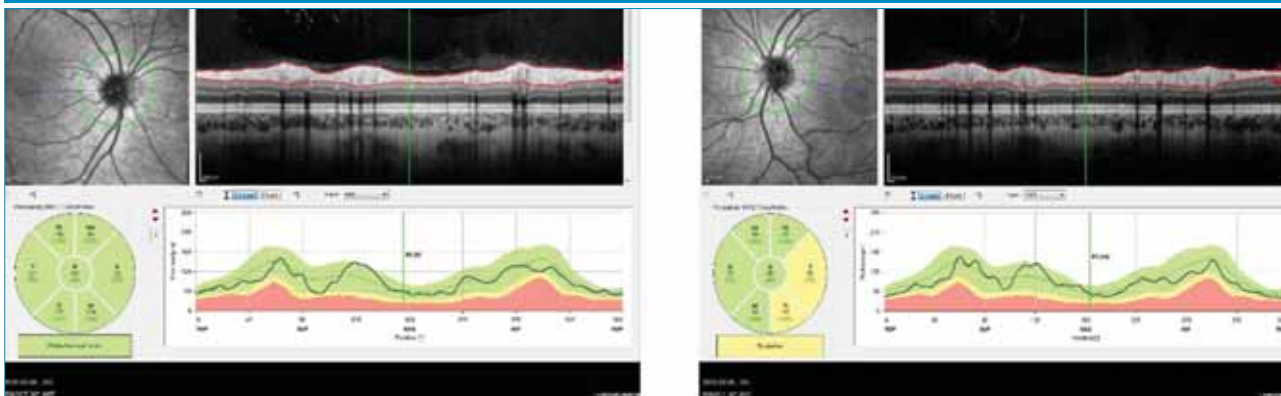


Elülső szegment OCT segítségével felvételeket készítettünk az iris csomókról (7. ábra), valamint fundusfotók is készültek.

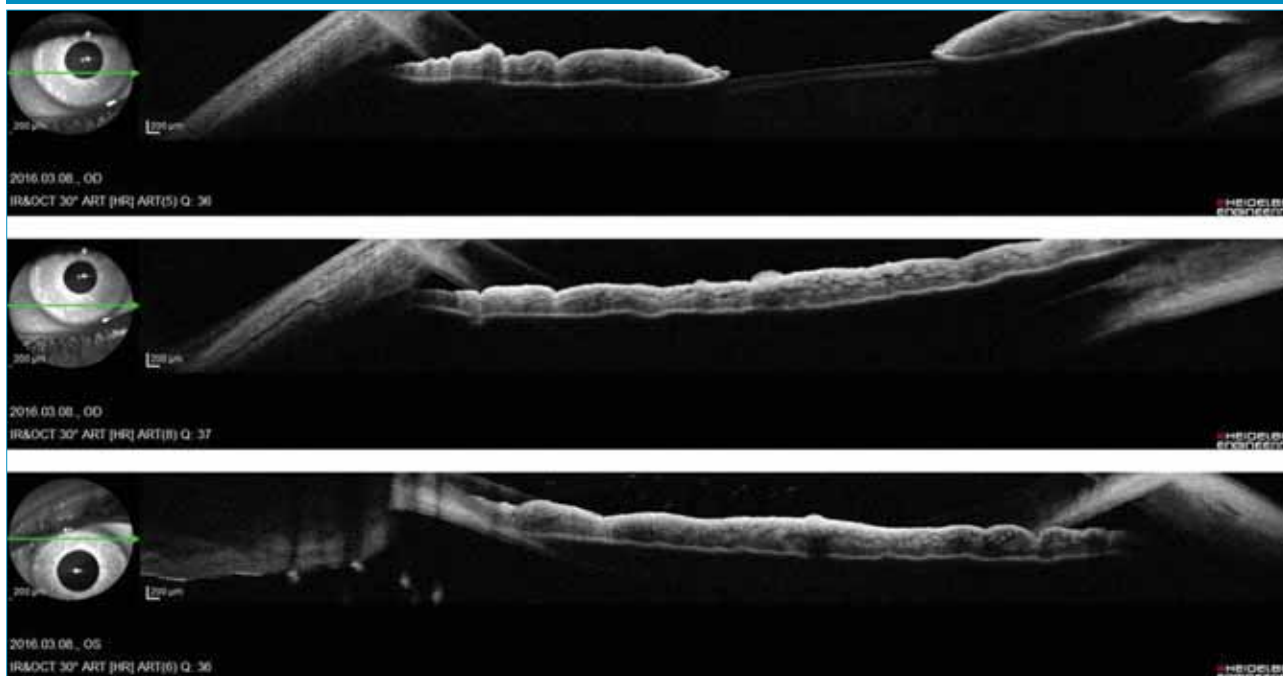
## MEGBESZÉLÉS

A Recklinghausen-kór autoszomális dominánsan öröklődő többszervi betegség. Számos szemészeti eltérést okozhat, amelyeknek nemcsak diagnózis felállításában van szerepe, hanem a későbbiekben a követés folyamán a progresszió, illetve szövődmények meghatározá-

6. ábra: Papilla OCT-képe (jobb szem/bal szem)



7. ábra: Lisch-csomók anterior szegment OCT-képe



sában is. Így mindenképpen elengedhetetlen a betegek évenkénti kontrollvizsgálata, szövődményes esetekben, illetve progresszió esetén a kontrollok sűrítése szükséges. A vizsgálat része kell legyen minden alkalommal a visus-felvétel, fundusvizsgálat, tonometria, bizonyos időközönként látótérvizsgálat valamint Hess-függöny vizsgálat. A betegség legjellegzetesebb szemészeti manifesztációja az irisen megjelenő hamartomák vagy más néven Lisch-csomók. Számuk és méretük rendkívül nagy varianciát mutat. Lehetnek uni- vagy bilaterálisak is. Kék és zöld iris esetén egészen halvány-szürkétől a közép barnáig változik színük, és általában kicsit elmosott, rojtos szélűek. Barna irisen inkább krémszínűek, kifejezetten jól körülírt, éles szélűek és dómszerűen előemelkedőek. Jelenlétükkel mindenképpen fel kell merülnie neurofibromatosis gyanújának. Differenciáldiagnosztikai szempontból

megemlítendő, hogy iris csomók nemcsak Recklinghausen-kór esetében láthatók. Ocularis melanosisban is előfordulhatnak irisen megjelenő terimék, de ezek minden esetben unilaterálisak és kékes színűek, gyakran iris heterocromiát okozva. Iris naevusok is gyakran összetéveszthetők Lisch-csomókkal, különösen, ha kisebb méretűek, de míg a Lisch-csomók halványabb, viszonylag éles szélű és dómszerűen előemelkedő képletek, addig az iriscsomók multiplexek, különösen ha a zugi szélnél helyezkednek el, mindképpen szükséges gonioszkópiát végezni az általuk esetlegesen okozott glaukóma miatt. A könnyebb követhetőség és összehasonlíthatóság miatt, amennyiben lehetőség van rá érdemes minden kontroll alkalmával fundus- és réslámpás fotókat készíteni, valamint a

papillaris idegrost-vastagságot OCT-vizsgálattal követni. Koponyacsonti eltérés gyanúja esetén természetesen szemtávolságot, szemréstágasságot kell mérni és Hertel-vizsgálatot végezni. Tünetmentes elsőágú rokonok szemészeti vizsgálata is javasolt minden frissen diagnosztizált esetben.

## KÖVETKEZTETÉS

Neurofibromatosisos betegek gondozása komplex, interdiszciplináris feladat, mert bár jelenleg nem ismert olyan terápia, amely a betegséget megelőzné vagy meggyógyítaná, de nem szövődményes neurofibromák sebészi eltávolítása megkísérelhető, illetve intracranialis folyamatoknál sugár- és kemoterápia is alkalmazható (5). Jelenleg kutatások folynak olyan gyógyszerek kifejlesztésére, amelyek a neurofibromin GAP aktivitását stimulálja, illetve p21 aktivitását gátolja (1).

IRODALOM

1. Beauchamp GR. Neurofibromatosis type 1 in children. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1995; 93: 445–472.
2. Brownstein S, Little JM. Ocular neurofibromatosis. *Ophthalmology* 1983; 90: 1595–1599.
3. Honavar SG, Singh AD, Shields CL, Shields JA, Eagle RC. Iris melanoma in a patient with neurofibromatosis. *Surv Ophthalmol* 2000; 45: 231–236.
4. Kordic R, Sabol Z, Cerovski B, Katusic D, Jukic T. Eye disorders in neurofibromatosis (NF1). *Coll Antropol* 29 2005; Suppl 1: 29–31.
5. Kreusel KM. Ophthalmological manifestation in VHL and NF1: pathological and diagnostic implications. *Familian Cancer* 2005; 4: 43–47.
6. Lewis RA, Ricciardi VM. von Recklinghausen neurofibromatosis. Incidence of iris hamartoma. *Ophthalmology* 1981; 88: 348–354.
7. North KN. Neurofibromatosis 1 in childhood. *Seminars in Pediatric Neurology* 1998; 5(4): 231–242.
8. Ragge NK, Falk RE, Cohen WE, Murphree AL. Images of Lisch nodules across the spectrum. *Eye* 1993; 7: 95–101.
9. Richetta A, Giustini S, Recupero SM, Pezza M, Carlomagno V, Amuroso G, Calvieri S. Lisch nodules of the iris in neurofibromatosis type 1. *J Eu Ac Derm and Ven* 2004; 18: 342–344.
10. Shen MG, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet* 1996; 33: 2–17.
11. Shields JA, Shields CL. *Intraocular tumors- a Text and Atlas*. Philadelphia: WB Saunders; 1992. pp. 513–539.

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Revák Ágnes  
E-mail: agirevak@hotmail.com