

Νευροϊνωμάτωση. Στοματικές εκδηλώσεις και τυφλοκώφωση

Α. ΔΕΡΜΑΤΑ¹, Μ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΟΥ², Α. ΑΡΧΑΚΗΣ³

Εργαστήριο Παιδοδοντιατρικής, Τμήμα Οδοντιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Α.Π.Θ.

Neurofibromatosis. Oral manifestations and deaf-blindness

A. DERMATA¹, M. PASCHALIDOU¹, A. ARHAKIS²

Department of Paediatric Dentistry, School of Dentistry, Faculty of Health Science, AUTH

Περίληψη

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την νευροϊνωμάτωση, η περιγραφή της κλινικής εικόνας των δυο συχνότερων τύπων (τύπου I και II) καθώς και των στοματικών εκδηλώσεων της νόσου. Η νευροϊνωμάτωση τύπου I (αυτοσωμικό επικρατές νόσημα) χαρακτηρίζεται από την παρουσία café-au-lait κηλίδων κατά τη βρεφική ηλικία ενώ συνήθως αργότερα εμφανίζονται δερματικά νευροϊνώματα, σκελετικές ανωμαλίες και κακοήθεις νεοπλασίες. Παθognομονικό εύρημα αποτελούν τα οζίδια του Lisch. Η νευροϊνωμάτωση τύπου II (αυτοσωμικό επικρατές νόσημα) χαρακτηρίζεται από την τάση ανάπτυξης όγκων όπως νευροϊνωμάτων και σβαννωμάτων στα αιθουσαία κυρίως νεύρα καθώς και ενδοκρανιακών ή ενδονωτιαίων μηνιγγιωμάτων. Κύρια κλινικά συμπτώματα αποτελούν η μερική η πλήρης κώφωση, οφθαλμολογικές και δερματικές εκδηλώσεις ανάλογα με την εντόπιση των όγκων. Ενδοστοματικά μπορούν να εμφανιστούν νευροϊνώματα και μελαχρωματικές κηλίδες στα μαλακά μόρια του στόματος με κύρια εντόπιση τη γλώσσα και τους παρεϊακούς βλεννογόνους. Ανάπτυξη όγκων στα κρανιακά οστά προκαλούν μακροκεφαλία ενώ αντίστοιχα στο τρίδυμο νεύρο ημιπροσωπική παραμόρφωση. Η νευροϊνωμάτωση μπορεί να οδηγήσει στην τυφλοκώφωση με ταυτόχρονη μερική ή πλήρη απώλεια των αισθήσεων της όρασης και της ακοής. Η οδοντιατρική αντιμετώπιση ασθενών με νευροϊνωμάτωση στηρίζεται στη συνεργασία πολλών ειδικοτήτων με στόχο την πρόληψη και την έγκαιρη αντιμετώπιση των ενδοστοματικών συμπτωμάτων, την αποκατάσταση της λειτουργικότητας και της αισθητικής. Σε ασθενείς με τυφλοκώφωση είναι σημαντική η ανάπτυξη τεχνικών επικοινωνίας που θα διευκολύνουν τη συνεργασία του ασθενή με τον οδοντίατρο και θα βελτιώσουν τις συνθήκες και την ποιότητα της θεραπείας.

Λέξεις κλειδιά: νευροϊνωμάτωση, σβαννωμάτωση, σβάννωμα, τυφλοκώφωση

Summary

The aim of this study is to review the literature about Neurofibromatosis, to describe the clinical view of the two most frequent types of the disease (type I and II) to describe the intraoral manifestations and analyze the dental approach in cases which suffer from the disease. Neurofibromatosis is one of the most frequent inherited cutaneous disorders. Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant disorder and constitutes the most common type of neurofibromatosis. Café-au-lait macules are characteristic features of NF1 which appear early after birth. Cutaneous neuromas, skeletal disorders and malignancies usually grow later during adolescence. Iris amartomas (Lisch nodules) consist pathognomonic features for the disease. Treatment is based on annually clinical examination and providing thalidomide in cases of malignant peripheral nerve sheath tumors. Neurofibromatosis type 2 (NF2) is an autosomal dominant disorder prone to the development of tumors like schwannomas in the vestibular nerves and reduced life expectancy. NF2 is also characterized by the development of endocranial or endospinal meningiomas. The main treatment approach for NF2 is surgical removal of tumors whereas microsurgery and irradiation are also referred. Neurofibromatosis' intraoral manifestations commonly appear as neuromas or melachromatic spots mainly in the soft tissues with the most frequent localization on the tongue and the buccal mucosa. Tumor features concerning the cranial bones can lead to macrocephaly whereas the development of tumors in the trigeminal nerve could have as a result hemifacial deformation. Neurofibromatosis could lead to the simultaneous partial or total loss of both hearing and vision sense. Neurofibromatosis requires the multidiscipline dental management in collaboration with different specializations in order to prevent and confront the intraoral symptoms, ameliorate function and esthetics. Concerning patients who deal with visual and hearing loss, special communicating skills should be explicated in order to facilitate patient's collaboration and improve treatment's quality and conditions.

Key words: Neurofibromatosis, schwannomatosis, schwannomas, deaf-blindness

Στάλθηκε στις: 30.10.2016. Εγκρίθηκε στις 30.11.2017

¹Παιδοδοντίατρος

²Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

³Παιδοδοντίατρος, Πανεπιστημιακός υπότροφος

Received on 30th October, 2016. Accepted on 30th November, 2017

¹Paediatric Dentist

²Postgraduate student

³Paediatric Dentist Fellow teaching/clinical associate

Εισαγωγή

Η νευροϊνωμάτωση υπάγεται στην ομάδα των νευροδερματικών παθήσεων και αποτελεί ένα από τα συχνότερα κληρονομούμενα δερματικά νοσήματα στον άνθρωπο. Η επίπτωση της υπολογίζεται αδρά στις 1: 3.500 γεννήσεις. Υπάρχουν αναφορές για 5 τύπους νευροϊνωμάτωσης: η νευροϊνωμάτωση τύπου I, η νευροϊνωμάτωση τύπου II, η εντοπισμένη νευροϊνωμάτωση, το σύνδρομο Legius και η Σβαννωμάτωση. Ωστόσο, επίσημα στη βιβλιογραφία αναφέρονται 3 τύποι, η νευροϊνωμάτωση τύπου I, η νευροϊνωμάτωση τύπου II και η σβαννωμάτωση¹.

Νευροϊνωμάτωση τύπου I (NF1)

Η νευροϊνωμάτωση τύπου I ή νόσος του Von Recklinghausen, OMIM#162200², θεωρείται η συχνότερη μορφή νευροϊνωμάτωσης, η οποία πήρε το όνομά της από το Γερμανό ιατρό που την πρωτοπεριέγραψε το 1882. Αποτελεί αυτοσωμικό επικρατές νόσημα με πλήρη διεισδυτικότητα και ποικίλη έκφραση. Οφείλεται σε μετάλλαξη γονιδίου του χρωμοσώματος 17 στη θέση 17q11.2, το οποίο ευθύνεται για τη σύνθεση μιας πρωτεΐνης, της νευροϊνωματίνης (neurofibromatin). Η τελευταία φαίνεται να συμμετέχει στην αποφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης Ras-GPT, προϊόν του πρωτο-ογκογονιδίου ras, διαδραματίζοντας κατ' αυτόν τον τρόπο ρόλο ογκοκατασταλτικό. Το γονίδιο της νευροϊνωματίνης έχει μεγάλο μέγεθος (350kb) και είναι ένα από τα μεγαλύτερα γονίδια του ανθρώπινου γονιδιώματος με μεγάλο αριθμό πιθανών μεταλλάξεων³. Το 50% των περιστατικών της νόσου προέρχονται από νέες αυτόματες μεταλλάξεις με αρνητικό κληρονομικό ιστορικό. Επιπλέον, το ευρύ κληρονομικό φάσμα του συνδρόμου και η ποικιλομορφία των περιστατικών θα μπορούσαν να αποδοθούν στις πολυάριθμες θέσεις μετάλλαξης εντός του ίδιου γονιδίου της νευροϊνωματίνης¹.

Η NF1 είναι μια από τις καλύτερα μελετημένες γονιδιακές αιτιολογίας δερματοπάθειες με επίπτωση 1:3000. Περιλαμβάνει πληθιάδα εκδηλώσεων από το δέρμα, το κεντρικό νευρικό σύστημα, το περιφερικό νευρικό σύστημα, τα οστά και τους ενδοκρινείς αδένες³. Τα δερματολογικά ευρήματα της νόσου αποτελούν συνήθως τα πρώτα έκδηλα κλινικά σημεία. Οι χαρακτηριστικές café-au-lait κηλίδες εμφανίζονται κατά τη γέννηση ή αμέσως μετά, κατά τη βρεφική ηλικία, και συνεχίζουν να αυξάνονται σε μέγεθος και να πολλαπλασιάζονται καθ' όλη την πρώτη δεκαετία της ζωής σε αντίθεση με τις αντίστοιχες κηλίδες που απαντώνται σποραδικά στον υγιή πληθυσμό⁴. Η διάγνωση συνήθετα τίθεται κατά το 6ο - 7ο έτος της ζωής. Χαρακτηριστική θεωρείται η συγκέντρωση μικρών καφεοειδών κηλίδων, εν είδη εφηλίδων στις μασχάλες (σημείο Crowe). Τα νευροϊνώματα εμφανίζονται κατά κανόνα μετά την εφηβεία, είναι συνήθως πολλαπλά και εντοπι-

ζονται σε οποιοδήποτε σημείο του δέρματος. Ιστολογικά πρόκειται για ογκίδια προερχόμενα από τα κύτταρα του Schwann που περιβάλλουν τα περιφερικά νεύρα. Μεγάλα δικτυωτά νευροϊνώματα (plexiform neurofibromas), που εξορμώνται από το έλυτρο βαθύτερων περιφερικών νεύρων, μπορεί να εμφανιστούν και στην παιδική ηλικία. Η πιθανότητα εξαλλαγής τους σε νευροσάρκωμα είναι περίπου 3%^{4,5}.

Παθογενωμονικά για τη νόσο θεωρούνται τα αμαρτωματώδη ινώδη ογκίδια της ίριδας ή οζίδια του Lisch, τα οποία πρέπει να αναζητούνται κατά την οφθαλμολογική εξέταση με σχισμοειδή βυθία, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι μόνο το 5% των παιδιών κάτω των τριών ετών παρουσιάζουν τα ογκίδια του Lisch, ενώ με την πάροδο της ηλικίας αυτά γίνονται σταδιακά εμφανή, ώστε να χαρακτηρίζουν το 90% των ατόμων μετά την ηλικία των 6 ετών⁴. (Πίνακας I) Οι χαρακτηριστικές σκελετικές ανωμαλίες του νοσήματος περιλαμβάνουν: μακροκεφαλία, σκολίωση και δυσπλασία των μακρών οστών, με αντιπροσωπευτικότερη την παραμόρφωση των οστών της κνήμης και τη δημιουργία ψευδάρθρωσης^{1,4}.

Οι συχνότερες κακοήθεις νεοπλασίες που συνδυάζονται με τη NF1 είναι τα οπτικά γλοιώματα, που απαντώνται στο 15% των ασθενών σε νεαρά ηλικία και συνήθως συνοδεύονται από πρόωμη ήβη. Οι όγκοι των ελιύτρων των περιφερικών νευραξόνων (κακοήθη σβαννώματα) προσβάλλουν ένα άλλο 15% των ασθενών και είναι ιδιαίτερα επιθετικοί. Το φαιοχρωμοκύττωμα αναπτύσσεται σε ποσοστό μικρότερο του 1%. Αντιθέτως, από το σύνολο των ασθενών με φαιοχρωμοκύττωμα υπολογίζεται ότι το 3% αντιπροσωπεύει ασθενείς με Von Recklinghausen και σε κάποιες περιπτώσεις αποτελεί αιτία πρόκλησης υπέρτασης. Άλλη αιτία πρόκλησης υπέρτασης στη NF1 αποτελεί η στένωση της νεφρικής αρτηρίας λόγω ενδοτοξωματικής ανάπτυξης σβαννώματος. Άλλες αναφερόμενες κακοήθειες είναι η νεανική χρόνια μυελογενής λευχαιμία, το ραβδομυοσάρκωμα του ουροποιητικού συστήματος και το καρκινοειδές του δωδεκαδάκτυλου⁵.

Ο Hofman και συν. μελέτησαν 20 οικογένειες που είχαν τουλάχιστον ένα παιδί με NF1, ένα υγιές παιδί και υγιείς γονείς. Τα παιδιά με NF1 έδειξαν σημαντικά ελλείμματα στη γλώσσα και την ανάγνωση σε σύγκριση με τα αδέρφια τους, αλλά όχι στα μαθηματικά. Είχαν, επίσης, μειωμένες κινητικές δεξιότητες και μειωμένη ικανότητα προσανατολισμού⁶. Μαθησιακές δυσκολίες παρατηρήθηκαν επίσης από τους Silva και συν σε ποσοστό 30- 45%⁷, ενώ οι Schrimsher και συν παρατήρησαν Διάσπαση προσοχής/ Υπερκινητικότητα (ΔΕΠΥ) την οποία και συσχέτισαν με τα προβλήματα όρασης⁸.

Η αντιμετώπιση ασθενών με NF1 βασίζεται στην ετήσια κλινική εξέταση και τη βυθοσκόπηση τουλάχιστον μέχρι την ηλικία των 7 ετών. Η θαλιδομίδη (αναστολέας των αγγειακών ενδοθηλιακών αυξητικών παραγόντων) προ-

Πίνακας I: Διαγνωστικά Κριτήρια Νευροϊνωμάτωσης Τύπου 1 (NF1), σύμφωνα με το Αμερικανικό Εθνικό Ίδρυμα για τη Νευροϊνωμάτωση (The National Neurofibromatosis Foundation)⁵.

Πρέπει να ισχύουν δύο ή περισσότερα από τα ακόλουθα:
1. Έξι ή περισσότερες café au lait κηλίδες διαμέτρου > 5mm σε άτομα προεφηβικής ηλικίας ή > 15mm σε ενήλικες.
2. Δύο ή περισσότερα νευροϊνώματα οποιουδήποτε τύπου ή ένα τουλάχιστον δικτυωτό νευροϊνώμα.
3. Εφηλίδες μασχαλιών ή μηροβουβωνικών πτυχών (σημείο Crowe).
4. Οπτικό γληόωμα.
5. Δύο ή περισσότερα οζίδια του Lisch (αμαρτώματα ίριδας).
6. Οστικές βλάβες όπως δυσπλασία του σφηνοειδούς οστού ή των μακρών οστών με ή χωρίς δημιουργία ψευδάρθρωσης.
7. Συγγενείς πρώτου βαθμού (γονέας, αδελφός/ή, παιδί) με NF1, διαγνωσμένος με τα ανωτέρω κριτήρια.

τείνεται για την αντιμετώπιση όγκων που αναπτύσσονται στο έλκυτρο των περιφερικών νεύρων⁹.

Νευροϊνωμάτωση τύπου II (NF2)

Η νευροϊνωμάτωση τύπου II, OMIM#101000², είναι ένα νόσημα με τάση εμφάνισης όγκων, καθώς χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη πολλαπλών σβαννωμάτων και μηνιγγιωμάτων. Ο επιπολασμός είχε αρχικά εκτιμηθεί σε 1: 200.000, έπειτα υπολογίστηκε περίπου 1: 60.000 από τους Antinheimo και συν το 2000 ενώ η συχνότητα νέων περιπτώσεων με NF2 (επίπτωση) σύμφωνα με τους Evans και συν υπολογίζεται περίπου 1: 25.000^{10,11}.

Η NF2 εμφανίζει αυτοσωμικό επικρατή τύπο κληρονομίας και προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο NF2 που εδράζεται στο χρωμόσωμα 22. Περισσότερο από το 50% των ασθενών φέρουν νέες μη περιγραφίσιμες μεταλλάξεις ενώ ως και το ένα τρίτο εμφανίζει μωσαϊκισμό για την υποκείμενη μετάλλαξη που προκαλεί την ασθένεια. Αν και οι μεταλλάξεις που δημιουργούν πρόωρο κωδικόνιο λήξης απαντώνται πιο συχνά στις γονάδες και προκαλούν την πιο σοβαρή μορφή της νόσου, είναι επίσης συχνά τα μεμονωμένα και πολλαπλά εληλίμματα εξονίων. Μελέτη του DNA 51 ξεχωριστών περιστατικών με NF2 έδειξε ότι στις περιπτώσεις όπου η μετάλλαξη προήλθε από μετατόπιση του πλαισίου ανάγνωσης ή ανεμνήνευτη μετάλλαξη οδήγησε κλινικά σε νωρίτερη εμφάνιση της νόσου και μεγαλύτερο αριθμό όγκων. Επιβεβαιώθηκε επομένως η σχέση μεταξύ του τύπου της μετάλλαξης και της βαρύτητας της νόσου¹². Η διάγνωση βασίζεται στην κλινικές και νευροαπεικονιστικές μελέτες. Ο προσυμπτωματικός γενετικός έλεγχος αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της διαχείρισης των οικογενειών με NF2. Η προγεννητική διάγνωση και η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση είναι δυνατές^{1,13,14}.

Τα προσβεβλημένα άτομα αναπτύσσουν νευροϊνώματα, που συνήθως επηρεάζουν αμφοτερόπλευρα τα αιθουσαία νεύρα και οδηγούνται σε απώλεια της ακοής και κώφωση. Η διάγνωση τίθεται στην εφηβεία ή στα πρώτα

μετεφηβικά χρόνια. Η πλειοψηφία των ασθενών εμφανίζονται με απώλεια ακοής, η οποία είναι συνήθως ετερόπλευρη κατά την έναρξη, ενώ μπορεί να συνοδεύεται ή να έχουν προηγηθεί εμβοές. Τα αιθουσαία νευροϊνώματα μπορεί επίσης να προκαλέσουν ζάλη ή απώλεια της ισορροπίας, ως πρώτο σύμπτωμα. Η ναυτία, ο έμετος ή ο αληθής ίλιγγος είναι σπάνια συμπτώματα, εκτός από τα προχωρημένα στάδια της νόσου¹³⁻¹⁵.

Οι άλλοι κύριοι όγκοι είναι τα σβαννώματα των άλλων κρανιακών νεύρων, του νωτιαίου μυελού και των περιφερικών νεύρων, ενδοκρανιακά (συμπεριλαμβανομένου του μηνιγγιώματος του οπτικού νεύρου) και ενδονωτιαία μηνιγγιώματα, και μερικές, χαμηλού βαθμού, κακοήθειες του κεντρικού νευρικού συστήματος (επενδυώματα)¹⁶. Ανάλογα με την εντόπιση του όγκου οι παραπάνω αλλοιώσεις οδηγούν σε κλινικά σημεία όπως ο πονοκέφαλος, η μυϊκή ατονία και η παραισθησία¹⁷.

Οι οφθαλμολογικές εκδηλώσεις εμφανίζονται επίσης συχνά και περιλαμβάνουν μηνιγγιώματα του οπτικού νεύρου ή αμαρτώματα του αμφιβληστροειδούς με κλινικές συνέπειες όπως: μειωμένη οπτική οξύτητα και καταράκτη ή και πλήρη απώλεια της όρασης. Περίπου το 70% των ασθενών με NF2 εμφανίζουν όγκους του δέρματος (ενδοδερμικές βλάβες με μορφή πλάκων, ή πιο βαθιά, υποδόριους οζώδεις όγκους)¹⁵. (Πίνακας II)

Η κύρια διαφορική διάγνωση της NF2 είναι η σβαννωμάτωση. Η διαχείριση της NF2 είναι δύσκολη, με τους περισσότερους ασθενείς να αντιμετωπίζουν σημαντική νοσηρότητα και μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης. Οι χειρουργικές επεμβάσεις παραμένουν στο επίκεντρο της τρέχουσας αντιμετώπισης, αν και είναι πολύ σημαντική η προσεκτική αναμονή με στενή παρακολούθηση, ενώ επίσης αναφέρονται και η μικροχειρουργική και η θεραπεία με ακτινοβολία. Η πρόγνωση επηρεάζεται δυσμενώς όταν η έναρξη της νόσου εμφανίζεται σε νεαρή ηλικία, με την αύξηση του αριθμού των μηνιγγιωμάτων και όταν υπάρχει μια μετάλλαξη που οδηγεί σε πρόωρο κωδικόνιο λήξης¹⁴.

Πίνακας II: Διαγνωστικά κριτήρια Νευροϊνωμάτωσης τύπου II¹³

1. Αμφοτερόπλευρα αισουσαία σβαννώματα ή οικογενειακό ιστορικό νευροϊνωμάτωσης τύπου II και ένα από τα παρακάτω:
A. Ετερόπλευρα ακουστικά σβαννώματα.
B. Δύο από τα: μηνιγγίωμα, γλιώμα, νευροϊνωμα, σβάννωμα, οπίσθια υποκάψια φακοειδή αδιαφάνεια.
2. Ετερόπλευρα ακουστικά σβαννώματα συν δύο από τα:
Μηνιγγίωμα, γλιώμα, νευροϊνωμα, σβάννωμα, οπίσθια υποκάψια φακοειδή αδιαφάνεια.
3. Δύο ή περισσότερα μηνιγγιώματα συν:
Ετερόπλευρα ακουστικά σβαννώματα ή
Δύο από: γλιώμα, σβάννωμα, οπίσθια υποκάψια φακοειδή αδιαφάνεια.
4. Διάγνωση αμφοτερόπλευρου ακουστικού νευρώματος με απεικονιστικές μεθόδους.
5. Συγγενής πρώτου βαθμού με NFII συν ύπαρξη νευροϊνώματος, μηνιγγιώματος γλιωώματος ή σβαννώματος.
6. Συγγενής πρώτου βαθμού με NFII και νεανική υποκάψια φακοειδής αδιαφάνεια.

Σβαννωμάτωση

Η σβαννωμάτωση, OMIM#162091², επίσης γνωστή ως νευριλιμωμάτωση, αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Niimura (1973) ως νευροϊνωμάτωση τύπου 3¹⁸. Πρόκειται για αυτοσωμική επικρατή διαταραχή που οφείλεται σε μετάλλαξη του ογκοκατασταλτικού γονιδίου SMARCB1 στο σπινθη 22q11. Ο επιπολασμός της σβαννωμάτωσης υπολογίζεται σε 1:40.000¹⁰. Χαρακτηρίζεται από πολλαπλά δερματικά νευριλιμώματα και σβαννώματα στη σπονδυλική στήλη χωρίς παρουσία ακουστικών σβαννωμάτων και χωρίς άλλες ενδείξεις νευροϊνωμάτωσης I ή II. Στην περίπτωση ανάπτυξης σβαννωμάτων στη σπονδυλική στήλη σε μικρή ηλικία, προτείνεται ο έλεγχος για να αποκλειστούν τυχών ακουστικά σβαννώματα που θα έθελαν τη διάγνωση για νευροϊνωμάτωση τύπου II. Στα νευριλιμώματα, ο όγκος αποτελείται από κύτταρα Schwann¹⁹. Μερικοί ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν μηνιγγίωμα²⁰.

Εκδηλώσεις στην περιοχή του στόματος

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ύπαρξη νευροϊνωμάτων στην περιοχή του στόματος τα οποία ταξινομούνται ως καλοήγη νεοπλασμάτα του νευρικού ελπίου αποτελούμενα από ατρακτοειδή κύτταρα, ενώ υπάρχουν αναφορές για νευροϊνώματα και μελαγχρωματικές κηλίδες¹⁸. Αν και η συχνότητα των ενδοστοματικών εκδηλώσεων της NF έχει συχνά αναφερθεί ότι κυμαίνεται μεταξύ 4% και 7%²¹⁻²⁴, πρόσφατες έρευνες έχουν αποκαλύψει ότι είναι πολύ υψηλότερη. Σε έρευνα του Shapiro και συν παρατηρήθηκαν νευροϊνώματα των μαλακών ιστών του στόματος σε 6 από τους 22 ασθενείς. Από αυτούς οι τέσσερις είχαν αλλοιώσεις στη ράχη της γλώσσας²¹. Σε έρευνα

του D'Ambrosio και συν 38 ατόμων με νευροϊνωμάτωση βρέθηκαν ενδοστοματικά νευροϊνώματα σε 10 ασθενείς, 6 απ' τα οποία ήταν όγκοι της γλώσσας²³. Άλλες συνήθεις εντοπίσεις είναι οι παρειές, η υπερώα, οι περιοδοντικοί ιστοί, το έδαφος του στόματος και τα χείλη²⁵. Οι Baden και συν υποστηρίζουν ότι η γλώσσα είναι η πιο κοινή εντόπιση των ενδοστοματικών νευροϊνωμάτων, εύρημα που επιβεβαιώνεται και από άλλους²⁴. Σε περίπτωση εκτεταμένων νευροϊνωμάτων, παρατηρείται κλινικά η εικόνα μακρογλωσσίας ενώ σε επιφανειακές βλάβες η γλώσσα εμφανίζεται οσχεοειδής. Σπάνια παρατηρούνται μη ελκώδη υποβλεννογόνια ογκίδια, τα οποία έχουν μαλακή σύσταση, είναι ανώδυνα και ευκίνητα. Το χρώμα τους κυμαίνεται από το φυσιολογικό χρώμα του βλεννογόνου έως κόκκινο ή ακόμα και κίτρινο. Έχουν επίσης αναφερθεί έγκλειστα, εκτοπισμένα ή ελλείποντα δόντια, ιδιαίτερα στην κάτω γνάθο^{25,26}.

Συχνές είναι οι αναφορές για εκδηλώσεις της νευροϊνωμάτωσης στα κρανιακά οστά και στις γνάθους. Η μακροκεφαλία είναι μια κοινή σκελετική δυσμορφία. Σε έρευνα των White et al το 30% των 257 ασθενών με νευροϊνωμάτωση εμφάνιζε μακροκεφαλία²⁷. Σοβαρής μορφής ημιπροσωπική παραμόρφωση μπορεί να προκληθεί στην περίπτωση ύπαρξης δικτυωτού νευροϊνώματος του τριδύμου νεύρου^{25,26}. Έχει αναφερθεί διαπλάτυση του γναθιαίου πόρου καθώς και δισχιδής γναθιαίος πόρος. Σφηνοειδής δυσπλασία, διεύρυνση του τουρκικού επιπέου και απορρόφηση της πρόσθιας κλινοειδούς απόφυσης αποτελούν πιθανά ακτινογραφικά ευρήματα. Υποπλασία και απορρόφηση της κάτω γνάθου έχουν επίσης αναφερθεί ως αποτέλεσμα ανάπτυξης του όγκου εκτός ή εντός του οστού^{21,23}. Έχει επίσης προταθεί ότι η ανάπτυξη του νευρογενούς όγκου μπορεί να διεγείρει την οστική ανάπτυξη, οδηγώντας σε οστική υπερπλασία με πιθανά

νή παθολογική αύξηση της φατνιακής ακρολοφίας^{25,26}. Εντούτοις, οστεώδεις μεσοδερμικής προέλευσης βλάβες μπορεί να προκύψουν ανεξάρτητα από την ύπαρξη του νευρογενούς όγκου²⁸.

Νευροϊνωμάτωση και τυφλοκώφωση

Η νευροϊνωμάτωση συγκαταλέγεται στις υπεύθυνες για τυφλοκώφωση ασθένειες.

Η τυφλοκώφωση είναι ένα είδος αναπηρίας που συνδυάζει δύο βασικές αναπηρίες, την τύφλωση και την κώφωση, ωστόσο στις περισσότερες περιπτώσεις δεν πρόκειται για ολική ανικανότητα του ατόμου να ακούσει και να δει. Συνήθως πρόκειται για το συνδυασμό βλαβών και αντίστοιχα μειωμένων ικανοτήτων στα δύο αυτά διαφορετικά αισθητηριακά συστήματα. Ωστόσο, μόνο ένα μικρό ποσοστό των τυφλοκωφών ατόμων είναι τελείως κωφά και τελείως τυφλά. Η τυφλοκώφωση σε πολλές περιπτώσεις συνοδεύεται από πρόσθετες αναπηρίες, είτε σωματικές είτε νοητικές- γνωστικές²⁹.

Σε κάθε περίπτωση η μορφή αυτής της αναπηρίας οδηγεί σε έντονες καθημερινές δυσκολίες για το άτομο καθώς η φυσιολογική λειτουργία των συγκεκριμένων δυο αισθήσεων συμβάλλει σημαντικά στην αντίληψη του περιβάλλοντος και στην πρόσληψη πληροφοριών για την αυτονομία και την ανεξάρτητη λειτουργία του ατόμου. Ωστόσο, με προσπάθεια και ιδιαίτερη προσοχή στην αντιμετώπιση φαίνεται ότι τα άτομα με τυφλοκώφωση μπορούν να κατακτήσουν ικανοποιητικές δεξιότητες επικοινωνίας κυρίως βασισμένα στην αφή²⁹.

Η χρήση των νέων τεχνολογιών συμβάλλει σημαντικά στην εκπαίδευση και επικοινωνία των τυφλοκωφών ατόμων, ενώ με τη ραγδαία ανάπτυξη της τεχνολογίας, υπάρχουν ακόμη πολλές δυνατότητες για βελτίωση των συσκευών και των προγραμμάτων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διευκόλυνση της ζωής των τυφλοκωφών.

Στην περίπτωση ύπαρξης τυφλοκώφωσης η προσέγγιση και η επικοινωνία με τους συγκεκριμένους ασθενείς καθίσταται ιδιαίτερα δυσχερής. Ωστόσο, ο οδοντίατρος οφείλει να χρησιμοποιήσει κάθε διαθέσιμο μέσον ώστε να επιτύχει ένα βαθμό οικειότητας και επικοινωνίας με τον ασθενή. Η χρήση της αίσθησης της αφής ή των τεχνολογικών μέσων με τα οποία είναι εξοικειωμένος ο ασθενής ενισχύουν τα ερεθίσματα που δέχεται ο ασθενής ώστε να δημιουργήσουν ένα πιο φιλόξενο περιβάλλον για τον ίδιο. Με τον τρόπο αυτό, ενθαρρύνεται η επικοινωνία και η ανάπτυξη μίας σχέσης εμπιστοσύνης μεταξύ του ασθενή και του οδοντίατρου ώστε να διασφαλίζονται οι βέλτιστες συνθήκες και η ποιότητα της θεραπείας.

Η τυφλοκώφωση είναι μια αναπηρία που αρχικά καταδίκαζε το προσβεβλημένο άτομο στην απομόνωση και τη μοναξιά, μακριά από κάθε είδους επικοινωνία. Ωστόσο, τα σημερινά δεδομένα και η ανάπτυξη εκπαιδευτικών

προγραμμάτων σε διάφορες χώρες σε όλο τον κόσμο δείχνουν ότι τα παιδιά και οι νέοι με τυφλοκώφωση μπορούν να εκπαιδευτούν αναπτύσσοντας διόδους επικοινωνίας με τους άλλους, ακόμη και σε περιπτώσεις που η οπτική και η ακουστική λειτουργία δε μπορεί να συμμετέχει.

Συζήτηση-Συμπεράσματα

Η νευροϊνωμάτωση αποτελεί μία ιδιαίτερα σοβαρή κατάσταση της συστηματικής υγείας. Με την πάροδο του χρόνου και παρά την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων η κατάσταση των ασθενών συνήθως δυσχεραίνεται με αντίστοιχες συνέπειες στην ποιότητα ζωής τους. Υπό αυτές τις συνθήκες όπου η διαχείριση της νευροϊνωμάτωσης αποτελεί τη βασικότερη προτεραιότητα των ασθενών ενώ παράλληλα μπορεί να συνυπάρχουν και κινητικά προβλήματα ως συνέπεια της νόσου η φροντίδα της στοματικής υγιεινής μπορεί να παραμεληθεί. Σε αυτό το σημείο συμβάλλει η στενή οδοντιατρική φροντίδα ως μέρος της συνολικής αντιμετώπισης ασθενών με τη νόσο. Η πρόληψη των οδοντιατρικών προβλημάτων καθώς και η έγκαιρη αντιμετώπιση των στοματικών εκδηλώσεων της νόσου απαιτούν τη συνεργασία διαφορετικών οδοντιατρικών ειδικοτήτων για έναν ολοκληρωμένο σχεδιασμό της θεραπείας. Στις περιπτώσεις τυφλοκωφών ατόμων είναι σημαντικό να γίνει χρήση των κατάλληλων μέσων που θα διευκολύνουν τον ασθενή και θα ενισχύσουν την επικοινωνία και κατ' επέκταση την αυτοπεποίθηση και την ψυχολογική κατάσταση του ασθενή.

Βιβλιογραφία

1. Widemann BC, Acosta MT, Ammoun S et al. CTF meeting 2012: Translation of the basic understanding of the biology and genetics of NF1, NF2, and schwannomatosis toward the development of effective therapies. *Am J Med Genet A*. 2014 Mar;164A(3):563-78. doi: 10.1002/ajmg.a.36312. Epub 2014 Jan 17
2. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick – Nathans. Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine.
3. Goldberg NS, Collins FS. The hunt for the neurofibromatosis gene. *Arch Dermatol*. 1991 Nov; 127(11):1705-7.
4. Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet*. 1996 Jan; 33(1):2-17.
5. Ferner RE, Huson SM, Thomas N et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2007 Feb; 44(2):81-8.
6. Hofman, K. J., Harris, E. L., Bryan, R. N., Denckla, M. B. Neurofibromatosis type 1: the cognitive phenotype. *J. Pediat* 1994; 124: S1-S8
7. Silva A J, Frankland PW, Marowitz Z., Friedman E, Laszlo GS, Cioffi D et al. A mouse model for the learning and memory deficits associated with neurofibromatosis type I. 1997 *Nature Genet*. 15: 281-4.
8. Schrimsher GW, Billingsley RL, Slopis JM, Moore B D, III. Visual-spatial performance deficits in children with neurofibromatosis

- type-1. *Am. J. Med. Genet.* 2003; 120: 326-30.
9. Gerstenblith M R, Goldstein A M, Tucker M A (2010). Chapter Seven – Hereditary Genodermatoses with Cancer Predisposition. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 24(5), 885–906.
 10. Evans DG, Moran A, King A, Saeed S, Gurusinghe N, Ramsden R. Incidence of vestibular schwannoma and neurofibromatosis 2 in the North West of England over a 10-year period: higher incidence than previously thought. *Otol Neurotol.* 2005 Jan; 26(1):93-7.
 11. Antinheimo J, Sankila R, Carpin O, Pukkala E, Sainio M, J  skel  inen J. Population-based analysis of sporadic and type 2 neurofibromatosis-associated meningiomas and schwannomas. *Neurology.* 2000 Jan 11; 54(1):71-6.
 12. Parry DM, MacCollin MM, Kaiser-Kupfer MI, et al. Germ-line mutations in the neurofibromatosis 2 gene: correlations with disease severity and retinal abnormalities. *Am J Hum Genet.* 1996; 59(3): 529–39.
 13. Evans GE. Neurofibromatosis Type 2 (NF2) in: *Neurofibromatoses in Clinical Practice*: Springer 2011; 47-70.
 14. Evans DG, Freeman S, Gokhale C et al. Bilateral vestibular schwannomas in older patients: NF2 or chance? *J Med Genet.* 2015 Jun;52(6):422-4.
 15. Evans DG. Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review. *Orphanet J Rare Dis.* 2009; 4: 16.
 16. Mahboubi H, Maducdoc MM, Yau AY. Vestibular Schwannoma Excision in Sporadic versus Neurofibromatosis Type 2 Populations. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015. [Epub ahead of print]
 17. Kanter WR, Eldridge R, Fabricant R, Allen JC, Koerber T: Central neurofibromatosis with bilateral acoustic neuroma. Genetic, clinical and biochemical distinctions from peripheral neurofibromatosis. *Neurol* 1980; 30:851-9.
 18. Niimura M. Neurofibromatosis. *Rinsho Derma* 1973; 15; 653-63.
 19. MacCollin, M., Woodfin, W., Kronn, D., Short, M. P. Schwannomatosis: a clinical and pathologic study. *Neurology* 1996; 46; 1072-9.
 20. Van den Munckhof, P., Christiaans, I., Kenter, S. B., Baas, F., Hulsebos, T. J. M. Germline SMARCB1 mutation predisposes to multiple meningiomas and schwannomas with preferential location of cranial meningiomas at the falx cerebri. *Neurogenetics* 2012; 13: 1-7.
 21. Shapiro S, Abramovich K, Van Dis M, Skoczylas L et al. Neurofibromatosis: oral and radiographic manifestations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 58: 493–8.
 22. Vincent SD, Williams TP. Mandibular abnormalities in neurofibromatosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 55:253-8.
 23. D’Ambrosio JA, Langlais RP, Young RS. Jaw and skull changes in neurofibromatosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66: 391-6.
 24. Baden E, Jones JR, Khedekar R, Burns WA. Neurofibromatosis of the tongue: a light and electron-microscopic study with review of the literature from 1849 to 198. *J Oral Med* 1984; 39:157-64.
 25. Edwards P, Fantasia J.E, Saini T, Rosenberg T. J.; Sachs, S. A. & Ruggiero, S. Clinically aggressive central giant cell granulomas in two patients with neurofibromatosis 1. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod* 2006; 102; 765-72.
 26. Friedrich RE, Giese M, Schmelzle R, Mautner VF, Scheuer HA. Jaw malformations plus displacement and numerical aberrations of teeth in neurofibromatosis type 1: a descriptive analysis of 48 patients based on panoramic radiographs and oral findings. *J Craniomaxillofac Surg* 2003; 31: 1–9.
 27. White AK, Smith RJH, Brooke WF, Eigler CR, Schauer PR. Head and neck manifestations of neurofibromatosis. *Laryngoscope* 1986; 96:732-7.
 28. Zimmerman RA, Ililaniuk LT, Metzger RA, Grossman RI, Schut L, Bruce DA. Computed tomography of orbital-facial neurofibromatosis. *Radiology* 1983; 146:113-6.
 29. Lange, E. *Adapted Physical Education for the Deaf - Blind Child.* Hank Baud, ed. (Raleigh, N.C) : Department of Public Instruction 1975; 4: 231-4.