

Современные технологии в диагностике поражения органа зрения у больных с нейрофиброматозом I типа (обзор литературы)

А.С. Ольшанская, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко, Е.В. Козина, Е.Ю. Чешейко, А.В. Дюжакова
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России; Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Контакты: Анна Сергеевна Ольшанская annaolsh@mail.ru

В обзоре изложены сведения о современных методах диагностики и характере поражения органа зрения при нейрофиброматозе I типа (НФ-I). Целью работы был анализ доступных публикаций, посвященных изучению поражения органа зрения при НФ-I. Проведен поиск доступных полнотекстовых публикаций в зарубежных и российских базах данных. Представленный анализ доступных источников литературы свидетельствует о высокой вариабельности поражения органа зрения при НФ-I по клиническому течению (медленно прогрессирующее, стационарное, быстро прогрессирующее), степени тяжести (от бессимптомного до тяжелого инвалидизирующего) и клиническим формам. При ведении пациентов (пробандов) с НФ-I и членов их семей важно комплексное обследование с широким внедрением в клиническую практику современных методов диагностики, включая динамический контроль за асимптомными членами родословной. Большое значение имеет междисциплинарный подход к диагностике, диспансерному наблюдению и лечению НФ-I.

Ключевые слова: факотомоз, нейрофиброматоз I типа, орган зрения, диагностика, современные технологии

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-3-32-37

MODERN TECHNOLOGIES IN THE DIAGNOSIS OF THE VISION ORGAN PATHOLOGY IN PATIENTS WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE I (REVIEW OF LITERATURE)

A.S. Ol'shanskaya, N.A. Shnayder, D.V. Dmitrenko, E.V. Kozina, E.Yu. Chesheyko, A.V. Dyuzhakova
Prof. V.F. Voyno-Yasenskiy Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia;
1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

The review provides information on the nature and the modern methods of diagnosis of vision organ disorders in patients with neurofibromatosis type I (NF-I). The review of available full text publications in foreign and Russian databases is carried out. Presented literature review indicates a high variability of vision organ disorders in NF-I in the clinical course (slowly progressive, stationary, and rapidly progressive), severity (from asymptomatic to severe disabling), and clinical forms. During the observation of patients (proband) with NF-I and their family members, a comprehensive examination, accompanied by widespread introduction into clinical practice of modern diagnostic methods, including dynamic control of asymptomatic members of family genealogy, is important. The multidisciplinary approach has great significance for diagnostics, treatment and dispensary observation of NF-I.

Key words: phakomatosis, neurofibromatosis type I, organ of vision, diagnostics, modern technologies

Нейрофиброматоз I типа (НФ-I) — полисиндромное прогрессирующее нейроэктодермальное наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Тяжесть проявлений заболевания может меняться в зависимости от уровня экспрессии гена *NF1* [12]. Диагноз НФ-I верифицируется по критериям Международного комитета экспертов по НФ, включающим определение не менее 2 из следующих признаков:

- 1) не менее 5 пигментных пятен цвета «кофе с молоком» диаметром более 5 мм у детей препубертатного возраста и не менее 6 пятен диаметром более 15 мм в постпубертатном возрасте;
- 2) 2 и более нейрофибромы любого типа или 1 плексиформная нейрофиброма;
- 3) «веснушчатые гроздья» в подмышечных или паховых складках;

4) дисплазия крыла клиновидной кости или врожденное истончение кортикального слоя длинных костей с псевдоартрозом или без него;

5) глиома зрительного нерва;

6) 2 и более узелка Лиша на радужной оболочке глаза при исследовании с помощью щелевой лампы;

7) наличие у родственников 1-й степени родства НФ-I по тем же критериям [6, 11].

Характер поражения органа зрения при НФ-I вариабелен даже среди больных членов одной семьи.

Целью обзора явился поиск и системный анализ доступных публикаций, посвященных изучению внедрения современных технологий в диагностику поражения органа зрения при НФ-I (болезни Реклингхаузена).

Литература по изучению поражения органа зрения при НФ-I была найдена посредством поиска

данных в научной электронной библиотеке России (elibrary.ru), а также в международных базах PubMed/MedLine, Springer на русском и/или английском языках с 1987 по 2014 г. включительно с использованием ключевых слов (на русском и английском языках): нейрофиброматоз, болезнь Реклингхаузена, орган зрения, зрительный нерв, роговица, сетчатка, диагностика, современные технологии. В обзор были включены исследования с полным текстом, а также описания в виде тезисов.

Идентифицированы 923 публикации, посвященные НФ и поражению органа зрения, из них 788 — в зарубежных базах данных и 135 работ российских авторов. Только 40 публикаций были включены в обзор на основе критериев поиска. Сводные данные проведенного анализа представлены ниже.

Открытоугольная глаукома. Клинические проявления: анизокория, нарушение зрения, боль в глазном яблоке и затуманивание зрения. Методы диагностики:

1) биомикроскопия — мелкая передняя камера, узелки Лиша на радужке, реакция зрачка на свет снижена;

2) гониоскопия — сужение угла передней камеры;

3) тонометрия — повышение внутриглазного давления (ВГД) [28].

Неоваскулярная глаукома. Клинические проявления: боль, ухудшение зрения. Методы диагностики:

1) биомикроскопия — помутнение роговицы;

2) флуоресцентная ангиография (ФАГ) сетчатки — ишемия сетчатки, кровоизлияние из патологически измененных сосудов;

3) оптическая когерентная томография сетчатки — гипоплазия центральной ямки (фовеа), полное отсутствие слоя нервных волокон сетчатки;

4) тонометрия — повышенное ВГД [19, 33].

Врожденная глаукома. Клинические проявления: снижение остроты или отсутствие предметного зрения, болевой синдром, увеличение глазного яблока. Методы диагностики:

1) биомикроскопия — мегалокорнеа, буфтальм, эктропион радужки;

2) гониоскопия — отсутствие шлеммова канала;

3) офтальмоскопия — нейрофибромы сосудистой оболочки [18].

Солитарная эпibuльбарная нейрофиброма. Клинические проявления: растущее новообразование в глазном яблоке, боль, светобоязнь. Методы диагностики:

1) биомикроскопия — субконъюнктивальное новообразование, беспигментное, полупрозрачное, желатинового цвета, окололимбально с носовой стороны [39].

Глиома зрительного нерва. Клинические проявления: снижение зрения, экзофтальм, репозиция глазного яблока затруднена либо невозможна. Методы диагностики:

1) экзофтальмометрия — выпячивание глазного яблока вперед;

2) страбометрия — смещение глазного яблока в сторону (косоглазие);

3) биомикроскопия — несмыкание век, дистрофические изменения роговицы, узелки Лиша на радужке;

4) офтальмоскопия — диск зрительного нерва серого цвета (атрофия), тромбоз центральной вены сетчатки с кровоизлиянием на глазном дне;

5) компьютерная томография (КТ) головного мозга и орбиты — увеличение зрительного нерва с большой массой в головке зрительного нерва, без признаков кальцификации, гамартумы головного мозга;

6) компьютерная периметрия — скотомы и секторальные выпадения;

7) оптическая когерентная томография — истончение слоя нервных волокон [3, 24, 40].

Сочетанная гамартома сетчатки и пигментного эпителия сетчатки. Клинические проявления: потеря остроты зрения, неправильное и искаженное восприятие предметов (метаморфопсии). Методы диагностики:

1) офтальмоскопия — дистрофические очаги сетчатки; приподнятое, с нечеткими границами, серовато-коричневое образование с сетью расширенных капилляров извитых сосудов; субретинальная экссудация;

2) ФАГ — в опухоли множественные расширенные тонкостенные кровеносные сосуды [9, 42].

Десмопластическая меланома века и конъюнктивы глаза. Клинические проявления: увеличение пигментированного образования века, ощущение инородного тела в глазу. Методы диагностики:

1) биомикроскопия — беспигментный узелок на веке, меланоз на конъюнктиве века [34].

Ганглионеврома сосудистой оболочки. Клинические проявления: боль в области глаза, снижение предметного зрения, увеличение глазного яблока. Методы диагностики:

1) гистология — ганглионеврома сосудистой оболочки (хориоидеи);

2) тонометрия — высокое ВГД;

3) биомикроскопия — буфтальм, отек роговицы, гифема, кровоизлияние в стекловидное тело;

4) офтальмоскопия — неоваскуляризация, образование из сосудисто-волокнистой мембраны [23, 26].

Орбитальная, фациальная плексиформная нейрофиброма. Клинические проявления: снижение, отсутствие предметного зрения, слезотечение, новообразования на лице и теле. Методы диагностики:

1) пальпация — объемное образование в передней части орбиты;

2) визуальный осмотр — недоразвитие, отсутствие движения глазного яблока, птоз верхнего века, гипертрофия век;

3) биометрия — осевой рост глазного яблока;

4) визометрия — прогрессирование односторонней миопии, рефракционная амблиопия [4, 16, 17].

Вазопротиферативные опухоли сетчатки. Клинические проявления: снижение предметного зрения вплоть до слепоты. Методы диагностики:

1) биомикроскопия — гиперпигментация, отек надглазничной области, гипертрихоз век;

2) КТ — диффузное образование орбиты, дефект верхней стенки орбиты;

3) офтальмоскопия — новообразования между экватором и зубчатой линией, субретиальная экссудация; эпиретинальная мембрана; кровоизлияние в сетчатку, стекловидное тело, неоваскуляризация сетчатки, цистовидный макулярный отек [36].

Недоразвитие крыла клиновидной кости. Клинические проявления: пульсирующие ощущения в глазу. Методы диагностики:

1) экзофтальмометрия — пульсирующий экзофтальм глаз;

2) биомикроскопия — узелки Лиша;

3) КТ — большой костный дефект большого крыла клиновидной кости;

4) аускультация орбиты — отсутствие шума [2, 32].

Некротическая меланоцитома хориоидеи. Клинические проявления: снижение остроты зрения вплоть до слепоты, болевой синдром. Методы диагностики:

1) гистология — некротическая меланома хориоидеи;

2) офтальмоскопия — проминирующее, субретиальное, куполообразное, коричневого или серого цвета образование [13].

Ангиопатия сетчатки. Клинические проявления: заболевание протекает бессимптомно. Методы диагностики:

1) биомикроскопия — узелки Лиша;

2) офтальмоскопия — вокруг желтого пятна штопоробразно извитые венозные сосуды (симптом Гвиста) [27].

Внутриглазная шваннома. Клинические проявления: отсутствие зрения, болевой синдром в пораженном глазу. Методы диагностики:

1) гистология — шваннома, состоящая из шванновских клеток;

2) офтальмоскопия — опухоль занимает субретиальное пространство, может замещать стекловидное тело [10, 31].

Хориоидальные узелки. Клинические проявления: чаще симптомы отсутствуют, но может снижаться острота зрения. Методы диагностики:

1) ФАГ — плотные включения меланина хориоидеи;

2) гистология — гиперпластические шванновские клетки, меланоциты и ганглиозные клетки [15, 41].

Кисты цилиарного тела. Клинические проявления: снижение остроты зрения, болевой синдром. Методы диагностики:

1) гониоскопия — разнокалиберные пигментные кисты цилиарного тела, частичное или полное закрытие угла передней камеры;

2) периметрия — сужение полей зрения [20].

Меланома конъюнктивы. Клинические проявления: увеличение пигментного образования, вызывающее дискомфорт. Методы диагностики:

1) биомикроскопия — обширная пигментация бульбарной части конъюнктивы [38].

Нарушение рефракции. Клинические проявления: снижение остроты зрения. Методы диагностики:

1) рефрактометрия — анизометропия, анизостигматизм, амблиопия различной степени тяжести [14].

Эмбриональная рабдомиосаркома орбиты. Клинические проявления: снижение остроты зрения; увеличение и ограничение движения глазного яблока в сторону; экзофтальм на стороне поражения. Методы диагностики:

1) биомикроскопия — птоз, отек века, застойные явления в эписклеральных венах, несмыкание глазной щели, дистрофические изменения роговицы;

2) страбометрия — смещение глаза книзу или кнаружи, ограничение его движений в сторону локализации процесса;

3) офтальмоскопия — застойный диск зрительного нерва с кровоизлияниями [37].

Врожденные пороки развития органа зрения. Клинические проявления: снижение или отсутствие зрения. Методы диагностики:

1) биомикроскопия — аниридия, микрофтальмия [25].

Макулодистрофия. Клинические проявления: постепенное снижение остроты зрения. Методы диагностики:

1) ФАГ — дистрофические участки накопления флуоресцеина в макулярной области [29].

Меланома хориоидеи. Клинические проявления: болевой синдром, резкое снижение или отсутствие зрения в пораженном глазу, опущение верхнего века. Методы диагностики:

1) визометрия — снижение остроты зрения;

2) биомикроскопия — узелки Лиша, лагофтальм;

3) офтальмоскопия — пигментное новообразование;

4) ФАГ — отдельное заполнение сосудов хориоидеи;

5) ультразвуковое исследование глазного яблока — куполообразная отслойка сетчатки [22, 43].

Нейрофиброма роговицы. Клинические проявления: снижение остроты зрения, слезотечение, покраснение, чувство инородного тела. Методы диагностики:

1) биомикроскопия — диффузное прорастание в строму роговицы нейрофибром из периферических нервных волокон [8, 35].

Нейрофиброма верхнего века. Клинические проявления: образование верхнего века, увеличивающееся

в размере, опущение верхнего века. Методы диагностики:

1) визуальный осмотр — новообразование верхнего века, птоз;

2) гистология — располагается подкожно, растет на оболочках мелких нервов кожи [7, 21].

Узелки Лиша. Клинические проявления: протекают бессимптомно. Методы диагностики:

1) биомикроскопия — меланоцитарные гамартомы на радужной оболочке, состоящие из пигментных клеток [1, 5, 30].

Проведенная нами систематизация информации, полученной из доступных русскоязычных и англоязычных работ, освещающих вопросы характера поражения органа зрения при НФ-I, включая особенности субъективной и объективной клинической картины, а также выбор наиболее информативных методов диагностики, свидетельствует о том, что поражение органа зрения при рассматриваемой патологии в большинстве случаев начинается исподволь, прогрессирует медленно, реже — быстро. Длительно поражение органа зрения у больных с НФ-I может протекать бессимптомно или малосимптомно, например узелки Лиша, глиома зрительного нерва, микроваскулярная патология сетчатки. В то же время симптомы серьезных в прогностическом плане заболеваний органа зрения, включая объемные образования, могут длительное время игнорироваться пациентами, в связи с чем они обращаются на консультацию к офтальмологу на поздних стадиях патологического процесса, когда упущены терапевтические возможности, а оперативное лечение может оставить не только косметический дефект, но и некорректируемые нарушения зрительных функций. Проведенный обзор показал, что во многих случаях отсутствует междисциплинарный подход

к ведению пациентов с рассматриваемым наследственным заболеванием. Это, возможно, обусловлено недостаточным уровнем подготовки специалистов в области наследственных нейроокулологических синдромов. В большинстве случаев из методов исследования при данной патологии в поликлиниках применяются лишь визометрия и биомикроскопия, редко проводятся или вовсе не назначаются периметрия, тонометрия, офтальмоскопия в условиях медикаментозной циклоплегии. Также не исключается возможность того, что описания клинической картины заболеваний органа зрения при НФ-I не во всех случаях верно трактуются практикующими офтальмологами, а пациенты несвоевременно направляются в специализированные центры для проведения таких методов исследования, как КТ, оптическая когерентная томография, ФАГ, зрительные вызванные потенциалы и т. д.

Таким образом, внедрение современных технологий в диагностику расширяет наше понимание офтальмологических проявлений НФ-I (болезни Реклингхауза). Проведенный обзор литературы свидетельствует о высокой вариабельности поражения органа зрения при НФ-I по клиническому течению (медленно прогрессирующее, стационарное, быстро прогрессирующее), степени тяжести (от бессимптомного/малосимптомного до тяжелого инвалидизирующего) и клиническим формам. При ведении пациентов (пробандов) с НФ-I и членов их семей важно комплексное обследование с широким внедрением в клиническую практику современных методов диагностики, включая динамический контроль, в том числе за асимптомными членами родословной с учетом аутосомно-доминантного типа наследования, клинического полиморфизма и высокой пенетрантности (степени проявления гена в признаке).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Адаскевич В.П., Хассуна С.М., Наследственные дерматозы, ассоциированные с опухолями. Медицинские новости 2002;(8):3–8. [Adaskevich V.P., Khassuna S.M. Genetic dermatoses associated with tumors. Medical News 2002;(8):3–8. (In Russ.)].
2. Бордылюк А.А. Болезнь Реклингхауза: причины, симптомы и лечение. Врач-невролог. URL: <http://doctor-neurologist.ru/bolezni-reklinghausa-prichiny-simptomy-i-lechenie> (дата обращения 16.11.2016). [Bordyluk A.A. Recklinghausen's disease: causes, symptoms and treatment. Neurologist. URL: <http://doctor-neurologist.ru/bolezni-reklinghausa-prichiny-simptomy-i-lechenie> (last access date 16.11.2016). (In Russ.)].

3. Глиома зрительного нерва. Глазмед. URL: <http://glazamed.ru/baza-znaniy/oftalmologiya/detskaya-oftalmologiya/21.5.1.3-glioma-zritel'nogo-nerva> (дата обращения 16.11.2016). [Glioma of the optic nerve. Glazamed. URL: <http://glazamed.ru/baza-znaniy/oftalmologiya/detskaya-oftalmologiya/21.5.1.3-glioma-zritel'nogo-nerva> (last access date 16.11.2016). (In Russ.)].
4. Доброкачественные опухоли глазницы (гемангиома, лимфангиома, гемангиоперитом, нейрофиброма, менингиома зрительного нерва, дермоидные и эпидермоидные кисты, тератома, глиома зрительного нерва). Современная офтальмология. URL: <http://zrenue.com/vrachu-oftalmologu/235-dobrokachestvennye-opuholi-glaznicy.html> (дата обращения 16.11.2016). [Benign tumors of the orbit (hemangioma, lymphangioma, haemangiopericytoma, neurofibroma, meningioma of the optic nerve, dermoid and epidermoid cysts, teratoma, glioma of the optic nerve). Modern ophthalmology. URL: <http://zrenue.com/vrachu-oftalmologu/235-dobrokachestvennye-opuholi-glaznicy.html> (last access date 16.11.2016). (In Russ.)].

5. Кириллова Л.Г., Шевченко А.А., Лисица В.В. и др. Врожденные нейрометаболические нарушения (факоматозы: болезнь Реклингхауза у детей и нейрофиброматозы). Радиомед. Портал радиологов. URL: <https://radiomed.ru/publications/fakomatozy> (дата обращения 16.11.2016).

- [Kirillova L.G., Shevchenko A.A., Lisitsa V.V. et al. Congenital disorders neurometabolic (phakomatoses: Recklinghausen's disease in children and neurofibromatosis). URL: <https://radiomed.ru/publications/fakomatozy> (last access date: 16.11.2016). (In Russ.)].
6. Макурдумян Л.А. Нейрофиброматоз I типа. Проблемы диагностики и лечения. *Лечащий врач* 2001;10(1):59–61. [Makurdumyan L.A. Neurofibromatosis type I. Problems of diagnosis and treatment. *Lechashchiy vrach = Assistant Physician* 2001;10(1):59–61. (In Russ.)].
7. Нейрофиброматоз – виды заболевания. Докторам. Нет. URL: <http://doctoram.net/content/nejrofibromatoz-vidy-zabolevaniya.html> (дата обращения 16.11.2016). [Neurofibromatosis. Doctoram. Net. URL: <http://doctoram.net/content/nejrofibromatoz-vidy-zabolevaniya.html> (last access date 16.11.2016). (In Russ.)].
8. Нейрофиброматоз и поражение глаз. Я живу! Здорово! URL: http://ilive.com.ua/health/nejrofibromatoz-i-porazhenie-glaz_77436i15936.html (дата обращения 16.11.2016). [Neurofibromatosis and eye damage. I live! Great! URL: http://ilive.com.ua/health/nejrofibromatoz-i-porazhenie-glaz_77436i15936.html (last access date 16.11.2016). (In Russ.)].
9. Опухоли пигментного эпителия сетчатки. Современная офтальмология. URL: <http://zrenue.com/opuholi-glaza/160-opuholi-pigmentnogo-jepitelija-setchatki.html> (дата обращения 16.11.2016). [Tumors of the retinal pigment epithelium. Modern ophthalmology. URL: <http://zrenue.com/opuholi-glaza/160-opuholi-pigmentnogo-jepitelija-setchatki.html> (last access date 16.11.2016). (In Russ.)].
10. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. и др. Внутриглазная шваннома: клиничко-патоморфологический анализ случая. *Вестник офтальмологии* 2014;(2):54–8. [Saakyan S.V., Amiryan A.G., Tsygankov A.Yu. et al. Intraocular shvanoma: clinical-pathologic analysis of the case. *Vestnik oftal'mologii = Journal of Ophthalmology* 2014;(2):54–8. (In Russ.)].
11. Шнайдер Н.А. Нейрофиброматоз I типа (болезнь Реклингхаузена). Красноярск: КрасГМА, 2008. 101 с. [Shnayder N.A. Neurofibromatosis type I (Recklinghausen disease). Krasnoyarsk: KrasGMA, 2008. 101 p. (In Russ.)].
12. Шнайдер Н.А., Горелов А.И. Нейрофиброматоз первого типа (болезнь Реклингхаузена). *Сибирское медицинское обозрение* 2007;44(3):91–5. [Shnayder N.A., Gorelov A.I. Neurofibromatosis first type (Recklinghausen disease). *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review* 2007;44(3):91–5. (In Russ.)].
13. Ackuaku-Dogbe E.M., Osei-Kontoh G., Alford A.M. Necrotic melanocytoma associated with polycystic liver disease and cutaneous neurofibromata. *J West Afr Coll Surg* 2013;3(4):92–8. PMID: 26046028.
14. Ardagil A., Yaylali S., Erbil H. et al. The prevalence of anisometropia anisostigmatism and amblyopia in neurofibromatosis type 1. *Eur J Ophthalmol* 2009;19(3):470–4. PMID: 19396797.
15. Byun Y.S., Park Y.H. Indocyanine green angiographic findings of obscure choroidal abnormalities in neurofibromatosis. *Korean J Ophthalmol* 2012;26(3):230–4. DOI: 10.3341/kjo.2012.26.3.230. PMID: 22670083.
16. Chaudhry I.A., Morales J., Shamsi F.A. et al. Orbitofacial neurofibromatosis: clinical characteristics and treatment outcome. *Eye (Lond)* 2012;26(4):583–92. DOI: 10.1038/eye.2011.336. PMID: 22193879.
17. Chen J.Y., Muecke J.S., Brown S.D. Orbital plexiform neurofibroma and high axial myopia. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2008;24(4):284–6. DOI: 10.1097/IOP.0b013e318177f116. PMID: 18645432.
18. Edward D.P., Morales J., Bouhenni R.A. et al. Congenital ectropion uvea and mechanisms of glaucoma in neurofibromatosis type 1: new insights. *Ophthalmology* 2012;119(7):1485–94. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.01.027. PMID: 22480745.
19. Elgi U., Berker N., Teke M.Y. et al. Unusual association of peripheral retinal ischemia-induced neovascular glaucoma and neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2010;47 Online: e1–3. DOI: 10.3928/01913913-20100324-02. PMID: 21214163.
20. Emre S., Palamar M., Ulusoy M.O., Gençoglan G. Ciliary body cysts in neurofibromatosis: a new coexistence? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250(6):857–61. DOI: 10.1007/s00417-011-1830-6. PMID: 21975531.
21. Fany A., Gbe K., Konan-Toure M.L. et al. Isolated palpebral tumor revealing Von Recklinghausen's neurofibromatosis: a case report. *J Fr Ophthalmol* 2002;25(8):822–5. PMID: 12471350.
22. Friedman S.M., Margo C.E. Choroidal melanoma and neurofibromatosis type 1. *Arch Ophthalmol* 1998;116(5):694–5. PMID: 9596516.
23. Goyal S., Park A., Zeglam A. et al. Choroidal ganglioneuroma and orbital plexiform neurofibroma presenting as buphthalmos in an infant with neurofibromatosis type 1. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2016;32(4):e87–9. DOI: 10.1097/IOP.0000000000000266. PMID: 25186217.
24. Gupta V., Sabri K., Whelan K.F., Viscardi V. Rare case of optic pathway glioma with extensive intra-ocular involvement in a child with neurofibromatosis type 1. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015;22(1):117–8. DOI: 10.4103/0974-9233.148361. PMID: 25624686.
25. Henderson R.A., Williamson K., Cumming S. et al. Inherited PAX6, NF1 and OTX2 mutations in a child with microphthalmia and aniridia. *Eur J Hum Genet* 2007;15(8):898–901. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201826. PMID: 17406642.
26. Ishijima K., Kase S., Noda M., Ishida S. Intraocular neovascularization associated with choroidal ganglioneuroma in neurofibromatosis type 1. *Eur J Ophthalmol* 2011;21(6):837–40. DOI: 10.5301/EJO.2011.8317. PMID: 21574161.
27. Karadimas P., Hatzispasou E., Bouzas E.A. Retinal vascular abnormalities in neurofibromatosis type 1. *J Neuro-ophthalmol* 2003;23(4):274–5. PMID: 14663309.
28. Mantelli F., Abdolrahimzadeh S., Mannino G., Lambiasi A. Unusual case of angle closure glaucoma in a patient with neurofibromatosis type 1. *Case Rep Ophthalmol* 2014;5(3):386–91. DOI: 10.1159/000369334. PMID: 25762928.
29. McLoone E.M., Buchanan T.A. Unusual macular lesions in a patient with neurofibromatosis type-1. *Int Ophthalmol* 2005;26(3):115–7. DOI: 10.1007/s10792-006-9002-0. PMID: 16957876.
30. Menard L., Magnaval G., Donnio A. et al. Lisch nodules: description of 2 clinical cases and their significance. *J Fr Ophtalmol* 2001;24(9):966–70. PMID: 11912842.
31. Mortuza S., Esmali B., Bell D. Primary intraocular ancient schwannoma: a case report and review of the literature. *Head Neck* 2014;36(4):E36–8. DOI: 10.1002/hed.23329. PMID: 23729377.
32. Papakostas T.D., Lessell S. Teaching video neuroimages: pulsatile proptosis. *Neurology* 2013;81(21):e160. DOI: 10.1212/01.wnl.0000436066.35760.24. PMID: 24249796.
33. Pichi F., Morara M., Lembo A. et al. Neovascular glaucoma induced by peripheral retinal ischemia in neurofibromatosis type 1: management and imaging features. *Case Rep Ophthalmol* 2013;4(1):69–73. DOI: 10.1159/000350956. PMID: 23687499.
34. Rubinstein T.J., Plesec T.P., Singh A.D. Desmoplastic melanoma of the eyelid and conjunctival melanoma in neurofibromatosis type 1: a clinical pathological correlation. *Surv Ophthalmol* 2015;60(1):72–7. DOI: 10.1016/j.survophthal.2014.08.001. PMID: 25233828.
35. Sánchez-Quarta V., Rodríguez-Reyes A.A., Hernández-Quintela E. et al. A corneal diffuse neurofibroma as a manifestation of von Recklinghausen disease. *Cornea* 2003;22(1):59–62. PMID: 12502951.

36. Shields J.A., Pellegrini M., Kaliki S. et al. Retinal vasoproliferative tumors in 6 patients with neurofibromatosis type 1. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(2):190–6.
DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.6281.
PMID: 24357334.
37. Shome D., Honavar S.G., Reddy V.A., Vemuganti G.K. Orbital embryonal rhabdomyosarcoma in association with neurofibromatosis type 1. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2007;23(2):147–8.
DOI: 10.1097/IOP.0b013e318032af94.
PMID: 17413633.
38. Stacy R.C., Kenyon K.R., Jakobiec F.A., Colby K.A. Conjunctival melanoma arising from primary acquired melanosis in a patient with neurofibromatosis type 1. *Cornea* 2010;29(2):232–4.
DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181ae27dd.
PMID: 20023582.
39. Tanaka T.S., Elner V.M., Demirci H. Solitary epibulbar neurofibroma in older adult patients. *Cornea* 2015;34(4):475–8.
DOI: 10.1097/ICO.0000000000000370.
PMID: 25742390.
40. Topcu-Yilmaz P., Kasim B., Kiratli H. Investigation of retinal nerve fiber layer thickness in patients with neurofibromatosis-1. *Jpn J Ophthalmol* 2014;58(2):172–6.
DOI: 10.1007/s10384-014-0308-6.
PMID: 24488155.
41. Ueda-Consolvo T., Miyakoshi A., Ozaki H. et al. Near-infrared fundus autofluorescence-visualized melanin in the choroidal abnormalities of neurofibromatosis type 1. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1191–4.
DOI: 10.2147/OPHTH.S35321.
PMID: 22888215.
42. Vianna R.N., Pacheco D.F., Vasconcelos M.M., de Laey J.J. Combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium associated with neurofibromatosis type-1. *Int Ophthalmol* 2001;24(2):63–6.
PMID: 12201346.
43. Wrzesinski S.H., Dragnev K.H., Mayo L.K. et al. Acute monocular blindness resulting from transformation of von Recklinghausen's neurofibromatosis to malignant melanocytic schwannomas. *J Neurooncol* 2006;76(3):277–81.
DOI: 10.1007/s11060-005-6588-4.
PMID: 16244794.