

# Neurofibromatosis

## Røntgenologiske manifestationer i mandiblen ved neurofibromatosis type 1 og præsentation af et tilfælde

Thomas Jensen, Bjarne Neumann-Jensen  
og Harald Halaburt

Neurofibromatosis type 1 er en autosomt dominant arvelig sygdom, som klinisk er kendetegnet ved multiple neurofibromer, kutane pigmenteringer samt skeletale forandringer.

Tilstanden kaldes også von Recklinghausens sygdom og udviser i 92% af tilfældene kliniske og røntgenologiske forandringer i tand-, mund- og kæberegionen.

Nærværende artikel præsenterer en 42-årig mand med røntgenologiske forandringer i mandiblen, karakteristiske for neurofibromatosis type 1, og de diagnostiske kriterier ved denne lidelse diskuteres.

Neurofibromatosis tilhører gruppen af fakomatoser, også kaldet kongenitte ektodermale dysplasier, der karakteriseres ved defekter i centralnervesystemet samt i hud, retina og andre organer.

Gorlin *et al.* (1) beskrev ni forskellige typer af neurofibromatosis, hvoraf type 1 (NF1), som også kaldes von Recklinghausens sygdom, er den hyppigst forekommende.

NF1 er en autosomt dominant arvelig sygdom, knyttet til kromosom nr. 17. Incidensen er 1:3.000, og ca. 50% opstår ved ny mutation (1). Sygdommen er uden køns- og race-mæssig prædilektion (2). NF1 er en progressiv sygdom der debuterer i barndommen, og klinisk er den kendetegnet ved multiple kutane og subkutane neurofibromer, pigmenterede hudområder (cafe au lait-pletter), fregner i lyske og aksiller (*Crowe's sign*) samt melaninaflejring i iris (Lischs noduli).

Neurofibromerne er deriveret fra nervevæv og består af Schwannske celler, fibroblaster og perineurale celler (3).

Det pleksiforme neurofibrom er en histologisk subtype der er patognomonisk for NF1 (4), karakteriseret ved manglende kapsel og infiltrativ vækst samt forøget vaskularisering (5).

Ved NF1 forekommer neurofibromerne hyppigst på truncus, men kan forekomme overalt på kroppen, hvor de afhængigt af antal, størrelse og lokalisation kan være kosmetisk skæmmende eller medføre funktionelle problemer.

Patienter med NF1 har i 92% af tilfældene kliniske og røntgenologiske manifestationer i mund og kæber (6). De intraorale manifestationer er oftest ensidige (7), med hyppigste forekomst på tunge, i form af hypertrofiske fungiforme papiller, der kan ses hos ca. 50% af patienterne med NF1 (4), makroglossi og neurofibromer.

Intraorale neurofibromer optræder hos 26% af patienterne med NF1 og kan ses overalt i mundslimhinden (6). De er oftest symptomløse, men i de tilfælde hvor læsionen udgår fra n. alveolaris inferior, kan der optræde smerter og paræstesi-er (8), ligesom neurofibromer udgående fra andre nervegrene kan resultere i sensomotoriske forstyrrelser (9).

### Røntgenologiske karakteristika

I litteraturen angives stor variation i forekomsten og beskrivelsen af røntgenologiske forandringer i kæberne hos patienter med NF1.

De radiologiske forandringer er hyppigst lokaliseret i mandiblen, posteriort for foramen mentale, i form af unilaterale ekspansion af canalis mandibulae samt forstørret foramen mandibulae.

D'Ambrosio *et al.* (6) undersøgte i 1988 38 patienter med NF1 og fandt hos 29% en ekspansion af canalis mandibulae, og 34% havde forstørret foramen mandibulae.

Herudover er der i litteraturen beskrevet en lang række

uspecifikke radiologiske fund hos patienter med NF1. Der er hyppigst tale om en ændret morfologi af underkæbens corpus- og ramus-dele, i form af reduceret eller forøget vertikal ramus-højde (5,7,9-11), forøget sagittal ramus-bredde (10), formindsket facial-medial ramus-tykkelse (11,12) samt medial konkavitet i ramus mandibulae (13). Angulus mandibulae kan være hypoplastisk med en stump mandibulær vinkel (2,9) og irregulært forløb af basis mandibulae (14). Ligeledes er der i flere artikler beskrevet en ændret morfologi af colum og caput mandibulae (2,5,7,9,10,12,15) samt af processus coronoideus (12,13).

Patienter med NF1 har desuden ofte røntgenologiske forandringer i dentitionen, med øget forekomst af retinerede og displacerede tænder (2,7,11,13,14,16-18) samt rodresorptioner (19).

### Patienttilfælde

En 42-årig mand blev i 1995 henvist for diagnostik og behandling af en radiologisk udvidelse af canalis mandibulae i venstre side af underkæben.

*Anamnese* — Patienten havde ét år forinden bemærket en symptomløs hævelse over venstre glandula parotis, som på øre-næse-hals-afdelingen var biopteret, og den histologiske undersøgelse havde vist pleksiformt neurofibrom med proliferation af Schwannske celler.

*Dispositioner* — Patienten kunne oplyse at faderen havde haft mange »modermærker« på kroppen.

*Objektiv klinisk undersøgelse* — Ekstraoralt: På truncus og un-

derekstremiteterne konstateredes subkutane neurofibromer, flere cafe au lait-pletter samt fregner i aksiller og lyske. Patienten havde udtalt ansigtsasymmetri, pga. en reaktionsløs diffus hævelse over venstre regio parotideomasseterica, strækkende sig frem langs corpus mandibulae.

*Intraoralt* — Langs forkanten af venstre m. masseter kunne der palperes flere hårde knuder. Tongen var voluminøs, men med normale tungepapiller.

### Røntgenundersøgelse

Panoramaoptagelse (Fig. 1) viste i venstre side af underkæben en udvidelse af canalis mandibulae med cystelignende radiolucente områder samt forstørret foramen mandibulae og mentalis. Den vertikale ramus-højde var forøget, og foramen mandibulae var mere kranielt placeret sammenlignet med højre side.

Supplerende magnetisk resonans (MR)-skanning (Fig. 2) viste en diffus udbredelse af det neurofibromatøse tumorvæv i venstre side af ansigtet, strækkende sig fra os hyoideum op til venstre øregang, følgende forreste afgrænsning af musculus masseter og bagud til pharynx. Den facio-orale dimension af ramus mandibulae var formindsket sammenlignet med højre side, og langs underkæbens medialflade, omkring foramen mandibulae, konstateredes neurofibromatøst tumorvæv.

### Diskussion

National Institute of Health Consensus Development Conference (20) fastsatte i 1988 en række kriterier, hvorfra der kræves to eller flere opfyldte for at kunne stille diagnosen NF1 (Tabel 1).

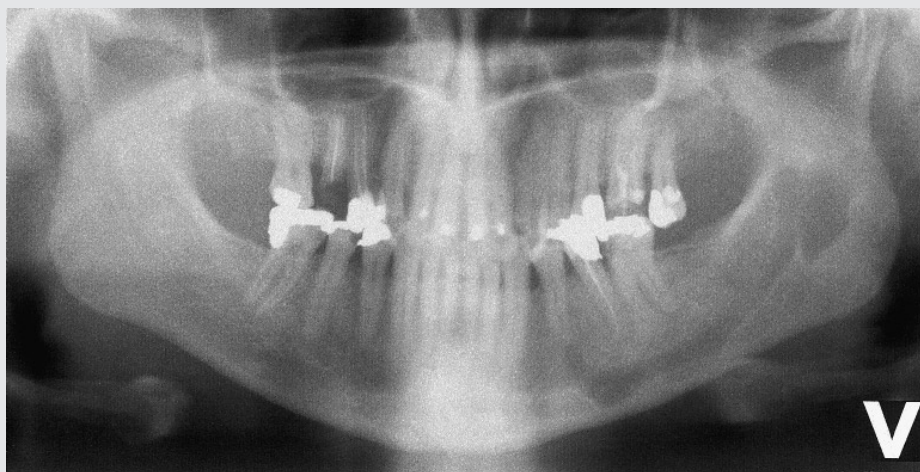


Fig. 1. Panoramaradiografisk optagelse som viser den udvidede canalis mandibulae og forstørret foramen mandibulae.

*Fig. 1. Panoramic radiograph showing wide mandibular canal and enlarged mandibular foramen.*

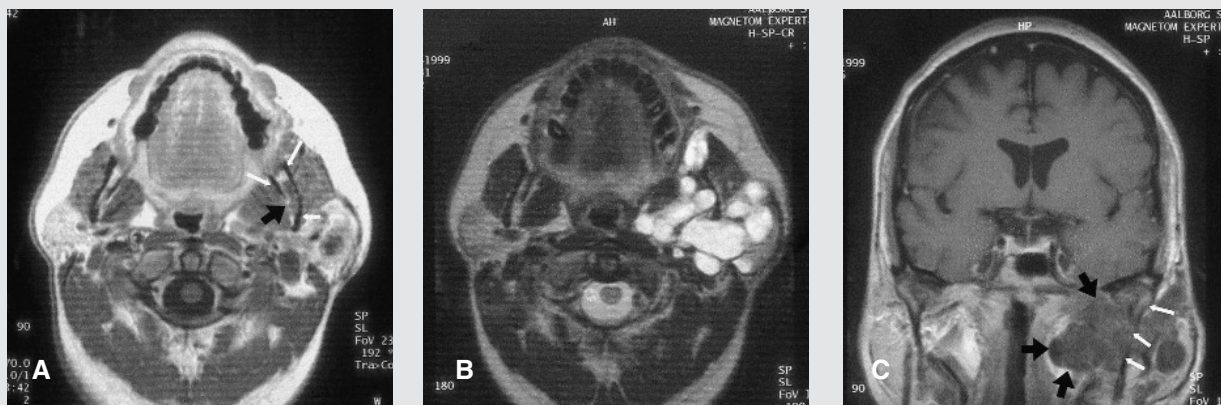


Fig. 2. MR-scanning. A: T1-vægtet horisontalt skanningsnit med gadolinium visende neurofibromatøst væv (sort pil) beliggende svarende til foramen mandibulae og følgende canalis mandibulae i ramus og corpus mandibulae (hvide pile). B: Diffus udbredelse af neurofibromatøst væv (hvide områder) i venstre side af ansigtet. C: Koronalt skanningsnit visende normale anatomiske strukturer i højre side af ansigtet, hvorimod venstre side er præget af neurofibromatøst væv (sorte pile) resulterende i en udtynding af ramus mandibulae (hvide pile) og displacering af pterygoide muskler.

Fig. 2. MR-scanning. A: T1-weighted axial scanning with gadolinium showing neurofibromatous tissue situated near mandibular foramen (black arrow) and following the mandibular canal into mandibular ramus and corpus (white arrows). B: Diffuse distribution of neurofibromatous tissue in the left side of the face. C: Coronal scan showing normal anatomic structures in the right side of the face, whereas the left side is marked by neurofibromatous tissue (black arrows) resulting in a thinning of mandibular ramus (white arrows) with displacement of the pterygoid muscles.

Diagnosen NF1 kan i flertallet af tilfældene stilles ud fra anamnestiske oplysninger samt en klinisk og røntgenologisk undersøgelse. Vores patient fik stillet diagnosen NF1, idet han var førstegradsslægtning til en person med formodet NF1. Den objektive kliniske undersøgelse viste subkutane neurofibromer, cafe au lait-pletter på truncus samt fregner i aksiller og lyske. Biopsi fra canalis mandibulae var forenelig med pleksiformt neurofibrom.

Panoramaoptagelsen viste udvidelse af canalis mandibulae med forstørret foramen mandibulae og mentalis samt ændret morfologi af ramus mandibulae. MR-skanning viste diffus udbredelse af neurofibromatøst væv i venstre side af ansigtet.

De radiologiske knogleforandringer i mandiblen der er beskrevet i vores tilfælde, stemmer overens med litteraturen og menes betinget af proliferation af neurofibromatøst væv, som afhængigt af ekstra- respektiv intraossøs lokalisation kan give kortikale erosioner eller intraossøse knogleopklaringer samt ændret trabekeltegning.

Gorlin *et al.* (1) betvivlede klassifikationen af NF1 som et neurokutant syndrom, idet bl.a. de kongenitte abnormiteter i vertebrae ikke kan tilskrives neuroektodermale forstyrrelser. En undersøgelse af 101 patienter med NF1 underbyggede denne opfattelse. Skeletale forandringer forekom hos 71%, heraf var de 32% relateret til en subperiostal erosion, hvorimod 65% blev beskrevet som mesodermal dysplasi (2).

Lee *et al.* (21) fandt vha. computertomografi fedtvæv beliggende i den mediale konkavitet i ramus mandibulae hos 83% af patienterne med NF1 og hos 67% i det forstørrede foramen mandibulae. Mange af de uspecifikke radiologiske forandringer i mandiblen hos patienter med NF1 der er beskrevet i litteraturen, må derfor både tilskrives påvirkning fra neurofibromatøst væv eller forstyrrelser i embryogenesen.

Malign transformation af neurofibromerne hos patienter

Tabel 1. Diagnosekriterier for NF1.

1. Seks eller flere cafe au lait-pletter 5 mm i diameter hos børn før puberteten og 15 mm hos unge efter puberteten og hos voksne
2. To eller flere neurofibromer af enhver type eller et pleksiformt neurofibrom
3. Fregner i aksil og lyske
4. Opticus-gliomer
5. To eller flere Lischs noduli (melaninaflejringer i iris)
6. Tilstedeværelse af karakteristiske knogleforandringer fx sfenoid dysplasi, skoliose og kongenitte abnormiteter af vertebrae eller pseudartrose
7. Slægtning af første grad med NF1 (forældre, søskende eller barn)

Tabel 2. Rapporterede tilfælde af malign degeneration af intraorale neurofibromer hos patienter med neurofibromatosis type 1.

Forfatter	Alder/køn	Lokalisation	Type	Overlevelse
Muraki et al., 1999 (24)	43/♂	Gane og kind	Malign perifer nerveskedetumor	20 mdr.
Allen et al., 1997 (25)	14/♂	Anteriore maksil	Malign perifer nerveskedetumor*	14 dage
Colmenero et al., 1991 (26)	46/♂	Regio infratemporalis	Malign perifer nerveskedetumor	18 mdr.
Neville et al., 1991 (23)	27/♀	Posteriore maksil	Neurofibrosarkom*	12 mdr.
	74/♀	Posteriore mandibel	Neurofibrosarkom	Kort tid
Wassermann et al., 1977 (27)	36/♂	Mundbund, n. lingualis	Malignt schwannom	21 mdr.
Blankenship et al., 1966 (28)	52/♀	Gane	Neurofibrosarkom*	Palliativ behandling efter 6 uger
Martin & Graves, 1942 (29)	5/♀	Kind	Neurofibrosarkom	12 mdr.

\* Oral tumor evt. metastase.

med NF1 angives i litteraturen med en hyppighed på 3-15% (1,8), hyppigst til neurofibrosarkom (NFS) også kaldet *malignant neurilemoma*, *neurogenic sarcoma*, *malignant peripheral nerve sheath tumor* og *malignant schwannoma* (22-24).

Intraorale neurofibromer undergår yderst sjældent malign degeneration i forhold til læsioner på truncus og ekstremiteter. I litteraturen er der kun beskrevet otte tilfælde (23-29) af intraorale NFS hos patienter med NF1 (Tabel 2), hvoraf de tre er mulige metastaser (23,25,28). Herudover har Sørensen et al. (30) rapporteret to tilfælde med osteosarkom i maksillen hos patienter med NF1. Smerter eller lokale sensomotoriske udfald samt vækst af pleksiformt neurofibrom er mulige kliniske tegn på malign transformation.

Prognosen for intraorale NFS er dårlig (Tabel 2), uanset behandling (22-24,26,27), og alle refererede patienter døde mindre end 21 mdr. efter at den maligne diagnose var stillet.

Vores patient har ikke vist tegn på malign degeneration over en seksårig løbende klinisk og radiologisk kontrol.

### English summary

*Neurofibromatosis. Radiographic features in the mandible of the neurofibromatosis Type 1. A survey and a case report*

Neurofibromatosis Type 1 is an autosomal dominant disorder affecting about one in 3000 individuals, where 50% of the cases are believed to represent new mutations. It is characterized by café-au-lait spots, multiple cutaneous neurofibromas and bone abnormalities.

Oral manifestations may be seen in up to 92% of patients with neurofibromatosis. The most common clinical and radiographic findings are enlargement of the fungiform pa-

pillae, macroglossia, intraoral neurofibromas, intrabony lesions, wide inferior alveolar canals and enlarged mandibular foramina. A case appearing in a 42-year-old caucasian, Danish man is presented with focus on the radiographic features in the mandible.

### Litteratur

- Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Levin SL, editors. Syndromes of the head and neck. New York: Oxford University Press; 1990.
- Casselmann ES, Miller WT, Lin SR, Mandell GA. Von Recklinghausen's disease: Incidence of roentgenographic findings with a clinical review of the literature. *CRC Crit Rev Diagn Imaging* 1977; 9: 387-419.
- Thornton JB, Tomaselli CE, Rodu B, Creath CJ. Neurofibroma of the mandible in an adolescent with von Recklinghausen's disease. *Pediatr Dent* 1992; 14: 347-50.
- Neville BW, Douglas DD, Allen CM, Bouquot JE, editors. Oral & maxillofacial pathology. Philadelphia: Saunders; 1995.
- Arendt DM, Schaberg SJ, Meadows JT. Multiple radiolucent areas of the jaw. *J Am Dent Assoc* 1987; 115: 597-9.
- D'Ambrosio JA, Langlais RP, Young RS. Jaw and skull changes in neurofibromatosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66: 391-6.
- Koblin I, Reil B. Changes in the facial skeleton in cases of neurofibromatosis. *J Maxillofac Surg* 1975; 3: 23-7.
- Regezi JA, Schiubba JJ, editors. Oral pathology: Clinical-pathologic correlations. Philadelphia: Saunders; 1989.
- Shapiro SD, Abramovitch K, Van Dis ML, Skoczylas LJ, Langlais RP, Jorgenson RJ, et al. Neurofibromatosis: Oral and radiographic manifestations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 58: 493-8.
- James PL, Treggiden R. Multiple neurofibromatosis associated with facial asymmetry. *J Oral Surg* 1975; 33: 439-42.
- Rittersma J, ten Kate LP, Westerink P. Neurofibromatosis with

- mandibular deformities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972; 33: 718-27.
12. Gupta SK, Nema HV, Bhatia PL, Sasibabu K, Kesharwani R. The radiological features of craniofacial neurofibromatosis. *Clin Radiol* 1979; 30: 553-7.
  13. Lorson EL, DeLong PE, Osbon DB, Dolon KD. Neurofibromatosis with central neurofibroma of the mandible: review of the literature and report of case. *J Oral Surg* 1977; 35: 733-8.
  14. Winters SE, Husser HF, Simard EE, Shebl JJ. Neurofibromatosis (Von Recklinghausen's disease) with involvement of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1960; 13: 76-9.
  15. Kaplan I, Calderon S, Kaffe I. Radiological findings in jaws and skull of neurofibromatosis Type 1 patients. *Dentomaxillofac Radiol* 1994; 23: 216-20.
  16. Langford RJ, Rippin JW. Bilateral intra-osseous neurofibromata of the mandible. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1990; 28: 344-6.
  17. Miles DA, Wright BA. Palatal swellings associated with multi-lesional disorders: Report of cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; 44: 666-8.
  18. Epstein JB, Schubert MM, Hatcher DC. Multiple neurofibromatosis. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 56: 560-2.
  19. Holtzman L. Radiographic manifestations and treatment considerations in a case of multiple neurofibromatosis. *J Endod* 1998; 24: 442-3.
  20. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis: Conference Statement. *Arch Neurol* 1988; 45: 575-8.
  21. Lee L, Yan YH, Pharoah MJ. Radiographic features of the mandible in neurofibromatosis. A report of two cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1996; 81: 361-7.
  22. Wanebo JE, Malik JM, Vandenberg SR, Wanebo HJ, Driesen N, Persing JA. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Cancer* 1993; 71: 1247-53.
  23. Neville BW, Hann J, Narang R, Garen P. Oral neurofibrosarcoma associated with neurofibromatosis type 1. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 456-61.
  24. Muraki Y, Tateishi A, Tominaga K, Fukuda J, Haneji T, Iwata Y. Malignant peripheral nerve sheath tumor in the maxilla associated with von Recklinghausen's disease. *Oral Dis* 1999; 5: 250-2.
  25. Allen CM, Miloro M. Gingival lesion of recent onset in a patient with neurofibromatosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1997; 84: 595-7.
  26. Colmenero C, Rivers T, Patron M, Sierra I, Camallo C. Maxillofacial malignant peripheral nerve sheath tumours. *J Craniomaxillofac Surg* 1991; 19: 40-6.
  27. Wassermann BS, Finkleman A, John M, Attie JN, Tuazon R, Bronstein E. Malignant schwannoma of the lingual nerve. *J Oral Med* 1977; 32: 67-9.
  28. Blankenship BJ, Stout RA, Bradley T Jr, Barfield GH. Neurofibrosarcoma of the palate associated with neurofibromatosis — primary or metastatic? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1966; 22: 139-47.
  29. Martin H, Graves CL. Plexiform neurofibroma (von Recklinghausen's disease) invading the oral cavity. *Am J Orthod Oral Surg* 1942; 28: 694-702.
  30. Sørensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A. Longterm follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis: survival and malignant neoplasms. *N Engl J Med* 1986; 314: 1010-5.

## Forfattere

Thomas Jensen, tandlæge, og Bjarne Neumann-Jensen, administrerende over tandlæge, specialtandlæge  
Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus Syd

Harald Halaburt, overlæge  
Neuroradiologisk Afsnit, Aalborg Sygehus Syd