



Dr. Carmen CIOFU

Este neurofibromatoza o afecțiune severă?

– *Is neurofibromatosis a severe disease?* –

Dr. CARMEN CIOFU

Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului „Prof. Dr. Alfred Rusescu“, București

REZUMAT

După o scurtă rememorare a cunoștințelor actuale de genetică referitoare la neurofibromatoza tip 1 (NF1) și neurofibromatoza tip 2 (NF2), se prezintă o suită de 7 cazuri urmărite în IOMC în ultimii 7 ani, cu scopul de a atrage atenția asupra istoriei naturale a acestei afecțiuni, considerată de obicei benignă. Sunt exemplificate asocieri rare, cum ar fi NF1 și sindrom Noonan, care după rezolvarea chirurgicală a stenozei pulmonare rămâne cu problema nanismului, care preocupă în cel mai înalt grad familia. Un alt caz este cel al unei adolescente cu NF1 care dezvoltă hipertensiune renovasculară, eventualitate extrem de rar întâlnită în practică.

Un caz tipic este cel al unei fetițe care prezintă din primul semestru de viață un neurofibrom plexiform de laringe, recidivant după excizie, care a necesitat de la început traheostomie, canulă și stent traheal ce a trebuit să fie menținut în următorii 3 ani, timp în care pacienta a dezvoltat o a doua tumoră nervoasă și anume un gliom hipotalamo-chiasmatic.

Se prezintă doi frați cu o formă tipică de boală, dintre care cel mai mare dezvoltă neurofibroame pe traseul nervilor periferici și a căror mamă a fost diagnosticată cu NF1 în IOMC, la vârsta de 34 de ani. Mama prezintă pseudoartroză de tibie stânga, numeroase pete café au lait și neurofibroame, dar diagnosticul ei a fost precizat abia după ce au fost investigați cei doi copii ai ei.

De asemenea, se prezintă și un caz excepțional de rar de NF2, caz de novo, care prezintă la 14 ani peste 15 tumori cerebrale, și intraspinale, care a avut evoluție letală, fiind deasupra oricărei soluții terapeutice.

Boala și evoluția ei nu sunt bine cunoscute de către medicii practicieni din țara noastră. Consultul interdisciplinar este obligatoriu pentru rezolvarea acestor cazuri. Deși diagnosticul genic nu a putut fi efectuat în nici unul dintre cazuri, datele anamnestice, clinice și imagistice tipice au permis diagnosticul în toate cazurile.

Probabilitatea apariției în evoluție a tumorilor de origine nervoasă intra- și extracerebrale constituie un risc permanent al acestor bolnavi. Această eventualitate evolutivă trebuie cunoscută de către medic, pentru avizarea familiei, sfat genetic și monitorizare imagistică repetată.

ABSTRACT

Following a brief review of the current knowledge concerning neurofibromatosis (OMIM: 162200, OMIM:101.000), a seven cases series is presented, cases followed in IOMC in the latest years. Our aim was to improve general awareness over this disease's natural history, generally thought off as a benign disease. Rare associations are presented, such as NF1 and Noonan syndrome (in which, though pulmonary stenosis was surgically repaired, very short stature lingers as a major concern for the family) or NF1 and renal vascular arterial hypertension in a teenager.

A typical case presented in this paper is a girl with recidivant laryngeal plexiform neurofibroma, demanding endotracheal canula and endotracheal stent, ever since infancy and after 3 years old. In between she developed a second tumor, a hypothalamic-chiasmatic glioma.

There after, two brothers with typical disease are presented, one of them developing neurofibromas along the peripheric nerves. Their mother was diagnosed with NF1 at 34 years old, after her children being diagnosed with the disease, even though she had left tibia pseudoarthrosis and many specifically skin lesions (neurofibromas and café-au-lait spots).

An exceptional case of NF2 is presented, with more than 15 intracerebral and intraspinal tumors. Hers evolution was toward exitus, this case being beyond any therapeutic resources.

These cases management comprise obligatory interdisciplinary exams. Although genetic testing was not available, history, clinical exam and imagistic studies allowed a positive diagnose in all cases.

Nervous intra and/or extra cerebral tumours appear permanently in this disease. The clinician must be aware of this evolution and imagistic evaluation must be a permanent concern, as should be genetic counselling and family psychological preparing.

DATE GENERALE

Neurofibromatoza este o boală genetică, cu transmitere autosomal dominantă, care era denumită în medicina clasică boala Recklinghausen (incidența 1/3000). În prezent, se descriu separat două forme clinice, cunoscute sub numele de neurofibromatoza tip 1 (NF1) și neurofibromatoza tip 2 (NF2), diferite ca incidență, manifestări clinice și prognostic. În accepția generală a medicilor și mai ales a membrilor familiilor bolnavilor, această afecțiune este considerată o boală „ușoară”, caracterizată prin pete cafenii la nivelul tegumentelor, pete cu care bolnavul poate supraviețui și suficienți pacienți supraviețuiesc fără alte „evenimente” în decursul întregii vieți. Cunoașterea istoriei naturale a afecțiunii ne face să fim circumspecți atunci când formulăm prognosticul unui astfel de caz și prezentarea unei suite de 7 cazuri urmărite în decursul ultimilor 7 ani în IOMC ne permite să atragem atenția asupra unor posibile evoluții foarte severe chiar la vârstele pediatrice.

Neurofibromatoza tipul 1 se distinge printr-un semn cutanat considerat patognomonic și anume prin prezența de pete cafenii (pete café au lait) care trebuie să îndeplinească anumite caracteristici ca să reprezinte un semn de boală și anume să fie în număr de 6 sau peste 6, să aibă marginile netede și diametrul mai mare de 5-15 mm (94% dintre cazuri). Cu aceeași semnificație sunt cotate lentiginoza axilară sau inguinală. Retardul mental este întâlnit doar la 10% dintre bolnavi. Se mai notează leziuni osoase, care conduc la scolioză, membre inferioare de lungime inegală, pseudoartroza de tibie prezentă la naștere, considerat de asemenea un marker de maximă importanță pentru diagnostic. Într-un procent de sub 2,5% se întâlnesc semne cardiovasculare. Caracteristica tuturor sindroamelor neurocutane sau a facomatozelor, în care NF este inclusă, este posibilă apariția tumorilor benigne ale sistemului nervos, dintre care cele mai frecvente sunt neurofibroamele nervilor periferici, gliomele de nerv optic, dar și meningioame intracerebrale, astrocitoame și o tumoră rară, congenitală, întâlnită la 20% dintre bolnavi, tipică bolii, denumită neurofibromul plexiform, tumoră cu mare tendință de malignizare și care poate fi situată la nivelul tegumentelor, țesutului celular subcutanat, țesutului conjunctiv sau al mușchilor. Apariția tumorilor este explicată de absența unei neurofibromine funcționale. NF1 (OMIM +162200) se datorează mutației genei care controlează sinteza neurofibrominei, situată la nivelul cromozomului 17 (17q.11.2), care are rol de genă supresoare

a creșterii tumorale, dar și de împiedecare a proliferării fibroase a intimei și mediei arteriale. Neurofibroamele periferice se dezvoltă din învelișul nervilor și conțin celule Schwann, fibroblaști, mastocite și numeroase elemente vasculare. Probabilitatea dezvoltării neurofibroamelor, care pot fi situate în orice zonă a organismului, crește cu înaintarea în vârstă, atât ca număr cât și ca volum. □

PREZENTAREA CAZUISTICII

Cazul nr. 1. I.S., sex feminin, se internează în IOMC la vârsta de 3 săptămâni, adusă prin transfer dintr-o maternitate de provincie. Copilul cântărea la internare 2500 g/45 cm/ perimetrul cranian 35,5 cm. Fetița prezenta edeme pe fața dorsală a mâinilor și picioarelor, cardiomegalie impresionantă. Este primul născut al unei mame tinere, având înălțimea de 1,45 m și fenotip hipocondroplazic, născut prin operație cezariană, Apgar 7, cu greutatea de 3400 g și importante edeme la naștere, remise parțial la vârsta de 3 săptămâni. După cezariană a fost necesară histerectomia din cauza unei complicații septice, iar nou născutul a fost tratat de sepsis neonatal până în momentul transferului. Copilul era afebril la internare, cu edeme moderate dorsale la mâini și la picioare, facies particular, macrocrație (PC=37,5 cm), fontanela anterioară 5/6 cm, normotensivă, facies dismorfic cu urechi jos implantate, păr jos inserat pe ceafă, epicantus, strabism, fante palpebrale în poziție antimongoliană, gât scurt, suflu sistolic gradul II la baza cordului. Radiografic și ecocardiografic se găsesc cardiomegalie importantă și hipertrofie ventriculară stângă, care a ridicat inițial suspiciunea de cardiomiopatie hipertrofică. Tabloul clinic era sugestiv pentru sindrom Turner cu expresie clinică neonatală, dar cariotipul nu a arătat modificări (46,XX).

Au urmat numeroase internări în IOMC. La vârsta de 6 luni se reevaluează cazul, în lumina unor date clinice noi. Ritmul de creștere al sugarului este foarte lent, astfel că greutatea era de 5240 gr, talia de 61 cm iar PC de 44 cm. Între timp, la nivelul tegumentelor au apărut numeroase pete café au lait, compatibile cu diagnosticul de neurofibromatoza, tip 1. Fenotipul Turner era mai distinct la această vârstă. Ecocardiografic se descrie stenoza valvulară pulmonară, hipoplazie de artera pulmonară, cu gradient VD/AP de 71 mm (Conf. Dr. Ioana Anca, IOMC), care alături de cariotipul 46,XX, impune diagnosticul de sindrom Noonan la un sugar care prezintă concomitent markeri cutanați somatici de NF1. Reluarea insistență a anamnezei nu decelează existența de cazuri asemănătoare la ascendenți. Asocierea NF1/sindrom Noonan este citată în literatura, dar considerată excepțională.

Stenoza valvulară pulmonară reprezenta în acel moment urgența terapeutică majoră și pacienta a fost supusă unui cateterism cardiac la Spitalul Militar Central București (Dr. Florina Pinte) la vârsta de 1 an și 5 luni, care confirmă diagnosticul ecocardiografic, precizând natura displazică a valvelor pulmonare, hipoplazie moderată a trunchiului arterei pulmonare, gradient VD/AP de 80 mm. Deoarece nu poate beneficia de dilatație valvulară transcutană, cazul este trimis pentru intervenție chirurgicală în Clinica de Boli Cardiovasculare Timișoara (Prof. Dr. Ion Socoteanu). Se practică operație de lărgire a căii de ieșire din ventriculul drept și intraoperator se găsesc 3 formațiuni mici, tumorale, la nivelul pericardului, care la examen microscopic se dovedesc a fi neurofibroame, care se excizează intraoperator. Se obține astfel o nouă confirmare, de data aceasta histologică, a diagnosticului de NF1.

Postoperator, pacienta a fost monitorizată continuu în IOMC. Evoluția a fost favorabilă, gradientul VD/AP a scăzut la 22 mm și se identifica și o regurgitație diastolică la nivelul valvei pulmonare, fără o importantă consecință hemodinamică.

Ultima internare în IOMC a avut loc la vârsta de 6 ani și 7 luni. Examenul clinic a evidențiat un copil cu dezvoltare cognitivă normală, în limitele largi ale accepțiunii termenului, cu nanism important (T=96 cm, sub -3,5 SD), greutate de 17 kg (percentila 5), perimetru cranian 54 cm (percentila 98), picior valg bilateral (Figura 1). Prezintă numeroase pete café au lait la nivelul tegumentelor, nanism, fenotip Turner, macrocranie, strabism operat (dar incomplet rezolvat din punct de vedere cosmetic) (Figura 2). Se

confirmă ecocardiografic regurgitația valvulară pulmonară, iar ECG se găsește bloc minor de ramură dreaptă (postoperator), HVD. Având în vedere posibilitatea apariției unor noi neurofibroame, se practică ecografie abdominală și CT cerebral cu substanță de contrast. În cavitatea orbitală dreaptă se remarcă o mică formațiune tumorală pe traseul nervului optic, care nu dă fenomene de compresiune la nivelul globului ocular și nu modifică poziția globului în orbită. Se consideră că este vorba de un gliom de nerv optic, descoperit într-o fază precoce de dezvoltare.

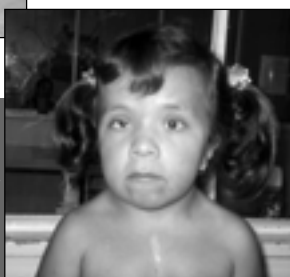
Diagnosticul în acest caz este de NF1, probabil caz de novo, cu trei neurofibroame asimptomatice descoperite intraoperator la nivelul sacului pericardic și un gliom de nerv optic, într-o fază inițială de dezvoltare. Pacienta prezintă o asociere excepțional de rară cu NF1 și sindrom Noonan și în acest moment nanismul este suferința care preocupă familia, stenoza valvulară pulmonară fiind corectată chirurgical. Deși atât în NF1 cât și în sindromul Noonan se notează retard mental, într-un procent ce nu depășește 20%, pacienta are dezvoltare cognitivă normală, frecventează grădinița și nu are nici un fel de modificări de comportament, având un limbaj bine dezvoltat și expresiv, fiind comunicativă și foarte receptivă la nou.

Cazul nr. 2. B.M., sex feminin, se internează la vârsta de 5 luni cu diagnosticul de stridor laringian congenital, cântărind la internare 5600 g. De la naștere sugarul prezintă fenomene majore de insuficiență acută respiratorie de tip obstructiv superior. Examenul clinic evidențiază la nivelul tegumentelor numeroase pete café au lait, compatibile cu diagnosticul de NF1. Tatăl copilului prezintă de asemenea acești markeri cutanați de NF1, dar nu are alte suferințe și se consideră sănătos. Severitatea obstrucției laringiene, care se accentua periculos cu ocazia episoadelor de infecții acute intercurenente a impus un examen endoscopic laringian, care a fost efectuat la Clinica ORL „Grigore Alexandrescu” (Dr. Miorița Toader). S-a evidențiat o epiglotă în omega, cu aritenoiți măriți de volum, cu benzi ventriculare îngroșate, edem al corzilor vocale și o stenoză subglotică prin care nu poate trece o sondă de 3,5 mm. Relația între stenoza laringiană și NF1 nu era clară în acel moment. Familia solicită consultarea unor specialiști din străinătate și sugarul a fost internat în Serviciul de Endoscopie a Căilor Aeriene din Padova (Dr. U. Barion, Dr. S. Narne), Spitalul Universitar din Padova, care a refăcut examenul endoscopic și sub videoendoscopie a precizat diagnosticul de neurofibrom plexiform congenital la nivelul cartilagiului aritenoid stâng, însoțit de important edem supra și subglotic. Diagnosticul



Figura 1. Cazul nr.1. Diagnostic: NF1+ sindrom Noonan. Aspectul general al copilului. Se observă nanismul, macrocrania, pete café au lait, cicatricea chirurgicală după toracotomie pentru stenoza valvulară pulmonară, toracele „in platosă” caracteristic sindromului Noonan.

Figura 2. Cazul nr.1. Faciesul pacientei cu sindrom Noonan și NF1. Se observă strabismul, asimetria pleoapelor, gâtul scurt.



tipului de tumoră a fost confirmat histologic. Tumoarea a fost excizată cu laser și postoperator a fost instalată o canulă traheală permanentă și stent traheal Montgomery menținută în situ în următorii 3 ani. A existat o recidivă locală a formațiunii tumorale în următorii 2 ani, rezolvată printr-o nouă excizie cu laser. Pacienta a fost evaluată în mod repetat în IOMC și la Clinica ORL din Italia, a făcut antibioterapie profilactică, repetate aspirații laringiene la nivelul canulei traheale. Orice încercare de suspendare a canulei a fost urmată de insucces și necesitatea reinstalării ei, deoarece pacienta „nu mai știe să respire pe nas și pe gură”. Copilul are și vorbire întârziată. În cadrul evaluărilor imagistice profilactice se efectuează la vârsta de 3 ani și 3 luni MRI cerebral și se găsește și un gliom hipotalamo-chiasmatic, care influențează vederea. Acuitatea vizuală AO 4/10. Pacienta a crescut foarte mult în greutate și înălțime în ultimul an astfel că, la vârsta de 3 ani și 11 luni cântărește 24 kg/117 cm. Apetitul vorace, constat în ultimul an, este probabil consecința tumorii hipotalamice.

În concluzie, cazul nr. 2 este un caz tipic de NF1, cu antecedente familiale pozitive, care prezintă în primii 3 ani de viață două tumori, dintre care un neurofibrom plexiform de larige, care a necesitat în afară de excizie, stentare traheală și canula traheală permanentă, și un gliom hipotalamo-chiasmatic, care nu produce în acest moment fenomene de hipertensiune intracranian, dar scade acuitatea vizuală și determină un apetit vorace, cu creștere neobișnuită a taliei și greutatei, care până în urmă cu un an se situa sub standardele vârstei. Prognosticul *quo ad vitam si quo ad functionem* este rezervat în acest caz. Tatăl copilului, care suferă de NF1 și de la care copilul a moștenit gena patologică, nu are până la vârsta de 37 de ani decât semnele cutanate patognomonice.

Cazul nr. 3. Adolescanta H.M., de 17 ani, Tanner IV, ocrotită într-o instituție de protecție a minorilor, este internată în IOMC pentru evaluarea unor valori ale tensiunii arteriale de peste 140/100 mm Hg, hiper TA descoperită cu ocazia investigării unor cefalei recurente. Pacienta este diagnosticată din prima copilărie cu NF1, afecțiune de care suferă bunica paternă, tatăl și încă două surori. Diagnosticul a fost susținut clinic de prezența unor numeroase pete café au lait, lentiginoză axilară și inguinală, retard mental moderat (IQ 0,75), talie mică (1,43 m). Examenul oftalmologic a identificat noduli Lesh și vasospasm la nivelul arterelor retiniene. În rest, examenul clinic este negativ, cu excepția unui suflu sistolic care este perceput paraombilical stâng și a valorii tensiunii arteriale care la repetate determinări,

în diferite momente ale zilei, în clino și ortostatism, s-au menținut totdeauna la valori de peste 140/100 mm Hg, valoarea maximă găsită în timpul internării fiind de 160/110 mm Hg. Investigațiile paraclinice de rutină nu au identificat valori modificate, dar ecografia abdominală efectuată la Spitalul Universitar București (Dr. Roxana Darabont) a evidențiat stenoza de arteră renală dreaptă, cu viteză maximă de 190 cm/secundă, în timp ce fluxul arterial renal drept avea patternul „parvus et tardus”, caracteristic pentru o stenoză renală arterială semnificativă (de peste 80%). Examinarea Doppler a rinichiului stâng a fost normală. În continuare a fost practică arteriografie renală la Spitalul Clinic de Urgență București (Dr. Bogdan Popa, Dr. Emil Lepădat) care a confirmat stenoza de circa 95% a arterei renale drepte la originea din aortă, în timp ce diametrul celorlalte artere abdominale era normal, cu nefrogramă și pielogramă bilaterală normală. S-a exclus coarctarea de aortă. În completarea investigațiilor, evaluarea ecografică extensivă a exclus existența unor tumori, care puteau fi atribuite NF, la nivelul altor sedii.

În concluzie, a fost prezentat un caz tipic de NF1, cu antecedente familiale semnificative, fără alte tumori decelabile până la această vârstă, care asociază hipertensiune de origine renovasculară, relativ bine tolerată până în acest moment al evoluției. Deși valorile TA sunt sub control cu medicație antihipertensivă (betablocant și inhibitor al enzimei de conversie), rezolvarea completă a cazului se poate face numai după intervenție chirurgicală, condițiile locale nepermițând introducerea unui stent la nivelul arterei renale drepte. Vasculopatia asociată NF1 este întâlnită extrem de rar (sub 2,5% dintre cazurile de NF1) și poate fi reprezentată de hipertensiune renovasculară, boală ocluzivă cerebrovasculară sau ischemie viscerală. Prima semnalare în literatură a acestei posibile asocieri a fost făcută de *Diekmann and all în 1967*. Sub vârsta de 30 ani, afectarea vasculară asociată cu NF1 este o cauză de deces mai frecventă decât în populația generală.

Cazurile 4 și 5 sunt doi copii internați în mod repetat în IOMC de la vârsta de 3, respectiv 5 ani. Este vorba de 2 frați, fetiță și băiat care au fost aduși pentru precizare de diagnostic, deoarece la nivelul tegumentelor prezentau numeroase pete café au lait care s-au înmulțit ca număr în mod remarcabil odată cu creșterea vârstei cronologice și care confirmau diagnosticul de NF1 (Figura 3). Copiii au fost urmăriți anual timp de 5 ani și în acest interval băiatul, în prezent în vârstă de 10 ani, a dezvoltat pe traseul nervilor periferici numeroase neurofibroame, care se palpează sub tegumente „ca boabele de orez”. Deoarece aceste

neurofibroame nu dau fenomene de compresiune, nu s-a intervenit pentru excizia lor, de altfel numărul impresionant de formațiuni ar face imposibilă excizia în totalitate. Ecografia cardiacă și cea abdominală nu au identificat formațiuni tumorale la alte niveluri până în acest moment.



Figura 3. Cazul nr.4. Pete café au lait, caracteristice ca dimensiuni, număr și formă pentru diagnosticul de neurofibromatoză tip 1.

Cazul nr. 6 este al mamei acestor copii, evaluată în momentul în care avea 34 de ani, în vederea stabilirii filiației cazurilor, știind că NF1 se transmite AD. De notat că în momentul examinării mama nu avea diagnosticul de NF1, deși fusese văzută de mulți medici până atunci, deoarece prezenta o suferință veche, încă de la naștere. Încă din prima copilărie s-a pus diagnosticul de pseudoartroză tibie stânga, 1/3 inferioară. Are și în prezent dificultăți de mers, deoarece în afară de pseudoartroză, niciodată rezolvată clinic și funcțional (deși a fost supusă până acum la 17 intervenții chirurgicale), are membre inferioare de lungime inegală, scolioză, mers șchiopătat, pe lângă pseudoartroza 1/3 inferioare a tibiei (Figura 4). Examenul clinic evidențiază la nivelul tegumentelor numeroase pete café au lait și numeroase formațiuni tumorale cutanate, pediculate, care la examinare histologică s-au dovedit a fi neurofibroame (Figura 5). În ultimul timp au apărut tulburări de vedere și o modificare a poziției globului ocular în una



Figura 4. Cazul nr.6. Mama cazurilor 4 și 5. Adulta de 34 de ani, cu pseudoartroză de tibie stângă, 1/3 inferioară, inegalitatea de lungime a membrilor inferioare, coapsa stângă evident mai lungă decât coapsa dreaptă, deși lungimea membrului inferior stâng este mai mică decât a celui drept, din cauza pseudoartrozei. Bolnava se sprijină pe vârful piciorului, pentru a corecta inegalitatea.



Figura 5. Cazul nr.6. (același caz din fig. precedentă). Se observă scolioza generată de inegalitatea importantă a membrilor inferioare, numeroase pete café au lait și neurofibroame cutanate.

dintre orbite. Urmează a fi investigată, pentru excluderea unui gliom de nerv optic, care pare că afectează anatomia peretelui orbitei.

În concluzie, în aceste 3 cazuri familiale de NF1, ambii copii au moștenit gena patologică de la mamă. Unul dintre copii a dezvoltat deja neurofibroame periferice, cel de-al doilea are până în prezent numai markeri cutanați, dar mama lor a prezentat încă de la naștere pseudoartroza de tibie, semn considerat patognomonic pentru diagnosticul de NF1. Dovada că afecțiunea nu este bine cunoscută în rândul lumii medicale în toate aspectele ei clinice, diagnosticul mamei a fost pus în IOMC abia când femeia avea vârsta de 34 de ani! Ea nu a știut niciodată că suferă de o boală care ar putea fi transmisă descendenților, cu o probabilitate de 50%.

Neurofibromatoza tipul 2 (NF2) (OMIM 101.000) se transmite de asemenea AD și are risc crescut de a dezvolta tumori la nivelul sistemului nervos central (neurofibromatoza centrală). Incidența bolii este incomparabil mai mică decât NF1 (1/33.000-1/400000, deci de 1000 de ori mai rară decât NF1). Se poate considera o șansă pentru un medic aceea de a putea diagnostica un caz de NF2 într-o carieră de pediatru practician. Boala se datorează mutației genei NF2, gena supresoare a creșterii tumorale, localizată la nivelul 22q.12. Gena NF2 asigură sinteza unei proteine de mari dimensiuni, care conține 595 de aminoacizi și care se numește merlină, (diferită de neurofibromina nefuncțională sau absența în NF1).

Din punct de vedere clinic, boala se caracterizează prin pierderea progresivă a auzului deoarece 90% dintre pacienți dezvoltă schwanoame ale nervului acustico-vestibular, de obicei bilaterale. Debutul clinic al bolii este situat relativ tardiv, de obicei în a doua decadă de vârstă. În literatură se citează doar 18% dintre cazuri descrise la copil. Schwanoamele se pot dezvolta și din

nervii spinali, nu numai din cei cranieni și, de asemenea, la nivelul nervilor periferici, alături de meningoame intracraniene și intraspinale. Ca și în NF1, 49% dintre cazuri sunt sporadice și s-a observat ca aceste cazuri de novo dezvoltă mai constant tumori spinale multiple. Se pot asocia hamatoame de retină și opacități lenticulare subcapsulare posterioare. Spre deosebire de NF1, semnele cutanate sunt mult mai puțin constante. Acestea sunt reprezentate de pete café au lait (45% dintre bolnavi) și tumori cutanate, sub forma unor plăci mai îngroșate, pigmentate. A existat o încercare de clasificare a neurofibromatozei în neurofibromatoza periferică (NF1) și neurofibromatoza centrală (NF2). Existența unor tumori nervoase „centrale” și în NF1 face ca această clasificare să nu fie unanim acceptată.

Cazul nr. 7. S.V., sex feminin, se internează la vârsta de 14 ani în IOMC pentru evaluare clinică. Din anamneză rezultă că de circa 4 ani s-a instalat inițial lent disfonie și disfagie asociată cu tulburări de deglutiție, scăderea auzului. Au apărut întâi dificultăți la înghițirea alimentelor solide, apoi a celor lichide. Copila mai prezintă intoleranță la efort, voce stinsă, tulburări de echilibru. Examenul clinic evidențiază o adolescentă relativ bine dezvoltată (1.52 m, 42 kg, Tanner 3), fără pigmentări cutanate, cu asimetrie corporală dreapta/stânga, cu membre inferioare de lungime inegală, voce șoptită, tulburări de deglutiție pentru alimente solide, dar și pentru lichide, nistagmus orizontal, tinnitus urechea stânga, hipoacuzie. Examenul ORL confirmă existența unor pareze multiple ale nervilor cranieni perechile IX, X, XI, XII, paralizie de nerv recurent stâng., hipoacuzie. Examenul oftalmologic confirmă nistagmus orizontal și existența unei formațiuni tumorale retiniene situată peripapilar temporal inferior.

Se practică CT cerebral cu substanță de contrast (Serviciul de Imagistică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Gr. Alexandrescu, Dr. Tania Butufei) care evidențiază două formațiuni tumorale la nivelul fosei cerebrale posterioare, una în unghiul ponto-cerebelos stâng, intens iodofila, și alta în unghiul ponto-cerebelos drept, ambele cu aspect de neurinom. Supratentorial se mai evidențiază o altă formațiune tumorală la nivelul cisternei optochiasmatică, care are aspect de meningiom. În acest moment se suspectează NF2 și se completează investigația imagistică cu MRI efectuat la Serviciul de Imagistică, Institutul Clinic Fundeni (Prof. Dr. Șerban Georgescu, Conf. Dr. Ioana Lupescu). Rezultatul acestei examinări este următorul: neurofibroame de nerv acustico-vestibular bilateral, (Figura 6), mic neurinom de nerv trigemem la nivelul sinusului cavernos stâng.

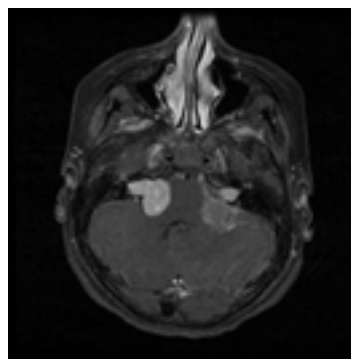


Figura 6. Cazul nr.7. Diagnostic: NF2. Examen MRI cranian cu substanță de contrast, secțiune transversală. Se disting cu ușurință cele două neurinoame de nerv acustico-vestibular situate aproape simetric.

Meningiom voluminos, parțial calcificat, situat la nivelul piramidei petroase stângi, cu extensie prin gaura ruptă posterioară în spațiul retrostilian (Figura 7). Tumora ajunge pe această cale până la nivelul orofaringelui și la baza limbii. Examinarea coloanei vertebrale evidențiază numeroase leziuni tumorale la nivelul rădăcinilor nervoase, aproape la fiecare emergentă, cel mai voluminos fiind situat la nivelul T4-T5 (Figura 8). Potențialele evocate vizuale nu au arătat modificări, dar potențialele evocate auditive arată traseu hipovoltat, cu unde V absente bilateral, unde III latente absolute prelungite.

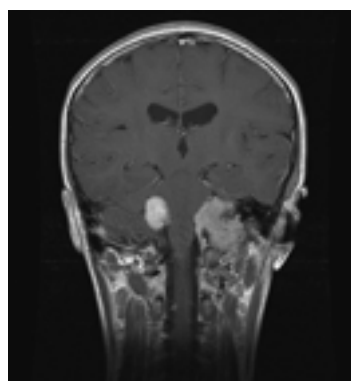


Figura 7. Cazul nr.7. Diagnostic: NF2. Examen MRI cranian cu substanță de contrast, secțiune coronară. Este vizibil un meningiom voluminos, parțial calcificat la nivelul piramidei petroase stângi, cu extensie la nivelul spațiului retrostilian. Tumora ajunge astfel la nivelul orofaringelui și la baza limbii.

A fost examinată în Clinica de neurochirurgie, care a etichetat pacienta ca fiind deasupra oricăror resurse terapeutice. A decedat la domiciliu în următorii 2 ani.

În concluzie, am avut privilegiul de a diagnostica un caz rar de NF2 la o adolescentă fără anamneza familial pozitivă pentru această afecțiune, cu debut clinic în a doua decadă de



Figura 8. Cazul nr. 7. Diagnostic: NF2. Examen MRI al coloanei vertebrale, cu substanță de contrast. Numeroase tumori bine delimitate, situate intraspinal, la nivelul rădăcinilor nervilor rahidieni.

vârstă, fără nici un marker cutanat, dar care prezintă la 14 ani multiple tumori ale sistemului nervos situate intracranian și intraspinal, neurofibroame, schwanoame și meningioame, cu evoluție fatală la vârsta de 16 ani. □

DISCUȚIA CAZURILOR

Neurofibromatoza tipul 1 este o afecțiune relativ frecventă (1/3000 nașteri) și în practica medicală curentă poate fi întâlnită în mod obișnuit. Markerii cutanați reprezentați de pete café au lait cu caracteristicile amintite atrag atenția și permit diagnosticul, mai ușor de susținut dacă există cazuri în ascendență directă a bolnavului. Deși testul genic de identificare a genei patologice este elementul cel mai sigur pentru precizarea etiologiei bolii, manifestările clinice sunt sugestive. Istoria naturală poate fi diferită la bolnavi. Unii bolnavi nu au decât pete café au lait și aceștia se consideră de obicei sănătoși, având doar acest „ușor defect din naștere”. Chiar înmulțirea numărului petelor odată cu înaintarea în vârstă nu este dramatizată de către familie. Existența riscului de dezvoltare a tumorilor la nivelul sistemului nervos central (peste 15% dintre cazuri) sau la nivelul nervului optic (15%), impune evaluarea periodică imagistică. Un semn clinic precoce, investit cu foarte mare valoare diagnostică, este pseudoartritoza de tibie. Cunoașterea posibilităților variate evolutive în această boală, în unele cazuri cu consecințe grave funcționale și prognostic rezervat, impune popularizarea acestor complicații în rândul medicilor practicieni pentru ca aceștia să îndrume bolnavii pentru sfatul genetic, transmiterea AD presupunând un procent de 50% cazuri de boală la descendenți.

NF2 este o afecțiune rar întâlnită în practică, dar care la pacienta noastră a avut evoluție fatală.

Subliniem absența bolii cunoscute la ascendenți, ceea ce ne face să presupunem că este un caz de novo, absența semnelor cutanate sugestive pentru boală, debutul tardiv al simptomatologiei neurologice (după vârsta de 10 ani) și numărul mare de tumori constatate la toate nivelurile sistemului nervos care prin poziție, extensie și număr au făcut imposibil tratamentul chirurgical, evoluția fatală fiind întâlnită la vârsta de 16 ani. Așa cum am arătat, acest pattern de evoluție a cazurilor de novo de NF1 este citată în literatură.

Trebuie remarcat că la nici unul dintre pacienți nu am avut posibilitatea să efectuăm un test genic, dar tabloul clinic tipic în toate cazurile nu aduce nici o umbră de îndoială asupra corectitudinii diagnosticului. Este de remarcat, de asemenea, numărul mare de medici care au fost implicați în investigația suplimentară a acestor cazuri, medici din cele mai diferite specialități, ceea ce subliniază necesitatea abordării multimodale a bolnavului cu boală genetică. Istoria naturală atât de diferită a pacienților care suferă de aceeași afecțiune este o altă fațetă de discutat la sfârșitul acestei prezentări și nu în ultimul rând ineficiența tratamentului în multe dintre cazurile prezentate. Cazul nr. 1 este o asociere rară de NF1 și sindrom Noonan, care a pus importante probleme de diagnostic și rezolvare terapeutică și care, prin existența nanismului sever, va ridica în curând probleme psihologice severe bolnavului (deocamdată este afectată doar familia). Cazul nr. 3 cu hipertensiune renovasculară la o pacientă cu NF1 este, de asemenea, o eventualitate rar întâlnită în practica zilnică. Investigarea extensivă a unei hipertensiuni arteriale cu valori moderate, întâlnită la o adolescentă cu NF1 a condus la acest diagnostic inițial nebănuț. □

CONCLUZII

1. NF1 este o afecțiune genetică cu transmitere autosomal dominantă, relativ frecvent întâlnită în practica clinică. Există riscul apariției de tumori nervoase benigne intra și extracerebrale, risc care crește odată cu vârsta cronologică și care impune monitorizarea imagistică regulată a tuturor acestor cazuri.
2. Examenul medical interdisciplinar și consultarea unui număr mare de medici de diferite specialități este adesea necesar pentru un diagnostic complet și rezolvarea terapeutică a acestor cazuri.
3. Diagnosticul de NF1 se poate pune din primul an de viață, dacă există elemente anamnestice și clinice sugestive, chiar în absența diagnosticului genic.

4. Existența unor cazuri de novo, care pot atinge un procent de 50% dintre cazuri, trebuie cunoscută de către practician.
5. NF1 se poate asocia cu alte afecțiuni (sindrom Noonan, hipertensiune renovasculară) și atunci bolnavul se prezintă pentru o simptomatologie clinică complicată, care îngreunează remarcabil diagnosticul.
6. NF2 este o variantă a bolii (sau o altă boală, înrudită) care are o incidență de 1000 de ori mai mică decât NF1. Existența unor cazuri de novo întârzie diagnosticul, mai ales că primele semne clinice apar în a doua decadă de vârstă, dacă nu există markeri cutanați. Cazul prezentat în lucrare avea la vârsta de 14 ani 15 tumori de origine nervoasă, intracerebrale și intraspinale, fiind deasupra oricăror resurse terapeutice. □

MULȚUMIRI

Autoarea mulțumește următorilor colegi din țară și din străinătate care au contribuit la diagnosticul și/sau tratamentul cazurilor prezentate.

Conf. Dr. Ioana Anca, Clinica de Pediatrie I, UMF „Carol Davila”, IOMC București.

Dr. Tania Butufei, Compartimentul de Imagistică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Spitalul Clinic „Gr. Alexandrescu”, București

Dr. Eliza Cinteză, Clinica de pediatrie II, UMF „Carol Davila”, IOMC București

Dr. Roxana Darabont, Clinica de Cardiologie, UMF „Carol Davila” Spitalul Universitar, București.

Dr. Lepădat Emil, Laboratorul de Angiografie, Spitalul Clinic de Urgență, București

Conf. Dr. Ioana Lupescu, Departamentul Imagistică, Institutul Clinic Fundeni, București

Prof. Dr. Șerban Georgescu, șeful Departamentului de Imagistică, Institutul Clinic Fundeni, București

Dr. Florina Pinte, Laboratorul de Cateterism Cardiac, Spitalul Militar Central, București

Dr. Bogdan Popa, șeful Laboratorului de Angiografie, Spitalul Clinic de Urgență, București

Dr. Adela Rădulescu, șef secție, IOMC București

Prof. Dr. Ion Socoteanu, Clinica de Chirurgie Cardiovasculară, Timișoara

Dr. Miorița Toader, șef Secție ORL, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Gr. Alexandrescu”, București.

Dott. Surendra Narne, Director, Chirurgia Endoscopica delle Via Aerea, Azienda Ospedaliera Universita di Padova, Italia

Dott. U. Barion, Unita Operativa de Chirurgia Endoscopica delle Via Aerea, Azienda Ospedaliera Universita di Padova, Italia. □

BIBLIOGRAFIE

1. **Baser M.E., Kuramoto L** – Genotype-phenotype correlation for nervous system tumors in neurofibromatosis type 2- a population based study. *Am.J. Human. Genet*, 2004;75:231-239.
2. **Ciofu Carmen** – Cauza genetică a unor tumori ale sistemului nervos în pediatrie. *Pediatru-Ro*, 2005, vol 1, nr.1,48-55.
3. **Ciofu Carmen, Cinteză E., Darabont R., Popa B., Cernatescu I., Lepădat E** – Renovascular hypertension in neurofibromatosis type 1 *Medica, A Journal of Clinical Medicine*, 2006, vol 1, nr.1, 59-64
4. **Evans D.G.R., Birch J.M** – Paediatric presentation of type 2 neurofibromatosis. *Arch. Dis.Chldr.* 1999;81:496-499.
5. **Jones K.L** – Smith recognizable patterns of human malformation. 5-th edition, W.B. Saunders Company, (Imprint Elsevier Science), 1997, 122-123, 495-512.
6. **Lin A.E., Birch P.H., Friedman J.M** – Cardiovascular malformation and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis, type 1. *Am.J.Med. Genet.*,2000, 95(2):108-117.
7. **Louis D.N., Seitzinger B.R** – Genetic basis of neurological tumors. *Bailliers Clin. Neurol*,1994,3 (2):335-352.
8. **Mautner V.F., Hazim W, Pohlmann K** – Ophthalmologic spectrum of neurofibromatosis type 2 in children. *Klin. Monatsbl. Augenheilk*, 1996, 208 (1), 58-62.
9. **Melean G., Sestini R., Ammannati F** – Genetic insights into familial tumors of the nervous system. *Am. J. Med. Genet. Part C*, 2004, 129 C.: 74-84.
10. OMIM Online Mendelian Inheritance in Man, Neurofibromatosis, type 1, Neurofibromatosis, type 2, accessed on 13 august 2007.