

# NEUROFIBROMATOZA TIP 1 – MODALITATE PARTICULARĂ DE DIAGNOSTIC LA UN SUGAR

Dr. S. Iurian, Dr. B. Neamțu  
Clinica Pediatrie Sibiu

## REZUMAT

Autorii prezintă cazul unui sugar în vârstă de 6 luni cu multiple macule cafe-au-lait cutanate care a putut fi considerat din punct de vedere diagnostic ca și neurofibromatoza von Recklinghausen, odată cu stabilirea diagnosticului de neurofibromatoză tip 1 la o rudă de grad I („caz index”), nediagnosticată până la acel moment.

**Cuvinte cheie:** Neurofibromatoză tip 1; sugar; caz index

## ABSTRACT

### *Type 1 neurofibromatosis. Case report*

The authors present the case of a six month-old infant with multiples cafe-au-lait spots that was diagnosed with type 1 neurofibromatosis, in the context of establishing, first of all, of the same diagnosis for a first degree relative („index case”).

**Key words:** Type 1 neurofibromatosis; infant; index case

**Definiții:** *caz index* = prima persoană bolnavă care aduce familia în atenția echipei medicale; se numește probant (propositus) sau caz index; *caz consultant* = individul care solicită consultația genetică.

## 1. PREZENTARE DE CAZ

Prezentăm cazul sugarului MC de sex masculin în vârstă de 6 luni, mediu urban, ce se internează în clinică în data de 17.05.2005 pentru scaune diareice apoase însoțite de vărsături alimentare, tuse neproductivă și febră (38°C), simptomatologie debutată la domiciliu cu o zi înaintea internării.

Din antecedentele heredo-colaterale nu se rețin date cu semnificație patologică: genitorii și o soră de 4 ani sănătoși; bunica maternă decedată (mama nu poate preciza cauza decesului).

**Antecedente personale:** sugarul este al-2-lea copil al familiei, născut la 7 luni, prezentație craniană, cu greutate = 2.100 g, scor APGAR nu poate preciza; alimentat natural 2 luni, apoi artificial cu LV; reținem 2 internări în antecedente pentru pneumopatie.

Ar fi primit până în prezent, afirmativ, doar BCG și Engerix B; profilaxia rahitismului efectuată inconsistent.

## Istoric

Boala a debutat în cursul zilei precedente cu scaune diareice, acompaniate de vărsături, febră (38°C) și tuse, zi în care sugarul a fost externat dintr-un spital munici-

pal, după 6 zile de spitalizare, cu diagnosticul „Bronhopneumonie. Anemie carențială”.

La internare, examenul obiectiv relevă (figura 1 și figura 2), în afara datelor antropometrice modificate în sensul unui moderat deficit staturo-ponderal (- 3 DS pentru talie, - 2 DS pentru greutate și + 1 DS pentru perimetrul cranian), stare generală medie, febră, facies dismorf (urechi jos inserate), tegumente palide, macule „café au lait” de dimensiuni variabile (0,5-2 cm) în număr de 9, diseminate toraco-abdominal și pe membre; pliu cutanat discret leneș, semne de rahitism; faringe hiperemic, tranzit accelerat (4 scaune apoase



Figura 1  
Sugar



Figura 2  
Sugar

/zi); examenul aparatelor respirator, cardio-vascular, uro-genital și a sistemului nervos central și periferic a fost normal.

S-a stabilit diagnosticul de etapă: Boală diareică acută și faringită acută la un sugar ce asociază 2 handicapuri biologice (anemie și rahitism carențial) și schemă incompletă de vaccinare; subliniem, de asemenea, existența maculelor cafe-au-lait de dimensiuni variabile.

#### Examinări de laborator:

- hemoleucograma relevă anemie cu indici eritrocitari scăzuți;
- bilanț inflamator negativ;
- bilanț infecțios (exsudat faringian, urocultură, coprocultură pentru Salmonella, Shigella, Yersinia enterocolitica și E. Coli enteropatogen) – negativ.
- bilanț fosfo-calcic: hipocalcemie, hipomagneziemie, valori crescute ale fosfatazelor alcaline;
- bilanț metabolic, hepatic, renal: în limite normale.

#### Paraclinic:

- *ultrasonografic*: ecografie abdomino-pelvină și ecografie cardiacă – relații normale; ecografia transfontanelară evidențiază minimă dilatare a coarnelor anterioare a ventriculilor laterali V<sub>3</sub> și V<sub>4</sub> cu conținut transonic și dimensiuni la limita superioară a normalului;
- *radiologic*: radiografie pulmonară cu opacitate timică mărită;
- *examen FO și de pol anterior*: papila nervului optic plană, cu contur prezent, ovalară, cu axul mare vertical, mai palidă în toată suprafața, vase cu calibrul normal; retină subțire, palidă, cu vizualizarea rețelei coroidiene.

Se completează diagnosticul de etapă în contextul investigațiilor amintite: enterocolită acută de etiologie probabil virală, hidrocefalie minimă și hipertrofie de timus.

Diagnosticul diferențial poate fi discutat din perspectiva maculelor cafe-au-lait ce atrag atenția nu numai prin numărul lor mare, dar și prin dimensiunile crescute (diametru maxim până la 2 cm). Astfel, s-a luat în considerare următoarele entități:

- sindromul Watson (asociere de macule cafe-au-lait cu stenoză pulmonară); se exclude la cazul de față prin absența anomaliei cardiace; după unii autori, sindromul Watson ar reprezenta variantă a tipului 1 de neurofibromatoză (8);
- sindromul LEOPARD a fost luat în discuție prin prisma lentiginozelor cutanate, dar se exclude în condițiile nedecelării altor caracteristici ale sindromului (stenoză pulmonară, hipertelorismul și criptorhidia);

- sindromul McCune-Albright a fost analizat, dar se elimină prin absența caracterului „zimțat” al elementelor pigmentare cutanate. Acest sindrom, în varianta sa completă, include și displazie poliostotică fibroasă, subțierea corticalei osoase și pubertate precoce.

În această etapă de „impas” diagnostic, la reluarea anamnezei, aflăm că bunica maternă a decedat la vârsta de 45 ani datorită unei tumori localizate paravertebral, acompaniată de parapareză spastică și, spre surprinderea echipei medicale, mama afirmă că prezintă „pete” asemănătoare cu ale sugarului precum și „tumorete” cutanate apărute în decada a-2-a de viață. Se justifică astfel efectuarea examenului obiectiv la mamă ce relevă (figura 3 și figura 4) macule *café-au-lait* numeroase cu diametru maxim de 10-12 cm asociate cu frecvente tumorete cutanate de consistență „moluscoidă”, localizate la nivelul membrelor, toraco-abdominal și peri-mamelonar bilateral și pistrui axilare. Având în vedere criteriile de diagnostic ale neurofibromatozei tip 1(5), se stabilește la mamă diagnosticul de neurofibromatoză von Recklinghausen (fiind întrunite cel puțin 2 criterii diagnostice: macule cafe-au-lait, pistrui axilare și neurofibroame). Menționăm că mama se considera sănătoasă până la momentul stabilirii diagnosticului de mai sus.

Se completează la sugar diagnosticul, întrucât acesta deține 2 criterii majore de diagnostic pentru neurofibromatoză tip 1 (macule cafe-au-lait în număr de peste 6 cu diametru minim de 5 mm și rudă de grad 1 cu neurofibromatoză tip 1). Interesant este modul în care s-a stabilit acest diagnostic relativ precoce (la vârsta de 6 luni, vârstă la care majoritatea manifestărilor bolii sunt șterse) prin intermediul mamei acestuia ce îndeplinește rolul de „caz index”.



**Figura 3**  
Mama



**Figura 4**  
Mama

Plecând de la diagnosticul sugarului și având în vedere modalitatea de transmitere a bolii, s-a efectuat examenul obiectiv și sorei acestuia (figura 5), examen ce evidențiază macule cafe-au-lait frecvente (> 6) cu diametrul de minim 5 mm. Astfel, odată cu extinderea anchetei familiale se consideră și în cazul sorei sugarului același diagnostic. Din dorința de a stabili arborele genealogic și sub rezerva unor posibile inexactități, referitor la bunica maternă s-a ridicat suspiciunea de potențial neurofibrom paravertebral (degenerat malign ? invazie medulară a neurofibromului paravertebral ?) cu parapareză spastică asociată.

## Tratament

Sugarul a beneficiat de regim igienico-dietetic, eubiotice intestinale (Enterol po), Smecta po și aport caloric adecvat. S-a inițiat terapia handicapurilor biologice (anemie și rahitism), hidrocefalia necesitând monitorizare din partea medicului specialist neuro-pediatru și control periodic ecografic transfontanelar. Neurofibromatoza este fără opțiuni terapeutice în prezent (se impune, la nevoie, tratamentul complicațiilor bolii). De asemenea cazul necesită particularizarea orarului vaccinal pentru recuperarea imunizării.

Criteriile de externare au fost: afebrilitate de minim 48 de ore, reluarea apetitului cu creșterea ponderală și amendarea simptomatologiei digestive.

Arborele genealogic poate fi conceput astfel (figura 6).

## II. CONSIDERAȚII TEORETICE

### Definiție

Neurofibromatoza tip 1 este o afecțiune cu transmitere autozomal-dominantă caracterizată prin pete pigmentare „café au lait” și tumori multiple ce au ca punct de plecare celulele sistemului nervos central și periferic.



Figura 5  
Sora

### Clasificare

Riccardi a sugerat o clasificare a neurofibromatozei în 1982 în 8 tipuri, dintre care cele mai frecvente sunt neurofibromatoza tip 1 (85% din cazuri, cu incidență de 1:3.500 persoane), neurofibromatoză tip 2 (mai rară, cu o incidență de 1 : 50.000, caracterizată prin prezența bilaterală a neurinomului de nerv acustic), fiind descrise și alte tipuri mult mai rare (ex: tipul 5 – forma segmentară de boală, forma cu debut tardiv – tipul 7, tipul de neurofibromatoză cu hamartoame ale irisului, etc) (4, 6, 7, 8).

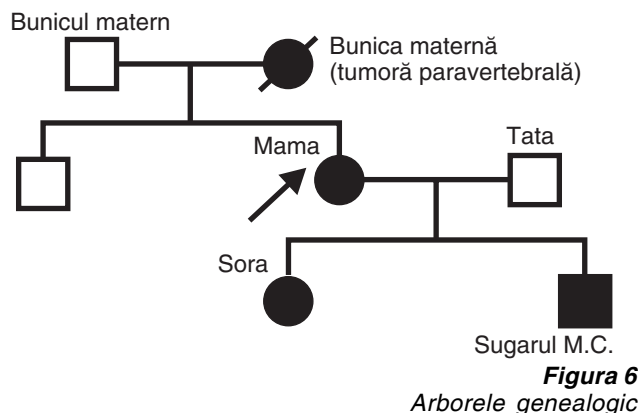
### Genetică

Cele 2 tipuri mai frecvente de boală sunt distincte fenotipic și genetic:

- gena NF-1 a fost localizată pe brațul lung al cromozomului 17 și codifică o proteină numită neurofibromină;
- gena NF-2 a fost identificată la nivelul cromozomului 22, fiind numită SCH și codifică o proteină numită merlină sau schwanonimă. Genele NF-1 și NF-2 sunt considerate a fi gene supresoare tumorale („tumor supressor gene“), iar anomaliile genice conduc la tumorogeneză (6).

### Criteriile de diagnostic (5)

1. Macule *café-au-lait*: peste 6 macule cu diametru > 5 mm prepubertar sau > 15 mm postpubertar;
2. Pistrui axilari și inghinali;
3. Cel puțin două neurofibroamele: tumori benigne, de consistență moluscoasă, se invaginează la digi-topresiune; structural sunt constituite din fibroblaști și celule Schwann. Neurofibroamele pot fi cutanate, subcutanate și plexiforme și cuau localizări variate (mediastinal, orbital, paravertebral cu invazie medulară, nervi periferici, etc);
4. Doi sau mai mulți noduli Lisch; apar mai frecvent în decada a 2-a de viață. Se impune diagnosticul diferențial cu nevii sau pistrui irieni (pentru diferențiere este necesară examinarea biomicroscopică pol anterior ocular);



5. Glioame căi optice – tulburări de vedere, cecitate, sindrom de hipertensiune intracraniană; necesită examinarea câmpului vizual (campimetrie) și monitorizarea acuității vizuale;
6. Anomalii osoase: displazie aripă sfenoidală, cifoscolioză, pseudartroză oase lungi (tibiae), subțierea corticalei oaselor lungi, zone de transparență osoasă, etc);
7. Rude de grad I cu neurofibromatoză tip 1.

Dintre manifestările asociate:

- tumori SNC (gliom, astrocitom, meningiom, schwanom);
- cefalee, handicap intelectual/tulburări de vorbire;
- macrocefalie fără hidrocefalie (prevalență 30%), convulsii, epilepsie (prevalență 5%);
- afecțiuni maligne (leucemie mieloidă cronică, neurofibrosarcom);
- feocromocitom (neoplazie endocrină multiplă);
- pubertate precoce/întârziată, talie redusă;
- pseudoartroză (7).

*Complicații:* cifoscolioză evolutivă și malignizarea neurofibroamelor (4% după vârsta de 40 ani) (6).

Prognostic: variabil și depinde de localizarea neurofibroamelor (paravertebral, cerebral, orbital, mediastinal), de tipul neurofibromului (plexiform – risc crescut de malignizare), precum și de evoluția spre malignizare (3).

## Tratament

Nu există tratament specific al bolii. Se impune corecția chirurgicală pentru tumori, tratament ortopedic pentru anomaliile scheletice, terapie simptomatică (cefalee, convulsii, dificultăți școlare) și sfatul genetic (2, 6). Revenind la cazul prezentat și la rudele acestuia (mama și sora), se impune monitorizarea periodică (anuală) a celor 3 cazuri (6):

- examen clinic complet;
- examen F.O., acuitate vizuală și câmp vizual;
- examinare lampă cu fantă de pol anterior (pentru noduli Lisch);
- radiografie coloană vertebrală și RMN cerebrală (în evoluție);
- potențiale auditive evocate, audiogramă;
- evaluare neuro-psihologică (PC, EEG).

Particularitatea cazului constă în:

- stabilirea precoce a diagnosticului la vârsta de sugar, vârstă la care tabloul clinic nu este conturat în totalitate (diagnostic dificil la această vârstă);
- asocierea hidrocefaliei (neurofibromatoza asociază în general macrocefalie fără hidrocefalie);
- diagnosticul a fost posibil la vârsta de sugar datorită depistării mamei („caz index“) cu neurofibromatoză tip 1, situație particulară în patologia pediatrică (în genere, cazul spitalizat constituie „cazul index“) (2).

## REFERINȚE BIBLIOGRAFICE.

1. Allanson JE, Upadhyaya M, Watson GH, Partington M – Watson syndrome: is it a subtype of type 1 neurofibromatosis?
2. Covic M, Ștefănescu D, Sandovici I – Genetică medicală, Editura Polirom 2004, 296.
3. Habif TP – Clinical Dermatology, 3<sup>rd</sup> edition, Mosby, 1996, 26, 793-96.
4. Ingordo V, Andria GD, Mendicini S, Grecucci M – Segmental neurofibromatosis: is it uncommon or underdiagnosed. *Arch Dermatol*, 1995.
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference Neurofibromatosis, 1987.
6. Popescu V – Neurologie pediatrică. vol. I, Editura Teora, București, 2001, 374-83.
7. Riccardi VM – Neurofibromatosis update. *Neurofibromatosis*, 1989; 2(5-6), 284-291.
8. Theiler R, Stocker H, Boltshauser E –The classification of atypical forms of neurofibromatosis. *Schweiz Med Wochenschr*, 1991, 121(13), 446-455.