

NEUROFIBROMATOSIS TYPE I: CLINICAL CASE

NEUROFIBROMATOZA TIP I : CAZ CLINIC

*Ada-Olivia Ghitiu¹, Doinița Cîrlig¹, Elena Georgescu¹, Carmen Grigore¹,
Carmen Pascu¹, Renisa Blaga¹, Adriana Albeanu¹, Oana Falup-Pecurariu^{1,2}*

¹Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Brașov

²Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Brașov

Autor corespondent: *Doinița Cîrlig*, email doinitajugaru@gmail.com

Abstract

Neurofibromatosis 1 (NF1) also called von Recklinghausen's disease is a dominantly inherited Syndrome characterized by specific dermatological findings, such as café-au-lait macules, axillary freckles (rarely inguinal and perineal), skin tumors located along the peripheral nerves called neurofibromas and iris hamartomas or Lisch nodules. This condition is caused by mutations in the NF1 (involved in neurofibromine synthesis) gene on the long arm of chromosome 17. The manifestations of the disease vary from one patient to another in both diversity and severity. We would like to present the case of a two-month-old boy, newly diagnosed with Neurofibromatosis type I, who came for the first time to our emergency department for the symptoms of a respiratory and digestive disease.

Rezumat

Neurofibromatoza 1 (NF1) denumită și boala von Recklinghausen este un sindrom autozomal dominant, caracterizat de modificări dermatologice specifice ca petele tegumentare de culoarea cafelei cu lapte (numite, obișnuit, pete café-au-lait), efelide axilare (mai rar inghinal și perineal), tumorile cutanate situate de-a lungul nervilor periferici numite neurofibroame și hamartoamele pigmentate ale irisului sau noduli Lisch. Această afecțiune este cauzată de mutații ale genei NF1 (implicată în sinteza neurofibrominei) pe brațul lung al cromozomului 17. Manifestările bolii sunt variabile de la un bolnav la altul atât ca diversitate cât și ca severitate. Am dori să vă prezentăm cazul unui sugar în vârstă de o luna, nou diagnosticat cu Neurofibromatoza tip I, care a venit pentru prima dată în serviciul nostru de urgență pentru simptomele unei boli respiratorii și digestive

Key-words: *Neurofibromatosis, von Recklinghausen's disease, café-au-lait macules, Lisch nodules.*

Cuvinte cheie: *Neurofibromatoza, boala von Recklinghausen, petele tegumentare café-au-lait, noduli Lisch*

Introducere

Neurofibromatoza Von Recklinghausen (NF1) are o istorie bogată, cele mai vechi exemple de boală pot fi urmărite în papirusul Ebers (Egiptul Antic, 1.500 î.Hr.). (Ruggieri, 2018). Neurofibroamele NF1 au fost descrise în detaliu pentru prima dată de Robert Smith în 1849, dar Frederick von Recklinghausen este creditat cu descoperirea patologiei ce îi poartă numele din 1882. (Brosius, 2010, Antonio, 2010).

Incidența NF1 este de 1 la 3.500 de persoane, ceea ce o face una dintre cele mai frecvente tulburări genetice la om. (McClatchey, 2007) Transmiterea bolii este autosomal dominantă, dar 50% din pacienți pot prezenta mutații de novo ale genei. (Ruggieri M, 2008)

NF1 este determinată de mutații ale genei

NF1 localizată pe cromozomul 17q11 (Abramowicz, 2014). Această genă codează producția unei proteine, neurofibromina ce acționează ca supresor tumoral ce reglează calea de semnal Ras. De aceea, NF1 a fost inclusă în grupul bolilor genetice rare numite rasopatii (Leppavirta J, 2019)

Diagnosticul se bazează pe evaluarea clinică conform criteriilor Conferinței de dezvoltare din 1988 a Institutelor naționale de sănătate (NIH). (National Institutes of Health, 1988)

Folosind criteriile NIH diagnosticul poate fi pus cu certitudine la 94% dintre pacienți până la vârsta de 6 ani. (North, 1998)

NF1 este o patologie multisistemică, pacienții prezentând un risc crescut de cancer (Uusitalo, 2016), fracturi ale oaselor (Heervä,

2012), în plus defecte de vorbire (Anon., 2010), anomalii cardiovasculare (Friedman, 2002) și dificultăți de învățare (Krab, 2008).

Diagnosticul diferențial al NF1 se face cu: alte forme de neurofibromatoză, alte peste 100 de sindroame și afecțiuni genetice ce prezintă pete café au-lait (ex: sindromul Legius), boli ce prezintă modificări de pigmentare ale pielii, boli cauzatoare de tumori ce se confundă cu neurofibroamele (Ferner, 2006).

Managementul pacienților cu NF1 este realizat de echipe multidisciplinare și este centrat pe tratamentul complicațiilor cardiovasculare, oftalmologice, neurologice, ortopedice. Pacienții pediatrici sunt monitorizați anual privind progresia bolii și pentru depistarea precoce a complicațiilor (Ruggieri M, 2008).

Cei mai mulți pacienți au o evoluție bună, fără apariția unor complicații majore structurale, funcționale sau neoplazii. (Evans, 2013)

Consilierea genetică trebuie oferită fiecărui membru al familiei la risc pentru NF1 și este complicată de variabilitatea clinică a bolii. (Abramowicz, 2014)

Prezentare de caz

În continuare dorim să prezentăm cazul unui sugar în vârstă de 1 lună, de sex masculin, care se prezintă la camera de gardă pentru respirație dificilă, agitație psihomotorie, febră cu debut de 3 zile.

Din antecedente personale fiziologice menționăm că este al doilea copil, din sarcină parțial dispensarizată, naștere prin operație cezariană (prezentare pelviană) la vârsta gestațională 39 de săptămâni, cu greutate 2200gr., APGAR 9/10, alimentat natural două săptămâni, ulterior cu formulă de lapte praf.

Clinic, la internare prezintă stare generală mediocră, facies suferind, exoftalmie asociată cu edeme palpebrale, încercănat, turgor flasc, sistem muscular hipertonic, cu tendință la opistotonus. În plus pe lângă simptomatologia pentru care s-a prezentat, se evidențiază numeroase pete hiperpigmentare de culoare café-au-lait în număr de 38, diseminate pe tot corpul, cu diametrul de 0,5cm dar cărora părinții nu le-au dat importanță. (Fig. nr.1)

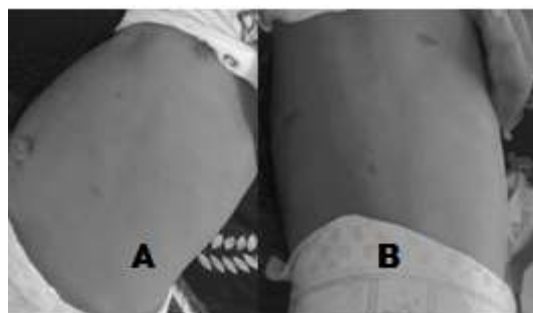


Fig. nr. 1. Pete café-au-lait la nivelul abdomenului (A) și al toracelui posterior (B)

Din anamneză reținem că mama și fratele mai mare prezintă de asemenea numeroase pete café-au-lait.

Analizele de laborator în evoluție relevă o hemoleucogramă cu monocitoză, un hematocrit ușor scăzut și trombocitoză. (Tabel nr.1)

HLG	01.03.2020	06.03.2020
Leucocite	17 170/μl	18 900/μl
Neutrofile	7 120/μl	10 280/μl
Limfocite	8 150/μl	4 600/μl
Monocite	1 590/μl	4 000/μl
Eritrocite	3.43 mil.	3.69 mil.
Hg	10.6 g/dl	11.1 g/dl
Hematocrit	31.1 %	32.5 %
VEM	90.7 fL	88.1 fL
HEM	30.9 pg	30.1 pg
Trombocite	713 000/μl	743 000/μl

Tabel 1. Hemoleucograma în evoluție

Biochimia ne arată ușoare modificări ale echilibrului hidro-electrolitic și rata filtrării glomerulare scăzută. (Tabel nr. 2)

Biochimie	01.03.2020
PCR	0.32 mg/dl
Glicemie	99.8 mg/dl
Sodiu seric	140 mmol/l
Potasiu seric	5 mmol/l
Clor seric	110,2 mmol/l
Calciu total seric	10.55 mg/dl
Proteine totale	5.8 g/dl
Uree serică	51 mg/dl
Creatinină serică	0.58 mg/dl↓
Rata filtrării glomerulare	29.59 ↓ ml/min/1,73m²
ALT	10 U/l
AST	20 U/l
Amilază serică	4 U/l

Tabel nr.2. Investigații biochimice

Astrup venos cu alcaloză metabolică la prima determinare. (Tabel nr.3)

Astrup	01.03.2020	06.03.2020
pH	7.513↑	7.417
pCO ₂	24.7 mmHg↓	38.8 mmHg
pO ₂	52 mmHg↓	60 mmHg↓
HCO ₃	19.8 mmol/l↓	25.0 mmol/l
EB	-3.4 mmol/l↓	0.3 mmol/l
Na ⁺	140 mmol/l	138.2 mmol/l
K ⁺	4.51 mmol/l	4.52 mmol/l
Ca ⁺⁺	1.25 mmol/l	1.16 mmol/l

Tabel nr.3. Astrup venos în evoluție

Pacientul efectuează o serie de consulturi interdisciplinare:

Consultul neurologic: examinarea nervilor cranieni, oculomotricitate relativ normală, clipit bilateral la amenințare și la stimuli auditivi, tulburare de supt.

Motilitate grosieră „în bloc”, pumni deschiși, mișcări de flexie mai accentuate la nivelul hemicorpului stâng și membre inferioare bilateral.

Poziționare intermitentă în opistotonus. Hipotonie axială alternând cu hipertonie mai accentuată al membrilor, bilateral. ROT vii bilateral, clonusul piciorului prezent bilateral. Reflex Moro prezent. Reactiv, iritabil, plâns frecvent.

Consult ORL: aspect fibroscopic de laringomalacie, rinoadenoidită acuta.

Radiografia pulmonară: nu a evidențiat malformații sau distrofii osoase.

Ecografia abdominală și transfontanelară (Fig. nr. 2 și Fig. nr. 3) fiind de aspect normal conform vârstei.



Fig. nr. 2 Ecografie transfontanelară



Fig. nr 3. Ecografie transfontanelară

Pentru poziția de opistotonus s-a infirmat suspiciunea de meningită prin efectuarea unei puncții lombare, cu rezultatul unui lichid clar, incolor și culturi negative. Pe parcursul spitalizării, se menține hipertonia și tendința la opistotonus.

Pacientul are o evoluție bună, după o internare de 20 zile, este externat cu mențiunea că va rămâne sub observație atentă.

Discuții

Conform unui studiu asupra bolilor rare realizat de Universitatea din Oradea și publicat în anul 2012, din cei 600 de pacienți chestionați, eșantion reprezentativ la nivel național, neurofibromatoza se regăsea într-un procent de 10%. (Olah Serban, 1992)

Având în vedere raritatea cazurilor de neurofibromatoză în practica clinică, am decis să prezentăm acest caz.

Pacientului nostru i-a fost descoperită afecțiunea în contextul unei intercorențe respiratorii, fără ca părinții să fi observat și să le fi atras atenția multitudinea de pete de pe întreg corpul.

Diagnosticul molecular nu este unul de rutină deoarece există o largă varietate de mutații ale genei NF1. Pentru familiile cu unul sau mai mulți membrii afectați, ca în cazul de față, analiza linkage este utilă pentru identificarea purtătorilor genei NF1 anormale.

Datorită mării variabilități a expresiei clinice observate la pacienții cu NF1 ce prezintă aceeași mutație, progresia și severitatea bolii nu pot fi prezise cu exactitate.

Prin urmare studiile genetice moleculare nu au fost efectuate datorită semnelor clinice prezente ce au putut pune diagnosticul, și

anume: numărul mare de pete café au lait, în total 38 și a istoricul familial pozitiv.

Astfel sunt îndeplinite cel puțin două dintre criteriile obligatorii ale Conferinței de dezvoltare din 1988 a Institutelor naționale de sănătate pentru diagnostic și anume:

- șase sau mai multe macule café-au-lait (mai mari de 0,5 cm la copii și peste 1,5 cm. la adulți)
- două neurofibroame cutanate/subcutanate sau un neurofibrom plexiform
- efelide axilare sau inghinale (semnul Crowe)
- un gliom pe calea optică
- doi sau mai mulți noduli Lisch, hamartomele pigmentate ale irisului
- o leziune scheletică specifică (displazia sfenoidului, pseudoartroza, etc.)
- o rudă de gradul I cu NF1 (Ferner, 2006)

Din multitudinea afecțiunilor cu care s-a putut face diagnosticul diferențial pentru afecțiunea pacientului nostru, amintim de Sindromul McCune-Albright, sindrom în care petele pigmentare de culoare maro deschis pot fi prezente încă de la naștere, cu o apariție sporadică. Acest diagnostic a putut fi infirmat de prezența bolii în cadrul familiei. (Dumitrescu, 2008)

Majoritatea semnelor și simptomelor neurofibromatozei tip 1 sunt dependente de vârstă. Pacientul nostru se încadrează în grupa de vârstă foarte mică unde apar preponderent petele café-au-lait și foarte rar alte complicații (HTA, glaucom, pseudartroze).

Caracteristicile dominante, cum ar fi nodulii Lisch și neurofibromele cutanate și subcutanate sunt mai puțin frecvente la copiii mici și nu ating frecvențele maxime până la vârsta adultă. (Friedman, 2002) (Wilding, 2012).

Deficitele cognitive sunt cele mai frecvente complicații la copiii cu neurofibromatoză tip 1, iar rezultatele lor școlare sunt afectate în mare măsură. (Hyman, 2006)

NF1 este o boală autozomal dominantă cu un grad mare de variabilitate în expresia clinică. Tabloul clinic este diferit de la o familie la alta și chiar în interiorul aceleiași familii. (Arun, 2004).

Din datele anamnestice amintim faptul că, atât fratele în vârstă de 2 ani, cât și mama în vârstă de 21 ani, prezintă o formă ușoară a bolii până în prezent, cu numeroase pete café-au-lait și neurofibroame (la mama) fără apariția altor complicații.

Fiind diagnosticat la o vârstă mică, avem posibilitatea unei monitorizări minuțioase, în echipă medicală, cu scopul de a avea o evoluție cât se poate de bună

Pe parcursul spitalizării a primit tratament simptomatic specific patologiei pentru care s-a prezentat la spital și kinetoterapie.

A fost externat cu o stare satisfăcătoare, cu instruirea părinților de a monitoriza numărul de pete și de a remarca apariția altor elemente specifice bolii.

Prognosticul cazului nostru este greu de apreciat, datorită vârstei mici.

Menționăm doar că studiile efectuate pe pacienți cu NF1 au arătat că speranța de viață pentru acest tip de patologie este cu 8 ani mai mică față de populația generală. (Wilding, 2012)

Concluzii

Datorită abordării multidisciplinare, sugarului în vârstă de o lună i s-a putut pune un diagnostic precoce și de aici o monitorizare atentă de-a lungul întregii vieți.

Particularitatea acestui caz este aceea că această boală a fost descoperită întâmplător în ciuda istoricului familial al acestei boli.

Bibliografie

- [1] Alivuotila L, Hakokari J, Visnapuu V, Korpijaakko-Huuhka A-M, Aaltonen O, Happonen R-P, Peltonen S, Peltonen J., 2010. Speech characteristics in neurofibromatosis type 1. *American Journal of Medical Genetics*, Volume 152, pp. 42-51.
- [2] Antonio, J. R., Goloni-Bertollo, E. M., & Tridico, L. A., 2013. Neurofibromatosis: chronological history and current issues.. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Volume 88(3), pp. 329-343.
- [3] Arun, D., & Gutmann, D. H., 2004. Recent advances in neurofibromatosis type 1.. *Current Opinion in Neurology*, Volume 17(2), pp. 101-105.
- [4] Brosius, S., 2010. A History of von Recklinghausen's NF1. *Journal of the History of the Neurosciences*, Volume 19(4), pp. 333-348.
- [5] Dumitrescu, C. E., & Collins, M. T., 2008. McCune-Albright syndrome. *Journal of Rare Diseases*, Volume 3(1), p. 12.
- [6] Evans, G. & I. S., 2013. Reduced life expectancy seen in hereditary diseases which predispose to early-onset tumors. *The*

- Application of Clinical Genetics*, Volume 24(6), pp. 53-61.
- [7] Ferner, R. E., Huson, S. M., Thomas, N., Moss, C., Willshaw, H., Evans, D. G., ... Kirby, A, 2006. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *Journal of Medical Genetics*, Volume 44(2), pp. 81-88.
- [8] Friedman, J. M., Arbiser, J., Epstein, J. A., Gutmann, D. H., Huot, S. J., Lin, A. E., Korf, B. R., 2002. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1. *Genetics in Medicine*, Volume 4, pp. 105-111.
- [9] Friedman, J. M., 2002. Neurofibromatosis 1: Clinical Manifestations and Diagnostic Criteria.. *Journal of Child Neurology*, Volume 17(8), pp. 548-554.
- [10] Heervä, E., Koffert, A., Jokinen, E., Kuorilehto, T., Peltonen, S., Aro, H. T., & 2012. A controlled register-based study of 460 neurofibromatosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, Volume 27, pp. 2333-2337.
- [11] Hyman, S. L., Arthur Shores, E., & North, K. N., 2006. Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine & Child Neurology*, Volume 48(12), p. 973.
- [12] Krab, L. C., Aarsen, F. K., de Goede-Bolder, A., Catsman-Berrevoets, C. E., 2008. Impact of neurofibromatosis type 1 on school performance.. *Journal of Child Neurology*, Volume 23, pp. 1002-1010.
- [13] Leppavirta J, Kallionpaa RA, Uusitalo E, Vahlberg T, Poyhonen M, Peltonen J, Peltonen S, 2019. Neurofibromatosis type 1 of the child increases birth weight. *American Journal of Medical Genetics*, Volume 179(7), pp. 1173-1183.
- [14] McClatchey, A. I., 2007. Neurofibromatosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, Volume 2(1), pp. 191-216.
- [15] National Institutes of Health, 1988. Neurofibromatosis. *Arch Neurol Chicago* , Volume 45, pp. 575-8.
- [16] North, K. N., 1998. Neurofibromatosis 1 in childhood. *Seminars in Pediatric Neurology*, Volume 5(4), pp. 231-242.
- [17] Olah Serban, Popoviciu Ioan, Popoviciu Salomea, Birle Delia, 1992. Calitatea vieții persoanelor diagnosticate cu boli rare în România. *Revista Calitatea Vieții*, Volume 95, p. 122.
- [18] Gerber PA, Antal AS, Neumann NJ, Homey B, Matuschek C, Peiper M, Budach W, 2009. Neurofibromatosis. *European Journal of Medical Research*, vol. 14, pp. 102-105.
- [19] Abramowicz A, Gos M 2014. Neurofibromin in neurofibromatosis type 1 – mutations in NF1gene as a cause of disease. *Dev Period Med*. 18(3), pp. 297-306.
- [20] Ruggieri M, Pascual Castroviejo I, Di Rocco C., 2008. *Neurocutaneous Disorders Phakomatoses and Hamartoneoplastic Syndromes..* Wien: Springer-Verlag.
- [21] Ruggieri, M., Praticò, A. D., Caltabiano, R., & Polizzi, A., 2018. Early history of the different forms of neurofibromatosis from ancient Egypt to the British Empire and beyond. *American Journal of Medical Genetics*, Volume 176(3), pp. 515-550.
- [22] Sabatini, C., Milani, D., Menni, F., Tadini, G., & Esposito, S., 2015. Treatment of Neurofibromatosis Type 1. *Current Treatment Options in Neurology*, Volume 17(6), p. 355.
- [23] Uusitalo, E., Rantanen, M., Kallionpää, R. A., Pöyhönen, M., Leppävirta, J., 2016. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. *Journal of Clinical Oncology*, Volume 34, pp. 1978-1986.
- [24] Wilding, A., Ingham, S. L., Lalloo, F., Clancy, T., Huson, S. M., Moran, A., & Evans, D. G., 2012. Life expectancy in hereditary cancer predisposing diseases: an observational study. *Journal of Medical Genetics*, Volume 49(4), pp. 264-269.

Surse de finanțare: niciuna

Conflicte de interes: autorii nu au conflicte de interes relevante pentru acest articol.

Mulțumiri:

Pacientului inclus în studiu și părinților acestuia

Contribuția autorilor: conceptualizare: OG, DC, OFP; design-ul: OG, DC, OFP; validarea metodologiei: OG, DC, OFP; culegerea datelor: OG, DC; analiza datelor și/sau interpretarea datelor: OG, DC, OFP, EG, CG, CP, RB, AA; scrierea-pregatirea textului inițial: OG, DC, OFP; revizuire și editare: OG, DC, OFP, AA