

CZU 616.833-006.38.03+616.12-008.331.1

## NEUROFIBROMATOZA DE TIP I – CAUZA HIPERTENSIUNII ARTERIALE?

A. NANI<sup>1</sup>, A. TOMA<sup>1</sup>, E. SAMOHVALOV<sup>1</sup>, L. GRIB<sup>1</sup>,  
N. SUMARGA<sup>2</sup>, O. ROTARI<sup>1</sup>, C. MARTÎN<sup>1</sup>,  
AI. GREJDIERU<sup>1</sup>, I. BENESCO<sup>2</sup>, L. GÎRBU<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Departamentul Medicină Internă,  
USMF Nicolae Testemițanu,  
<sup>2</sup>IMSP SCM Sfânta Treime

### Summary

#### *Neurofibromatosis type I – cause of hypertension?*

*Neurofibromatosis type I (NF1) is a multisystem genetic disorder that is characterized by cutaneous findings, most notably café-au-lait spots and axillary freckling by skeletal dysplasia, and by the growth of both benign and malignant nervous system tumors, most notably benign neurofibromas. Cardiovascular manifestations of neurofibromatosis are: hypertension, valvular stenosis, congenital heart defects, complete cardiac block, hipertrofic cardiomyopathy, myocardial infarction, coronary spasm.*

### Introducere

Neurofibromatoza tip 1 (NF1), numită și *boala von Recklinghausen*, este una dintre cele mai frecvente boli genetice. Manifestările constante ale bolii sunt petele tegumentare de culoarea cafelei cu lapte (numite, obișnuit, pete *café-au-lait*) și tumorile cutanate, situate de-a lungul nervilor periferici, numite neurofibroame. Manifestările bolii sunt foarte variabile de la un bolnav la altul, atât ca diversitate (de la forme monosimptomatice la forme cu manifestări plurisistemice), cât și ca severitate (de la forme minore la forme extrem de severe).

Incidența generală de 30-40 cazuri la 100 000 populație, ce constituie 1 caz la 3000-4000 nou-născuți. Rata mutațiilor genetice spontane pentru gena NF1 este de 1 la 10.000 de persoane, fiind una dintre cele mai mari pentru genomul uman [4].

**Semnele clinice esențiale pentru diagnostic** sunt: pete *café-au-lait*; neurofibroame multiple; noduli Lisch. *Petele café-au-lait* apar în 80% din cazuri la vârsta de un an. Diagnosticul este susținut de prezența a cel puțin șase sau mai multe pete de cel puțin 1,5 cm diametru (la copil, cinci pete de cel puțin 0,5 cm). Mai puțin de 1% dintre copiii sănătoși au trei sau mai multe astfel de pete. Pistruii axilari, mai rar inghinali și perineali (semnul Crowe), sunt deseori un semn-cheie pentru diagnostic; ei se manifestă, de regulă, după apariția petelor *café-au-lait*, dar preced apariția neurofibroamelor.

*Neurofibroamele* sunt tumori benigne, ce se dezvoltă din sistemul nervos periferic fiind constituite din matrix extracelular, celule Schwann-like, fibroblaști, celule mastoidiene, celule endoteliale,

celule perineurale [1]. Pot fi *cutanate* (având aspectul unor mici noduli sesili sau pediculați, de consistență moale, în general nedureroși), *subcutanate* sau *plexiforme* (localizarea cea mai frecventă fiind la nivelul plexului brahial, nervilor intercostali sau crurali).

**Nodulii Lisch** sunt hamartoame în iris melancocitare, observate uneori cu ochiul liber sau la examinarea cu lampa cu fantă, sub forma unor mici pete hiperpigmentate. Aceste leziuni oculare apar în 25% din cazuri în perioada copilăriei și în peste 90% din cazuri la persoanele de vârstă înaintată. Alte manifestări oculare aparute în cadrul neurofibromatozei sunt glaucomul congenital și gliomul optic. [3] În cazuri extrem de rare (2-4%) poate apărea neurofibromul plexiform al pleoapei superioare (caracterizat prin ptoză palpebrală, hipertrofie hemifacială homolaterală, hidrocefalie, buftalmie, cecitate, anomalii osoase ale viscerocraniului și ale bazei craniului) sau neurofibromul primitiv al orbitei (caracterizat prin exoftalmie asociată cu anomalii ale orbitei și ale bolții palatine).

**Manifestări cardiovasculare:** hipertensiune arterială, stenoza valvulară, defecte cardiace congenitale, bloc cardiac complet, cardiomiopatie regresivă în copilărie, infarct miocardic, spasm coronarian. **Manifestări gastrointestinale:** edeme, diaree, dureri abdominale. **Manifestări endocrine:** hiperparatiroidism, feocromocitom, carcinom medular, hipoglicemie, infertilitate, chisturi ovariene, hiperprolactinemie. **Manifestări ale sistemului nervos:** dizabilități în studiere, modificări comportamentale, 10% cazuri de convulsii, 40% sindrom de hiperactivitate; retard mental [2].

**Criterii de diagnostic** pentru NF1, stabilite de NIH (National Institute of Health). Pentru diagnostic se cere prezența a două din următoarele șapte semne [5]:

- 1) minimum 6 pete *café-au-lait* de cel puțin 0,5 cm înainte de pubertate și de 1,5 cm după pubertate;
- 2) pistrui axilari sau inghinali;
- 3) cel puțin 2 neurofibroame cutanate sau unul plexiform;
- 4) cel puțin 2 noduli Lisch;
- 5) o leziune scheletică specifică;
- 6) un gliom optic;
- 7) un părinte sau un frate afectat.

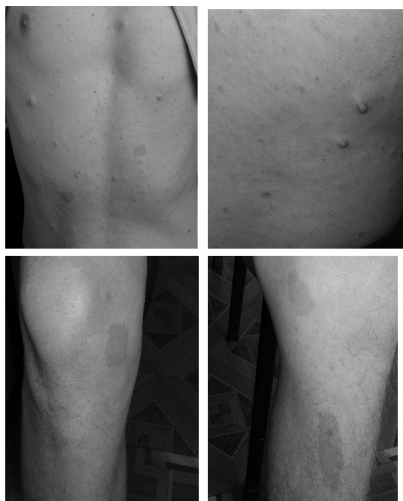
### Caz clinic

Pacient de 26 de ani, spitalizat în SCM Sfânta Treime cu acuze de cefalee pronunțată, acufene, salturi hipertensive, slăbiciune generală.

**Istoricul bolii.** Din copilărie au apărut pete *café-au-lait* de 0,5 cm, ce au crescut în dimensiuni pe parcursul vieții. La vârsta de 18 ani au apărut salturi hipertensive, la investigație s-a depistat meningiomul tuberculului sela. Pe data de 27.02.2009 a

suportat intervenție cu ablația meningiomului tuberculului sela. După operație a suportat AVC ischemic în bazinul a.c.m. pe dreapta, cu hemipareză spastică profundă pe stânga. Dizartrie, atrofia n. optic. După operație, salturile hipertensive au devenit mai rare. Stare cu agravare în ultimul an, salturi hipertensive mai frecvente, cu TA max 180/90 mmHg, cefalee pronunțată.

**Din antecedentele eredocolaterale** nu sunt date cu semnificație patologică (rudele de gr. I și gr. II sunt sănătoase).



**Examenul obiectiv** a constatat stare generală de gravitate medie, tip constituțional astenic, normoponderal, IMC – 23. Tegumente roz-pale, prezente multiple pete *cafea cu lapte*, 1,5-3 cm în dimensiuni, multiple neurofibroame cutanate. La auscultația cordului – zgomote cardiace ritmice, sonore. TA – 150/90 mm/Hg. FCC – 62 b/min. În sistemele respirator, digestiv, urogenital – fără devieri semnificative. Prezentă hemipareză spastică pe stânga.

#### **Rezultate paraclinice**

**ECG:** ritm sinuzal cu FCC = 70 b/min. AEC – intermediară. Hemibloc de ram drept al fasciculului Hiss. Semne de hipertrofie a miocardului VS.

**Consultația medicului-oftalmolog:** OD – atrofia n. opticus. OS – fără modificări patologice. Noduli Lisch nu sunt.

**Examenul ultrasonografic al organelor interne:** suprarenalele nu se văd. Colecist deformat, cu stază biliară. Deformarea moderată a sistemului colector bilateral.

**RMN (31.01.2013):** stare postoperatorie – ablația meningiomului tuberculului sela la 27.02.2009. Schimbări postischemice atrofice – difuze, cu glioză pronunțată în substanța albă și cortexul emisferei cerebrale drepte. Lărgirea moderată a ventriculului lateral și ventriculului III. Lărgirea spațiului subarahnoidian al emisferei drepte.

**Diagnostic clinic:** hipertensiune arterială de gradul II, risc adițional moderat, evoluție în salturi. IC II NYHA. Sechele ale ablației meningiomului tuberculului sela. Consecințe ale ictusului ischemic postoperatoriu în bazinul a.c.m. pe dreapta, cu hemipareză spastică profundă pe stânga. Dizartrie, atrofia n. optic. Neurofibromatoză tip I (boala von Recklinghausen), forma generalizată. Feocromocitom (?).

S-a recomandat de efectuat în ambulatoriu analiza metanefrinei și normetanefrinei sangvine și urinare pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului de feocromocitom.

#### **Discuții**

Manifestările cardiovasculare ale neurofibromatozei sunt: hipertensiunea arterială, displaziile vasculare (stenoza a. renale, coarctația aortei, aneurisme septale), malformații cardiace (ale septului interventricular, stenoza pulmonară, prolaps/insuficiență de valvă mitrală, regurgitație aortică), blocul cardiac complet, cardiomiopatia hipertrofică, infarctul miocardic, spasmul coronarian. HTA se întâlnește în 6% cazuri, este necesar de exclus așa cauze a hipertensiunii arteriale ca feocromocitomul, stenoza arterei renale. 1% din NF1 se asociază cu feocromocitom, dar incidența crește până la 20-50% în cazurile de NF tip I cu hipertensiune [2].

Pentru confirmarea feocromocitomului este necesar de efectuat analiza metanefrinei și normetanefrinei sangvine și urinare, adrenalinei și noradrenalinei plasmatice și urinare, evaluarea imagistică.

#### **Concluzii**

Cauzele principale de morbiditate crescută și mortalitate secundară în neurofibromatoză sunt hipertensiunea arterială, sechelele leziunilor măduvei spinării și malignizarea. Este prezentat cazul clinic al unui pacient cu neurofibromatoză de tipul I, care dezvoltă și hipertensiune arterială. HTA este secundară, posibil din cauza neurofibromatozei, feocromocitomului.

Speranța de viață în NF tip 1 este cu circa cu 8 ani mai mică decât în populația generală. Prognosticul este dependent de: localizarea neurofibromelor (cerebral, orbital, paravertebral, mediastinal, abdominal), tipul neurofibromului (plexiform, cu risc crescut de malignizare). Depistarea timpurie a complicațiilor reduce semnificativ mortalitatea.

#### **Bibliografie**

1. Matthew F. Helm. *Dermatologic Manifestations of Neurofibromatosis Type 1*. May 24, 2016, Medscape.

2. Hari Kumar K.V. et al. *Neurofibromatosis 1 with pheochromocytoma*. In: Indian J. Endocrinol. Metab., 2011, Oct. 15, p. Suppl 4:S406-408. [Medline].
3. Andrew A. Dahl. *Ophthalmologic Manifestations of Neurofibromatosis Type 1*. Sep 17, 2015, Medscape.
4. Protocol clinic național. *Boala von Recklinghausen la copil*, Chișinău, 2016.
5. Sehgal V.N. *Type 1 Neurofibromatosis (von Recklinghausen Disease)*. In: Cutis, 2015, September; nr. 96(3), p. E23-E26.