

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Ipertrofia clitoridea in bambina affetta da neurofibromatosi di tipo 1

Emanuela Ballerini¹, Roberto Luksch²

¹Pediatra di Famiglia, Milano

²Divisione di Oncologia Pediatrica Istituto Nazionale Tumori, Milano

Indirizzo per corrispondenza: \textbf{Indirizzo}

Hypertrophy of the clitoris in a female with neurofibromatosis 1

Key words

Abstract

We report the case of NF1 in a 21 month old female, who presented with hypertrophy of the clitoris. The work-up evaluations revealed the presence of multiple pelvic and abdominal neurofibromas and concomitant histologically assessed presacral ganglioma. Despite of multiple treatments, including chemotherapy, radiotherapy and antiangiogenic drug, the neurofibromas were in slow but continuous numerical and volumetric progression. NF1 is the most frequent syndrome at dominant autosomal transmission at variable penetrance, with a wide spectrum of clinical presentations varying from absent or mild symptoms, to severe disability.

SUMMARY

CASO CLINICO

La storia clinica di M., secondogenita, esordisce all'età di 6 mesi quando pongo diagnosi di neurofibromatosi di tipo 1 (NF1): presenta almeno 6 macchie caffelatte di diametro maggiore di 5 mm, comparse a 2 mesi e con graduale incremento numerico e dimensionale, ed inoltre la madre e il fratello sono affetti dalla stessa patologia.

Durante una visita ambulatoriale all'età di 21 mesi noto un'ipertrofia clitoridea che onestamente ero sicura di non avere mai apprezzato prima e che gli stessi genitori non avevano mai rilevato.

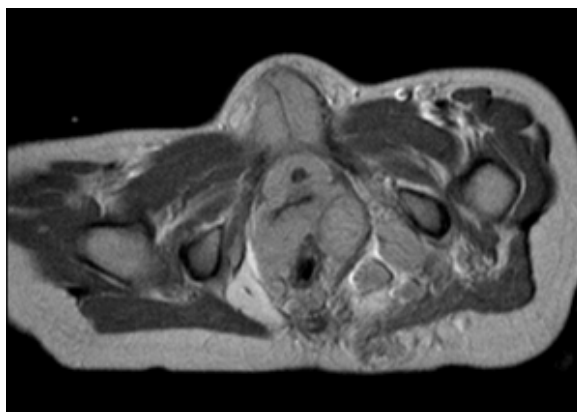
L'accrescimento staturo-ponderale appare regolare, non sono presenti altri segni di sviluppo puberale precoce o alterato, i meati uretrali e vaginale sono normoconformati.

Stupita e perplessa per il riscontro clinico (attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisario secondaria a glioma delle vie ottiche, possibile complicanza della NF1? Patologia cromosomica?), invio la bambina per una visita endocrinologica, a cui fa seguito, a distanza di alcuni mesi, per motivi organizzativi, un Day Hospital: i test di funzionalità endocrina risultano nella norma, vi è una stazionarietà del quadro clinico, un'ecografia pelvica non permette di riconoscere utero e ovaie e documenta una formazione parenchimatosa a forma di clessidra, non ben interpretabile, tra la vescica e il retto mentre un'analisi del cariotipo risulta normale per il sesso femminile.

Un successivo controllo ecografico, programmato dai Colleghi Ospedalieri, evidenzia una tumefazione pelvica a profili bozzuti, all'estremità craniale di quella che sembra parte del fondo uterino, che presenta dimensioni e morfologia conservate. Contemporaneamente compare prurito a livello della coscia di sinistra e visitando M. ora è presente edema vulvare, aumento dimensionale del gluteo di sinistra e area di infiltrazione cutanea a livello perianale.

Nel sospetto di una neoformazione tumorale condizionante una compressione delle strutture a livello pelvico (sarcoma associato a NF1?) viene ricoverata all'età di 2 anni e 9 mesi presso la Divisione di Oncologia Pediatrica dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano.

Gli esami ematochimici di routine sono normali, alcuni indici tumorali (alfa-feto-proteina, beta-HCG, NSE) risultano negativi, mentre la RMN dell'addome, oltre a tessuto endopelvico che circonda l'utero, l'uretra e le pareti del retto, documenta noduli multipli, da pochi mm a 3 cm, all'emergenza e lungo il decorso di plessi e radici nervose sacrali, soprattutto a sinistra, nodulazioni nella muscolatura glutea e nel muscolo otturatore interno di sinistra e piccoli noduli plurimi lungo il decorso del nervo sciatico di sinistra (Figura, vedi a lato).



La bimba viene sottoposta a laparotomia trasversa sovrapubica: è confermata macroscopicamente la presenza delle nodulazioni multiple che si estendono dalla pelvi a tutto il peritoneo, compatibili con neurofibromi plessiformi, che non vengono biopsiate perché il trauma potrebbe esercitare un effetto stimolatore sulla crescita degli stessi mentre la biopsia escissionale di una lesione presacrale, che ha un differente aspetto macroscopico, permette di porre una diagnosi istologica di ganglioneuroma, cioè di un tumore benigno che interessa le strutture nervose del parasimpatico.

La storia naturale dei neurofibromi plessiformi non è ancora ben conosciuta, possono rimanere silenti per molti anni e l'unica valida possibilità terapeutica in caso di importanti disturbi funzionali è considerata la totale escissione chirurgica, indicata anche per il ganglioneuroma, quasi sempre però impossibile, come anche in questo caso, sia per la numerosità e l'estensione delle lesioni sia per le probabili numerose proiezioni digitiformi all'interno dei tessuti normali circostanti. M. viene dimessa con l'indicazione di periodici controlli nel tempo. Dall'età di 3 anni e 4 mesi si sono manifestati ricorrenti momenti di progressione clinica delle lesioni, condizionanti disturbi funzionali ed estetici.

Data la sede e l'estensione dei neurofibromi, sempre esclusa la possibilità di procedere a un intervento chirurgico, sono stati da allora effettuati diversi tentativi terapeutici allo scopo di bloccarne l'evoluzione, con temporanee stabilizzazioni di malattia: terapia metabolica con MIBG-I-131, chemioterapia con cisplatino ed etoposide, e poi ciclofosfamide e chetotifene, vinorelbina e methotrexate. A sei anni di età, per l'ulteriore progressione dimensionale dei neurofibromi e con un'obiettività caratterizzata da una massa al gluteo di sinistra, importante edema vulvare e una massa addominale e pelvica di 10x12cm condizionante iniziale idronefrosi, è stato intrapreso un nuovo tentativo terapeutico con talidomide 75 mg/die per os, farmaco inibente sia il *Tumor Necrosis Factor* sia l'angiogenesi, con, a oggi, una sostanziale stazionarietà della malattia. Il follow-up oncologico è invece negativo per segni di progressione del ganglioneuroma o per la comparsa di neoplasie maligne associate alla NF1.

In tutti questi anni la qualità di vita di M. può essere definita buona. I periodi di ricovero e di trattamento ambulatoriale sono stati brevi e con modesta tossicità, ha frequentato regolarmente la scuola materna, pratica attività sportiva e la famiglia, coinvolta attivamente nelle decisioni terapeutiche,

ha sempre manifestato un valido appoggio ai medici che si stanno prendendo cura della piccola.

DISCUSSIONE

La NF1, termine che oggi sostituisce il vecchio nome di malattia di Von Recklinghausen, è la più frequente sindrome a trasmissione autosomica dominante con una incidenza di 1 su 2.500-3.000 nati ed una prevalenza di circa 1 su 4.000-5.000 individui nella popolazione generale¹; nel 50% è dovuta a mutazione de novo.

La diagnosi viene posta quando sono soddisfatti due o più dei criteri clinici proposti dal *National Institute of Health nella Consensus Conference* di Bethesda del 1987² (Tabella) e le attuali indicazioni, non però condivise da tutti gli autori, sottolineano che non è consigliabile l'impiego di esami strumentali alla diagnosi o per il monitoraggio di complicanze non evidenti all'esame clinico o in assenza di un minimo sospetto diagnostico^{1,3}.

6 o più macchie caffelatte con diametro > 5 mm nel periodo

2 o più neurofibromi di ogni tipo o un neurofibroma plessiforme
lentiggini ascellari o inguinali

2 o più noduli di Lisch (amartomi dell'iride)

una specifica lesione ossea come la displasia dello sfenoide o l'assottigliamento della corticale delle ossa lunghe con o senza pseudoartrosi

un parente di primo grado affetto da NF1 (genitore, fratello, figlio)

Devono essere presenti due o più criteri

Tabella.

Si distinguono segni clinici maggiori, presenti nella maggioranza degli individui affetti e che fanno parte dei criteri diagnostici (macchie caffelatte, lentiggini ascellari o inguinali, noduli iridei di Lisch e neurofibromi cutanei o sottocutanei); segni clinici minori, presenti in una discreta percentuale degli affetti (macrocefalia, bassa statura, anomalie toraciche tipo pectus excavatum o carenatum) e complicanze, poco frequenti ma spesso gravi e invalidanti (disturbi cognitivi e dell'apprendimento, neurofibromi plessiformi, scoliosi, pseudoartrosi, malformazioni cardio-vascolari e ipertensione arteriosa, glioma delle vie ottiche⁴, tumori del sistema nervoso centrale, neurofibrosarcomi).

La penetranza della malattia è elevata, arriva virtualmente al 100% attorno ai 5-6 anni di vita, età in cui tutti i soggetti affetti presentano i segni clinici della malattia mentre l'espressività è molto variabile, da casi con lieve sintomatologia a casi con complicanze molto gravi (10%).

Tra le complicanze non possiamo dimenticare la patologia neoplastica⁵: i soggetti affetti da NF1 hanno una frequenza relativa alta per glioma delle vie ottiche, neurofibrosarcoma e feocromocitoma, con rischio assoluto basso, mentre la patologia neoplastica propria dell'età infantile e di quella adulta non si presenta con frequenza maggiore. Una spiegazione potrebbe essere legata ad una mutazione a carico del gene localizzato in sede pericentrometrica del braccio lungo del cromosoma 17, posizione 17q11.2, che codifica una proteina, la neurofibromina (2.818 aa), ben rilevabile nei microtubuli citoplasmatici delle cellule nervose e che è regolatrice della crescita e della differenziazione cellulare, con funzione di tumor-suppressor. Una mutazione con codifica di una neurofibromina meno efficace potrebbe essere causa di proliferazione cellulare incontrollata con predisposizione a sviluppare malignità per diminuzione dell'effetto di controllo negativo sulla crescita cellulare⁶.

I neurofibromi sono tumori benigni che possono interessare qualunque nervo, formati da cellule di Schwann, fibroblasti, mastociti, cellule endoteliali; quando contengono un'abbondante matrice extracellulare e posseggono interdigitazione verso le strutture adiacenti sono denominati neurofibromi plessiformi. I neurofibromi plessiformi in genere esordiscono nei primi anni di vita ma a volte rimangono silenti per lungo tempo e diventano clinicamente evidenti più tardi⁷. Le lesioni a comparsa in età infantile più facilmente coinvolgono grossi tronchi nervosi e vasi venosi, arteriosi e linfatici, oppure dislocano organi interni condizionando stasi con edema e ipertrofia dei tessuti, come nel caso di M., con coinvolgimento per esempio vulvare e gluteo.

In caso di progressione delle lesioni condizionanti disturbi funzionali od estetici severi vengono effettuati tentativi radioterapici o chemioterapici o con farmaci antiinfiammatori, che sinora non si sono dimostrati sicuramente efficaci^{8,9}. All'incirca nel 5% dei casi, più frequentemente quando un neurofibroma è presente da lungo tempo o è assai esteso, possono trasformarsi in lesioni maligne, cioè in neurofibrosarcomi¹⁰.

Rivalutando la storia clinica di M. non possiamo non rilevare due criticità: tra il riscontro clinico ambulatorialmente di ipertrofia clitoridea, confermata da consulenza endocrinologica, e l'esecuzione di indagini mirate trascorrono, per motivi organizzativi, alcuni mesi ed il sospetto di una patologia oncologica, che è segnalata come una possibile complicanza della NF1, emerge non dalla

prima ecografia pelvica, che orienta verso una patologia cromosomica, ma dalla seconda indagine radiologica. Questa difficoltà diagnostica, data la storia naturale dei neurofibromi plessiformi, non ha inficiato le successive decisioni ma un messaggio importante che deve emergere da questo caso clinico è che, data l'estrema variabilità del decorso e della gravità della NF1, con possibilità di complicanze molto gravi, in presenza di una qualunque alterazione dell'esame clinico è

auspicabile sempre per prima cosa escludere una patologia oncologica.

Bibliografia

1. Ruggieri M, Tenconi R. Le neurofibromatosi. Associazione Neurofibromatosi. Grafiche Step 2003;1- 95.
2. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Neurofibromatosis. Arch Neurol 1988;45:575-78.
3. Committee on Genetics. Health supervision for children with neurofibromatosis. Pediatrics 1995(2);96:368-72.
4. Virdis R, Street ME, Tripodi C. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1. J Pediatr Endocrinol Metab 2003;16 (2):289-92.
5. Korf B. Malignancy in Neurofibromatosis Type 1. The Oncologist 2000;5:477-85.
6. Zhu Y, Parada LF. Neurofibromin, a tumor suppressor in the nervous system. Exp Cell Res 2001;264:19-28.
7. Tonsgard J, Kwak S, Short P, Dachman AH. CT imaging in adults with neurofibromatosis-1: frequent asymptomatic plexiform lesions. Neurology 1988(50);1755-60.
8. Packer RJ, Gutmann DH, Rubenstein A, et al. Plexiform neurofibromas in NF1: toward biologic-based therapy. Neurology 2002;58:1461-70.
9. Gupta A, Cohen BH, Ruggieri P, Packer RJ, Phillips PC. Phase 1 study of thalidomide for the treatment of plexiform neurofibroma in neurofibromatosis 1. Neurology 2003; 60:130-32.
10. Neville H.L, Seymour-Dempsey K, Slopis J, et al. The role of surgery in children with neurofibromatosis. Journal of Pediatric Surgery 2001;36:25-9.