

## Casi contributivi



### @ IPERTROFIA CLITORIDEA IN BAMBINA AFFETTA DA NEUROFIBROMATOSI DI TIPO 1

E. Ballerini<sup>1</sup>, R. Luksch<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatra di famiglia, Milano; <sup>2</sup>Divisione di Oncologia Pediatrica, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Indirizzo per corrispondenza: emanuela.ballerini@crs.lombardia.it

### HYPERTROPHY OF THE CLITORIS IN A FEMALE WITH NEUROFIBROMATOSIS 1

**Key words** Neurofibromatosis 1 (NF1), Hypertrophy of the clitoris, Plexiform neurofibroma

**Summary** 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 ganglioneuroma. 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.

**Caso clinico** - La storia clinica di M., secondogenita, esordisce all'età di 6 mesi quando viene posta 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; inoltre la madre e il fratello sono affetti dalla stessa patologia. All'età di 21 mesi compare una ipertrofia clitoridea. L'accrescimento staturico-ponderale appare regolare; non sono presenti altri segni di sviluppo puberale precoce; i meati uretrale e vaginale sono normoconformati. Stupiti e perplessi per il riscontro clinico inviamo 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; l'analisi del cariotipo risulta normale. Un successivo controllo ecografico 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 sx; obiettivamente edema vulvare, aumento dimensionale del gluteo di sx e area di infiltrazione cutanea a livello perianale. Nel sospetto di una neoformazione tumorale condizionante una compressione delle strutture a livello pelvico viene ricoverata all'età di 2 anni e 9 mesi presso l'Oncologia Pediatrica dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. 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 si-

nistra, nodulazioni nella muscolatura glutea e nel muscolo otturatore interno sx e piccoli noduli plurimi lungo il decorso del nervo sciatico sx. La bimba viene sottoposta a laparotomia: è confermata la presenza delle nodulazioni multiple che si estendono dalla pelvi a tutto il peritoneo, compatibili con *neurofibromi plessiformi*; la biopsia escissionale di una lesione presacrale, che ha un differente aspetto macroscopico, permette di porre una diagnosi istologica di *ganglioneuroma*.

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 effettuati diversi tentativi terapeutici allo scopo di bloccare l'evoluzione (terapia metabolica con MIBG-I-131, chemioterapia) A 6 anni, per l'ulteriore progressione dei neurofibromi, è stato intrapreso un trattamento con talidomide, con una sostanziale stazionarietà della malattia. Il follow-up oncologico è negativo per segni di progressione del ganglioneuroma o per la comparsa di neoplasie maligne associate alla NF1. In questi anni la qualità di vita di M. è stata relativamente buona. I periodi di ricovero e di trattamento ambulatoriale sono stati brevi; ha frequentato regolarmente la scuola materna, pratica attività sportiva. La famiglia è coinvolta attivamente nelle decisioni terapeutiche.

**Discussione** - La NF1 è la più frequente sindrome a trasmissione autosomica dominante con una incidenza di 1/2500-3000 nati e una prevalenza di 1/4000-5000 individui nella popolazione generale; nel 50% è dovuta a mutazione de novo.

La diagnosi viene posta quando sono soddisfatti due o più dei criteri clinici (*Tabella*) e le attuali indicazioni, non 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. Oltre ai segni clinici maggiori, possono essere presenti segni clinici minori (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 cardiovascolari e ipertensione arteriosa, glioma delle vie ottiche, tumori del SNC, neurofibrosarcomi). La penetranza della malattia è elevata e 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,

- 6 o più macchie caffelatte con diametro > 5 mm nel periodo prepubere o 15 mm nel periodo postpubere
- 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 2 o più criteri

**Tabella.** Criteri per la diagnosi di neurofibromatosi di tipo 1 (NIH, 1987).

da casi con lieve sintomatologia a casi con complicanze molto gravi (10%). Tra le complicanze vi è la patologia neoplastica. I neurofibromi sono tumori benigni che possono interessare qualunque nervo; quando contengono un'abbondante matrice extracellulare e posseggono interdigitazione verso le strutture adiacenti, sono denominati neurofibromi plessiformi. Questi, in genere, esordiscono nei primi anni ma a volte rimangono silenti per lungo tempo e diventano clinicamente evidenti più tardi. 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, ad esempio, vulvare e gluteo.

Rivalutando la storia clinica di M. un messaggio importante che deve emergere è che, data l'estrema variabilità del decorso e della gravità della NF1, in presenza di una qualunque alterazione dell'esame clinico è auspicabile per prima cosa escludere una patologia oncologica.



#### DIAGNOSI DI MALATTIA DI RENDU-OSLER-WEBER IN BAMBINA CON CIANOSI E TELEANGECTASIE CUTANEE

P. Quarello, E. Parodi, D. Renga, L. Farinasso, P. Saracco  
Divisione di Ematologia, Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita.  
Indirizzo per corrispondenza: paola.quarello@unito.it

#### DIAGNOSIS OF RENDU-OSLER-WEBER SYNDROME IN A CHILD WITH CYANOSIS AND MUCO-CUTANEOUS TELANGIECTASIAS

**Key words** Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, Cyanosis, Arteriovenous malformations

**Summary** We report the case of an 9 years old child with cyanosis and clubbing. Her mother was affected by Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) with muco-cutaneous telangiectasias and epistaxis. Decreased level of oxygen in arterial blood was detected and CT scan showed a pulmonary arteriovenous malformation (AVM). The young patient underwent transcatheter embolization with good results. Diagnosis of HHT was done on the basis of HHT diagnostic criteria. Clinical features, diagnostic approaches and therapeutic strategies during the pediatric age are discussed.

**Caso clinico** - F. è una bambina di 9 anni, la cui mamma si rivolge al pediatra di famiglia perché ha notato la presenza di una deformazione alle dita delle mani. La bambina, in precedenza, ha sempre goduto di buona salute. Viene identificata una deformazione alle dita delle mani, segnalata come dita a bacchetta di tamburo; vi è anche riscontro di evidenti cianosi labiale e periungueale. Una valutazione cardiologica (con ECG ed ecocardiogramma) esclude la presenza di una cardiopatia. La pressione arteriosa risulta normale; non viene rilevata la saturazione dell'ossigeno. All'emocromo riscontro di eritrocitosi (Hb 16,3 g/dl; Hct 46,2 fl).

In considerazione della policitemia associata a cianosi, F. viene inviata presso la nostra Divisione. Approfondendo l'anamnesi familiare, la mamma riferisce di avere frequenti epistassi che costituiscono, insieme alla presenza di numerose teleangectasie cutanee e mucose, l'unica manifestazione clinica della malattia di Rendu-Osler-Weber (ereditata dal padre). Segnala, inoltre, che la bambina ha presentato dalla prima infanzia lieve cianosi labiale e periungueale, associata a facile affaticamento durante lo sforzo.

All'esame obiettivo è evidente la cianosi periorale e alle estremità; lingua e mucosa orale lievemente cianotiche. Dita a bacchetta di tamburo. Piccola teleangectasia al naso, numerosi spider naevi al volto, mani e avambraccio, vermiglio labiale; fini teleangectasie non a chiazze alle regioni zigomatiche. La saturazione dell'ossigeno in aria ambiente risulta gravemente ridotta (86-87%) sia in clinostatismo che in ortostatismo.

Il quadro clinico, la policitemia, la ridotta saturazione dell'ossigeno, considerati alla luce del dato anamnestico di malattia di Rendu-Osler-Weber nella mamma, ci hanno indotti a sospettare la presenza di una malformazione artero-venosa (MAV) polmonare, compatibile con la malattia.

Abbiamo pertanto effettuato una TC che ha evidenziato, a carico del parenchima polmonare di dx, la presenza di una grossolana anomalia vascolare a prevalenza venosa. Per escludere la presenza di analoghe malformazioni vascolari in altri distretti, sono state effettuate una TC addominale e cerebrale, risultate entrambe nella norma. La bambina è stata sottoposta a embolizzazione percutanea della MAV con esito positivo (graduale scomparsa della cianosi e della astenia sotto-sforzo). È attualmente in corso l'indagine molecolare per la conferma della diagnosi di malattia di Rendu-Osler-Weber.

**Discussione** - La malattia di Rendu-Osler-Weber o Teleangectasia Emorragica Ereditaria (HHT, #187300) è una patologia a trasmissione autosomica dominante con penetranza incompleta ed espressività variabile, caratterizzata da una displasia vascolare sistemica. La prevalenza è di 1-2 individui su 10.000, con uguale incidenza nei due sessi. Le manifestazioni cliniche caratteristiche sono lesioni angiodisplastiche mucocutanee o viscerali (teleangectasie e malformazioni artero-venose), variamente distribuite a livello di tutto il sistema cardiovascolare. Recentemente sono stati identificati due geni causali, endoglin e Activin Like Kinase 1 (ALK1), codificanti entrambi per recettori TGF-beta, rispettivamente di tipo III e di tipo I, espressi esclusivamente su cellule dell'endotelio vascolare. Mutazioni in tali geni permettono di distinguere la patologia in due sottotipi, HHT1 e HHT2.

I criteri clinici diagnostici sono riportati in *Tabella*. La difficoltà in età pediatrica di confermare la diagnosi, basandosi su soli criteri clinici, risulta evidente se si considera che le manifestazioni non sono in genere presenti alla nascita e compaiono progressivamente all'aumentare dell'età: a 16 anni il 29% dei pazienti non presenta alcun segno clinico suggestivo di HHT; all'età di 40 anni oltre il 90% dei soggetti affetti è clinicamente sintomatico. Il sanguinamento nasale, pur essendo il segno clinico più frequente e precoce, è comune in età pediatrica e pertanto, se isolato, aspecifico.

In un bambino con sintomatologia suggestiva di HHT è fondamentale indagare la presenza di familiari con diagnosi certa di HHT. In caso di dato anamnestico positivo è necessario effettuare l'indagine molecolare; tale indagine dovrà essere estesa a tutti i familiari al fine di identificare i soggetti affetti e di avviarli a un programma di follow-up, anche se ancora asintomatici.

Il caso descritto è emblematico di un esordio atipico e caratterizzato da una sintomatologia totalmente differente da quella presentata dai familiari affetti. L'estrema variabilità clinica intrafamiliare è caratteristica di questa patologia.

1. Epistassi spontanee e ricorrenti
2. Teleangectasie multiple presenti nelle sedi tipiche della malattia (labbra, cavo orale, naso e polpastrelli delle dita)
3. Fistole, MAV o altre anomalie vascolari agli organi interni (stomaco, intestino, fegato, cervello, midollo spinale, polmoni)
4. Familiarità positiva (un parente di 1° grado con HHT "definita")

**Diagnosi:** definita,  $\geq 3$  su 4 criteri; sospetta, 2 su 4 criteri; improbabile,  $< 2$  su 4 criteri

**Tabella.** Criteri diagnostici dell'HHT.

Le **pagine verdi** riportano in breve le ricerche e i casi clinici che compaiono per esteso sulle **pagine elettroniche** della rivista (accesso libero al seguente indirizzo: [www.medicobambino.com](http://www.medicobambino.com)). Il sommario delle pagine elettroniche è riportato a pag. 549.

Su questo numero della rivista elettronica segnaliamo la II **"Presentazione"** (Power Point) sul dolore del bambino ("il dolore che porta alla diagnosi di tumore"). In **"Pediatra per immagini"** una patologia polmonare malformativa rara, ma da ri-conoscere (la CCAM). **"Occhio all'evidenza...tanti anni fa"** riporta i momenti salienti della scoperta della medicina basata sull'evidenza (l'invenzione dello studio randomizzato in doppio cieco). In **"Appunti di terapia"** tre interessanti recensioni su: pidocchi, acido folico e difetti congeniti, COX-2 tra benefici e rischi nella prevenzione degli adenomi intestinali.