

Chirurgia reiterativa morfofunzionale in paziente con malattia di von Recklinghausen. Case report

R. PERROTTA, M.S. TARICO, D. VIRZÌ, G. MANZO, S. CURRERI

RIASSUNTO: Chirurgia reiterativa morfofunzionale in paziente con malattia di von Recklinghausen. Case report.

R. PERROTTA, M.S. TARICO, D. VIRZÌ, G. MANZO, S. CURRERI

La Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) è una malattia che si trasmette con carattere autosomico dominante, con un'incidenza pari a 1/2500-1/3000 nati vivi e che si presenta con numerose lesioni cutanee e non cutanee. La NF1 ha uguale frequenza nei maschi e nelle femmine, così come nei diversi gruppi etnici. La morbidità e la mortalità della NF1 sono il risultato delle complicanze che possono presentarsi in tutti gli organi e apparati. Tale patologia è collegata alla mutazione del gene della NF1 che codifica per il soppressore tumorale chiamato neurofibromina. Alcuni pazienti possono presentare solo un interessamento cutaneo che non viene considerato come un problema medico di primo piano, sebbene questo possa essere vissuto come un peso psicologico a causa del deturpamento estetico.

Le manifestazioni cliniche principali della patologia sono le macchie caffelatte, le macchie iperpigmentate a livello ascellare, i neurofibromi cutanei, i noduli di Lisch, ma possono essere presenti varie complicanze che coinvolgono potenzialmente ogni organo: occhio (gliomi), sistema nervoso (tumori intracranici), apparato scheletrico (scoliosi), sistemi endocrino- e cardio-circolatorio (ipertensione). Le manifestazioni della NF1 variano a seconda dell'età e nei singoli individui, con sostanziale variabilità anche tra pazienti della stessa famiglia, fatto che rende non facile il trattamento e impedisce una prognosi certa della malattia.

Riportiamo il caso di una giovane donna di 24 anni plurioperata per lesioni cutanee da NF1.

SUMMARY: Morpho-functional iterative surgery in a patient with von Recklinghausen disease.

R. PERROTTA, M.S. TARICO, D. VIRZÌ, G. MANZO, S. CURRERI

Neurofibromatosis 1 is an autosomal dominant disease with an estimated incidence 1:2500 to 1:3000 live newborns. The disease presents with multiple cutaneous and non cutaneous lesions. NF1 occurs with equal frequency in males and females and has been identified in all ethnic group. The morbidity and the mortality caused by NF1 are the result of complications that may involve any of the body systems. This disease has been linked with mutations of the NF1 gene which encodes tumor suppressor neurofibromin. At least half of patients with NF1 will have only cutaneous involvement that is not considered to be a major medical problem, even though it can be a source of psychologic burden as a result of cosmetic disfigurement. The cardinal features of the disorder are café-au-lait spots, axillary freckling, cutaneous neurofibromas and Lisch nodules, but there are a lot of wide variety of complications affecting almost every system of the body, including the eyes (optic glioma), the nervous system (intracranial tumors), the skeleton (short stature, scoliosis), the endocrine and cardiovascular system (hypertension).

Manifestations of NF1 vary at different times in an individual's life. Substantial variability exists among affected members of a single family. This variability confounds clinical management and the severity of the disease cannot be predicted.

We present a case in young woman 24 years-old treated by reiterative plastic surgery.

KEY WORDS: Neurofibromatosi tipo 1 - Lesioni cutanee - Chirurgia plastica.
Neurofibromatosis type 1 - Cutaneous lesions - Plastic surgery.

Introduzione

Nel trattamento delle lesioni cutanee della NF1, l'obiettivo della chirurgia plastica è il ripristino delle normali caratteristiche morfo-estetiche della regione inte-

ressata. Si deve infatti considerare che le lesioni cutanee sono responsabili di un importante decadimento psicologico. La vita relazionale, così come un adeguato inserimento nella comunità, risultano essere marcatamente compromessi da una patologia gravemente deturpante.

Caso clinico

Nel febbraio 2008, R.M., di anni 24, si presentava alla nostra osservazione, presso l'Unità Operativa di Chirurgia Plastica e Rico-

struttiva dell'Ospedale "Cannizzaro" di Catania, per il trattamento di una voluminosa lesione neurofibromatosa in regione glutea.

La paziente era già stata sottoposta a duplice intervento chirurgico di asportazione di neurofibroma nel dicembre 2000 e nel dicembre 2001. Al momento si presentava all'esame obiettivo con una ampia macchia melanocitaria provvista di peli, in regione lombo-sacrale, profondamente alla quale si apprezzava una voluminosa massa di consistenza teso-elastica.

L'esame RM evidenziava la presenza di esteso e spesso tessuto, infiltrante ampiamente il sottocute delle regioni lombare (da D12) e glutea (fino a livello perineale), differenziato nettamente dal tessuto adiposo, riconoscibile nel suo contesto.

Durante il primo intervento (dicembre 2000) era stata eseguita l'escissione di una losanga di cute e sottocute di cm 60x30, del peso di 1,8 kg, comprendente tessuto neurofibromatoso che si estendeva dalla regione lombare al solco intergluteo. Nel secondo intervento (dicembre 2001) era stata eseguita l'escissione di un triangolo cutaneo di cm 38x22. Secondo la descrizione macroscopica, erano presenti macchie caffelatte e cicatrici chirurgiche a croce nella parte centrale del preparato chirurgico. Lo spessore del sottocute era di 5-8 cm con nodosità duro-elastiche da cm 1 a 4 cm.

L'esame istologico dimostrò la presenza di neurofibroma cutaneo diffuso a moderata cellularità, senza atipie, che infiltrava con pattern plessiforme il derma, il sottocute, la muscolatura striata estendendosi ai margini di resezione ed ai lembi di allargamento.

All'attuale ricovero (febbraio 2008) per recidiva, la risonanza magnetica dimostrò la presenza di ampio e spesso tessuto denso, ben vascolarizzato, disposto "a placche" lungo i piani cutaneo e sottocutaneo delle regioni glutea e dorsale, esteso cranialmente fino a livello di D12. Il tessuto aveva uno spessore antero-posteriore massimo di 52 mm al livello degli ultimi metameri lombari. Profondamente la lesione giungeva fino ai muscoli paravertebrali senza infiltrarli (Figg. 1 e 2).

Oltre all'abbondante tessuto patologico era presente una note-

vole quantità di tessuto cicatriziale, esito dei precedenti interventi chirurgici.

Vengono realizzate due losanghe di tessuto cutaneo e sottocutaneo, il vasto grembiule adiposo viene rimosso, ed in più viene effettuata un'accurata exeresi dei tessuti della regione glutea. Particolare attenzione è stata poi rivolta all'emostasi dei tessuti.

I lembi di tessuto, modellati in modo da ottenere, per quanto possibile, il ripristino delle attività funzionali della paziente e un discreto recupero estetico, vengono fissati saldamente alla fascia dei muscoli perineali, in modo da ottenerne una stabilità permanente nel tempo.

Discussione

Con il termine neurofibromatosi si intende un gruppo di patologie aventi in comune alcune caratteristiche ma che rappresentano entità cliniche del tutto distinte. Si considerano due forme principali di neurofibromatosi: la neurofibromatosi tipo 1 (NF1) e la neurofibromatosi tipo 2 (NF2), sebbene le sovrapposizioni fenotipiche e genotipiche tra queste due forme siano minime nella gran parte dei casi (1).

La neurofibromatosi tipo 1, malattia di von Recklinghausen propriamente detta, è una genodermatosi sistemica, appartenente alle sindromi neurocutanee, che si trasmette con carattere autosomico dominante, e penetranza del gene pari quasi al 100% sebbene l'espressione fenotipica può essere estremamente variabile (2).



Figg. 1 e 2 - Voluminosa neurofibroma plessiforme recidivo in regione glutea.



Figg. 3 e 4 - Rimodellamento operatorio delle regioni glutee.

La sua incidenza è pari a circa 1/2500-1/3000 nati vivi, sia nel sesso maschile che in quello femminile e non varia tra le diverse etnie (3).

Il gene responsabile della NF-1 è stato localizzato sul braccio lungo del cromosoma 17, nella regione pericentromerica q11.2. Il gene codifica una proteina chiamata neurofibromina. Questa partecipa al controllo della proliferazione cellulare con oncogeni della famiglia ras (4). Nella neurofibromatosi la mutazione a livello del gene codificante per la neurofibromina determinerebbe la perdita della funzione di controllo dello stato di attivazione del ras, e di conseguenza influenzerebbe la proliferazione cellulare e la trasformazione neoplastica delle cellule (5).

L'eziologia della NF1 sembra da attribuire a tale mutazione genica autosomica dominante o sporadica. Ma la patogenesi, il meccanismo che porta alla comparsa delle diverse manifestazioni fenotipiche della malattia, non è ancora del tutto conosciuta.

Le manifestazioni cliniche della NF1 sono numerose e si possono presentare in modo isolato o possono essere fra loro associate. La malattia presenta un andamento progressivo e il quadro clinico tende, con il tempo, a farsi più evidente e grave a causa dell'insorgere di possibili complicanze. Queste ultime sono variabili e poco frequenti, ma spesso gravi e nel tempo invalidanti, rappresentano la causa principale di morbidità ed eventuale mortalità nella NF1. È bene però ricordare come tali

complicanze, presenti in una minoranza di soggetti, si manifestino prevalentemente entro i primi anni di vita o comunque in fasce d'età relativamente giovani. Questa caratteristica della manifestazioni della NF1 risulta molto importante da un punto di vista clinico poiché impone che il monitoraggio della malattia sia eseguito con particolare attenzione nei primi anni di vita ed in particolare in quelle fasce d'età a rischio. D'altra parte, una determinata complicanza che non sia già presente entro il periodo o fascia d'età tipica non va ricercata in età successive (6).

La progressione della malattia è stimolata dalla pubertà, dalla gravidanza e dai traumi e sembra essere presente una relazione tra l'età di insorgenza delle lesioni e la gravità delle alterazioni morfologiche che ne derivano.

Da un punto di vista clinico la NF1 è caratterizzata da tre tipi di manifestazioni.

1. Segni clinici principali, che si manifestano nella grande maggioranza degli individui affetti e fanno parte di quei criteri necessari per effettuare la diagnosi (3).

- **Macchie caffelatte**: rappresentano le lesioni cutanee più frequenti, caratterizzate dalla presenza di aree di iperpigmentazione, dovute ad un accumulo di melanina negli strati basale e spinoso dell'epidermide. Possono essere del diametro di pochi millimetri così come estendersi fino ai 10 centimetri. Possono essere congenite o compari-

re nei primi cinque anni di vita; la comparsa in un'età successiva pone dubbi sulla reale appartenenza alle manifestazioni cliniche della NF1.

- **Macchie iperpigmentate o efelidi:** assumono l'aspetto di lentiggini e le loro localizzazioni più frequenti sono nelle pieghe inguinali, ascellari e sottomammarie. Sono caratterizzate da una tipica disposizione a spruzzo.
- **Neurofibromi:** I neurofibromi, presenti perlopiù durante la pubertà (più raramente alla nascita), sono le lesioni a carico del Sistema Nervoso più frequenti. Hanno un comportamento benigno e possono originare dal sistema nervoso autonomo, dalle radici dei nervi dorsali, dai plessi radicolari primari e secondari e dalle componenti terminali dei nervi, e anche dai nervi cranici e dai loro gangli. All'esame istologico, si apprezzano sotto forma di una proliferazione focale di fibre collagene, cellule stellate, fibroblasti e componente mucoidi. Inoltre sono caratterizzati dalla presenza di infiltrati di mast-cells, e proprio a queste si può ricondurre la presenza del prurito spesso riferito dai pazienti. La presenza del neurofibroma può essere causa di una sintomatologia neurologica importante: debolezza, paralisi, dolore, parestesie, iperestesie o anestesi e varie disfunzioni del sistema nervoso autonomo. I neurofibromi possono essere distinti in tre differenti tipi:
 - ✓ **Neurofibromi cutanei:** sessili o peduncolati, con un diametro in genere mai superiore ai tre centimetri, di colore rosso-bruno, non dolente alla palpazione e di consistenza molle.
 - ✓ **Neurofibromi sottocutanei:** noduli di dimensioni che variano da qualche millimetro a 3-4 centimetri. Se localizzati nel canale vertebrale possono produrre una sintomatologia da compressione midollare.
 - ✓ **Neurofibroma plessiforme** (vedi dopo).
- **Noduli di Lisch:** amartomi pigmentari, localizzati sulla superficie dell'iride che appaiono come piccole rilevatezze cupoliformi, caratterizzati dal colorito giallo-brunastro (3,11).
- **Neurofibromi corioidi:** sono lesioni localizzate nello strato corioide della retina che hanno l'aspetto di macchie iperintense. Sembra che esse siano formate da cellule di Schwann proliferate attorno ad un assone.

2. Segni clinici minori: questi sono presenti in una discreta percentuale di individui affetti, ma non possono essere considerati validi fra i criteri diagnostici. Fra questi possiamo elencare:

- **macrocefalia**, cioè una circonferenza cranica intorno al 90° percentile;

- **bassa statura**, (intorno al 10°-25° percentile), presente nel 30% degli individui affetti;
- **malformazioni toraciche**, quali pectus excavatum o carinatum, presenti nel 20% dei soggetti con NF1;
- **ipertelorismo**, presente nel 15% circa degli individui affetti;
- **piccoli angiomi** (macchie di Campbell de Morgan), prevalentemente localizzati nel tronco o nella coscia.

3. Complicanze

• **Neurofibroma plessiforme**

Frequente nel 25-30% degli affetti. In genere le lesioni più gravi appaiono nelle regioni del volto e del collo, sono di consistenza molle, a margini mal definiti e di dimensioni variabili da pochi cm ad un'intera regione del corpo. La cute sovrastante appare spesso iperpigmentata, ipertrofica o con ipertricosi.

Le lesioni a comparsa in età infantile possono estendersi in profondità, coinvolgendo grossi tronchi nervosi o importanti vasi venosi, arteriosi o linfatici; ciò potrebbe essere responsabile della comparsa di fenomeni di stasi con edema ed ipertrofia dei tessuti (elefantiasi neuromatosa). Dal punto di vista istologico i neurofibromi plessiformi sono lesioni estese, che colpiscono un ampio segmento di nervo, distorcendolo e piegandolo ripetutamente a formare appunto il tipico aspetto segmentato ("vermiforme") con numerosi noduli "a corona di rosario".

Raramente i neurofibromi plessiformi possono subire trasformazione in lesioni maligne quali sarcomi dei tessuti molli (cioè fibrosarcomi, neurofibrosarcomi, rabdomiosarcomi)(7).

• **Complicanze ortopediche**

✓ **Scoliosi.** La scoliosi è presente nel 10% - 30% dei bambini con NF1. Questa è di due varietà: distrofica, con grave distorsione della colonna vertebrale ed associata a malformazioni dei corpi vertebrali, oppure non distrofica o idiopatica, che è di grado medio o lieve (8).

✓ **Cifoscoliosi.**

✓ **Lordoscoliosi.**

✓ **Displasia congenita della tibia (delle ossa lunghe) e pseudoartrosi.** La displasia congenita della tibia è frequente nel 1% - 2% dei bambini con NF1 entro il primo anno di vita. La displasia congenita della tibia è distinta in due varietà: tipo 1 (non displastico); tipo 2 (displastico) (9).

• **Manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale, del midollo spinale e delle meningi**

✓ **Tumori cerebrali.** Le lesioni neoplastiche intracraniche più comuni nei pazienti con

NF-1, sono rappresentate dagli astrocitomi, i quali possono localizzarsi in ogni zona del cervello, ma le localizzazioni più frequenti sono il nervo e il chiasma ottici (10), il tronco encefalico e la fossa posteriore. Possono comportarsi in maniera del tutto benigna, così come avere in breve tempo una evoluzione francamente maligna.

- ✓ *Alterazioni meningeae.* Meningiomi si possono osservare sia a livello della volta cranica sia a livello del midollo spinale.
- ✓ *Difetti funzionali.* Si possono osservare incoordinazioni motorie, paresi, paralisi con una frequenza pari al 5%. Nella maggior parte dei casi non è possibile identificare un difetto anatomico che possa giustificare la sintomatologia, in altri casi questa appare associata ad un tumore intracranico, ad idrocefalo o ad alterazioni cerebrovascolari.

Diagnosi e terapia

I criteri diagnostici della NF1 sono (11):

- 1) presenza di 6 o più macchie caffelatte (> 5 mm in età pre-puberale o > 15 mm in età post-puberale),
- 2) due o più neurofibromi o un neurofibroma plesiforme,
- 3) lentiginosi ascellare o inguinale,
- 4) glioma delle vie ottiche,
- 5) due o più noduli di Lisch,
- 6) una lesione ossea tipica (displasia dello sfenoide, displasia o assottigliamento della corticale delle ossa lunghe, pseudartrosi),
- 7) parenti di primo grado (genitori, fratelli o figli) con NF1 secondo i criteri summenzionati.

Per la diagnosi di NF1 devono essere soddisfatti due o più di questi criteri.

È importante ricordare che nei soggetti con un genitore affetto da NF1 la diagnosi di NF1 può essere esclusa clinicamente se entro l'età di 1-2 anni non sono presenti macchie caffelatte in numero e dimensioni sufficienti o altri segni principali di NF1.

Per quanto riguarda il trattamento medico, questo si basa sull'utilizzo di anticonvulsivanti per la terapia di eventuali attacchi epilettici, analgesici per la terapia del dolore, compresa la cefalea, ansiolitici, antidepressivi ed infine lassativi per la terapia della stipsi ostinata.

Una manifestazione significativa è rappresentata dal prurito, di conseguenza nella cura clinica si è soliti utilizzare farmaci che possano determinare sia un effetto sta-

bilizzante sulle *must-cells* sia un effetto H1 antistaminico diretto.

Per quanto riguarda il trattamento chirurgico della neurofibromatosi, le opinioni sulle indicazioni, le tecniche e sull'efficacia sono ancora controverse. Le lesioni cutanee così come i neurofibromi superficiali possono essere asportati sia attraverso la chirurgia tradizionale sia, se di piccole dimensioni, attraverso l'uso della dermoabrasione o del laser CO²(12).

Le obiezioni all'intervento sono fondamentalmente tre:

- 1) l'elevata incidenza di recidive;
- 2) le complicanze legate all'intervento chirurgico e alla anestesia in pazienti che possono presentare eccessivi sanguinamenti e patologie di tipo cerebrale;
- 3) la rimozione chirurgica di tutti i neurofibromi è nelle forme diffuse praticamente impossibile.

Per contro ci sono molte ragioni che rendono il trattamento chirurgico indispensabile:

- 1) l'eccessiva grandezza;
- 2) il dolore;
- 3) le deformità esteticamente insopportabili;
- 4) l'elevata velocità di crescita dei neurofibromi, sia superficiali che profondi, che possono localizzarsi anche a livello del mediastino o del peritoneo.

Conclusioni

La neurofibromatosi è una patologia caratterizzata dalla presenza di numerose manifestazioni cliniche le quali possono presentarsi in diversi periodi della vita di un paziente. La patologia ha un andamento progressivo che conduce ad un peggioramento delle condizioni fisiche, con la possibile insorgenza di numerose complicanze invalidanti. Il trattamento medico risulta essere ancora limitato ad alcuni aspetti della patologia, e quello chirurgico non è esente da incertezze sulla sua efficacia, data l'elevata incidenza di recidive. Allo stesso modo è importante sottolineare come l'intervento chirurgico sia certe volte necessario per il ripristino delle normali condizioni morfo-estetiche di intere regioni anatomiche interessate dalla patologia e, di conseguenza, per il recupero da un punto di vista psicologico del paziente. Infatti non si può non considerare come la vita relazionale, così come un adeguato inserimento nella comunità, risultano essere marcatamente ridotte a causa del grave impatto psicologico che deriva da una patologia così fortemente deturpante.

Bibliografia

1. Gutmann DH, A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, Rubenstein A, Viskochil D. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *Jama* 1997;278:51-57.
 2. Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1728 patients. *Am J Med* 1997;70:138-43.
 3. Pisons S, Wolkenstein P. Neurofibromatosis tupe 1 or Von Recklinghausen's disease. *Le revue de medecine interne* 2005 ;26:196-215.
 4. Koivunen J, Karvonen S, Yla-Outinen H, Aaltonen V, Oikarinen A, Peltonen J. Nf1 tumor suppressor in epidermal wound healing with special focus on wound healing in patients with type 1 neurofibromatosis. *Arch Dermatol Res* 2005;296:547-554.
 5. Klose A, Ahmadian MR, Schuelke M, et al. Selective disactivation of neurofibromin GAP activity in neurofibromatosis type 1. *Hum Mol Genet* 1998;7:1261-8.
 6. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using US death certificates. *Am J Hum Gent* 2001;68:1110-8.
 7. Friedman JM, Riccardi VM. Neurofibromatosis: phenotype, natural history, and pathogenesis, 3rd edn. John Hopkins University Press, Baltimore 1999.
 8. Kolanzyk M, Kossler N, Kuhnisch J, Lavitas L, Stricker S, Wilkening U, et al. Multiple roles for neurofibromin in skeletal development and growth. *Hum Mol Genet* 2007; 16:874-86.
 9. Stevenson DA, Zhou H, Ashrafi S, Messiaen LM, Carey JC, et al. Double inactivation of NF1 in tibial pseudarthrosis. *Am J Hum Genet* 2006;79:143-8.
 10. Listernick R, Darling C, Greenwald M, Strauss L, Charrow J. Optic pathway tumors in children: the effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history. *J Pediatr* 1995;127:718-22.
 11. Friedman JM. Neurofibromatosis 1:clinical manifestations and diagnostic criteria. *J Child Neurol* 2002;17:548-54.
 12. Levine SM, Levine E, Taub PJ, Weinberg H. Electrosurgical excision technique for the treatment of multiple cutaneous lesions in neurofibromatosis type 1. *J of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2008;61:958-962.
-