

# NEZVYČAJNÁ MANIFESTÁCIA NEUROFIBROMATÓZY II. TYPU U 13-MESAČNÉHO DIEŤAŤA

doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc., MUDr. Lucia Švecová, MUDr. Karin Viestová

Klinika detskej neurológie LF UK a DFNSP, Bratislava

Autori popisujú kazuistiku dieťaťa s neurofibromatózou II. typu (NF2, von Recklinghausenovou chorobou). U 13-mesačného hypotonického dieťaťa s anamnézou perinatálnej asfyxie sa po očkovaní proti poliomyelitíde rozvinul obraz závažnej kvadruparézy so stratou schopnosti sedieť, stáť a chodiť, bez postihnutia reči a mentálnych schopností. Objektívny nález spastickej kvadruparézy so svalovou hypotóniou a nálezom proteínocytologickej disociácie v mozgovomiechovom moku poukazoval na možnosť postvákcináčnej polyradikuloneuromyelitídy. Diskrepantné nálezy (spasticita, hypotónia, normálny EMG nález) a pretrvávajúce nálezy aj po liečbe i. v. gamaglobulínmi viedli k doplneniu vyšetrením mozgu a miechy magnetickou rezonanciou. Nález mnohopočetných intrakraniálnych nádorov (obojstranného schwannómu n. VIII., n. V. a n. IX – XII vpravo) a nález intradurálnej expanzie v oblasti C1 – C4 a C6 objasnil príčinu hybnej poruchy a spĺňal diagnostické kritéria pre neurofibromatózu II. typu (NF2). Operačné odstránenie miechového nádoru v oblasti C1 – C4 viedlo k úprave hybnej poruchy, v ďalšom priebehu však boli potrebné ďalšie operácie.

**Kľúčové slová:** neurofibromatóza typ I. a typ II., von Recklinghausenova choroba, schwannóm n. acustici, intraspínálny nádor, polyradikuloneuromyelitída.

Pediatr. prax, 2007; 6: 342–343

## Kazuistika

**RA:** matka je zdravá, otec a viacerí jeho príbuzní (strýko a jeho matka) majú škvrny bielej kávy na koži.

**OA:** 15-mesačné dievča je z 1. gravidity. V 6. mesiaci matke v lokálnej anestéze odstránili polyp krčka maternice, užívala ampicilín. Pôrod bol v 40. týždni gravidity, pre nepostupujúci pôrod použitý vákuumextraktor a následne kliešťový pôrod s prechodnou alteráciou oziiev plodu. Pôrodná hmotnosť 3 741 g; 54 cm, po pôrode včasný asfyktický syndróm, AS 2/6/6 a skalená plodová voda. Po pôrode dieťa intubované, nepriama masáž srdca, celková svalová hypotónia s nevýbavnými novorodeneckými reflexami, krčce. V USG vyšetrení cez VF popisovaný edém mozgu a subarachnoidálne krvácanie. Od narodenia bola sledovaná neurológom ako hypotonická kvadruparéza a rehabilitovaná. Psychomotorický vývoj primeraný: sedieť začala ako 6-mesačná, vertikalizácia v roku, povie niekoľko slov. Okrem opakovaných respiračných infektov nebola vážnejšie chorá. Očkovaná podľa kalendára.

**TO:** V máji 2002, vo veku 13 mesiacov bola očkovaná proti poliomyelitíde a v priebehu týždňa vznikol regres motorických funkcií, prestala chodiť, neskôr aj sedieť. Leží pasívne na chrbte s minimálnou spontánnou motorikou, dvíhne pravú HK, sama sa neposadí ani nepreťochí. Vyšetrená neurológicky ako DMO hypotonická forma a o dva mesiace neskôr prijatá na vyšetrenie na Kliniku detskej neurológie v Bratislave. Pri prijatí je 15-mesačné dieťa pri vedomí, rozpráva dvojslabičné slová, na príhovor reaguje, reči rozumie, snaží sa vykonať povely, leží pasívne na chrbátiku, má slabosť končatín, dvíhne nad podložku len pravú HK. V obj. náleze je makrocefália,

nález na mozgových nervoch je v norme, svalová hypotónia a asymetrická kvadruparéza s prevahou vľavo so zvýšenými ŠO reflexami a pozitívnymi patologickými reflexami na horných aj dolných končatinách. Anamnéza a klinický obraz ťažkej kvadruparézy pri intaktnom náleze na mozgových nervoch, bez poruchy kognitívnych funkcií poukazoval na možnosť postvákcináčnej polyradikuloneuromyelitídy. Očným vyšetrením sa zistila neostro ohraničená papila n. II. vľavo s eleváciou do 2D podmienená kolobomatóznou anomáliou, v USG a CT mozgu bol prítomný trojkomorový hydrocefalus s periventrikulárnym edémom. V EMG vyšetrení boli hodnoty vodivosti motorických vlákien v norme (n. tibialis: RVM 45m/s, DML 2,5 m), v natívnom zázname z gastrocnemius a tibialis ant. vľavo známky ľahkej neurogénnej lézie z proteínocytologickej disociácie s hodnotami bielkovín 7 270 mg/l, s normálnymi hodnotami elementov (4/3, 2/3 Ly, 2/3 Le) a vyššími hodnotami gamaglobulínov (14,7 – norma do 11,4). Tento nález spolu s výsledkami imunologického vyšetrenia so známkami akútnej zápalovej aktivity v sére a likvore (v sére bol znížený absolútny počet T cytotoxických lymfocytov, zvýšená hladina IgM a veľmi nízka hladina C4 zložky komplementu, hraničná hodnota CRP [10,4 mg/l] a v likvore zvýšené hladiny imunoglobulínov G a M a zvýšené CRP) poukazovali na zápalové postihnutie charakteru polyradikuloneuromyelitídy. Dieťa bolo preliečené i. v. gamaglobulínmi (400 mg/kg, 5 dní).

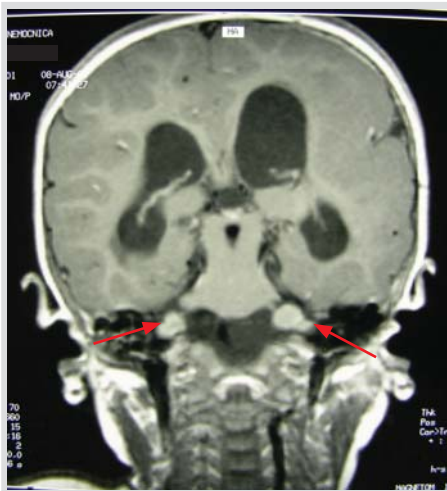
Vzhľadom na diskrepantné nálezy (hypotónia, živé RŠO, normálna vodivosť motorických vlákien, zápal v imunologickom vyšetrení, proteínocytologická disociácia v likvore, hydrocefalus v CT) doplnili sme MR vyšetrenie mozgu a C chrbtice. V MRI boli prítom-

né mnohopočetné nádory v priebehu intrakraniálnych nervov: obojstranný schwannóm n. VIII. (n. acustici), neurinóm n. V. V oblasti ganglion Gasseri a n. IX – XII vpravo, ďalej intraspínálne expanzie v oblasti cervikokraniálneho prechodu od C1 po C4 s kompresiou miechy a menšia expanzia v oblasti C6. Okrem toho boli prítomné vývojové zmeny mozgu charakteru hemimegaencefálie vľavo s asymetricky rozšíreným komorovým systémom so zmenami kortexu charakteru lizecefálie a pachygyrie vľavo s leukoencefalopatiou okolitej bielej hmoty (obrázok 1).

MRI nález spĺňal diagnostické kritéria pre neurofibromatózu typ II. Klinický obraz kvadruparézy bol podmienený léziou miechy kompresiou intradurálneho, extramedulárneho nádoru v oblasti C1 – C4 (obrázok 2) a vysvetľuje aj nález v mozgovomiechovom moku, ktorý má charakter kompresívneho likvoru s typickým Froinovým syndrómom a negatívny EMG nález. Neurochirurg indikoval operačné odstránenie cervikálneho tumoru. 12. 9. 2002 totálna extirpácia plexiformného neurofibrómu C1 – C4. Pooperačný priebeh bol priaznivý s postupným zlepšovaním hybnosti. Po mesiaci stav komplikovaný výskytom fokálnych motorických záchvatov faciobrachiálneho typu vpravo, kompenzované liečbou primidonom.

V kontrolnom MRI vyšetrení o 4 mesiace neskôr progresia veľkosti neurofibrómu pri odstupe nervov IX – XII s kompresiou predĺženej miechy. 28. 1. 2003 totálna extirpácia neurofibrómu vyrastajúca z n. accesorius vpravo. Po kontrolnom MRI vyšetrení 17. 10. 2003 urobená tretia operácia s parciálnou resekciou tumoru v oblasti C5/C6 (obrázok 3). Nasledujúce tri roky bolo dieťa pravidelne neurológicky a neuroradiologicky sledované. Pretrvávajúca stacionárny obraz

Obrázok 1. 15-mesačné dievča. Obojstranný schwannóm n. acustici, hemimegalencefália ľavej hemisféry s pachygýriou a lizencefáliou, asymetrická dilatácia bočných komôr.



Obrázok 2. 15-mesačné dievča. Plexiformný neuroinóm v prednom epidurálnom priestore v oblasti cervikokraniálneho prechodu po C4.



vývojových anomálií ľavej mozgovej hemisféry s pachygýriou a lizencefáliou a stacionárny obraz obojstranného schwannómu n. acustici, a tumorov intradurálne extramedulárne v úrovni C4/6 a drobným ložiskom dorzálné v oblasti C3/4.

Pri poslednom vyšetrení u 6-ročného dieťaťa je prítomná makrokrania, parciálna lézia n. XII. vpravo a pravostranná spastická hemiparéza. Dieťa samostatne chodí, reč je dyslalická, ale rozvinutá a intelektové schopnosti sú na dolnej hranici normy. Parciálne motorické záchvaty sú kompenzované AE liečbou.

Obrázok 3. 2-ročné dievča. Intradurálny extramedulárny neurofibróm C5 – C6.



### Neurofibromatóza

Neurofibromatóza (NF), von Recklinghausenova choroba je ochorenie s autozómovo dominantným typom dedičnosti, ale až 50% ochorení sú novými mutáciami. **Typ I (NF1)** je viazaný na chromozóm 17. Produktom NF1 génu je neurofibrín, proteín, ktorý reguluje proliferáciu a diferenciáciu buniek. Pri jeho chýbaní vzniká hyperproliferácia Schwannových buniek s tvorbou neurofibrómov. Patri medzi najčastejšie ochorenia s AD typom dedičnosti s prevalenciou pri pôrode 1 : 3 000. Charakteristickými príznakmi ochorenia sú kožné zmeny vo forme škvŕn bielej kávy (café au lait) a pehy v axile alebo inguine. Ďalšími hlavnými príznakmi sú neurofibrómy periférnych nervov, plexiformný neurofibróm, Lishove noduly na dúhovke, glióm optiku a dysplázia skeletu (tibiálna alebo sfenoidálna dysplázia) a výskyt identického ochorenia v rodine. Objektívny neurologický nález môže byť v norme alebo je prítomná symptomato-

lógia, zodpovedajúca miestu lézie (poruchy zraku a sluchu pri kompresii II. alebo VIII. nervu, ptoza, skolióza, poruchy chovania). V MRI sú ohniská zvýšeného signálu v T2 vážení v bazálnych gangliách, mozgovom kmeni a cerebelle, môže sa zobrazíť asymptomatický glióm optiku.

Priebeh je veľmi variabilný v závislosti na počte, veľkosti a lokalizácii neurofibrómov. Jedinou liečbou je chirurgické odstránenie fibrómov, ktoré spôsobujú ťažkosti. Glióm optiku sa lieči chemoterapiou vinkristínom a karboplatinou. Prognóza ochorenia je modifikovaná častým výskytom malignít u pacientov s NF1. Vyskytujú sa glióm zrakového nervu, sarkómy a leukémie (2, 3).

**Typ II (NF2)**, zodpovedný gén je viazaný na 22. chromozóm a kóduje proteín označovaný ako merlín alebo schwannomín. Je ochorením prevažne dospelých, u malých detí je vzácny. Je 10 x zriedkavejší ako NF1. U detí mladších ako 10 rokov sú klinické príznaky u postihnutých jedincov v 9%, u detí do 15 roku života v 18%. Základným príznakom je obojstranný schwannóm akustického nervu, ktorý je prítomný u 95% geneticky postihnutých jedincov a manifestuje sa v puberte a neskôr (1). Ak je vestibulárny schwannóm jednostranný, diagnostickým kritériom je prítomnosť ďalších nádorov najčastejšie meningeómov, schwannómov iného kraniálneho alebo periférneho nervu, ependymómu alebo gliómu. Častá je katarakta (81%), zriedkavé sú kŕče (8%) a nádory miechy sa vyskytujú asi v 10% (2, 3, 5). Na rozdiel od NF1 škvrny bielej kávy sa vyskytujú v menej ako polovici prípadov (43%) a zriedkakedy je ich viac ako 6 (4).

Liečba je chirurgická, odstránenie nádorov podľa klinickej manifestácie. Liečbou voľby je rádiokirurgia schwannómov n. VIII. Priebeh a prognóza je variabilná v závislosti od počtu a lokalizácie nádorov.

doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc.

Klinika detskej neurológie LF UK a DFNSP

Limbová 1, 833 40 Bratislava

e-mail: sykora@nextra.sk

### Literatúra

1. Evans DGR, Birch JM, Ramsden RT. Paediatric presentation of type 2 neurofibromatosis. Arch Dis Child 1999; 81: 496–499.
2. Huson SM, Korf BR. The Phakomatoses. Emery and Rimoin's Principles and Practise of Medical Genetics. 2002 Churchill Livingstone: 3162–3202.
3. Maria BL, Menkes JH. Neurocutaneous syndromes. In: Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL. Child Neurology. 2006 Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins: 803–828.
4. Mautner VF, Lindenau M, Base ME et al. Skin abnormalities in neurofibromatosis 2. Arch Dermatol 1997; 133: 1539–1543.
5. Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI et al. Neurofibromatosis 2 (NF2): clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. Am J Med Gen 1994; 52: 450–461.