



Tumefazione orbito-temporale con enoftalmo e deformazione del volto: descrizione di un caso

Federica Derlino, Camilla Vassallo, Andrea Carugno, Giacomo Stefanoni, Giovanni Borroni

*Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo Pavia, Italia*

Tumefazione orbito-temporale con enoftalmo e deformazione del volto: descrizione di un caso

La famiglia delle neurofibromatosi annovera differenti rare entità nosologiche, tra le quali, secondo la classificazione di Riccardi, si possono distinguere la neurofibromatosi di tipo 1 (NF-1) e la neurofibromatosi di tipo 2 (NF-2), aventi criteri diagnostici clinici codificati. Esistono tuttavia varianti cliniche che presentano un'espressività della malattia e delle manifestazioni fenotipiche non facilmente inquadrabili in una delle due forme codificate, risultando caratterizzate da aspetti e comportamenti clinici più sfumati o peculiari.

Si descrive un paziente, giunto all'osservazione per la presenza di una tumefazione peri-orbitale ed orbitale risultata poi essere, istologicamente, un neurofibroma; attraverso la RMN si evidenziava un'estensione della neoplasia molto oltre l'aspetto visibile, fino ai piani profondi, coinvolgente tutta la zona circostante, avendo margini mal definiti. In base al dato clinico, istologico, e strumentale si poneva il sospetto diagnostico di neurofibromatosi, ascrivibile allo spettro delle varianti rare di NF-1; la revisione dei dati bibliografici ha confermato, in parte, l'ipotesi diagnostica, come viene descritto nella discussione.

Orbito-temporal swelling with enophthalm and face deformation: a case report

The group of neurofibromatosis numbers several distinct rare disorders that share many features but clearly differs from one another. According to the classification proposed by Riccardi, neurofibromatosis type 1 (NF-1) and neurofibromatosis type 2 (NF-2) represent the two major forms well-defined by evidence-based clinical diagnostic criteria. Anyway there are also other several less common types and subtypes of neurofibromatosis characterized by atypical pattern of presentation and clinical behaviour.

We report a very peculiar case of a patient presenting orbital and periorbital swelling. The biopsy specimen revealed the presence of a neurofibroma; MNR showed a neoplasm extending much further the visible, in depth, involving all the surrounding tissues and with ill-defined margins. According to the clinical, histopathological and instrumental data we proposed the diagnosis of a rare variant of NF-1; review of the literature partially confirmed our hypothesis, as discussed.

Introduzione

Il gruppo delle neurofibromatosi annovera differenti entità nosologiche rare ben distinte, accomunate da alcune manifestazioni cutanee che condividono la stessa origine embriologica.

La classificazione delle neurofibromatosi maggiormente utilizzata è quella di Riccardi, basata su criteri clinici. Tale classificazione consente di distinguere chiaramente la neurofibromatosi di tipo 1 (NF-1) dalla neurofibromatosi di tipo 2 (NF-2), in quanto aventi criteri diagnostici clinici ben codificati che consentono il loro riconoscimento malgrado l'espressività variabile delle malattie [1]. Esistono inoltre, tuttavia, varianti (ad oggi ne sono descritte 6) e sottovarianti delle due forme precedenti, caratterizzate da aspetti e comportamenti clinici più sfumati o peculiari.

La neurofibromatosi di tipo 1 o malattia di Von Recklinghausen, in particolare, con una prevalenza pari circa a 1/3000-1/3500 nati, è la più frequente. Tale patologia è trasmessa secondo una modalità autosomica dominante. Il gene della NF-1 è stato localizzato sul cromosoma 17, in posizione 17q11.2 e codifica per la neurofibromina, una proteina che interviene nel controllo del differenziamento e della proliferazione cellulare, essendo coinvolta nella regolazione di p21-ras, il prodotto del proto-oncogene c-ras. La penetranza della malattia all'età di 8 anni è virtualmente pari al 100% e le mutazioni *de novo* rendono ragione di circa la metà dei casi. L'espressività è variabile, anche nell'ambito della stessa famiglia. La diagnosi di NF-1 è basata sulla clinica e può essere posta se il quadro presentato dal paziente soddisfa almeno 2 dei 7 criteri riportati nella tabella 1[1-3].

La neurofibromatosi orbito-temporale è considerata una sottovariante della NF-1 caratterizzata dalla localizzazione di un neurofibroma in regione orbito-temporale con, conformemente alla classificazione stilata da Jackson *et al.* nel 1993, iniziale coinvolgimento dei tessuti molli perilesionali e successiva estensione alle strutture ossee ed infine a quelle intraorbitarie ed endocraniche con loro dislocazione. Tale comportamento si associa a complicanze quali l'edema perilesionale e palpebrale con conseguenti blefaroptosi ed immobilità palpebrale-oculare e la dislocazione-erniazione delle strutture endocraniche ed intraorbitarie con conseguenti possibili esoftalmo pulsante, enoftalmo, ambliopia e cecità [4-5].

La neurofibromatosi segmentaria (NF-5), con la sua prevalenza inferiore allo 0.001%, risulta essere una variante eccezionale di NF-1. In tale rara variante, per un fenomeno di mosaicismo genetico, imputabile ad una mutazione somatica post-zigotica, si osservano gli aspetti clinico-diagnostici della NF-1 ma con esclusiva localizzazione ad un solo segmento corporeo o anche ad un emisoma [1, 3].

Descriviamo il caso di un paziente con neurofibromatosi orbito-temporale, senza tuttavia presentare nello stesso distretto altre caratteristiche tipiche della NF-1, suggerendo come questa neoformazione rappresenti un'entità rara ed unica.

Caso clinico

Un uomo di 37 anni caucasico afferisce nel marzo 2011 presso la Clinica Dermatologica del Policlinico San Matteo, Fondazione IRCCS di Pavia, per la presenza, da diversi anni, di una neoformazione in regione temporale destra. Il paziente è in buone condizioni generali e non assume alcun farmaco.

All'esame obiettivo si osserva la presenza di una neoformazione esofitica, a larga base di impianto, con margini irregolari, sfumati, di forma allungata che occupa tutta la regione temporale destra e si estende sino alla palpebra superiore destra, determinando deformazione del volto ed enoftalmo (Figura 1). La massa, ricoperta da cute di colore lievemente eritematoso, ha una consistenza soffice ed è asintomatica; il paziente riferisce occasionali episodi di cefalea, in corrispondenza dei quali sviluppa edema pulsante dell'area cutanea edematosa. Nel sospetto clinico di una neoformazione benigna di natura

amartomatosa, angio-linfatica o lipomatosa si sottopone il paziente a biopsia cutanea per esame istologico. Quest'ultimo rileva la presenza di cellule di forma fusata, con nucleo allungato ad S italica non organizzate in una struttura ben definita, immerse in un quadro di modesta spongiosi, con alcuni elementi infiammatori linfocitari e mastocitari. Il quadro istopatologico viene giudicato compatibile con neurofibroma (Figura 2). Il paziente viene quindi sottoposto a visita neurochirurgica ed a RMN con mezzo di contrasto del massiccio facciale per valutare l'estensione della lesione. L'esame strumentale rivela uno sviluppo del neurofibroma nei piani cutanei e sottocutanei a tutto spessore, associato a reazione flogistico-reattiva con estensione sottominata sino al massetere ed all'arcata zigomatica, che risultano ancora apparentemente non interessate. Nel sospetto di una variante di NF-1 si richiede visita oculistica per ricerca di noduli di Lisch, che risultano però assenti. Allo stesso modo, all'esame della rimanente superficie corporea, non sono obiettabili altre lesioni pigmentate e non, significative per l'inquadramento diagnostico. L'anamnesi familiare del paziente risulta poi essere muta per altre patologie genetiche e dermatologiche. Il paziente attualmente, con una diagnosi di sospetta neurofibromatosi orbito-temporale segmentaria, è sottoposto ad un attento *follow-up* ed è in attesa di un intervento neurochirurgico per la rimozione del voluminoso neurofibroma.

Discussione

La neurofibromatosi di tipo 1 o malattia di Von Recklinghausen, è una genodermatosi a trasmissione autosomica dominante determinata da una mutazione di un gene situato sul cromosoma 17, in posizione 17q11.2, codificante per la neurofibromina, una proteina volta al controllo della proliferazione e del differenziamento cellulare. Benché i criteri clinici siano ben codificati e riconoscibili, la malattia si caratterizza per una espressività variabile, anche all'interno della stessa famiglia e si associa ad un ampio spettro di varianti, tra cui quella orbito-temporale, di cui si hanno alcuni casi riportati in letteratura, e la variante segmentaria, ridefinita anche NF-5 [1-2].

In prima ipotesi il caso è stato classificato come variante, con criteri non completi, di NF-1. Infatti, la possibilità che si trattasse di un neurofibroma isolato è stata in parte confutata dal comportamento clinico della massa. I neurofibromi isolati sono infatti o peduncolati o, nel caso in cui si sviluppino lungo il decorso di un nervo, plessiformi e possono raggiungere anche grandi dimensioni, restando tuttavia sempre ben circoscritti in un preciso distretto corporeo.

Il comportamento del neurofibroma orbito-temporale del nostro paziente, invece, si discosta da quello delle forme isolate, estendendosi in maniera mal definita ai tessuti molli adiacenti, determinando anche una risposta flogistico-reattiva negli stessi ed arrivando a dislocare le strutture anatomiche provocando enoftalmo. Tale atteggiamento clinico, unito anche alla particolare sede corporea, è pressoché sovrapponibile ai casi di neurofibromatosi di tipo 1 orbito-temporale riportati in letteratura e classificati nel 1993 da Jackson *et al.* Nel nostro caso, tuttavia, i criteri diagnostici per NF-1 non sono soddisfatti, sia in quanto l'anamnesi familiare è risultata negativa per NF sia per l'assenza di lesioni pigmentarie, oculari ed ossee tipiche della malattia in forma conclamata. È risultato, inoltre, poco suggestivo anche lo sviluppo tardivo della massa, che, pur presente da innumerevoli anni, secondo le descrizioni riportate in letteratura, si sarebbe dovuta rendere evidente già dall'infanzia o almeno dall'adolescenza.

La ricerca in letteratura di possibili conferme attraverso la descrizione di casi simili, ha evidenziato l'esiguità di pazienti con le stesse caratteristiche cliniche, rafforzando la peculiarità del nostro caso.

Solo due casi sono apparsi affini a quello presentato e comunque non completamente sovrapponibili.

Nel primo, riportato da Earley *et al.*, un bambino di 12 anni presentava due voluminosi neurofibromi orbito-temporali bilaterali come unica espressione di NF-1. In questo caso la diagnosi era stata posta

con certezza per la presenza di un familiare di I grado affetto da NF-1 come secondo criterio probante, aspetto assente ma non completamente escludibile nel nostro paziente, vista l'anamnesi muta [6]. Nel secondo, descritto da Montard *et al.*, una paziente di 64 anni era affetta da NF-segmentaria con esclusivo coinvolgimento dell'emilato cefalico destro, presentando un voluminoso neurofibroma orbito-temporale insorto tardivamente ed associato a delle alterazioni ossee (agenesia della grande ala dello sfenoide, ipoplasia dell'osso mandibolare, displasia dell'osso mascellare) [3]. L'assenza di un secondo criterio clinico, ostacola una diagnosi definitiva di NF-segmentaria. Una ultima, non certo per importanza, possibilità interpretativa è offerta da una review di Riccardi nella quale, passando in rassegna le varianti rare di neurofibromatosi, annovera la possibilità di forme segmentarie presentanti anche un solo criterio clinico diagnostico, quali appunto un unico voluminoso neurofibroma [7]. In conclusione, il paziente viene sottoposto ad un *follow-up* periodico non solo dermatologico ma anche oculistico e neurochirurgico per la possibilità che emergano nuove manifestazioni che siano non solo di rilevanza clinica per il paziente ma anche che permettano di porre una diagnosi conclusiva di NF-1 segmentaria orbito-temporale.

Tabelle e figure

Tabella 1. Criteri per la diagnosi di NF-1.

Criteri per la diagnosi di NF-1
1. Presenza di almeno 6 macchie caffelatte, di cui il diametro maggiore sia superiore a 5 mm se il soggetto è in età prepubere ed a 15 mm dopo la pubertà
2. Presenza di almeno 2 neurofibromi di qualsiasi tipo o di un neurofibroma plessiforme
3. Presenza di lentiggini ascellari o inguinali
4. Presenza di un glioma del nervo ottico
5. Presenza di almeno 2 noduli di Lisch (amartomi dell'iride)
6. Presenza di una lesione ossea caratteristica come una displasia dello sfenoide, o un assottigliamento della corticale delle ossa lunghe, con o senza pseudoartrosi
7. Un parente di I grado affetto da NF-1 diagnosticata in base ai criteri precedenti



Figura 1. Neoformazione soffice, a margini sfumati, con estensione dalla regione temporale all'arcata sopraccigliare, determinante deformazione del volto ed enoftalmo.

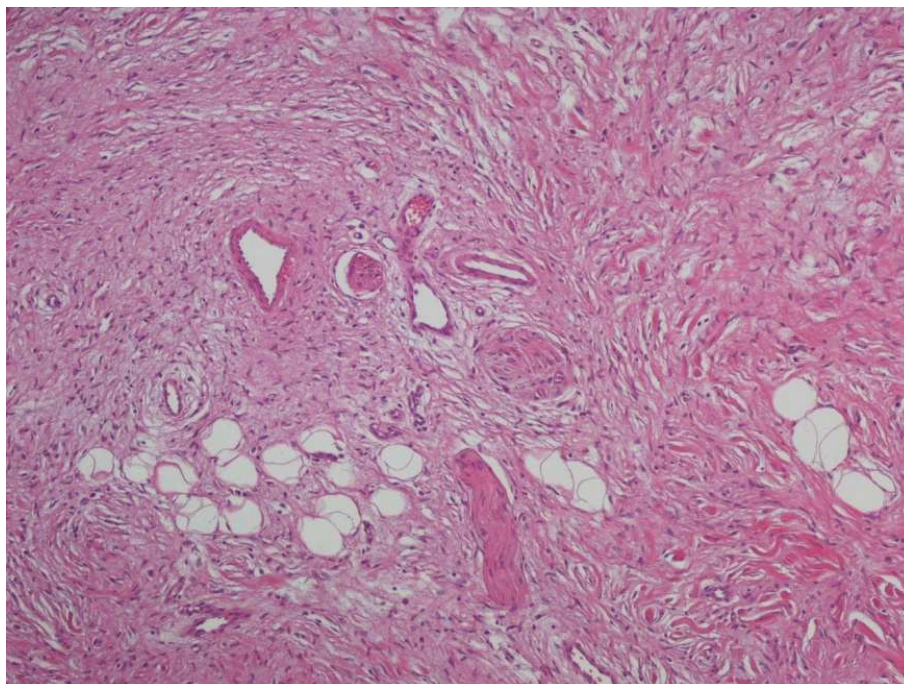


Figura 2. Cellule di forma fusata, con nucleo allungato ad S italiana, non organizzate in una struttura dai margini ben delimitati, associate a lieve spongiosi e ad alcuni elementi linfocitari e mastocitari. Ematossilina-eosina (10X).

Bibliografia

1. Dermatologia e malattie sessualmente trasmesse. *Elsevier*, Paris 2004.
2. Kaleb Yohay. Neurofibromatosis types 1 and 2. *The Neurologist* 2006;12:2.
3. Montard R, Putz C, Barrali M et al. Neurofibromatose de type 1 segmentaire: à propos d'une localisation orbito-temporale. *J Fr. Ophthalmol.* 2007 ;30(9):938-941.
4. Erb MH, Uzcategui N, See RF et al. Orbitotemporal Neurofibromatosis: Classification and treatment. *Orbit* 2007;26:223-228.
5. Jackson IT, Laws ER, Martin RD. The surgical management of orbital neurofibromatosis. *Plast Reconstr Surg* 1983;71:751-758.
6. Earley MJ, Moriarty P, Yap LH. Isolated bilateral orbital neurofibromatosis in a twelve-year-old. *Brit J Plast Surg* 2001;54:1.
7. Ruggieri M. The different forms of neurofibromatosis. *Child's Nerv Syst* 1999;15:295-308.