

doi: 10.14735/amcsnn2019580

# Závažné vaskulopatie u neurofibromatózy typu 1

## Serious vasculopathies in neurofibromatosis type 1

Vážená redakce, neurofibromatóza typ 1 (NF-1) neboli von Recklinghausenova nemoc je onemocnění postihující periferní nervový systém abnormálním růstem neuroektodermálních tumorů. Frekvence výskytu v populaci je 1 : 3 000 osob. Platná diagnostická kritéria pro NF-1 jsou přítomnost dvou a více z následujících příznaků: tzv. café-au-lait skvrn (skvrny barvy bílé kávy), drobných pigmentových skvrn, neurofibromů, kostních deformit, Lischových uzlíků (hamartomů) duhovky, gliomu optického nervu a příbuzného 1. stupně s NF-1 [1,2].

Prezentujeme případ pacienta s NF-1 s mnohočetnými podkožními fibromy a skvrnami „café-au-lait“ od dětství a negativní rodinnou anamnézou (*de novo* mutace). U pacienta došlo ve 37 letech věku v březnu 2009 k první závažné komplikaci. Byl jím spontánní masivní levostranný hemotorax (obr. 1A), který pacient vnímal jako silnou bolest v levé polovině hrudníku, se závažnou anemizací a s koaguly komprimujícími levou plíci. Dle CT hrudníku bylo zdrojem krvácení malé pseudoaneuryzma (PSA) na arteria transversa colli vlevo (obr. 1B). Vak PSA a přírodní tepna byly úspěšně endovaskulárně ošetřeny směsí tkáňového lepidla a olejové kontrastní látky (obr. 1C). Následně po 2 dnech byla torakoskopicky odstraněna koagula z pleurální dutiny. Po operaci byl pro akutní respirační selhání krátkodobě hospitalizován na klinice anesteziologie a resuscitace. Postupně se pacient plně zotavil [3].

V říjnu 2009 bylo při MR vyšetření pro 5 let trvající bolesti hlavy migrenózního typu detekováno nesouvisející a neprasklé 12 × 9 × 16 mm disekující PSA v krčním úseku arteria carotis interna (ACI) vpravo (obr. 2A). To bylo v lednu 2010 endovaskulárně ošetřeno zavedením samoexpandibilního stentu.

V říjnu 2016 došlo k recidivě bolesti na hrudi a mezi lopatkami s rozvojem bezvědomí s hypotenzí a tachykardií. Urgentní CTA plic prokázala objemný hematom předního mediastina působící kompresi žilních struktur a levé srdeční síně s posunem srdce

kaudálně, extravazace kontrastní látky nebyla patrná (obr. 1D). Jediným viditelným zdrojem krvácení mohlo být PSA 17 × 7 mm těsně za odstupem levé arteria thoracica interna s těsným vztahem k arteria subclavia, které nebylo pro vysoké riziko úniku embolizačního činidla do periferie levé horní končetiny vhodné k endovaskulárnímu ošetření. Při progredujících projevech obstrukčního a hemoragického šoku byla provedena urgentní chirurgická revize levého hemitoraxu s deliberací plíce, evakuací hemotoraxu a ligací cév. Peroperační významné krvácení vyžadovalo substituci transfuzními přípravky. O několik dnů později následovala operační revize levého hemitoraxu s evakuací koagul. Při propuštění byl pacient v dobrém stavu.

Kontrolní CTA mozkových tepen a aorty v říjnu 2017 potvrdila plnou obliteraci ošetřeného aneurysmatu na pravé ACI (obr. 2B). Novým nálezem bylo disekující PSA 18 × 8 × 18 mm v krčním úseku levé ACI (obr. 2C), mírné ektazie arteria iliaca communis (AIC) oboustranně s drobnou 5mm disekcí distálního úseku levé AIC a 4 mm disekce proximálního úseku levé arteria femoralis communis. PSA levé ACI bylo v prosinci 2017 ošetřeno zavedením samoexpandibilního stentu, který byl dodilatován balonkem.

Plánované kontrolní vyšetření MRA mozku v únoru 2018 nezjistilo novou vaskulopatii, PSA obou ACI byla plně obliterována (obr. 2D). Nově však byl zjištěn asymptomatický chronický hematom temporálně vlevo 18 × 9 × 22 mm a drobná posthemoragická ložiska v bazálních gangliích vlevo.

Neurofibromatóza typ 1 je podmíněna mutací NF-1 genu na 17. chromozomu s autotozomálně dominantní dědičností nebo vznikající *de novo* (30–50 %). Mutace vede ke ztrátě tvorby neurofibrominu, proteinu odpovědného za kontrolu růstu buněk. Komplikace u NF-1 vyplývají z růstu tumorů deformujících nervovou tkáň a poškozujících okolní tkáň tlakem [1,2]. Délka života pacientů s NF-1 je ve srovnání s ostatní populací asi o 15 let kratší. Mezi příčinami úmrtí byly 34x častěji malignity pojivové tkáně, 5x malignity mozku, dále vaskulopatie, vč. cerebro-

**Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.**

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

**Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.**

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**L. Smetanová<sup>1</sup>, D. Krajíčková<sup>2</sup>, V. Chovanec<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Rehabilitační klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>2</sup> Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>3</sup> Radiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

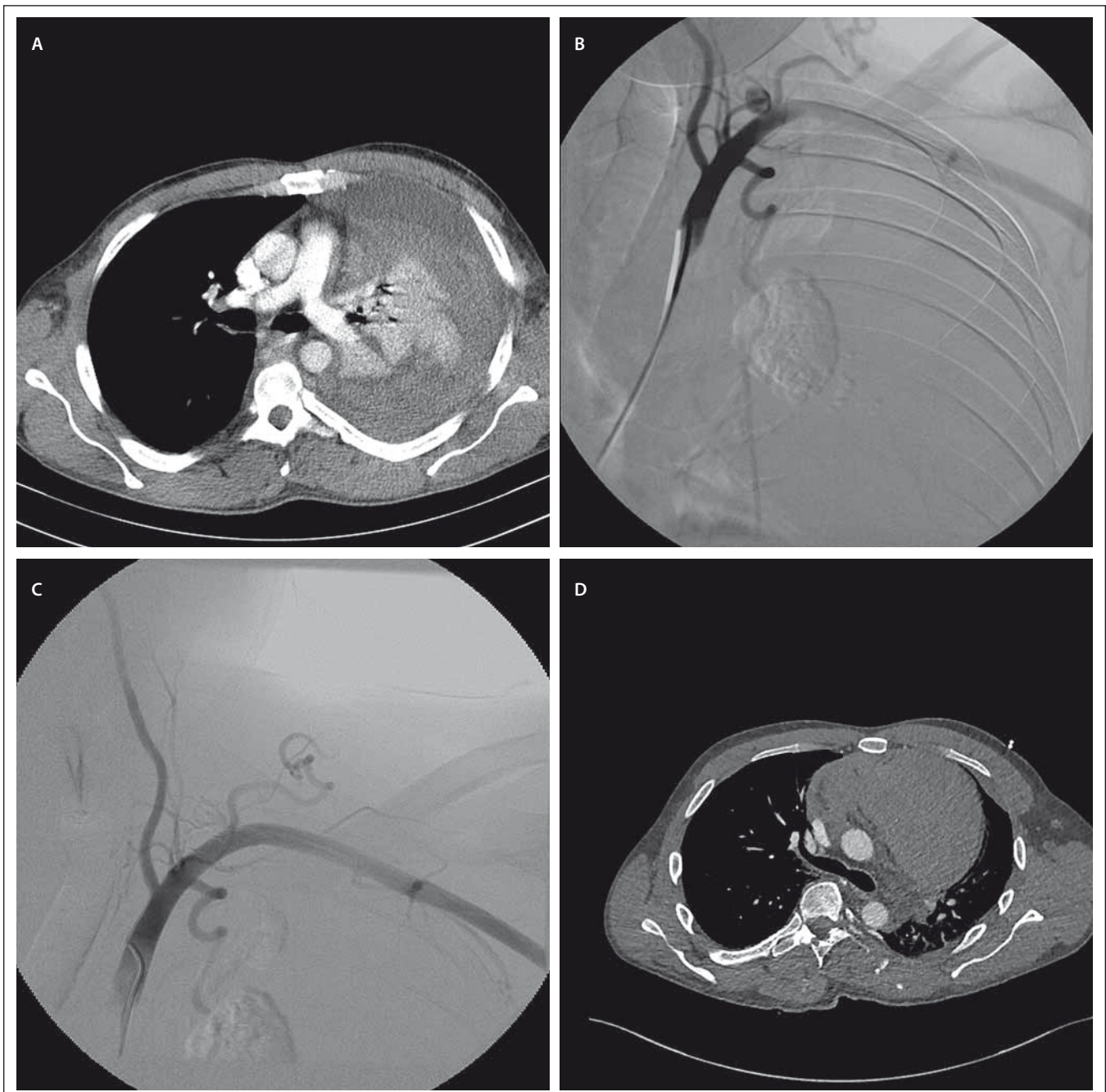


**MUDr. Libuše Smetanová, Ph.D.**  
Rehabilitační klinika  
LF UK a FN Hradec Králové  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové  
e-mail: libuse.smetanova@fnhk.cz

Přijato k recenzi: 29. 4. 2019

Přijato do tisku: 28. 8. 2019

vaskulárních, hlavně u pacientů do 40 let věku [4]. U NF-1 vaskulopatie je popsáno několik patogenetických mechanismů: dysplazie hladké svaloviny, proliferace nervů v cévní stěně a komprese či invaze neurofibromatózní tkáně do cévní stěny [1,5]. Léze se manifestují stenózou (renální tepny s renovaskulární hypertenzí nebo intrakraniálních arterií – moyamoya syndrom), disekcí, aneurysmatem (zejména extrakraniálních a velkých intratorakálních cév) nebo rupturou postižené cévy a krvácením (např. se vznikem hemotoraxu). Kaas et al identifikovali vaskulopatii u 14/80 (18 %) dětí s NF-1, z toho 86 % bylo cerebrovaskulárních a 14 % periferních vaskulopatií [6]. Oderich et al identifikovali 76 vaskulárních abnormalit u 31 pacientů: 38 aneurysmat (50 %), 20 arteriálních stenóz



Obr. 1. (A) Axiální řez z CTA s rozsáhlým hemotoraxem vlevo; (B) CTA s pseudoaneuryzmatem v povodí a. transversa colli vlevo; (C) kontrolní CTA po embolizaci, vak pseudoaneuryzmatu se neplní; (D) axiální řez z CTA s velkým mediastinálním hematodem.

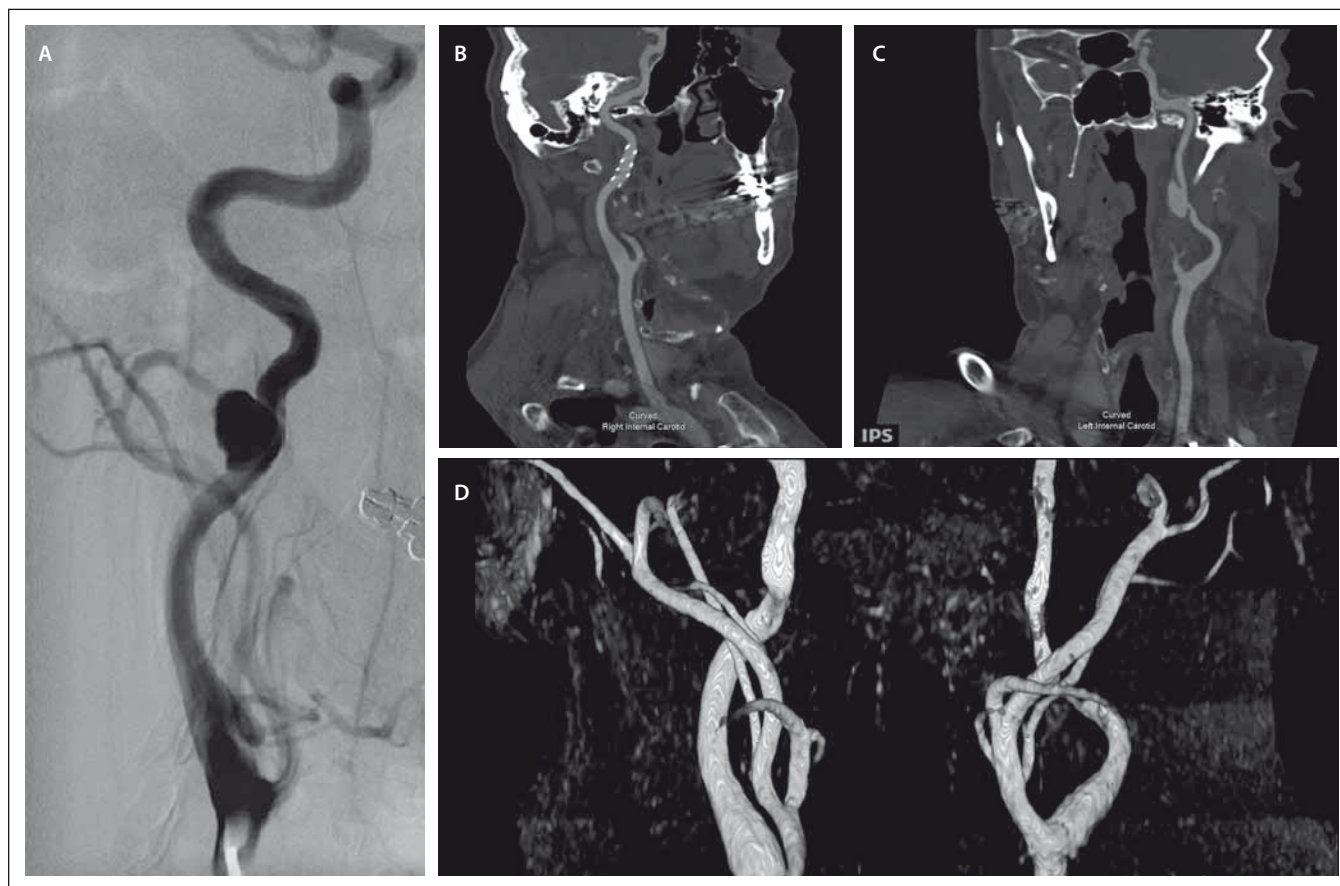
Fig. 1. (A) Axial CTA scan with huge hemothorax on the left side; (B) CTA with pseudoaneurysm on the left subclavian artery; (C) angiogram after embolization; (D) axial CTA scan with large mediastinal hematoma.

(26 %), 5 arteriovenózních malformací (7 %), 5 arterií komprimovaných nebo narušených neurálním tumorem (7 %). Aorta byla postižena ve 22 %, renální arterie v 16 %, mezenterická arterie v 16 %, karoticko-vertebrální povodí v 13 %, intracerebrální povodí v 5 % a subklavio-axilární a iliofemorální arterie ve 4 % [1]. Většina vaskulárních abnormalit je však asymptomatická, často se vyvíjí

postupně a může postihovat více cév současně [1]. Klinicky signifikantní léze jsou relativně vzácné (2 %), periodické skriningové vyšetření na vaskulopatie se u pacientů s NF-1 nedoporučuje [1].

Aneurysmata představují potenciálně život ohrožující komplikaci NF-1. V literatuře je popsána řada případů spontánního masivního hemotoraxu, většinou u žen ve 4.–5.

dekádě života, s úspěšnou léčbou, ale i případy letální. Hamasaki et al popsali případ 66leté ženy s rupturou PSA levé arteria thoracica interna ošetřené endovaskulárně. Při kontrolním CT bylo popsáno další neprasklé aneurysma ACI taktéž endovaskulárně ošetřené [7]. Popsány jsou také kazuistiky extrakraniálních asymptomatických [8] a symptomatically aneurysmat ACI ošetřených



Obr. 2. (A) Angiogram s PSA ACI vpravo; (B) průchodný stent a remodelace ACI vpravo 8 let po zavedení stentu na multiplanární rekonstrukci z CTA (říjen 2017); (C) na CTA z října 2017 rovněž zjištěno PSA na ACI vlevo (multiplanární rekonstrukce); (D) MRA zobrazuje průchodné ACI bilaterálně bez plnění PSA.

ACI – arteria carotis interna; PSA – pseudoaneurysm

Fig. 2. (A) Angiogram with PSA on the right ICA; (B) remodelling of the right ICA with patent stent on CTA performed in October 2017 (multiplanar reconstruction); (C) PSA of the left ICA on CTA performed in October 2017; (D) MRA of the carotid arteries without PSA opacification after stent implantation.

ICA – internal carotid artery; PSA – pseudoaneurysm

endovaskulárně [9] nebo chirurgicky [5], ale i letální ruptura ACI [10].

Kauzální terapie NF-1 neexistuje. U náhle vzniklých život ohrožujících stavů je u pacientů s mnohočetnými neurofibromy a charakteristickými skvrnami důležité pomýšlet na komplikace spojené s NF-1 vaskulopatiemi (masivní krvácení) s nutností rychlého stanovení diagnózy a včasného ošetření postižené cévy, endovaskulárně nebo chirurgicky. Chirurgické ošetření postižené tepny je však limitováno fragilitou cévní tkáně u NF-1 [5].

U námi prezentovaného pacienta s NF-1 došlo v čase k opakovaným rupturám velkých cév s život ohrožujícím hemotoraxem. Při kontrolních vyšetřeních byla postupně nalezena asymptomatická disekující PSA na obou ACI, která byla úspěšně endovaskulárně ošetřena, ale i řada dalších drobných vaskulopatií. Pacient je nadále

dispenzarizován na plicní a neurologické ambulanci s pravidelnými kontrolními CTA a MRA v čase. Genetické vyšetření u pacientů s NF-1 je možné při plánování rodičovství (intrauterinně a preimplantačně). Námi prezentovaný pacient rodičovství neplánoval, proto genetické vyšetření nebylo indikováno.

### Literatura

- Oderich GS, Sullivan TM, Bower TC et al. Vascular abnormalities in patients with neurofibromatosis syndrome type 1: clinical spectrum, management, and results. *J Vasc Surg* 2007; 46(3): 475–484. doi: 10.1016/j.jvs.2007.03.055.
- Petrák B, Plevová P, Novotný J et al. Neurofibromatosis von Recklinghausen. *Klin Onkol* 2009; 22 (Suppl): S38–S44.
- Chovanec V, Lojik M, Koblížek V et al. Endovaskulární léčba spontánního hemothoraxu u neurofibromatózy I. typu. *Rozhl Chir* 2009; 88(11): 615–619.
- Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet* 2001; 68(5): 1110–1118. doi: 10.1086/320121.

- Onkendi E, Moghaddam MB, Oderich GS. Internal carotid artery aneurysms in a patient with neurofibromatosis type 1. *Vasc Endovascular Surg* 2010; 44(6): 511–514. doi: 10.1177/1538574410369567.
- Kaas B, Huisman TA, Tekes A et al. Spectrum and prevalence of vasculopathy in pediatric neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol* 2013; 28(5): 561–569. doi: 10.1177/0883073812448531.
- Hamasaki O, Ikawa F, Hidaka T et al. Extracranial internal carotid artery pseudoaneurysm associated with neurofibromatosis type 1 treated with endovascular stenting and coil embolization. *Vasc Endovascular Surg* 2014; 48(2): 176–179. doi: 10.1177/1538574413510623.
- You MW, Kim EJ, Choi WS. Intracranial and extracranial fusiform aneurysms in a patient with neurofibromatosis type 1: a case report. *Neurointervention* 2011; 6(1): 34–37. doi: 10.5469/neuroint.2011.6.1.34.
- Moratti C, Andersson T. Giant extracranial aneurysm of the internal carotid artery in neurofibromatosis type 1. A case report and review of the literature. *Interv Neuroradiol* 2012; 18(3): 341–347. doi: 10.1177/159101991201800315.
- Liang Y, Tong F, Zhang L et al. Sudden death due to rupture of the right internal carotid artery in neurofibromatosis type 1: a case report. *Leg Med (Tokyo)* 2016; 21: 33–37. doi: 10.1016/j.legalmed.2016.05.004.