Νευροδερματικά σύνδρομα

Σωτήριος Γ. Γιουρούκος

Παιδονευρολόγος
Υφηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών

Α΄ Παιδιατρική κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

Περίληψη: Σαν νευροδερματικά σύνδρομα χαρακτηρίζονται νοσήματα που έχουν εκδηλώσεις τόσο από το δέρμα όσο και από το νευρικό σύστημα, ενώ συμμετοχή και άλλων οργάνων είναι πολύ συχνή. Εχουν περιγραφεί περισσότερα από 40 νευροδερματικά σύνδρομα. Τα πλέον συχνά είναι η νευρινωμάτωση τύπου 1 με επίπτωση μία περίπτωση στις 3,000 γεννήσεις και η οζώδης σκλήρυνση με επίπτωση μία περίπτωση στις 6,000 - 9,000 γεννήσεις. Μερικά από τα νοσήματα της κατηγορίας αυτής είναι γενετικά καθοριζόμενα και συνήθως κληρονομούνται με τον επικρατούντα τύπο. Φαίνεται ότι υπάρχει μεγάλο ποσοστό νέων μεταλλάξεων, ενώ στα περισσότερα σύνδρομα παρατηρείται πολύ μεγάλη ποικιλία στην κλινική έκφραση και στην βαρύτητα των συμπτωμάτων. Ετσι είναι δυνατόν γονείς με ήπιες εκδηλώσεις ενός νευροδερματικού συνδρόμου (π.χ απλές δερματικές εκδηλώσεις) να έχουν παιδιά με βαρύτατες κλινικές εκδηλώσεις από πολλά συστήματα. Στο άρθρο αυτό γίνεται αναφορά σε 7 από τα συχνότερα σύνδρομα.

Εισαγωγή

Τα νευροδερματικά σύνδρομα χαρακτηρίζονται από δυσπλασίες των ιστών και των οργάνων που προέρχονται από το εξώδερμα. Οι δυσπλασίες αφορούν κυρίως το δέρμα, τους οφθαλμούς και το κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, συχνή όμως είναι και η συμμετοχή οργάνων που προέρχονται από το μεσόδερμα και εσώδερμα, όπως η καρδιά, οι πνεύμονες, οι νεφροί, τα οστά και ο πεπτικός σωλήνας. Οσον αφορά το κεντρικό νευρικό

σύστημα, φαίνεται ότι οι δυσπλασίες συμβαίνουν κυρίως κατά τη φάση που είναι έντονος ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση των κυττάρων, δηλαδή μεταξύ 8ης και 24ης εβδομάδας κύησης. Φλοιώδεις δυσπλασίες αλλά και διαταραχές της μετανάστευσης νευρώνων είναι πολύ συνήθεις στα νοσήματα αυτά. Μερικά από τα νοσήματα της κατηγορίας αυτής είναι γενετικά καθοριζόμενα και συνήθως κληρονομούνται με τον επικρατούντα τύπο. Φαίνεται ότι υπάρχει μεγάλο ποσοστό μεταλλάξεων, ενώ σε μερικά νοσήματα παρατηρείται μεγάλη ποικιλία στην έκφραση. Ετσι είναι δυνατόν γονείς με ήπιες δερματικές βλάβες να έχουν παιδιά με βαρύτατες κλινικές εκδηλώσεις.

Εχουν περιγραφεί περισσότερα από 40 νευροδερματικά σύνδρομα. Στο άρθρο αυτό γίνεται αναφορά στα 7 συχνότερα.

Νευρινωμάτωση τύπου 1

Η νευρινωμάτωση τύπου 1 (NF-1) ή νόσος Recklinghausen είναι η συχνότερη από τις νευροδερματικές δυσπλασίες με συχνότητα 1 : 3000 περίπου. Η νόσος χαρακτηρίζεται από δερματικές υπερχρωμικές κηλίδες και πολλαπλούς όγκους, που προέρχονται από το κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα. Κληρονομείται με τον επικρατούντα σωματικό χαρακτήρα, οι μισές όμως περιπτώσεις αφορούν νέες μεταλλάξεις. Το γονίδιο της νόσου βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17 και κωδικοποιεί την πρωτείνη «νευρινωμίνη» (neurofibromin), η οποία φαίνεται ότι έχει ογκοκατασταλτική δράση [1].

Η νευρινωμάτωση τύπου 1 πρέπει να διακρίνεται από την νευρινωμάτωση τύπου 2 (NF-2), η οποία είναι διαφορετικό νόσημα και χαρακτηρίζεται κυρίως από ακουστικά νευρινώματα και είναι πολύ σπανιότερη (1:50.000). Τα ακουστικά νευρινώματα συνήθως αναπτύσσονται μετά την εφηβεία και για το λόγο αυτό η νόσος είναι εξαιρετικά σπάνια στα παιδιά. Τα διαγνωστικά κριτήρια της NF-2 παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Η νόσος κληρονομείται με τον επικρατούντα τύπο και το γονίδιο της βρίσκεται στο χρωμόσωμα 22 [2].

Αμφοτερόπλευρα ακουστικά νευρινώματα
ή
Ακουστικό νευρίνωμα + πάσχων συγγενής 1ου βαθμού
ή
Πάσχων συγγενής 1ου βαθμού + 2 από τα ακόλουθα: νευρίνωμα, μηνιγγίωμα, σβάννωμα, γλοίωμα, καταρράκτης

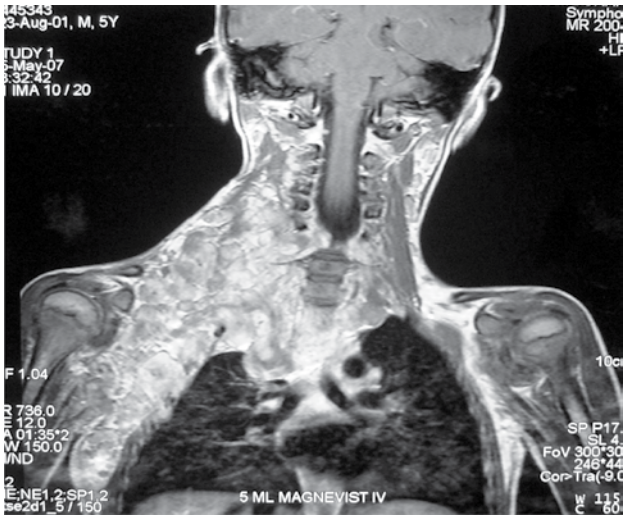
Πίνακας 1.
Διαγνωστικά κριτήρια νευρινωματώσεως τύπου 2

Περιγράφονται και σποραδικές περιπτώσεις «εντοπισμένης» μορφής νευρινωμάτωσης τύπου 1, με καφεγαλακτόχροες κηλίδες σε περιορισμένη έκταση και χωρίς συμμετοχή του νευρικού συστήματος.

Πιστεύεται ότι πρόκειται για περιπτώσεις μωσαϊκού στις οποίες η μετάλλαξη έγινε μετά τη σύλληψη. Τέλος έχουν αναφερθεί οικογένειες που εμφανίζουν πολλές καφεγαλακτόχροες κηλίδες χωρίς άλλες εκδηλώσεις [2].

Δερματικές εκδηλώσεις. Οι καφεγαλακτόχροες (café-au-lait) κηλίδες του δέρματος αποτελούν τη χαρακτηριστική δερματική εκδήλωση της νευρινωματώσεως τύπου 1. Είναι πολλαπλές, τουλάχιστον 6, και εντοπίζονται κυρίως στον κορμό. Με την πρόοδο της ηλικίας συνήθως αυξάνουν σε αριθμό και μέγεθος. Φακίδες στις μασχαλιαίες και τις βουβωνικές χώρες είναι επίσης συχνό δερματικό εύρημα [1, 2].

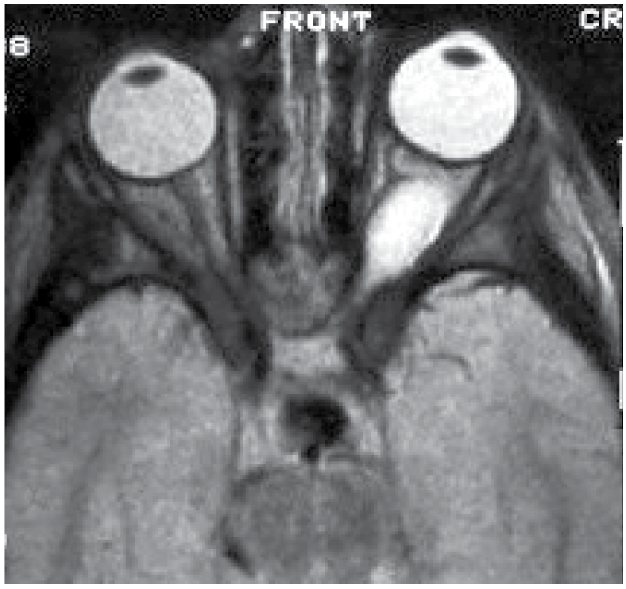
Νευρινώματα. Τα νευρινώματα εξορμώνται από τα περιφερικά νεύρα και συνήθως γίνονται εμφανή μετά την εφηβεία. Προοδευτικά αυξάνουν σε μέγεθος και σε ενηλίκους είναι δυνατόν να φθάσουν σε αριθμό αρκετών εκατοντάδων και το μέγεθος τους να ποικίλει από λίγα mm σε πολλά cm. Τα πλεγματώδη νευρινώματα αφορούν συνήθως το πρόσωπο και είναι δυνατόν να παραμορφώνουν το κρανίο, τους παραρίνιους κόλπους και τους κόγχους. Παρατηρούνται σε ποσοστό 25% των ασθενών, τα σημαντικού μεγέθους όμως αφορούν μόνο το 5% (εικόνα 1) [1, 2].



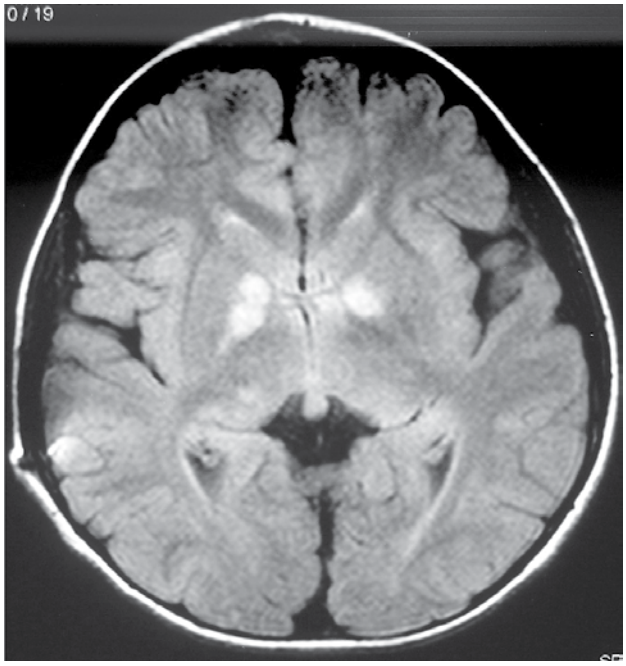
Εικόνα 1.
Μεγάλο πλεγματώδες νευρίνωμα αυχενικής και θωρακικής μοίρας σε παιδί με νευρινωμάτωση τύπου 1.

Οφθαλμοί. Τα οζίδια Lisch βρίσκονται στην ίριδα των περισσοτέρων ασθενών με νευρινωμάτωση τύπου 1 μετά την ηλικία των 5 χρόνων. Για την αναζήτησή τους απαιτείται εξέταση με σχισμοειδή λυχνία [2].

Νευρικό σύστημα. Η συμμετοχή του εγκεφάλου στη νόσο είναι συχνή. Μεγαλεγκεφαλία, διαταραχές μετανάστευσης νευρώνων, στένωση του υδραγωγού, αλλά και διάφορες νεοπλασίες δεν είναι ασυνήθεις. Ποσοστό 5% εμφανίζει επιληψία, ενώ μαθησιακές δυσκολίες παρατηρούνται στο 45% των παιδιών. Το νοητικό πηλίκο είναι ελαφρά χαμηλότερο του συνήθους (μέση τιμή 93). Γλοίωμα του οπτικού νεύρου παρατηρείται σε ποσοστό 15% περίπου, με μέση ηλικία διάγνωσης τα 4 – 5 χρόνια (εικόνα 2). Πρόκειται για νεόπλασμα εξαιρετικά βραδείας εξελίξεως που δίνει κλινικά συμπτώματα μόνο στο 1/3 των περιπτώσεων.



Εικόνα 2.
Γλοίωμα οπτικού νεύρου σε νευρινωμάτωση τύπου 1.



Εικόνα 3. Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σε ασθενή με νευρινωμάτωση τύπου 1. Απεικονίζονται περιοχές αυξημένου σήματος στις ωχρές σφαίρες (UBO, βλέπε κείμενο).

Πιστεύεται ότι αν δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι επηρεάζει σημαντικά την οπτική λειτουργία είναι προτιμότερο να αντιμετωπίζεται συντηρητικά [1,2]. Στην απεικόνιση του εγκεφάλου με μαγνητικό συντονισμό (ιδιαίτερα στην ακολουθία Τ2) σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των ασθενών, εμφανίζονται περιοχές παθολογικού σήματος στα βασικά γάγγλια, την έσω κάψα, την παρεγκεφαλίδα και το στέλεχος (εικόνα 3). Τα ευρήματα αυτά δεν απεικονίζονται στην αξονική υπολογιστική τομογραφία και ονομάζονται UBO (Unidentified Bright Objects) ή NBO (Neurofibromatosis Bright Objects). Πιστεύεται ότι πρόκειται για περιοχές που η μυελίνη έχει διαφορετική σύσταση και έχει υποστηριχθεί ότι μεγάλος αριθμός UBOs συνδυάζεται με χαμηλότερο νοητικό πηλίκο. Η παρατήρηση αυτή δεν να ισχύει σε όλες τις περιπτώσεις [3,4].

Οστά. Οι σκελετικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν ετερόπλευρη δυσπλασία του σφηνοειδούς οστού, σκολίωση (ποσοστό 6%), λόγω δυσπλασίας των σπονδυλικών σωμάτων, και ψευδάρθρωση της κνήμης (ποσοστό 4%). Συχνά οι πάσχοντες έχουν χαμηλό ανάστημα [1, 2].

Αγγεία. Μικρό ποσοστό ασθενών εμφανίζει αρτηριακές δυσπλασίες, ιδίως των καρωτίδων και των νεφρικών αρτηριών. Αρτηριακή υπέρταση είναι συνήθης στους ασθενείς με στένωση νεφρικής αρτηρίας [1].

Πρέπει να τονιστεί ότι η νευρινωμάτωση τύπου 1 εμφανίζει μεγάλη κλινική ετερογένεια. Για τη διάγνωσή της χρησιμοποιούνται διαγνωστικά κριτήρια (Πίνακας 2). Με τη χρήση των κριτηρίων είναι δυνατόν να τεθεί διάγνωση στην ηλικία των 6 χρόνων στο 94% των περιπτώσεων [4].

1. **Καφεγαλακτόχροες κηλίδες (6 τουλάχιστο, >5mm παιδιά, >15mm ενήλικοι)**
2. **Φακίδες στις μασχάλες ή βουβώνες**
3. **Γλοίωμα οπτικού νεύρου**
4. **Νευρινώματα (2 τουλάχιστο ή 1 πλεγματώδες)**
5. **Οζίδια Lisch (2 τουλάχιστο)**
6. **Οστικές βλάβες (δυσπλασία σφηνοειδούς, ψευδάρθρωση κλπ)**
7. **Πάσχων συγγενής 1ου βαθμού**

Πίνακας 1.
Διαγνωστικά κριτήρια νευρινωματώσεως τύπου 2

Αν και η διάγνωση είναι σχετικά εύκολη, υπάρχουν αμφισβητήσεις όσον αφορά τον ορθότερο τρόπο διερεύνησης και παρακολούθησης των ασθενών. Υποστηρίζεται από πολλούς ότι πρέπει όλοι οι ασθενείς να υποστούν μια τουλάχιστον απεικόνιση του εγκεφάλου με μαγνητικό συντονισμό για τον αποκλεισμό κυρίως γλοιώματος

του οπτικού νεύρου, στενώσεως του υδραγωγού και άλλων εγκεφαλικών βλαβών. Αντίθετα άλλοι υποστηρίζουν ότι το πρακτικό όφελος για το άρρωστο είναι πολύ περιορισμένο και ότι τέτοια εξέταση δεν είναι απαραίτητη σε όλους τους ασθενείς [3,4,5]. Απεικόνιση του εγκεφάλου κρίνεται απαραίτητη εάν παρατηρηθεί αλλαγή στα ευρήματα της νευρολογικής εξέτασης, κεφαλαλγία, ραγδαία αύξηση της περιμέτρου κεφαλής, επιληψία ή διαταραχές της όρασης. Είναι πάντως γενικά αποδεκτό ότι οι ασθενείς πρέπει να έχουν τακτική κλινική επανεκτίμηση ανά έτος, για την καταγραφή νέων εκδηλώσεων της νόσου, μέτρηση της αρτηριακής πιέσεως, παρακολούθηση των σωματομετρικών, οφθαλμολογική εξέταση κλπ. Δεν πρέπει να διαφεύγει το γεγονός ότι οι ασθενείς εμφανίζουν ισοβίως, ελαφρά αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν κακοήθεις νεοπλασίες (εικόνα 4) [6,7].

Εικόνα 4.
Σάρκωμα οσφυικής μοίρας σε παιδί με νευρινωμάτωση τύπου 1. Απεικόνιση με αξονική τομογραφία.

Υπολογίζεται ότι το 60% των ασθενών έχουν ήπιες εκδηλώσεις της νόσου, πολλοί μάλιστα δεν γνωρίζουν ότι πάσχουν. Ποσοστό 40% θα εμφανίσει κατά τη διάρκεια της ζωής, προβλήματα υγείας που σχετίζονται με τη νόσο. Στις μισές περιπτώσεις (20% του συνόλου) τα προβλήματα είναι σοβαρά και οδηγούν σε θάνατο ή αναπηρία [8].

Οζώδης σκλήρυνση

Η οζώδης σκλήρυνση (Ο.Σ.) περιγράφηκε από τον Bourneville το 1880. Η επίπτωσή της υπολογίζεται σε 1:9.000 άτομα και 60 –70 % των περιπτώσεων οφείλονται σε νέα μετάλλαξη. Αν λάβουμε υπ΄ όψιν τις δυσκολίες στην διάγνωση και τους ασυμπτωματικούς ασθενείς, είναι πολύ πιθανόν ότι η συχνότητα είναι μεγαλύτερη και ανέρχεται σε 1: 60009. Η Ο.Σ. είναι νόσημα που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο. Υπάρχουν 2 γονίδια για τη νόσο, ένα στο χρωμόσωμα 9, στην περιοχή 9q34 και ένα στο 16 στην περιοχή 16p13. Το πρώτο γονίδιο κωδικοποιεί μια πρωτείνη που ονομάσθηκε « αμαρτίνη» (hamartin) και χαρακτηρίζει το σύμπλεγμα TSC1 (tuberous sclerosis complex 1), που είναι συνήθως οικογενές. Το δεύτερο γονίδιο στο χρωμόσωμα 16 κωδικοποιεί την «τουμπερίνη» (tuberine) και χαρακτηρίζει το σύμπλεγμα TSC2. Το σύμπλεγμα TSC2 είναι συχνότερο από το πρώτο και συνδυάζεται με βαρύτερη κλινική εικόνα. Πρέπει να σημειωθεί ότι και τα 2 γονίδια λειτουργούν σαν γονίδια καταστολής όγκων και έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα μερικές εκατοντάδες μεταλλάξεις. Οι πρωτεΐνες που κωδικοποιούν τα γονίδια TSC1 και TSC2, δηλαδή η αμαρτίνη και η τουμπερίνη, έχουν ανασταλτική δράση στην οδό mTOR (mammalian Target of Rapamycin), η οποία επηρεάζει την αύξηση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Υπάρχουν πρόσφατες ενδείξεις ότι χορήγηση του ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου Rapamycin σε ασθενείς με οζώδη σκλήρυνση αναστέλλει την αύξηση αγγειομυολιπωμάτων στους νεφρούς και των γιγαντοκυταρικών αστροκυτωμάτων στο εγκέφαλο [9,10,11].

Οι συνηθέστερες κλινικές εκδηλώσεις αφορούν τον εγκέφαλο , το δέρμα, τους νεφρούς και την καρδιά, φαίνεται όμως ότι μετέχουν όλα τα όργανα με εξαίρεση τους μυς. Οι εκδηλώσεις συνήθως οφείλονται σε αμαρτώματα των οργάνων αυτών, ενώ για τις εκδηλώσεις από τον εγκέφαλο σημαντικό ρόλο παίζουν και διαταραχές της μεταναστεύσεως νευρώνων. Χαρακτηριστικό της νόσου είναι η πολύ μεγάλη ετερογένεια των κλινικών εκδηλώσεων ακόμη και μεταξύ πασχόντων της ιδίας οικογενείας. Η αρχική κλινική προβολή στην παιδική ηλικία συνήθως αφορά εκδηλώσεις από τον εγκέφαλο και το δέρμα [9].

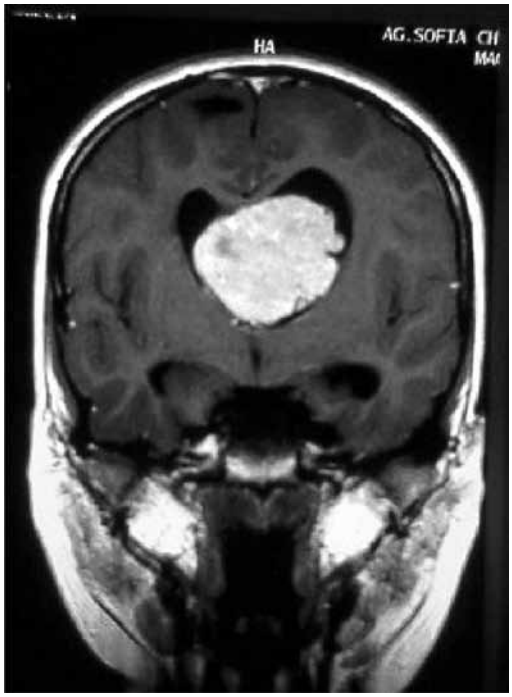
Εκδηλώσεις από τον εγκέφαλο

Επιληψία. Οι επιληπτικές κρίσεις αποτελούν τον συνηθέστερο τρόπο προβολής της νόσου στην παιδική ηλικία. Υπολογίζεται ότι 80 –90 % των πασχόντων εμφανίζουν επιληψία. Αρκετά συχνή μορφή επιληψίας τον πρώτο χρόνο ζωής αποτελούν οι βρεφικοί σπασμοί (σύνδρομο West). Συνήθως εμφανίζονται τον 4ο έως 7ο μήνα ζωής σε βρέφος με καλή ή σχεδόν καλή μέχρι τότε εξέλιξη [9]. Εκτός από τις χαρακτηριστικές κρίσεις το βρέφος εμφανίζει υψαρρυθμικό (μερικές φορές ασύμμετρο) ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και σαφή επιβράδυνση της ψυχοκινητικής εξέλιξης. Σε αρκετά από τα παιδιά αυτά εμφανίζεται τον 2ο χρόνο ζωής σύνδρομο Lennox – Gastaut. Οι επιληπτικές κρίσεις των παιδιών με Ο.Σ. σε ποσοστό 85 % είναι γενικευμένες (τονικοκλονικές, τονικές, ατονικές). Παιδιά που είχαν εμφανίσει βρεφικούς σπασμούς βρέθηκε ότι έχουν πιθανότητα έως 25 % να εμφανίσουν αργότερα σύνθετες εστιακές επιληπτικές κρίσεις. Παλαιότερα πίστευαν ότι όλα τα παιδιά με Ο.Σ.

που παρουσίαζαν σύνδρομο West θα είχαν αργότερα νοητική υστέρηση. Νεότερα όμως δεδομένα δεν υποστηρίζουν την άποψη αυτή. Φαίνεται μάλιστα ότι παιδιά με Ο.Σ. έχουν καλύτερη πρόγνωση συγκρινόμενα με άλλα παιδιά με συμπτωματικές μορφές βρεφικών σπασμών. Για την αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων χρησιμοποιούνται διάφορα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερα αποτελεσματική βρέθηκε ότι είναι η βιγαβατρίνη σε παιδιά με Ο.Σ. που εμφανίζουν σύνδρομο West. Οσον αφορά το ρόλο της χειρουργικής στην αντιμετώπιση της επιληψίας υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι , σε μη ελεγχόμενες φαρμακευτικά περιπτώσεις, αφαίρεση όζων ή διατομή του μεσολόβιου είναι δυνατόν να προσφέρει βελτίωση [9,11].

Διανοητική καθυστέρηση. Υπολογίζεται ότι 47 % των πασχόντων εμφανίζει διανοητική καθυστέρηση, που ποικίλει από ήπια έως βαρύτατη. Παλαιότερες μελέτες σε νοσοκομειακούς ασθενείς ανέβαζαν το ποσοστό σε 60 %. Νοητική υστέρηση εμφανίζουν μόνο παιδιά με επιληψία , ιδιαίτερα εκείνα που παρουσίασαν την πρώτη κρίση πριν από τα 2 χρόνια. Αντίθετα πολλά παιδιά με επιληψία έχουν φυσιολογική νοημοσύνη. Σε παιδιά με νοητική υστέρηση η μέση ηλικία έναρξης της επιληψίας είναι οι 10 μήνες (εύρος τιμών 1 – 30), ενώ σε παιδιά με φυσιολογική νοημοσύνη 28 μήνες (εύρος τιμών 3 – 96 μήνες). Αυτιστικού τύπου διαταραχές ή υπερκινητικότητα είναι πολύ συνηθισμένες σε παιδιά με νοητική υστέρηση [9,10]. Πολύ συχνές είναι και οι διαταραχές του ύπνου σε ποσοστό που φθάνει το 70 – 90 %. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο βαθμός της νοητικής μειονεξίας και ενδεχομένως της βαρύτητας των επιληπτικών κρίσεων έχει σχέση με τον αριθμό των φλοιωδών όζων που έχει ο εγκέφαλος. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η πιθανότητα εκδήλωσης αυτιστικού τύπου διαταραχών είναι μεγαλύτερη σε παιδιά που εμφανίζουν όζους στους κροταφικούς λοβούς και ιδίως αριστερά [9,10] .

Παθολογοανατομικές βλάβες στον εγκέφαλο. Χαρακτηριστικοί της νόσου είναι υποεπενδυματικοί όζοι που εντοπίζονται στα τοιχώματα των πλαγίων κοιλιών και προβάλουν μέσα σε αυτές. Σε παλαιότερες εποχές περιγράφονταν σαν σταγόνες τηκομένου κεριού στο τοίχωμα των κοιλιών κατά το πνευμοεγκεφαλογράφημα[12]. Ιστολογικά αποτελούνται από νευρογλοία και αγγεία και συνήθως αποτιτανώνονται με την πάροδο του χρόνου. Τυπικοί για τη νόσο είναι και οι φλοιώδεις όζοι. Εχουν διάμετρο 1–2 cm , είναι σκληροί στη σύσταση και ιστολογικά αποτελούνται από νευρώνες και νευρογλοία. Ενδιαφέρον είναι ότι κάτω από τους όζους ανευρίσκονται νησίδες ετεροτοπιών φαιάς ουσίας, πολλές από τις οποίες επεκτείνονται γραμμοειδώς μέχρι τα τοιχώματα των πλαγίων κοιλιών και οφείλονται στην υπάρχουσα διαταραχή μετανάστευσης νευρώνων [13,14]. Γιγαντοκυτταρικά αστροκυττώματα εμφανίζονται συνήθως από την περιοχή της τρίτης κοιλίας σε ποσοστό 3 - 14 % των ασθενών. Παρατηρούνται κυρίως μέσα στις δύο πρώτες δεκαετίες ζωής , με μέση ηλικία εμφάνισης τον 14ο χρόνο ζωής. Στους ασθενείς αυτούς παρατηρείται επιδείνωση της κατάστασης τους λόγω εγκαταστάσεως υδροκεφάλου [9] (εικόνα 5).



Εικόνα 5.
Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (στεφανιαία τομή) σε ασθενή με οζώδη σκλήρυνση. Απεικονίζεται γιγαντοκυταρικό αστροκύττωμα.

Απεικόνιση του εγκεφάλου. Σε νεογνά και βρέφη υπερηχογραφικός έλεγχος του εγκεφάλου είναι δυνατόν να αποκαλύψει υποεπενδυματικούς όζους. Η αξονική υπολογιστική τομογραφία εγκεφάλου εμφανίζει ευρήματα σε ποσοστό 90% των ασθενών. Απεικονίζονται καλύτερα οι υποεπενδυματικοί αποτιτανωμένοι όζοι και ολιγότερο καλά οι φλοιώδεις όζοι [12,13]. Στην απεικόνιση του εγκεφάλου με μαγνητικό συντονισμό δεν απεικονίζονται καλά αποτιτανωμένοι περικοιλιακοί όζοι. Αντίθετα η μέθοδος πλεονεκτεί στην απεικόνιση όζων του φλοιού που αποδίδουν αυξημένο σήμα στην Τ2 ακολουθία (εικόνες 6 και 7). Επίσης μπορεί να ανιχνευθούν γραμμοειδείς βλάβες κάθετες στο φλοιό, που οφείλονται στις διαταραχές μεταναστεύσεως νευρώνων [9].

Μεγάλος (άνω των 10) αριθμός βλαβών συνήθως παρατηρείται σε ασθενείς με βαριά νοητική υστέρηση και επιληψία. Υπάρχουν όμως και ασθενείς με πολλαπλές βλάβες, που δεν εμφανίζουν τέτοια προβλήματα. Εχει υποστηριχθεί ότι φυσιολογική απεικόνιση εγκεφάλου με αξονική τομογραφία και με μαγνητικό συντονισμό πρακτικά περιορίζει στο ελάχιστο την πιθανότητα Ο.Σ. [12,13,14].

Εικόνα 6.
Αξονική τομογραφία εγκεφάλου σε παιδί με οζώδη σκλήρυνση. Περικοιλιακοί αποτιτανωμένοι όζοι.

Εικόνα 7.
Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (ακολουθία Τ2) σε ασθενή με οζώδη σκλήρυνση. Απεικονίζονται πολλοί φλοιώδεις και υποφλοιώδεις όζοι.

Εκδηλώσεις από το δέρμα

Η συνηθέστεροι εκδήλωση από το δέρμα στα παιδιά είναι οι υπομελανωτικές κηλίδες (λευκές, φυλλοειδείς), που παρατηρούνται στο 90 % των ασθενών. Μερικές φορές σε παιδιά με ανοικτόχρωμο δέρμα οι κηλίδες δεν είναι εύκολα ορατές. Σε ύποπτες περιπτώσεις πρέπει να αναζητούνται με τη χρήση λυχνίας Wood. Μερικά παιδιά έχουν περιοχές με λευκές τρίχες στην κεφαλή, που αντιστοιχούν με αχρωμικές κηλίδες του υποκειμένου δέρματος. Πρέπει να τονισθεί ότι πολλά φυσιολογικά άτομα έχουν 1- 2 λευκές κηλίδες, που φυσικά δεν αρκούν για να θέσουν τη διάγνωση Ο.Σ.

Τα αγγειοινώματα του προσώπου παρατηρούνται σε ποσοστό 70 –80 % των πασχόντων, αφορούν τις παρειές και τις ρινοχειλικές αύλακες , συνήθως εμφανίζονται μετά τον 4ο – 15ο χρόνο και αυξάνουν σε μέγεθος με βραδύ ρυθμό (εικόνα 8).

Ινώδεις πλάκες (shagreen plaques, peau de chagrin) που χαρακτηρίζονται από τραχύ δέρμα και έχουν ακανόνιστα όρια εμφανίζονται συνήθως στη ράχη. Σπανιότερα παρατηρούνται στο μέτωπο ανάλογες ινώδεις πλάκες. Περιονύχια ινώματα εμφανίζουν 15 – 20 % των πασχόντων ,σε όλες όμως τις περιπτώσεις μετά την εφηβεία [9].

Εικόνα 8.
Αγγειοϊνώματα προσώπου σε ασθενή με οζώδη σκλήρυνση.

Εκδηλώσεις από άλλα όργανα

Οφθαλμοί. Ποσοστό 50 –87 % των ασθενών εμφανίζουν ευρήματα από τους αμφιβληστροειδείς. Παρατηρούνται αστροκυττώματα , αμαρτώματα (φακώματα), ενώ σπανιότερες είναι αποκολλήσεις του αμφιβληστροειδούς και αιμορραγίες του υαλώδους [9].

Νεφροί. Η συχνότερη εκδήλωση της νόσου από τους νεφρούς είναι τα αγγειομυολιπώματα. Πρόκειται για καλοήθεις όγκους που σπάνια ανιχνεύονται πριν από την ηλικία του ενός έτους. Στην ηλικία των 5 χρόνων ανιχνεύονται σε ποσοστό 37 %, ενώ στους ενήλικους παρατηρού-

νται σε ποσοστό 40 – 80 %. Οι συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις των αγγειομυολιπωμάτων είναι οι αιμορραγίες, που παρατηρούνται σε ποσοστό 10 – 20 % των ασθενών, και οι μηχανικές χωροκατακτητικές επιδράσεις. Ποσοστό 17 % των ασθενών εμφανίζει επίσης κύστεις των νεφρών. Κλινικές εκδηλώσεις της νόσου από τους νεφρούς είναι σπάνιες στα παιδιά , συχνές όμως στους ενήλικες. Τελικά ποσοστό 5 % περίπου θα φθάσει σε νεφρική ανεπάρκεια. Η εξέλιξη αυτή είναι συχνότερη στις γυναίκες [9,13].

Καρδιά. Ραβδομυώματα παρατηρούνται σε ποσοστό 45 - 75 % των παιδιών. Συνήθως είναι εντελώς ασυμπτωματικά, είναι μάλιστα ενδιαφέρον ότι συχνά υποστρέφουν με την πάροδο του χρόνου. Σε σπάνιες περιπτώσεις είναι δυνατόν να παρατηρηθεί καρδιακή ανεπάρκεια τις πρώτες μέρες της ζωής και η καρδιακή συμμετοχή να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου [9].

Πεπτικό. Σε σπάνιες περιπτώσεις παρατηρούνται πολύποδες στο ορθό [9]. Αμαρτώματα στο ήπαρ παρατηρούνται σε ποσοστό 24 %.

Πνεύμονες. Σε ποσοστό 1 % των ασθενών παρατηρείται συμμετοχή από τους πνεύμονες. Η πνευμονική λεμφαγγειωμάτωση είναι συχνότερη σε ενήλικες γυναίκες και χαρακτηρίζεται από πνευμονική ανεπάρκεια, αιμοπτύσεις και πνευμοθώρακα. Η πρόγνωση της πνευμονικής συμμετοχής δεν είναι καλή [15,16].

Με τα σύγχρονα δεδομένα για τη διάγνωση της νόσου πρέπει να χρησιμοποιούνται ειδικά διαγνωστικά κριτήρια τα οποία και καθορίζουν την διάγνωση σαν βέβαιη, πιθανή ή ύποπτη [17,18,19] (Πίνακας 3).

Πρωτεύοντα
1. Αγγειοϊνώματα προσώπου
2. Αποτιτανωμένοι υποεπενδυματικοί όζοι
3. Φλοιώδεις όζοι*
4. Υποεπενδυματικός όζος ή γιγαντοκυτταρικό αστροκύττωμα *
5. Αστροκυττώματα αμφιβληστροειδούς
6. Περιονύχια ινώματα

Δευτερεύοντα
1. Πάσχων συγγενής πρώτου βαθμού
2. Ραβδομυώματα καρδιάς
3. Διάφορα αμαρτώματα αμφιβληστροειδούς
4. Εγκεφαλικοί όζοι
5. Μη αποτιτανωμένοι υποεπενδυματικοί όζοι
6. Πλάκα κολλαγόνου (shagreen patch)
7. Ινώδης πλάκα μετώπου
8. Πνευμονική λεμφαγγειωμάτωση *
9. Νεφρικό αγγειομυολίπωμα
10. Νεφρικές κύστεις *

Τριτεύοντα

1. Υπομελανωτικές κηλίδες
2. Πολλαπλές μικρές υπομελανωτικές κηλίδες
3. Νεφρικές κύστεις
4. Διαταραχές εναπόθεσης αδαμαντίνης
5. Πολύποδες ορθού *
6. Οστικές κύστεις
7. Πνευμονική λεμφαγγειωμάτωση
8. Διαταραχές μετανάστευσης νευρώνων
9. Ινώματα ούλων
10. Αμαρτώματα άλλων οργάνων *
11. Βρεφικοί σπασμοί

* Ιστολογική επιβεβαίωση

Βέβαιη διάγνωση: 1 πρωτεύον
ή
2 δευτερεύοντα
ή
1 δευτερεύον + 2 τριτεύοντα

Πιθανή διάγνωση: 1 δευτερεύον + 1 τριτεύον
ή
3 τριτεύοντα

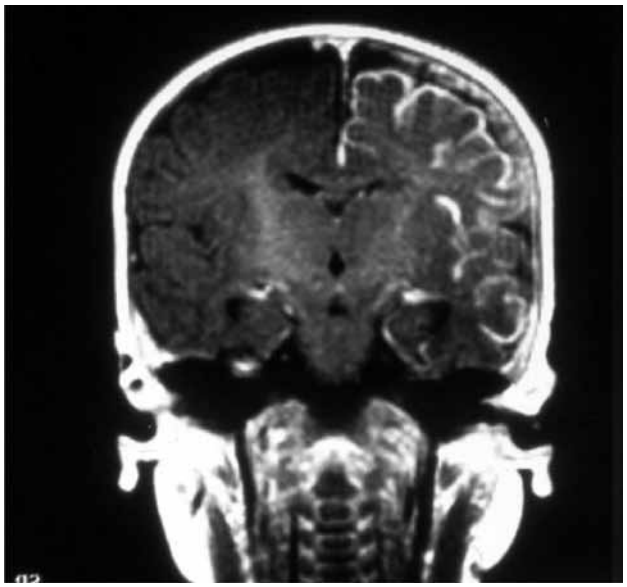
Υποπτη διάγνωση: 1 δευτερεύον
ή
2 τριτεύοντα

Πίνακας 3.
Διαγνωστικά κριτήρια οζώδους σκληρύνσεως
(Roach et al , J Child Neurol 7: 221-4,1992)

Για την παρακολούθηση των παιδιών με Ο.Σ. προτείνεται να κάνουν μία απεικόνιση του εγκεφάλου ανά 1 – 3 χρόνια για την έγκαιρη διάγνωση γιγαντοκυτταρικών όγκων (οι όζοι πρακτικά μένουν στάσιμοι). Επίσης, μετά την ηλικία των 7 χρόνων, προτείνεται να τους γίνεται υπερηχογράφημα νεφρών ανά 3ετία [9]. Κρίνεται σκόπιμο ασθενείς με την νόσο να εξετάζονται περιοδικά, καθώς οι ενδεχόμενες εκδηλώσεις της νόσου αφορούν σχεδόν όλα τα όργανα του σώματος και είναι δυνατόν να είναι όψιμης εμφάνισης [9,20,21].

Εγκεφαλοπροσωπική αγγειωμάτωση (σύνδρομο sturge – weber)

Πρόκειται για σπάνια διαταραχή που συνήθως είναι σποραδική και σε σπανιότατες περιπτώσεις μεταβιβάζεται κληρονομικά. Το αιμαγγείωμα είναι εμφανές στη γέννηση, έχει κατανομή εκείνη του 1ου και του 2ου κλάδου του τριδύμου νεύρου και είναι συνήθως ετερόπλευρο. Στο ένα τρίτο των ασθενών έχει αμφοτερόπλευρη εμφάνιση. Το αιμαγγείωμα είναι επίπεδο και ερυθρό «σαν κόκκινο κρασί». Ποσοστό 40% περίπου των ασθενών εμφανίζει και γλαύκωμα του συστοίχου οφθαλμού. Αγγείωμα των λεπτομηνίγγων παρατηρείται μόνο στο 10% των ασθενών που έχουν δερματικό αγγείωμα και μάλιστα μόνο σε εκείνους στους οποίους το αγγείωμα αφορά τον πρώτο κλάδο του τριδύμου. Η προσβολή των μηνίγγων είναι σύστοιχη με το δερματικό αγγείωμα και είναι συνήθως πολύ εκτεταμένη, με ιδιαίτερα αυξημένη συμμετοχή των ινιακών περιοχών. Το αγγείωμα περιέχει διευρυμένα αγγεία και αφορά μόνο την αραχνοειδή μήνιγγα και όχι τον εγκέφαλο. Η ύπαρξη του μηνιγγικού αγγειώματος έχει σαν αποτέλεσμα την μειωμένη ροή αίματος στο υποκείμενο εγκέφαλο. Τοπική εγκεφαλική ατροφία, γλοίωση και εναπόθεση ασβεστίου στον φλοιό είναι συνήθεις. Οι γραμμοειδείς αυτές αποτιτανώσεις των εγκεφαλικών ελίκων είναι ορατές στην απλή ακτινογραφία σαν «σιδηροδρομικές γραμμές». Η εγκεφαλική ατροφία είναι ορατή στην αξονική και ακόμη καλύτερα στην μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου (εικόνα 9). Αγγειογραφία του εγκεφάλου συνήθως επιβεβαιώνει την επιβράδυνση της εγκεφαλικής ροής αίματος. Τέλος λειτουργική απεικόνιση του εγκεφάλου με PET ή SPECT δείχνει μειωμένη μεταβολική δραστηριότητα και ροή αίματος στην περιοχή κάτω από το αγγείωμα [22,23].



Εικόνα 9. Σύνδρομο Sturge - Weber: μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου μετά τη χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας. Διακρίνονται τα διευρυμένα αγγεία των μηνίγγων και η τοπική εγκεφαλική ατροφία.

Σχεδόν όλοι (75 – 95 %) οι ασθενείς εμφανίζουν επιληψία. Οι επιληπτικές κρίσεις είναι εστιακές με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση και συχνά είναι παρατεταμένες και ανθεκτικές στη φαρμακευτική αγωγή. Εναρξη επιληψίας πριν από τον δεύτερο χρόνο ζωής συνδυάζεται με βαρύτερη πρόγνωση. Πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν ημιπληγία. Είναι σημαντικό το ότι η ημιπληγία συχνά επιδεινώνεται προοδευτικά, ιδιαίτερα μετά παρατεταμένες κρίσεις επιληψίας. Οι μισοί περίπου ασθενείς εμφανίζουν νοητική μειονεξία, η οποία και πάλι επιδεινώνεται προοδευτικά. Σε περιπτώσεις ιδιαίτερα ανθεκτικών κρίσεων επιληψίας και προοδευτικής επιβάρυνσης του ασθενούς είναι δυνατόν να γίνει «θεραπευτική» ημισφαιρεκτομή. Η χρόνια χρήση ασπιρίνης έχει προταθεί σαν ένα μέσο περιορισμού των υποτροπών των εγκεφαλικών θρομβώσεων [22,23].

Συνδρομο Hippel-Lindau

Ο Γερμανός οφθαλμίατρος Hippel το 1895 και ο Σουηδός παθολογοανατόμος Lindau το 1926 περιέγραψαν το νόσημα που χαρακτηρίζεται αιμαγγειοβλάστωμα του αμφιβληστροειδούς και της παρεγκεφαλίδος καθώς και από αγγειώματα του νωτιαίου σωλήνα. Το νόσημα μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο και η επίπτωση υπολογίζεται σε 1:36,000 [24].

Υπομελάνωση ITO

Η υπομελάνωση Ito χαρακτηρίζεται από ταινιοειδείς υποχρωματικές βλάβες του δέρματος. Οι βλάβες συνήθως αφορούν τον κορμό, είναι ετερόπλευρες και μερικές φορές έχουν μορφή βοστρύχου. Οι υπομελανωτικές περιοχές του δέρματος εμφανίζουν έλλειψη μελανίνης. Η νόσος είναι σποραδική, με περίπου ίση κατανομή και στα δύο φύλα. Σε μερικούς ασθενείς έχουν βρεθεί χρωμοσωμικές διαταραχές στα κύτταρα των δερματικών βλαβών [25,26].

Οι μισοί περίπου ασθενείς εμφανίζουν εκδηλώσεις από τον εγκέφαλο. Μικροκεφαλία, μακροκεφαλία, νοητική υστέρηση και επιληψία δεν είναι ασυνήθεις. Στην απεικόνιση του εγκεφάλου με μαγνητικό συντονισμό συχνά αποκαλύπτονται ετεροτοπίες ή άλλες δυσπλασίες. Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν και ημιυπερτροφία του σώματος [25,26].

Ακράτεια χρωστικής (Incontinentia Pigmenti)

Πρόκειται για σπάνια διαταραχή που μεταβιβάζεται με φυλοσύνδετο επικρατούντα τύπο και εμφανίζεται μόνο σε θήλεα άτομα. Οι άρρενες πάσχοντες πεθαίνουν

ενδομητρίως. Το νεογνό εμφανίζει τις πρώτες μέρες της ζωής ερυθηματώδεις πομφούς και φυσαλίδες στον κορμό και τα άκρα. Οι δερματικές βλάβες έχουν γραμμοειδή κατανομή. Ακολούθως οι βλάβες εφελκιδοποιούνται και αργότερα εμφανίζονται ταινιοειδείς βλάβες με έντονη υπέρχρωση (εικόνα 10). Τα βασικά κύτταρα του δέρματος έχουν έλλειψη μελανίνης, ενώ μεγάλες ποσότητες μελανίνης βρίσκονται στην επιδερμίδα. Είναι ενδιαφέρον ότι με την πρόοδο της ηλικίας οι δερματικές βλάβες γίνονται ολιγότερο εμφανείς ή και εξαφανίζονται μετά το 20ο έτος ζωής [27,28].

Εικόνα 10.
Ακράτεια χρωστικής (Incontinentia pigmenti).

Ποσοστό 30-50% των ασθενών εμφανίζει επιληψία, 10% περίπου εγκεφαλική παράλυση, ενώ νοητική μειονεξία δεν είναι ασυνήθης. Απεικόνιση του εγκεφάλου με μαγνητικό συντονισμό συχνά αποκαλύπτει διαταραχές μεταναστεύσεως νευρώνων. Δυσπλασίες των οδόντων, αλλά και του αμφιβληστροειδούς, δεν είναι σπάνιες. Πρέπει να τονισθεί ότι η διάγνωση της νόσου στην μητέρα της ασθενούς δεν είναι εύκολη, καθώς οι δερματικές βλάβες συχνά υποχωρούν σε μεγάλο βαθμό [27,28].

Νευροδερματική μελάνωση

Η νευροδερματική μελάνωση χαρακτηρίζεται από πολλαπλούς και ευμεγέθεις μελαχρωματικούς σπίλους. Οι δερματικές βλάβες συνηθέστερα εντοπίζονται στο κάτω μέρος του κορμού, την πυελική ζώνη και τα κάτω άκρα και εμφανίζουν τριχοφυία (εικόνα 11). Οι μισοί περίπου από τους ασθενείς με τέτοιους σπίλους εμφανίζουν πάχυνση των μηνίγγων λόγω διηθήσεως από μελανοκύτταρα. Η πάχυνση αυτή είναι δυνατόν να οδηγήσει σε υδροκέφαλο ή σε διεύρυνση της μεγάλης δεξαμενής, λόγω παρακώλυσης της απορρόφησης του Ε.Ν.Υ. Εκδήλωση επιληψίας σε ασθενείς της ομάδας αυτής είναι πολύ συχνή [29,30].

Σε μερικούς ασθενείς παρατηρείται ανάπτυξη μελανωμάτων, είτε από το δέρμα, είτε από τον εγκέφαλο. Στις περιπτώσεις αυτές η έκβαση είναι συνήθως κακή [30].

Εικόνα 11.
Νευροδερματική μελάνωση, Ευμεγέθεις σπίλοι γλουτών και κάτω άκρων.

Summary

Neurocutaneous syndromes

Youroukos S.

The neurocutaneous syndromes are characterized by involvement of both the skin and the nervous system. In most disorders of this group many other organs are involved as well. At least 40 neurocutaneous syndromes are included in this heterogeneous group of disorders; the commonest are neurofibromatosis type 1 (incidence 1:3,000) and tuberous sclerosis (1:6-9,000). Some diseases of this group are genetically transmitted, usually with autosomal dominant transmission, but new mutations are very common. In the majority of these disorders there is a great variation in clinical expression and the severity of symptoms. In this article the 7 commonest syndromes are described.

Βιβλιογραφία

1. North K. Neurofibromatosis Type 1 in Childhood. MacKeith Press, London,1997
2. Brett E. Neurocutaneous syndromes. In: Brett E. (ed) Paediatric Neurology. Churchill Livingstone 3rd Edition, New York, 1997; 599 – 619.
3. Griggiths P, Blaser S, Mukonoweshuro W, Amstrong D. NBOs in children with Neurofibromatosis type 1 : A proliferative potential? Pediatrics 1999; 104: e49.
4. Payne JM, Moharir MD, Webster R, North KN. Brain structure and function in neurofibromatosis type 1: current concepts and future directions. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010; 81:304-9.
5. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. Genet Med. 2010 ; 12:1-11.
6. Rosenfeld A, Listernick R, Charrow J, Goldman S. Neurofibromatosis type 1 and high-grade tumors of the central nervous system. Childs Nerv Syst. 2010; 26:663-7.
7. Lopes Ferraz Filho JR, Munis MP, Soares Souza A, Sanches RA, Goloni-Bertollo EM, Pavarino-Bertelli EC. Unidentified bright objects on brain MRI in children as a diagnostic criterion for neurofibromatosis type 1. Pediatr Radiol. 2008; 38:305-10.
8. Committee on Genetics. Health supervision for children with neurofibromatosis. Pediatrics 1995, 96: 368-272.
9. Curatolo P. Tuberous sclerosis complex: From basic Science to clinical phenotypes. MacKeith Press, London 2003.
10. Bolton P, Griffiths P. Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. Lancet 1997; 349 : 392 – 395.
11. Kenerson H, Folpe AL, Takayama TK, Yeung RS. Activation of the mTOR pathway in sporadic angiomyolipomas and other perivascular epithelioid cell neoplasms. Hum Pathol. 2007; 38:1361-71.
12. Γιουρούκος Σ, Λαγός Π, Ματσανιώτης Ν. Συμβολή της αξονικής τομογραφίας εις την πρώιμο διάγνωση της οζώδους σκληρύνσεως . Ιπποκράτης 1979; 7:713–719.
13. Curatolo P. Neurological manifestations of tuberous sclerosis complex. Child's Nerv Syst 1996; 12: 515 – 521.
14. Curatolo P, Napolioni V, Moavero R. Autism Spectrum Disorders in Tuberous Sclerosis: Pathogenetic Pathways and Implications for Treatment. J Child Neurol. 2010; 25:873-80.
15. De Rosa N. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in tuberous sclerosis. A case report. Pathologica. 2009; 101:186-9.
16. Gomez M, Sampson J, Whittemore V. Tuberous sclerosis complex. 3rd Edition , Oxford University Press, New York, 1999.
17. Hunt A, Dennis J. Psychiatric disorders among children with tuberous sclerosis. Devel Med Child Neurol 1987; 29 : 1990 – 1998.
18. Riikonen R, Simell O. Tuberous sclerosis and infantile spasms. Devel Med Child Neurol 1990; 32 : 203 – 209.
19. Roach E. Neurocutaneous Syndromes. Pediatr Clin North Am 1992; 39 : 591-620.
20. Martignoni G, Pea M, Reghellin D, Gobbo S, Zamboni G, Chilosi M, Bonetti F. Molecular pathology of lymphangioleiomyomatosis and other perivascular epithelioid cell tumors. Arch Pathol Lab Med. 2010; 134:33-40.
21. Webb D, Fryer A, Osborn J. On the incidence of fits and mental retardation in tuberous sclerosis. J Med Genet 1991; 28 : 395 – 397.
22. Hallbook T, Ruggieri P, Adina C, Lachhwani DK, Gupta A, Kotagal P, Bingaman WE, Wyllie E. Contralateral MRI abnormalities in candidates for hemispherectomy for refractory epilepsy. Epilepsia 2010; 51:556-63.
23. Kossoff EH, Ferenc L, Comi AM. An infantile-onset, severe, yet sporadic seizure pattern is common in Sturge-Weber syndrome. Epilepsia. 2009; 50:2154-7.
24. Latif f, Tory K, Guarra J, Jao M. Identification of the von Hippel – Lindau disease tumor suppressor gene. Science 1993; 260:1317-1320.
25. Sharma S, Sankhyan N, Kabra M, Kumar A. Hypomelanosis of Ito with hemimegalencephaly. Dermatol Online J. 2009;15:12-15.
26. Kimura M, Yoshino k, Maeoka Y, Suzuki N. Hypomelanosis of Ito. MR findings. Ped Radiol 1994; 24:68-69.
27. Landy S, Donnai D. Incontinentia pigmenti 1993; J Med Gen 30:53-59.
28. Hart AR, Edwards C, Mahajan J, Wood ML, Griffiths PD. Destructive encephalopathy in incontinentia pigmenti. Dev Med Child Neurol. 2009; 51:162-3.
29. Kadonage J, Barkowich A, Edwards M, Freiden N. Neurocutaneous melanosis in association with Dandy-Walker complex. Pediatr Dermatol 1992; 9:37-42.
30. Pavlidou E, Hagel C, Papavasiliou a, Giouroukos S, Panteliadis C. Neurocutaneous melanosis: Report of 3 cases and up-to-date review. J Child Neurol 2008; 23:1382-1391.