Neurofibromatose tipo 1

Neurofibromatosis type 1

Daiane Saldanha de Avila[1], Cleiton da Silva Pando[1], Luana Pizarro Meneghello[2], Tatiana Nunes Ramos[2]

RESUMO

Uma mulher de 45 anos se apresentou no Serviço de Pneumologia relatando cansaço, dispneia, nodulações na pele e manchas em todo o corpo. Apresentou diagnóstico de neurofibromatose tipo 1, também conhecida como doença de von Recklinghausen, uma das doenças de herança autossômica dominante mais frequentes na espécie humana e que será objeto desta revisão. As manifestações dermatológicas clássicas da NF caracterizam-se pela presença de neurofibromas e manchas café com leite. Será discutida aqui a importância do diagnóstico dessa doença de caráter hereditário para possibilitar aconselhamento genético à família acometida e esclarecimento ao portador.

UNITERMOS: Neurofibroma, Von Recklinghausen, Neoplasia Hereditária, Doença do SNC.

ABSTRACT

A 45-year-old female visited the pulmonology department reporting fatigue, dyspnea, skin nodules and stains throughout the body. She had the diagnosis of neurofibromatosis type 1, also known as von Recklinghausen's disease, one of the most frequent autosomal dominant diseases in humans, which will be the focus of this review. The typical skin manifestations of neurofibromatosis are characterized by the presence of neurofibromas and café au lait *spots. Here we discuss the importance of diagnosing this hereditary disease in order to deliver genetic counseling and information to the carriers and their families.*

KEYWORDS: *Neurofibroma, Von Recklinghausen, Hereditary Neoplasia, CNS Disease.*

INTRODUÇÃO

A neurofibromatose (NF), doença descrita em 1882 por Friedrich Daniel von Recklinghausen, é uma anormalidade neuroectodérmica constituída por um conjunto de condições com manifestações clínicas que comprometem principalmente a pele, olhos, ossos, sistema nervoso, com alterações mentais e endócrinas e, eventualmente, com repercussões em outros órgãos internos (1). Esse termo, *neurofibromatose*, é dado a duas condições genéticas neurocutâneas distintas, a NF tipo 1, também conhecida como doença de von Recklinghausen, uma das doenças de herança autossômica dominante mais frequente na espécie humana e que será objetivo desta revisão, e a NF tipo 2, menos comum. NF1 é uma desordem genética autossômica dominante com uma incidência de aproximadamente 1 em 2.600 a 1 em 3.000 indivíduos (2). Aproximadamente metade dos casos é familiar; o restante é composto de mutações novas (3, 4). A penetrância é completa, ou seja, o indivíduo que carregar a mutação será afetado, porém NF1 é altamente variável em sua expressão (a severidade da doença varia entre indivíduos afetados da mesma família e de uma família para outra) (5).

RELATO DE CASO

Paciente de 45 anos, solteira, feminina, parda, empacotadora, previamente hígida, chegou ao ambulatório de pneumologia em dezembro de 2008 com queixa de cansaço e dispneia há 37 anos. Referia cansaço físico ao caminhar, trabalhar e subir escadas, além de cãibra em MMII. Relata dispneia principalmente em locais abafados que melhora quando está em locais abertos. Nega piora progressiva dos sintomas durante o período descrito. História de uso de dispositivo inalatório (não sabe o nome) e aminofilina, porém parou o uso por conta própria. Relata usar "fortificantes" que aliviam seu cansaço. Refere também ter nodulações na pele e manchas difusamente, de coloração marrom, sem prurido ou outros sintomas. Nega emagrecimento. Nega tabagismo, etilismo, ou trabalho com agrotóxicos ou asbesto. Em sua história familiar referiu mãe e irmãs com nódulos na pele difusamente, semelhantes aos seus. Ao exame: nódulos de consistência macia, semiglobosos ou pediculados,

[1] Médico(a).
[2] Médica Residente do Serviço de Medicina Interna.

012-430_neurofibromatose.pmd 317 21/12/2010, 13:36

da cor da pele ou amarronados, em grande número e com distribuição universal, de tamanhos variáveis – desde puntiformes até massas de 3 centímetros de diâmetro (Figura 1). Além de manchas café com leite em grande número (mais de 10) e tamanhos variando de 2 a 5cm de diâmetro (Figura 2), foram feitas hipóteses de asma leve, lipomas e neurofibromatose. Demais aparelhos sem alterações. Retornou em 3 meses com RX de tórax sem alterações e espirometria, evidenciando distúrbio ventilatório restritivo grave. Foram então solicitadas TC de tórax, ecocardiograma e exames laboratoriais e a paciente submetida a biópsia navicular de pele com exérese da maior nodulação, localizada em região interescapular, de aproximadamente 3cm de diâmetro (Figura 3). Retornou em 20 dias com as mesmas queixas, exame físico inalterado e trazendo exames laboratoriais sem alterações; TC de tórax com evidência de bronquiectasias; ecocardiograma evidenciando disfunção diastólica tipo relaxamento alterado grau I; laudo anatomopatológico de pele (Figuras 4 e 5): neurofibroma. Confirmado diagnóstico de neurofibromatose, iniciado uso de Foraseq 1x/dia e agendado retorno com nova espirometria para maior esclarecimento de doença pulmonar.



FIGURA 1 – **Neurofibromas** – Alguns neurofibromas em região dorsal.



FIGURA 2 – **Manchas café com leite** – Duas manchas café com leite em região escapular direita.

DISCUSSÃO

O relato deste caso mostra o diagnóstico de NF feito de maneira casual e tardiamente, ao consultar por outras queixas. Isso reflete a capacidade de variação na intensidade das manifestações clínicas da doença, fazendo com que pacien-



FIGURA 3 – **Neurofibroma** – Neurofibroma em região interescapular, medindo aproximadamente 3cm de diâmetro, antes de ser retirado por biópsia excisional.

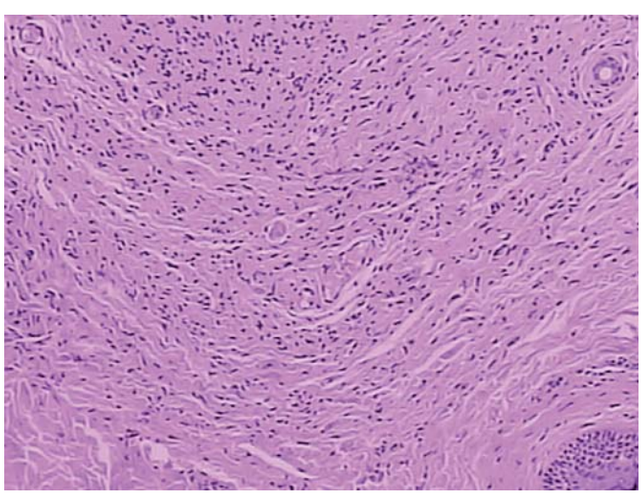


FIGURA 4 – **Histopatológico 1** – Biópsia de pele por cortes histológicos, coloração H&E, aumento de 100xx, demonstrando, na derme reticular, proliferação de células fusiformes em meio a estroma de aspecto fibrilar.

012-430_neurofibromatose.pmd 318 21/12/2010, 13:36

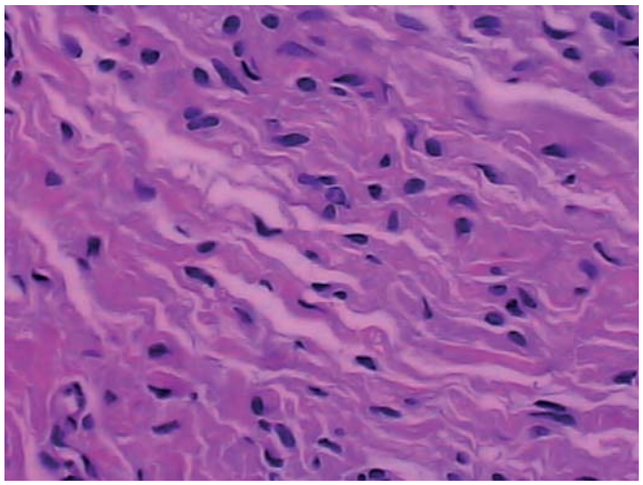


FIGURA 5 – **Histopatológico 2** – Biópsia de pele por cortes histológicos, coloração H&E, aumento de 400xx, mostrando núcleos alongado em meio a um estroma de aspecto fibrilar.

tes assintomáticos desconheçam a doença, expondo seus descendentes ao risco de manifestar doença grave sem um adequado aconselhamento genético.

As manifestações dermatológicas clássicas da NF caracterizam-se pela presença de neurofibromas e manchas café com leite (MCCL).

Os critérios clínicos para o diagnóstico da doença de von Recklinghausen-NF1 foram estabelecidos de uma forma mais completa em 1987, por ocasião da National Institute Of Health Conference (NIOHC) (8). Para o diagnóstico da NF em sua forma clássica, é necessária a presença de pelo menos duas ou mais das seguintes características:

- Seis ou mais manchas café com leite (MCCL) iguais ou maiores que 5mm, em crianças de menos de 6 anos e maiores de 15mm, em indivíduos acima de 6 anos.
- Dois ou mais neurofibromas.
- Pelo menos um neurofibroma plexiforme.
- Efélides (sardas) nas regiões axilares e inguinais.
- Um glioma do nervo óptico.
- Dois ou mais hamartomas de íris (nódulo de Lisch). Estes hamartomas, detectáveis ao exame oftalmológico, somente ocorrem em cerca de 10% dos doentes abaixo de 6 anos.
- Uma lesão óssea característica (displasia do esfenoide ou afinamento da córtex de ossos longos, com ou sem pseudoartrose).
- Ocorrência familiar com pelo menos um parente de primeiro grau com as alterações enumeradas.

A ordem típica do aparecimento das manifestações clínicas é: manchas café com leite (MCCL), efélides axilares, nódulos de Lisch e neurofibromas (6).

As MCCL são máculas acastanhadas, que são percebidas geralmente no primeiro ano de vida, podendo estar presentes já ao nascimento, e aumentam em quantidade durante a primeira infância (9).

As efélides, geralmente axilares ou inguinais, costumam surgir em torno dos quatro anos de idade (9).

Os nódulos de Lisch são hamartomas pigmentados da retina, que podem ser observados ao exame com lâmpada de fenda. Raramente produzem alterações funcionais, mas podem ser muito importantes na diagnose, pois, ainda que incomuns antes dos seis anos, estão presentes em 90% dos doentes adultos. Parecem ser exclusivos da neurofibromatose. São assintomáticas e têm somente significado diagnóstico (10).

Os neurofibromas, solitários ou múltiplos, são tumores de consistência macia, semiglobosos ou pediculados, da cor da pele ou violáceos, que variam tanto em número, quanto em tamanho (1).

Assim, considera-se que existem quatro tipos de neurofibromas: neurofibromas cutâneos superficiais, moles e botonosos; neurofibromas subcutâneos – mais profundos, na derme adjacente aos nervos subcutâneos, com envolvimento direto das raízes e trajetos dos nervos, e que frequentemente se acompanham de dores localizadas; neurofibromas nodulares plexiformes – formam extensa rede no subcutâneo e neurofibromas plexiformes difusos – comprometem todas as camadas da pele, podendo penetrar profundamente nos músculos, atingir os ossos e, conforme a localização, as vísceras também (1).

Das complicações ósseas, as mais apontadas na NF incluem escoliose, cifose, cifoescoliose e anomalias da coluna cervical, bem como baixa estatura (11).

Pacientes com NF1 desenvolvem tumores benignos e malignos mais frequentemente que a população em geral. O glioma óptico é o tipo predominante de neoplasia intracraniana, mas outros tumores do SNC e não SNC podem ocorrer. O risco aumentado de malignidade na NF1 é estimado entre 5 e 15% dos indivíduos afetados. Esta taxa é aproximadamente 2,5 a 4 vezes mais alta que a da população geral (12).

A malignização é a complicação mais séria na NF, pelo desenvolvimento das neoplasias malignas, sendo a mais comum o neurofibrossarcoma ou schwanoma maligno (1).

Déficits cognitivos e dificuldade de aprendizado ocorrem com maior frequência em crianças com NF1 (13).

Hipertensão é um achado frequente em adultos com NF1 e pode se desenvolver durante a infância. É considerada essencial na maioria dos casos, mas lesões vasculares produzindo hipertensão renovascular são mais frequentes em pacientes com NF1 (3).

Informações sobre o efeito da NF1 na mortalidade são limitadas, embora a expectativa de vida pareça estar encurtada (3).

COMENTÁRIOS FINAIS

Devido a muitos casos de NF1 serem mutações novas, os pais frequentemente são surpreendidos quando o diagnóstico é feito. O que também acontece, não raro, é diagnosticar-se NF1 em um dos pais após o diagnóstico ter sido feito no filho. Quando o diagnóstico é feito em uma criança sem

012-430_neurofibromatose.pmd 319 21/12/2010, 13:36

história familiar da doença, ambos pais devem ser avaliados. Essa avaliação inclui um exame completo da pele e um exame oftalmológico com lâmpada de fenda devido à expressividade variável dessa desordem.

Testes genéticos podem ser realizados e demonstram a mutação genética em 95% dos pacientes com NF1. Então, um teste negativo não exclui completamente o diagnóstico. Os pais devem saber que o encontro da mutação genética da NF1 não tem a capacidade de predizer a gravidade das manifestações que a criança apresentará (14).

O tratamento consiste na exérese de tumores cutâneos e tratamento clínico ou cirúrgico das lesões dos outros sistemas acometidos pela enfermidade. Fundamentado no grande número de mastócitos presentes em neurofibromas e da possibilidade de contribuírem para o crescimento do tumor, alguns autores sugerem utilização de medicamentos cujo mecanismo de ação estabilize ou bloqueie a desgranulação dos mastócitos, evitando liberação de histamina dos grânulos. Para tal, tem-se sugerido o uso do cetotifeno em doses variáveis de 2 a 4 mg/dia (para adultos) por 30 a 43 meses, observando-se melhora do prurido ou dor, quando presentes, e da consistência das lesões, com aparente diminuição do crescimento do tumor. Dessa forma, esses tipos de substâncias poderiam dificultar o aparecimento dos neurofibromas, bem como seu crescimento, principalmente em pacientes diagnosticados precocemente (1).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. Neurofibromatose. Artes Médicas, São Paulo 2008; 3ª ed revisada: 1011-1019.
2. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. Arch Dermatol 2005; 141: 71
3. Riccardi VM. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis. Johns Hopkins University Press, Baltimore 1992.
4. North K. Neurofibromatosis type 1: review of the first 200 patients in an Australian clinic. J Child Neurol 1993; 8:395.
5. Easton DF, Ponder MA, Huson SM, Ponder BA. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. Am J Hum Genet 1993; 53:305.
6. Debella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the National Institutes of Health Criteria for Diagnosis of Neurofibromatosis 1 in Children. Pediatrics 2000; 105:608.
7. Gutmann DH, Aylsoworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evalution and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. JAMA 1997; 278:51.
8. Stumpf DA, Alksne JF, Annegers JF, et al.National Institutes of Health Consensus Development Conference. Conference statement. Neurofibromatosis. Arch Neurol 1988; 45:575.
9. Gutmann DH, Collins FS. Neurofibromatosis 1. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds), McGraw-Hill, New York 2001. p.877.
10. Lewis RA, Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. Incidence of iris hamartomata. Ophthalmology 1981; 88: 348.
11. Brunetti-Pierri N, Doty SB, Hicks J, et al. Generalized metabolic bone disease in Neurofibromatosis type I. Mol Genet Metab 2008; 94:105.
12. Airewele GE, Sigurdson AJ, Wiley KJ, et al. Neoplasm in neurofibromatosis 1 are realted to gender but not to family history of cancer. Genet Epidemiol 2001; 20:75.
13. North K. Neurofibromatosis type 1. Am J Med Genet 2000; 97:119.
14. Messian LM, Callens T, Mortier G, et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. Hum Mutat 2000; 15:541.

✉ Endereço para correspondência:
Daiane Saldanha de Avila
João Cândido Fagundes, 165 – Witeck
98300-000 – Santa Maria, RS – Brasil
☎ (55) 8402-0380
daisavila@yahoo.com.br

Recebido: 19/6/2009 – Aprovado: 17/7/2009

012-430_neurofibromatose.pmd 320 21/12/2010, 13:36