Neurofibromatose tipo 1

Neurofibromatosis type 1

Alice Ângela Slomp[1], Ângela Quatrin Campagmolo[1], Débora Mânica Rockenbach[1], Boaventura Dias da Silva[2], Ariádene Facco Espig[1], Valdeci Juarez Pomblum[3]

RESUMO

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é a forma mais comum das facomatoses autossômicas dominantes, com uma incidência de 1 em 2.500 a 1 em 3.000 ao nascimento. Clinicamente, a NF1 é caracterizada por manchas café com leite, efélides, neurofibroma da pele, neurofibroma plexiforme, defeitos ósseos, nódulos de Lisch e tumores do sistema nervoso central. O neurofibroma plexiforme, um raro tumor exclusivo de pacientes com NF1, é um tumor benigno da bainha dos nervos periféricos que se espalha sob a pele ou profundamente no corpo. O diagnóstico diferencial da NF1 inclui outras formas de neurofibromatose, afecções com manchas café com leite ou com alterações pigmentares confundidas com manchas café com leite. Uma mulher de 28 anos foi admitida no Hospital Universitário de Santa Maria, apresentando uma massa com grande aumento em seu braço direito com 24 anos de evolução. O aumento se desenvolveu em uma mancha café com leite que estava presente desde o nascimento. Não havia história familiar de neurofibromatose. Foi realizado diagnóstico clínico de NF1 com neurofibroma plexiforme do braço direito.

UNITERMOS: Facomatose, Neurofibromatose do Tipo 1, Manchas Café com Leite, Neurofibroma, Neurofibroma Plexiforme.

ABSTRACT

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is the most common form of autosomal dominant phakomatoses with an incidence of 1 in 2,500 to 1 in 3,000 at birth. Clinically, NF1 is characterized by café au lait spots, ephelides, skin neurofibroma, plexiform neurofibroma, bone defects, Lisch nodules, and tumors of the central nervous system. Plexiform neurofibroma, a rare tumor unique to patients with NF1, is a benign tumor of peripheral nerve sheath that spreads under the skin or deep in the body. The differential diagnosis of NF1 includes other forms of neurofibromatosis, conditions with café au lait spots or pigment changes confused with café au lait spots. A 28-year-old woman was admitted to the University Hospital of Santa Maria with a largely increased mass in her right arm with 24 years of evolution. The increase developed from a cafe au lait spot that was present since birth. There was no family history of neurofibromatosis. Clinical diagnosis of NF1 with plexiform neurofibroma of the right arm was made.

KEYWORDS: *Phakomatosis, Neurofibromatosis Type 1, Café au Lait Spots, Neurofibroma, Plexiform Neurofibroma.*

INTRODUÇÃO

As neurofibromatoses, as doenças de von Hippel-Lindau, Bourneville e Sturge-Weber fazem parte das facomatoses. Das neurofibromatoses, a do tipo 1 (NF1), ou doença de von Recklinghausen, é a forma mais comum, com uma incidência de 1:2.500 a 1:3.000 indivíduos ao nascimento e uma prevalência de 1:4.000 a 1:5.000 (1, 2). Trata-se de uma doença congênita, hereditária e autossômica dominante. Entretanto, aproximadamente, 50% dos casos são clinicamente esporádicos (1). A NF1 pode aparecer ao nascimento, mas, com frequência, manifesta-se tardiamente, especificamente durante a puberdade, na gravidez ou até mesmo na menopausa. Tem progressão crônica com os anos, com sinais e sintomas que aumentam com o tempo. Possui expressividade variável, ou seja, mesmo dentro de uma família, alguns indivíduos são gravemente afetados e outros apenas de forma branda (3, 4). O diagnóstico clínico da NF1 baseia-se nos critérios estabelecidos pela National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Conference Statement (Quadro 1) (5, 6).

RELATO DE CASO

Paciente feminino, 28 anos, branca, foi encaminhada ao Serviço de Neurologia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) para investigação e acompanhamento.

[1] Acadêmica do Internato Curricular do Curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Maria.
[2] Médico Neurologista. Professor Adjunto do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Santa Maria.
[3] Doutor em Medicina pela Universidade Heinrich Heine, Düsseldorf, Alemanha. Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Santa Maria.

014-467_neurofibromatose tipo.pmd 437 21/12/2010, 13:42

QUADRO 1 – Critérios diagnósticos da neurofibromatose tipo 1 (NF1)*

1. Seis ou mais manchas café com leite
   a) > 5 mm em crianças ou
   b) > 15 mm em adultos
2. Dois ou mais neurofibromas cutâneos/subcutâneos ou um neurofibroma plexiforme
3. Efélides nas regiões axilares ou inguinais
4. Glioma óptico
5. Dois ou mais nódulos de Lisch (hamartomas da íris vistos ao exame com lâmpada de fenda)
6. Displasia óssea (displasia da asa do esfenoide ou afilamento dos ossos longos ± pseudoartrose)
7. Parente de primeiro grau com NF1

* Dois ou mais dos critérios são necessários para a confirmação diagnóstica.
Fonte: Ferner et al. J Med Genet 2007; 44:81-88.

Nasceu com inúmeras manchas café com leite maiores que 5 mm espalhadas pelo corpo e pequeno aumento do diâmetro do membro superior direito em relação ao contralateral. Apresentou um episódio de convulsão 12 horas pós-parto, que não se repetiu (*sic*). Refere história de exposição materna a agrotóxicos previamente e durante a gestação. Aos quatro anos, após queda de uma escada, desenvolveu tumoração amolecida em punho direito, com aumento progressivo de tamanho, evoluindo com acometimento de antebraço e braço direitos, tornando-se uma grande massa em cerca de três a quatro meses. Aos 8 anos, relata o surgimento de massa em nádega esquerda, com características semelhantes às do membro superior direito, porém de menor tamanho, após miíase no local. Durante a idade escolar, apresentou dificuldade de aprendizagem, assim como irritação e cansaço frequentes. Aos 17 anos, desenvolveu novo tumor em dorso, sem história prévia de trauma no local. Realizou acompanhamento médico na infância, submetendo-se à biópsia da tumoração do membro, que mostrou tecido fibroso neoformado, observando-se fibroblastos bem diferenciados em meio a estruturas necrosadas e proliferação lobular de células fusiformes. Também foi avaliada por cirurgiões que não indicaram a ressecção das tumorações. Há aproximadamente 15 anos, apresentou quadro de depressão devido à sua condição, mas, atualmente, encontra-se bem quanto a esse aspecto, não fazendo uso de medicação. No último mês, vem apresentando cefaleia de repetição, principalmente retro-orbitária. Uma tomografia computadorizada de crânio revelou ausência de anormalidades. No momento, refere várias manchas café com leite distribuídas principalmente no tronco e em membros inferiores. Não há história conhecida de neurofibromatose na família. A tumoração do membro superior direito acomete praticamente toda sua extensão, aumentando de tamanho lenta e progressivamente. Está em uso de anticoncepcional oral. Ao exame físico, foram observadas máculas hipercrômicas em abdome, membros inferiores, pescoço, membros superiores, costas, nádegas (Figura 1 e Figura 2), tumorações amolecidas em toda extensão do membro superior direito, de grandes proporções (Figura 3 e Figura 4), e tumorações em nádega esquerda e dorso. Apresenta nódulos menores que 5 mm principalmente em face e abdome e escoliose dorsal à direita. Na mensuração dos sinais vitais, sua frequência cardíaca era de 72/min, frequência respiratória de 16/min, temperatura axilar de 36,7ºC e pressão arterial de 115/75 mmHg. Estatura de 1,51 m e peso de 58 kg. O exame neurológico, incluindo avaliação da sensibilidade, motricidade e coordenação, não revelou alterações. Exames oftalmológico com lâmpada de fenda e fundo de olho foram normais.



FIGURA 1 – Manchas café com leite e neurofibroma em dorso.



FIGURA 2 – Manchas café com leite em membros inferiores.

014-467_neurofibromatose tipo.pmd 438 21/12/2010, 13:42



FIGURA 3 – Neurofibroma plexiforme em face anterior do membro superior direito.



FIGURA 4 – Neurofibroma plexiforme em face posterior do membro superior direito.

DISCUSSÃO

A paciente do relato apresenta dois dos critérios dos NIHs, 1) mais de seis manchas café com leite maiores de 15 mm e 2) neurofibroma plexiforme, corroborando assim o diagnóstico de NF1. As manchas cutâneas presentes na NF1 podem ser castanho-claras ou escuras, variáveis em número e em dimensões, desde as menores, que lembram efélides, até as maiores, chamadas manchas hepáticas ou café com leite (*café-au-lait spots*). Podem estar em pequeno número, porém raramente faltam na caracterização clínica da afecção. Essas manchas ocorrem também em indivíduos normais, porém, quando seu número ultrapassa seis, tornam-se bastante significativas para o diagnóstico. As manchas café com leite costumam iniciar o quadro, presentes em 95% dos portadores de NF1, percebidas ao nascimento ou até os três anos (7). A mancha café com leite clássica tem uma borda mais lisa quando associada com neurofibromatose que aquela vista na síndrome de McCune-Albright, o principal diagnóstico diferencial com a NF1, caracterizada por manchas café com leite grandes com bordas irregulares e em menor número, distribuídas sobre nádegas ou área cervical (6-8). Áreas de hiperpigmentação podem ocorrer em indivíduos saudáveis, mas a localização em região inguinal e axilas é muito rara, sendo mais comum em portadores de NF1 (6, 9). Menos de 1% das crianças saudáveis podem ter três ou mais manchas café com leite, embora uma ou duas de tais manchas sejam encontradas em indivíduos sem nenhum sinal de doença (6). Para as crianças que apresentam múltiplas manchas café com leite, é necessário o acompanhamento médico, visando a averiguar novos sinais ou sintomas de NF1. Se apenas as manchas café com leite forem encontradas, o diagnóstico preciso da doença não pode ser feito. As crianças devem ser acompanhadas e monitorizadas, pois muitos dos sintomas só aparecem ao final da infância ou mesmo na adolescência (3, 4). Por outro lado, os neurofibromas são tumores benignos que representam a característica clínica primária da doença. Os neurofibromas múltiplos surgem em qualquer parte do corpo, inclusive em cavidades, sendo os de localização dérmica os mais comuns, ocorrendo em praticamente 100% dos pacientes com NF1 (9, 10). O seu surgimento e o crescimento de lesões preexistentes são frequentes durante a gravidez e a puberdade, talvez em função da intensa mudança hormonal nesses períodos. O trauma também parece influenciar o desenvolvimento dessas lesões, mas seu papel ainda é incerto. Prurido crônico e localizado pode preceder seu aparecimento (10, 11). Os neurofibromas histologicamente caracterizam-se por um crescimento irregular das células de Schwann associado a um aumento de reticulina e colágeno, com penetração de fibras nervosas no seu interior. São semelhantes aos schwannomas, mas estes costumam ser encapsulados e apresentar uma arquitetura mais ordenada. Os neurofibromas podem se localizar nos tecidos cutâneo e subcutâneo, ou estender-se ao longo do trajeto de um nervo, sendo, neste último caso, denominados plexiformes (10). Neurofibromas cutâneos ou dérmicos surgem a partir da pré-adolescência, podendo tornar-se, progressivamente, um problema estético grave. Embora sejam tumores benignos, alguns pacientes podem desenvolver vários deles, que, dependendo da localização, comprometem funções vitais, como visão e audição, em decorrência da compressão nervosa. Mesmo sendo numerosos ou volumosos, não se transformam em tumores malignos (10, 11). Dois tipos de neurofibromas plexiformes têm sido reconhecidos, 1) difuso/*elephantiasis neurofibromatosa* e 2) nodular (12). Neurofibromas plexiformes (elefantíase neurofibromatosa) são ob-

014-467_neurofibromatose tipo.pmd 439 21/12/2010, 13:42

servados em cerca de 5% dos casos e, aproximadamente, 20% deles na face e 80% no tronco ou nos membros (11). Os neurofibromas plexiformes são, diferentemente dos dérmicos, quase sempre congênitos e geralmente causam crescimento aberrante do tecido ósseo e das partes moles circunvizinhas. Podem ainda apresentar-se de forma difusa ou nodular, que é a mais comum (3, 9). Os neurofibromas plexiformes podem originar tumores malignos da bainha do nervo periférico, frequentemente referidos como neurofibrossarcomas ou schwannomas malignos, que constituem a principal causa de morte e a neoplasia mais comum nesse grupo (13). Neurofibroma subcutâneo ou plexiforme associado à dor há mais de um mês ou dor que prejudica o sono, déficit neurológico novo ou inexplicável ou distúrbios esfincterianos, alteração na textura do neurofibroma de macio a duro e crescimento rápido são sugestivos de malignidade, o que muda o prognóstico. O período de maior risco para malignização é entre 15 e 40 anos (7, 9, 13). A paciente iniciou com o desenvolvimento de neurofibromas plexiformes aos quatro anos de idade. O neurofibroma plexiforme no membro superior direito começou a se desenvolver após um trauma. O papel do trauma no desenvolvimento de neurofibromas não está bem estabelecido (14). A paciente refere aumento constante do tamanho dos tumores, porém não associa piora importante com o início do uso de pílula anticoncepcional combinada. No caso relatado, não há a presença de outros casos de NF1 na família; portanto, deve tratar-se de um caso de mutação nova, que responde por 50% dos casos de NF1 (1). Não foi encontrada associação descrita entre exposição a agrotóxicos e desenvolvimento de NF1 na literatura revisada. Os períodos em que mais comumente as manifestações clínicas se tornam aparentes são a puberdade, a gravidez ou até mesmo a menopausa, porém podem aparecer ao nascimento. Os problemas ortopédicos mais comuns são hipotonia e déficit de coordenação motora, podendo também estar presentes displasia, erosão e desmineralização óssea, podendo as duas últimas ser ocasionadas por pressão de neurofibromas plexiformes adjacentes ou proliferação vascular associada aos tumores (6, 9). Pseudoartrose é um tipo de displasia óssea que costuma acometer o terço distal da tíbia e fíbula, estando presentes ao nascimento ou nos primeiros meses de vida. Essa alteração torna as fraturas comuns. Curvatura de ossos longos, especialmente da tíbia, pode estar presente (9). A escoliose, alteração óssea mais prevalente, também apresentada pela paciente, acomete mais frequentemente a parte inferior da coluna cervical e a superior da torácica e pode ocorrer devido à erosão ou à displasia vertebral, que geram instabilidade vertebral (6). Retina, íris, nervo óptico, tecidos moles e ósseos da órbita podem estar afetados (4). Outra característica importante em NF1 são os nódulos de Lisch, que resultam da proliferação melanocítica e fibroblástica. Compreendem elevações arrendondadas da superfície da íris, com coloração variando de transparente a amarelo ou marrom. Tais nódulos, considerados exclusivos da NF1, são assintomáticos e não levam a qualquer complicação oftalmológica. São úteis para confirmação do diagnóstico, estando presentes em 90% dos adultos, ainda que incomuns antes dos seis anos (9). Outras manifestações inespecíficas da NF1 também foram manifestadas pela paciente, como dificuldades de aprendizado, cefaleia tensional e baixa estatura. Problemas específicos de aprendizagem têm sido observados em 30-60% das crianças com NF1 (6, 9, 15-17). Cefaleia também é relatada, na maioria das vezes com características de migrânea ou tensional, respondendo bem à profilaxia com amitriptilina. No entanto, mudança nas características da dor e/ou déficit neurológico exigem investigação por indicar presença de tumores cerebrais, feocromocitoma ou doença cerebrovascular (4, 9, 10). Além disso, ela manifestou sintomas de depressão, o que é comum nos casos deformantes dessa doença. A relação médico-paciente é de suma importância para o manuseio dos pacientes, mesmo que não haja um tratamento médico eficaz para prevenir ou reverter as lesões características da NF1, exceto o aconselhamento genético e a detecção precoce de complicações tratáveis (18). O tratamento é direcionado à prevenção ou ao manuseio das complicações. Os neurofibromas cutâneos e manchas café com leite podem ser removidos por cirurgia plástica ou *laser* (6). No caso dos neurofibromas plexiformes, esse procedimento não é simples; seus resultados são limitados, além de ser observado um alto índice de recidiva desses tumores. Entretanto, deve ser considerada em casos de desfiguração, dor ou comprometimento funcional (9). A remoção dos neurofibromas plexiformes benignos é difícil devido à invasão do tumor sobre estruturas adjacentes e nervos e à sua inerente natureza vascular. Algumas drogas estão sendo estudadas com o objetivo de impedir o surgimento e a progressão dos neurofibromas (19, 20). Há insuficientes evidências que sustentam o uso de drogas antiangiogênicas, inibidoras dos fibroblastos e inibidoras da farnesil-transferase em pacientes com neurofibromas plexiformes sintomáticos e a radioterapia é contraindicada em tumores benignos pelo risco de malignização (13, 21). A rotina de acompanhamento para adultos com NF1 inclui avaliações médicas padrões, exames de pele, pressão sanguínea, visão e audição, exame da coluna vertebral para escoliose (18). A hipertensão é frequente na NF1, podendo se desenvolver em qualquer idade, tendo maior incidência com o aumento da faixa etária. Na maioria dos casos, a hipertensão é essencial, devendo ser tratada como o restante da população, mas feocromocitoma e estenose de artéria renal devem ser considerados em portadores de NF1 com hipertensão. Também podem ocorrer alterações cardiovasculares congênitas, especialmente estenose pulmonar (6, 22). Atenção especial deve ser dada para qualquer tumor que esteja crescendo rapidamente ou causando nova

014-467_neurofibromatose tipo.pmd 440 21/12/2010, 13:42

dor. Redução aguda ou progressiva do sensório, déficit motor, incoordenação e distúrbios esfincterianos podem indicar lesão intracraniana ou compressão medular e a frequência das consultas vai depender da severidade da doença (4). Os portadores de NF1 possuem, em média, uma expectativa de vida de 15 anos a menos que a população em geral (9, 10). O tempo de sobrevida dos pacientes é variável, dependendo principalmente da época em que surgiram os primeiros sinais da enfermidade, da localização e do tamanho dos tumores. Quanto mais precoces forem as manifestações, menores as chances de sobrevida. A causa de morte mais comum é a malignização, seguida de complicações neurológicas pelos tumores (9). O acompanhamento dos afetados é de suma importância porque a expectativa de vida é diminuída nos casos com neoplasia ou hipertensão arterial (11, 18). A NF1 contribui para múltiplos estressores psicossociais. É comum a presença de depressão, ansiedade, desejo suicida, psicose e comportamento sociopata, sendo a psicoterapia fundamental para obter o equilíbrio emocional desses pacientes (6, 15). As pacientes com NF1 devem ser esclarecidas por se tratar de uma doença hereditária com chance de 50% de cada filho gerado vir a apresentar a doença. Além disso, deve ser informado que a gravidade do quadro de cada paciente independe da gravidade com que a doença se manifestou no genitor afetado. Neurofibromas que crescem mais durante a gravidez podem, em alguns casos, diminuir de tamanho após o parto, provavelmente pelo edema geral e acúmulo de líquidos, que naturalmente ocorre durante a gestação (23). A análise da mutação não é aconselhada rotineiramente, mas pode ser útil em caso de dúvida diagnóstica ou quando apenas um critério diagnóstico é preenchido. Um teste de DNA negativo não exclui NF1 (6, 10). Embora haja estudos mostrando que 75% dos neurofibromas apresentam receptores de progesterona, não há confirmação de que contraceptivos combinados orais ou apenas de progesterona contribuem para o crescimento dos neurofibromas (24, 25).

COMENTÁRIOS FINAIS

Este relato ilustra um caso pouco frequente de neurofibroma plexiforme difuso/*elephantiasis neurofibromatosa* em uma paciente com diagnóstico clínico de NF1. Além disso, demonstra a importância do acompanhamento de crianças com múltiplas manchas café com leite que podem preceder o surgimento de neurofibromas plexiformes subjacentes. A paciente é avaliada periodicamente por equipe multidisciplinar do HUSM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huson SM, Compston DA, Clark P, Harper OS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on seveity. J Med Genet 1989; 26(11):704-11.
2. Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. Am J Med Genet 1999; 89(1):1-6.
3. Darrido Jr LG, Geller M, Bonalumi Filho A, Azulay DR. Prevalence of plexiform neurofibroma in children and adolescents with type I neurofibromatosis. J Pediatr (Rio J) 2007; 83(6):571-3.
4. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. Lancet Neurol 2007a; 6(4):340-51.
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Arch Neurol Chicago 1988; 45(5):575-8.
6. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. J Med Genet 2007;44(2):81-8.
7. Ferner RE. Neurofibromatosis 1. Eur J Hum Genet 2007b; 15(2):131-8.
8. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. Orphanet J Rare Dis 2008; 3:1-12.
9. Tonsgard JH. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. Semin Pediatr Neurol 2006; 13(1):2-7.
10. Radtke HB, Sebold CD, Allison C, Haidle JL, Schneider G. Neurofibromatosis type 1 in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns 2007; 16(4):387-407.
11. Trovó AB, Goloni-Bertollo EM, Tajara EH. Neurofibromatose tipo 1: uma revisão. HB Científica 2002; 9(2):98-110.
12. Korf BR. Plexiform neurofibromas. Am J Med Genet 1999; 89(1):31-7.
13. Evans DG, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. J Med Genet 2002; 39(5):311-4.
14. Riccardi VM. Genotype, malleotype, phenotype, and randomness: lessons from neurofibromatosis-1 (NF-1). Am J Hum Genet 1993; 53(2): 301-4.
15. Trovó-Marqui AB, Goloni-Bertollo EM, Valério NI, Pavarino-Bertelli EC, Muniz MP, Teixeira MF et al. High frequencies of plexiform neurofibromas, mental retardation, learnig difficulties, and scoliosis in Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. Braz J Med Biol Res 2005; 38(9):1441-7.
16. North KN, Riccardi V, Samango-Sprouse C, Ferner R, MooreB, Legius E et al. Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 cognitive disorders task force. Neurology 1997; 48(4):1121-7.
17. Ozonoff S. Cognitive impairment in neurofibromatosis type 1. Am J Med Genet 1999; 89(1):45-52.
18. Espig AF, Slomp AA, Campagnolo AQ, Rockenbach DM, Silva BD, Pomblum VJ. Neurofibromatose tipo 1: uma atualização. Rev Soc Bra Clín Med 2008; 6(6):243-9.
19. Theos A, Korf BR. Pathophysiology of neurofibromatosis type 1. Ann Intern Med 2006; 144(11):842-9.
20. Poussaint TY, Jaramillo D, Chang Y, Korf B. Interobserver reproducilibity of volumetric MR imaging measurements of plexiform neurofibromas. AJR Am J Roentgenol 2003; 180(2):419-23.
21. Packer RJ, Gutmann DH, Rubenstein A, Viskochil D, Zimmerman RA, Vezina G, Small J, Korf B. Plexiform neurofibromas in NF1: toward biologic-based therapy. Neurology 2002; 58(10):1461-70.
22. Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, Gutmann DH, Huot SJ, Lin AE et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of

014-467_neurofibromatose tipo.pmd 441 21/12/2010, 13:42

the NF1 Cardiovascular Task Force. Genet Med 2002; 4(3):105-11.
23. Dugoff L, Sujansky E. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy. Am J Med Genet 1996; 66(1):7-10.
24. McLaughlin ME, Jacks T. Progesterone receptor expression in neurofibromas. Cancer Res 2003; 63(4):752-5.
25. Lammert M, Mautner VF, Kluwe L. Do hormonal contraceptives stimulate growth of neurofibromas? A survey on 59 NF1 patients. BMC Cancer 2005; 5:16.

✉ Endereço para correspondência:
Alice Ângela Slomp
Rua Barão do Gravataí, 360 apto 805
90050-330 – Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 3307-2208
alice.slomp@gmail.com

Recebido: 27/7/2009 – Aprovado: 4/8/2009

014-467_neurofibromatose tipo.pmd 442 21/12/2010, 13:42