

Neurofibromatose Tipo 1: Atualização*

Neurofibromatosis Type 1: Update

Ariadene Facco Espig¹, Alice Ângela Slomp¹, Ângela Quatrin Campagnolo¹, Débora Mânica Rockenbach¹, Boaventura Dias da Silva², Valdeci Juarez Pomblum¹

*Recebido dos Departamentos de Clínica Médica e de Neuropsiquiatria do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A neurofibromatose, descrita pelo patologista von Recklinghausen, é uma doença neurológica hereditária, sendo a neurofibromatose do tipo 1 (NF1) a forma mais freqüente das facomatoses autossômicas dominantes. O objetivo deste estudo foi discutir as características clínicas da NF1 e o manuseio multidisciplinar do paciente.

CONTEÚDO: A NF1 é uma condição com complicações variadas, ocorrendo ao longo do curso da doença. Manchas café-com-leite, pseudo-artrose e neurofibromas plexiformes visíveis podem ser identificados durante a infância. Efélides, gliomas ópticos e grave escoliose ocorrem na primeira década de vida. Durante o curso, neurofibromas cutâneos e nódulos de Lisch da íris geralmente aparecem durante a segunda década. Embora os neurofibromas sejam uma característica benigna da doença, eles podem ser dolorosos, debilitantes, desfigurantes e podem crescer o suficiente para incluir regiões íntegras do corpo. Os diagnósticos diferenciais da NF1 incluem outras formas de neurofibromatose e doenças com manchas café-com-leite. O gene NF1 foi localizado no cromossomo 17 (17q11.2) e aproximadamente 50% dos casos representam mutações novas. O diagnóstico do defeito genético em pacientes com NF1 é difícil. O manuseio inclui o aconselhamento genético, exame oftalmológico regular e cuidadoso exame físico. Exames de imagem são indicados somente quando os pacientes estão sintomáticos.

CONCLUSÃO: O diagnóstico da NF1 é feito com base no quadro clínico. Consultas médicas regulares a uma clínica multidisciplinar são essenciais. Nos primeiros 10 anos de

vida, exames são recomendados. Não há tratamento efetivo para a NF1.

Descritores: Neurofibromatose tipo 1, NF1, Neurofibromatose de von Recklinghausen. Neurofibromas.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Neurofibromatosis, described by the pathologist von Recklinghausen, is a hereditary neurological disorder and the neurofibromatosis type 1 (NF1) is the most common form of autosomal dominant phakomatoses. In this review, we will discuss the clinical features of NF1 and the multidisciplinary management of the patient.

CONTENTS: NF1 is a progressive condition with variable complications occurring over the time course of the disease. *Café-au-lait* spots, pseudarthrosis and externally visible plexiform neurofibromas can generally be identified during infancy. Freckling, optic gliomas and severe scoliosis occur within the first decade of life. On progression, cutaneous neurofibromas and iris Lisch nodules usually appear during the second decade. Although neurofibromas are a benign hallmark of the disease, they can be painful, debilitating, disfiguring and can grow large enough to encompass an entire body region. The differential diagnoses of NF1 include other forms of neurofibromatosis and conditions with *café-au-lait* spots. The *NF1* gene was localized in the region 17q11.2 and approximately 50% of the cases represent new mutations. Molecular diagnosis of the genetic defect in NF1 patients is difficult. Management includes genetic counseling, regular eye examinations, and careful physical exams. Malignancy is primarily a complication of young adults with NF1. Imaging studies are indicated only when patients are symptomatic.

CONCLUSION: The diagnosis of NF1 is made on the basis of clinical features. Regular medical appointments to a multidisciplinary clinic are essential. In the first 10 years of life, annual examinations are recommended. There is no effective treatment for NF1.

Keywords: Neurofibromas, Neurofibromatosis type 1, NF1, von Recklinghausen's neurofibromatosis.

INTRODUÇÃO

A neurofibromatose, descrita pelo patologista alemão Friedrich Daniel von Recklinghausen em 1882, como uma condição caracterizada por manchas café-com-leite, neurofibro-

1. Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Santa Maria

2. Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Santa Maria

Apresentado em 18 de fevereiro de 2008

Aceito para publicação em 05 de agosto de 2008

Endereço para correspondência:

Ariadene Facco Espig

Rua Venâncio Aires, 2280/301

97050-010 Santa Maria, RS.

Fone: (55) 3226-4651 / 9622-6417 - Fax: (55) 3220-8018

E-mail: pomblumv@yahoo.de

mas cutâneos, neurofibromas plexiformes e anormalidades ósseas, era reconhecida como uma afecção única¹. Somente a partir de 1980, a neurofibromatose foi reconhecida como entidade geneticamente distinta: neurofibromatose tipo 1 (NF1) ou neurofibromatose de von Recklinghausen e neurofibromatose tipo 2 (NF2)². A NF1 é uma doença congênita, hereditária e autossômica dominante. Entretanto, aproximadamente 50% dos casos são clinicamente esporádicos, com alta taxa de mutação espontânea. Caracteriza-se principalmente por múltiplas manchas hiperpigmentadas café-com-leite (*café-au-lait*) e neurofibromas, possuindo penetrância completa e expressividade bastante variável entre os indivíduos acometidos³. A NF1 é a síndrome de predisposição familiar a tumores mais comuns (1:3000 – 1:4000 indivíduos), responsáveis por cerca de 90% dos casos de neurofibromatose⁴. Portanto, não é uma doença rara e tem sido observada em todas as raças, sem predileção por sexo⁵, mas com controvérsias a respeito da possível existência de pequena predileção pelo sexo feminino, referida por alguns autores⁶. A NF1 também pode ser denominada como doença de von Recklinghausen, neurinomatose universal, neurofibromatose clássica, neurofibromatose múltipla, neurinofibromatose paquidermatocèle (*elephantiasis mollis*, *elephantiasis molluscum*, *molluscum fibrosum*), gliofibromatose, neuroglimatose, facomatose de von Recklinghausen, neuromatose, neuroblastomatose, lemoblastomatose, neurolemblastomatose, liponeurilemblastomatose, neurinofibromatose.

O objetivo deste estudo foi discutir o entendimento atualizado da NF1, considerando as manifestações clínicas sistêmicas, diagnóstico, recentes avanços genéticos e clínicos e a abordagem sistematizada do paciente com novas alternativas terapêuticas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICAS DA NF1

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 sinais e sintomas que aumentam com o tempo. Possui expressividade variável, isto é, a gravidade da doença varia entre indivíduos afetados pertencentes à mesma família e entre uma família e outra⁷. O diagnóstico da NF1 baseia-se nos critérios estabelecidos pelos *National Institutes of Health* (NIH) em 1987 e atualizados em 1997 e depende de um exame clínico cuidadoso do paciente, de seus pais e irmãos e de uma história familiar detalhada, incluindo informações sobre tumores e lesões na pele em parentes de primeiro e segundo graus (Tabela 1)^{7,8}. O diagnóstico está baseado nos critérios clínicos, algumas vezes suplementado por achados neuroimagiológicos como focos de desmielinização no cerebelo, núcleos da base e no tronco cerebral, gliomas das vias óticas, displasia vascular e tumores na bainha nervosa⁷. Microcefalia e estatura entre 10^o-25^o percentil não são critérios diagnósticos, mas costumam ser características menores da doença⁹. Por outro lado, a análise da mutação pode esclarecer o diagnóstico em casos duvidosos, no entanto não é aconselhada rotineiramente¹⁰.

Tabela 1 – Critérios Diagnósticos da NF1 (NIH, 1990)*

1. Seis ou mais manchas café-com-leite:
≥ 5 mm de extensão em pacientes na pré-puberdade, ou
≥ 15 mm em pacientes na pós-puberdade
2. Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme.
3. Efélides nas regiões axilares ou inguinais
4. Glioma óptico
5. Dois ou mais nódulos de Lisch (hamartomas pigmentados de íris)
6. Uma lesão óssea característica, como displasia do osso esfenóide ou afilamento dos ossos longos do córtex, com ou sem pseudoartroses
7. Quadro incompleto, porém possuindo um parente em primeiro grau (pai, irmão ou filho) que satisfaz os critérios do NIH

*dois ou mais dos critérios são necessários para o diagnóstico; NF1: neurofibromatose tipo 1; *National Institutes of Health* (NIH)

Manifestações Cutâneas

As manchas cutâneas presentes na doença podem ser de cor castanho-clara ou escura, de milímetros a centímetros de tamanho com número e dimensões variáveis, desde as menores, que lembram efélides até as maiores, chamadas manchas hepáticas ou café-com-leite. Podem estar em pequeno número, porém nunca faltam na caracterização clínica da doença. Essas manchas ocorrem também em indivíduos normais, porém, quando seu número ultrapassa seis, tornam-se bastante significativas para o diagnóstico⁸. Lesões efelióides ou pigmentação difusa das regiões axilares são características patognômicas da doença⁸. As manchas café-com-leite costumam iniciar o quadro, presentes em praticamente todos os portadores de NF1, percebidas ao nascimento ou até aos três anos. São manchas hiperpigmentadas, planas, ovais ou redondas com bordas regulares. Áreas de hiperpigmentação podem ocorrer em indivíduos saudáveis, mas a localização nas regiões inguinais e axilas é muito rara, sendo mais comum em portadores de neurofibromatose^{9,10}. Para as crianças que apresentam múltiplas manchas café-com-leite é necessário o acompanhamento médico, visando observar novos sinais ou sintomas de neurofibromatose⁷. Se apenas as manchas café-com-leite forem encontradas, o diagnóstico preciso da doença não pode ser feito. As crianças devem ser monitorizadas, acompanhadas, pois muitos dos sintomas só aparecem ao final da infância (após os seis anos) ou mesmo na adolescência⁹. As manchas pigmentares são causadas pelo aumento de melanina⁷. Também são descritos máculas hipocrômicas e angiomas cutâneos⁹. Os tumores cutâneos desenvolvem-se geralmente na puberdade, em qualquer região da pele, inclusive plantas e palmas. São geralmente em forma de domo ou pedunculados, às vezes, pouco salientes, de tamanhos variáveis, flácidos pela palpação, frequentemente depressíveis, apresentando uma espécie de anel herniário da base. Os tumores cutâneos histopatologicamente são compostos de fibras colágenas frouxas, com algumas fibras nervosas e de elementos derivados da célula de Schwann com a característica disposição em paliçada¹¹. Estes elementos predominam nos tumores dos trajetos nervosos – neurinomas. Degeneração maligna a sarcomas é excepcional^{10,11}.

Manifestações Neurológicas

Os neurofibromas são tumores benignos que representam a característica clínica primária da doença⁷. Os neurofibromas múltiplos surgem em qualquer parte do corpo, inclusive nas cavidades, sendo os de localização dérmica os mais comuns, ocorrendo na maioria dos pacientes^{12,13}. O surgimento e o crescimento de lesões preexistentes são freqüentes 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 incerto¹³. Os neurofibromas histologicamente caracterizam-se por um crescimento irregular das células de Schwann associado a 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 ordenada¹². Os neurofibromas podem se localizar no tecido cutâneo e subcutâneo, ou estender-se ao longo do trajeto de um nervo sendo, neste último caso, denominados plexiformes¹³. 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 milhares deles que, dependendo da localização, comprometem funções vitais, como visão e audição, em decorrência da compressão nervosa^{12,13}. Mesmo sendo numerosos ou volumosos, não se transformam em tumores malignos¹³. Neurofibromas plexiformes (elefantíase neurofibromatosa) são observados em cerca de 5% dos casos, aproximadamente 20% deles na face e 80% no tronco ou nos membros¹³. Os neurofibromas plexiformes são, diferentemente dos dérmicos, quase sempre congênitos e freqüentemente causam crescimento aberrante do tecido ósseo e das partes moles circunvizinhas. Pode ainda apresentar-se de forma difusa ou nodular, que é a mais comum. Os neurofibromas plexiformes podem originar tumores malignos da bainha do nervo periférico, freqüentemente referido como neurofibrossarcomas ou schwannomas malignos, que constituem a principal causa de morte e a neoplasia mais comum nesse grupo¹⁴. Outros processos neoplásicos menos freqüentes incluem glioma óptico, astrocitoma, feocromocitoma, rabdomiossarcoma e leucemia mielóide crônica juvenil¹⁵. Os neurofibromas plexiformes necessitam de acompanhamento (ocorrência do crescimento ou dor). 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^{10,15}. O período de maior risco para malignização é entre 15 e 40 anos. Podem se disseminar rapidamente por via hematogênica, com metástase nos pulmões¹⁵. Outras manifestações da NF1 podem incluir dificuldades de aprendizado, epilepsia, retardo mental e déficit de atenção^{9,10}. Cefaléia também é relatada, na maioria das vezes com características de migrânea, respondendo bem a profilaxia com amitriptilina^{7,10}. Hidrocefalia ocorre especialmente na fase tardia da infância e deve-se suspeitar na presença de incoordenação motora, quedas, ataxia e cefaléia flutuante e é causada por estenose do aqueduto devido proliferação tecidu-

al^{7,10}. Complicações importantes podem incluir neurofibromas gastrintestinais^{4,10}. Redução aguda ou progressiva do sensorio, déficit motor, incoordenação e distúrbios esfincterianos pode indicar lesão intracraniana ou compressão medular¹⁰.

Manifestações Oculares e Orbitais

Retina, íris, nervo óptico, tecidos moles e ósseos da órbita podem estar afetados^{4,7}. Os gliomas podem estar presentes em qualquer parte do encéfalo, mas tem predileção pelo tronco cerebral, cerebelo e especialmente nas vias ópticas¹⁶. Gliomas ópticos são freqüentemente bilaterais e envolvem o quiasma óptico podendo estender-se para o trato óptico ou hipotálamo. Geralmente são assintomáticos, mas podem ocasionar perda progressiva da visão de cores, defeito papilar aferente, palidez do disco óptico, redução da acuidade visual, perda de campo visual, anormalidades pupilares e disfunção hipotalâmica^{7,10}. Esses sintomas são freqüentes em crianças menores de 7 ou 8 anos, sendo muito importante que todas as crianças com NF1 nessa faixa etária sejam examinadas regularmente por um oftalmologista, para a avaliação de sinais de glioma óptico⁷. A NF1 é a expressão mais comum da doença. Sinais de glioma óptico podem ser tratados com mais eficácia, caso forem detectados precocemente^{10,17}. Uma outra característica importante da NF1 são os nódulos de Lisch, que resultam da proliferação melanocítica e fibroblástica. Compreendem elevações arredondadas da superfície da íris, com coloração variando de transparente a amarelo ou marrom. Tais nódulos, considerados exclusivos desse tipo de neurofibromatose, 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. São facilmente detectáveis em pessoas com íris claras e em pessoas com íris castanha ou negra são mais bem observados ao exame com lâmpada de fenda^{7,9}. Hamartomas na retina são pouco freqüentes. Ptose congênita é comum, podendo ser unilateral ou bilateral, não indicando doença da órbita⁹.

Manifestações Osteoarticulares

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^{7,9,10}. Pseudo-artrose 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, ocorrendo em 5% dos pacientes com NF1¹⁹. Esta alteração torna as fraturas comuns^{18,19}. Curvatura de ossos longos, especialmente da tíbia pode estar presente^{10,18}. A escoliose acomete mais freqüentemente a parte inferior da coluna cervical e a superior da torácica e pode ocorrer devido erosão ou displasia vertebral, que geram instabilidade vertebral^{18,20}. Em casos graves, a escoliose pode ocasionar sintomas neurológicos e restringir expansão pulmonar^{7,9}.

Manifestações Cardiovasculares

Os pacientes com NF1 podem apresentar complicações vasculares que incluem estenose arterial, aneurisma e fistulas ar-

teriovenosas, envolvendo a aorta abdominal e seus ramos⁵. Acometimento de estenose multifocal em artérias intracranianas, causando isquemia fatal, foi recentemente relatado²¹. A hipertensão ocorre em mais de 6% dos pacientes com NF1 e pode desenvolver-se em qualquer idade. Na maioria dos casos, a hipertensão é essencial, mas o feocromocitoma e a estenose de artéria renal devem ser considerados em portadores de NF1^{4,22}. Displasias vasculares, incluindo estenose da artéria renal e da carótida podem ocorrer⁹. Também podem ocorrer alterações cardiovasculares congênitas, especialmente estenose pulmonar^{10,23}. Na investigação da hipertensão em pacientes jovens com NF1, a ecocardiografia mostra pequenas alterações cardíacas morfológicas e funcionais como aumento da espessura das paredes, do septo interventricular e do átrio esquerdo, desaceleração e prolongamento do tempo de relaxamento isovolumétrico²⁴.

EXAMES COMPLEMENTARES

Alguns exames complementares podem ser úteis para a avaliação da NF1 e são indicados somente para a avaliação de queixas específicas⁷:

- Radiografia: as alterações radiológicas encontradas com maior frequência são escoliose, cifose, cifoescoliose, áreas de erosão óssea, crescimento anormal do osso, pseudoartrose, meningocele, deformidade da parede posterior dos corpos vertebrais, peito escavado, lesões osteolíticas nos ossos longos, alterações do sistema nervoso central e displasia óssea do esfenóide²⁵;
- Tomografia computadorizada (TC): devido à diversidade das aparências radiológicas dos neurofibromas orbitários isolados, o uso combinado de TC de alta resolução e de ressonância nuclear magnética pode ser benéfico no pré-operatório desses tumores²⁶;
- Ressonância nuclear magnética (RNM): a maioria dos tumores identificados são astrocitomas de grau I, pois os tumores cerebrais ocorrem com uma frequência aumentada e são exclusivamente astrocíticos e 15% dos pacientes apresentam gliomas ópticos^{7,27};
- Eletroencefalograma: pacientes com NF1 apresentam prevalência de 4,2% de crises epiléticas, o dobro da população geral^{28,29};
- Potencial evocado: juntamente com a RNM, pode ser utilizado para a detecção e monitoramento de complicações cerebrais em pacientes com NF1^{30,31};
- Eletroneuromiografia: estuda a velocidade de condução neuromuscular. Os pacientes com tumores dos nervos periféricos, geralmente isolados, apresentam uma variedade de sinais e sintomas que podem estar presentes na NF1, embora apresente múltiplas massas e envolvendo vários nervos³²;
- Exame com lâmpada de fenda: é utilizado para a detecção dos nódulos de Lisch⁶.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA NF1

O principal diagnóstico diferencial se faz com outras doenças que cursam com manchas café-com-leite, sendo a principal a síndrome de Albright (displasia fibrosa polios-tótica), na qual, raramente, há mais do que três ou quatro

manchas café-com-leite, unilateralmente, distribuídas sobre as nádegas ou área cervical. Outras condições usualmente confundidas com NF1^{10,33}:

- NF2 (neuroma acústico bilateral, tumores de nervos cranianos e de raízes espinhais, manifestações de pele menos frequentes do que na NF1);
- Múltiplas manchas café-com-leite (uma manifestação autossômica dominante sem outros achados de neurofibromatose);
- Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (lipomas múltiplos e hemangiomas, macrocefalia, pigmentação da glândula peniana);
- Fibromatose hialina juvenil (múltiplos tumores subcutâneos, fibromatose gengival);
- Síndrome de Leopard (múltiplos lentigos, hipertelorismo ocular, surdez, doença cardíaca congênita);
- Síndrome de McCune-Albright (manchas café-com-leite grandes, com margens irregulares, displasia fibrosa polios-tótica);
- Neoplasia endócrina múltipla tipo 2B (neuromas de mucosa, neuromas conjuntivais, feocromocitoma, carcinoma medular de tireóide, hábito, marfanóide);
- Lipomatose múltipla (lipomas cutâneos múltiplos);
- Síndrome de Noonan (estatura baixa, fâcies não usual, estenose pulmonar);
- Síndrome de Proteus (crescimento exacerbado regional, hiperpigmentação, lipomas múltiplos);
- Esclerose tuberosa (máculas despigmentadas, fibroangiomas, manchas café-com-leite, gliomas córtico-cerebrais, convulsões, retardo mental).

GENÉTICA DA NF1

O gene responsável pela NF1, designado NF1, identificado em 1990, está localizado na região pericentromérica do cromossomo 17 (17q11.2), possui 60 exons arranjados em 350 kb do DNA e codifica a proteína neurofibromina⁹. Essa proteína é ubíqua, mas tem expressão mais elevada no sistema nervoso central e periférico e os sintomas da doença fornecem evidências de seu papel em tecidos derivados da crista neural. A neurofibromina atua como supressor tumoral e está presente em altas concentrações no sistema nervoso. Ela é homóloga às proteínas ativadoras da função GTPase que aceleram a hidrólise da proteína p21 Ras-GTP para p21 Ras-GDP, ou seja, passando da forma ativa para a inativa. Mutações nesse gene alteram a estrutura original da proteína neurofibromina, impedindo a inativação da p21 Ras-GTP, o que resulta em excesso de sinais mitogênicos para a proliferação celular favorecendo o aparecimento de lesões neoplásicas^{9,34}. Alguns estudos sugerem que o mecanismo iniciador da neoplasia seria a perda somática do alelo normal em pacientes com NF1, o que reforça o papel desse gene como supressor de tumor³⁵. O gene em questão possui uma taxa de mutação 100 vezes mais alta que a média, o que explica a ausência de história familiar em 50% dos pacientes. Por razões que não são bem conhecidas, as mutações esporádicas ocorrem primariamente nos cromossomos paternos³⁵. Embora os heterozigotos adultos quase sempre demonstrem algum sinal da doença (penetrância de 100% nos adultos),

alguns podem ter apenas as manchas café-com-leite, sardas nas axilas e nódulos de Lisch, enquanto outros podem ter tumores benignos ameaçadores da vida envolvendo a coluna dorsal ou sarcomas malignos em uma extremidade⁴. Assim, com frequência, há uma variabilidade na expressão da doença. Mesmo dentro de uma família, alguns indivíduos são gravemente afetados e outros, apenas de forma branda.

TRANSMISSÃO GENÉTICA E GRAVIDEZ NA NF1

Não há evidência concreta indicando que complicações de NF1 são mais graves quando comparadas à idade. O principal problema na consulta genética das famílias de pacientes com NF1 é decidir entre duas possibilidades iguais: a doença nesta família é causada por mutação nova ou o paciente herdou uma forma clinicamente significativa do distúrbio de um genitor no qual o gene está presente, mas só se expressa de forma branda? Se o paciente tiver herdado o defeito, o risco de que qualquer um de seus irmãos também herde será de 50%, mas se a doença tiver um gene mutante novo, haverá um risco muito pequeno de que qualquer irmão seja afetado. Significativamente, em ambos os casos, o risco de o paciente transmitir o gene para alguém de sua prole é de 50%⁵. A imprevisibilidade da gravidade das manifestações da NF1 é uma complicação adicional da consulta genética. Em vista dessas incertezas, é importante que as famílias dos pacientes com NF1 saibam que o distúrbio pode ser detectado antes do aparecimento dos sintomas e mesmo no período pré-natal por análise genética molecular³⁵. Mulheres com NF1 que estão considerando a gravidez, freqüentemente perguntam se esta fará seus sintomas de neurofibromatose serem exacerbados. A literatura inclui muitas referências indicando esta possibilidade. Os exemplos abrangem neurofibromas que se tornaram maiores ou apareceram pela primeira vez durante a gravidez¹⁰. O risco de desenvolvimento de novos neurofibromas durante a gravidez pode estar acima de 50%. Neurofibromas que crescem mais durante a gravidez podem, em alguns casos, diminuir de tamanho após o parto. Isso é mais provável por uma função de edema geral e acúmulo de líquidos, que naturalmente ocorre durante a gravidez. No aconselhamento genético, as pacientes com NF1 devem ser esclarecidas que se trata de doença hereditária, que tem transmissão autossômica dominante com penetrância elevada e expressividade variável, ou seja, toda vez que uma pessoa afetada pela neurofibromatose gerar um filho, existirá probabilidade de 50% dele vir a apresentar a doença¹⁰. Além disso, deve ser informada que a gravidade do quadro de cada paciente independe da gravidade com que a doença se manifestou no genitor afetado, assim como poderá haver agravamento progressivo do quadro clínico. Quando se tratar do primeiro caso na família, deve ser explicado que a condição é consequência de uma modificação do material hereditário, conhecida como mutação³⁶.

MANUSEIO DO PACIENTE COM NF1

Avaliação Médica e Acompanhamento

A rotina de avaliação depende da idade (Tabela 2)⁷. Crianças assintomáticas devem ser acompanhadas ao menos uma vez

por ano¹⁰. Crianças com NF1 devem ser monitoradas: peso, altura, circunferência da cabeça, pressão sangüínea, visão e audição, evidências de desenvolvimento sexual normal, sinais de dificuldade no aprendizado ou hiperatividade, evidências de escoliose. Devem ser realizados também exames de pele para detectar manchas café-com-leite e neurofibromas. As causas de qualquer crescimento incomum são usualmente investigadas, tal qual sinais de puberdade precoces ou tardios^{7,10}. A rotina de acompanhamento para adultos com NF1 inclui avaliações médicas padrões, exames de pele, pressão sangüínea, visão e audição, exame da coluna vertebral para escoliose. Atenção especial deve ser dada para qualquer tumor que esteja crescendo rapidamente ou causando nova dor. Outros testes podem ser utilizados para diagnosticar problemas no desenvolvimento⁹. A frequência das consultas em adultos vai depender da gravidade da doença. Adultos com NF1, até certo ponto saudáveis, devem fazer avaliações em intervalos de 12 meses¹⁰. O aconselhamento genético deve ser realizado, incluindo o exame dos pais para determinar se estes são afetados, visto que metade dos casos de NF1 é familiar. O paciente também deve ser informado que há o risco de transmissão de 50% em cada gestação^{7,10}.

Tabela 2 – Manuseio dos Pacientes com NF1

Examinar os pais. Se um dos pais é afetado, todas as crianças devem ser examinadas. Pais afetados precisam entender que há um risco de 50% de NF1 para cada gravidez.
Avaliação dos pacientes de acordo com a faixa etária;
Idade de 0 a 8 anos:
Proceder a exame físico cuidadoso, observar os ossos longos, assimetria dos membros, escoliose;
Aferir pressão arterial, exame dos olhos por oftalmologista pediátrico;
Avaliar o desenvolvimento, linguagem e aprendizagem.
Idade de 8 a 15 anos:
Proceder a exame físico cuidadoso, observar escoliose, assimetria dos membros e neurofibromas;
Avaliar o desempenho escolar, atentar para distúrbios de aprendizagem e déficit de atenção;
Discutir sobre a NF e os efeitos da puberdade sobre a NF;
Questionar sobre a socialização e a auto-estima.
Idade de 16 a 21 anos:
Proceder a exame físico cuidadoso, observar a existência de neurofibromas;
Obter exames de imagem para avaliar alguma queixa de dor;
Rever desempenho escolar, discutir sobre a NF e perguntar sobre a socialização e a auto-estima;
Discutir sobre a hereditariedade da NF1 e os riscos para a gravidez;
Discutir os efeitos da puberdade, gravidez e o uso de contraceptivos sobre a NF.
Idade > 21 anos:
Proceder a exame físico cuidadoso e aferir a pressão arterial;
Solicitar exames de imagem para avaliar queixas de dor;
Discutir sobre os neurofibromas cutâneos, dor e o risco de câncer;
Discutir sobre a socialização, carreira e emprego.

Estudos de imagem são indicados somente para avaliação de queixas específicas; NF1: neurofibromatose tipo 1; NF: neurofibromatose

Tratamento

A relação médico-paciente e a confiança que o médico deve inspirar ao paciente e aos seus familiares são de suma impor-

tância para o sucesso do prolongamento da vida do paciente. Atualmente, não há um tratamento médico eficaz para prevenir ou reverter as lesões características da NF1, exceto o aconselhamento genético e a detecção precoce de complicações tratáveis. Os neurofibromas cutâneos podem ser removidos por cirurgia plástica. No caso dos plexiformes, esse procedimento não é simples, seus resultados são limitados, além de ser observado alto índice de recidiva desses tumores. Entretanto, deve ser considerada em casos de desfiguração, dor ou comprometimento funcional⁷. A remoção de neurofibromas e manchas café-com-leite podem ser feitas a *laser*¹⁰. A alternativa inclui os tratamentos relacionados com os inibidores da proteína p21Ras, da angiogênese e com indutores da diferenciação celular^{4,37}. Em estudo clínico de fase I, um inibidor da farnesiltransferase foi bem tolerado por crianças com NF1 e neurofibromas plexiformes³⁸. Por causa da vascularidade dos neurofibromas plexiformes, os efeitos de inibidores da angiogênese, tais como interferon, talidomida ou angiostatina, também estão sendo muito estudados, do mesmo modo que os moduladores da atividade hormonal, dada a tendência dos neurofibromas crescerem durante a puberdade e a gravidez⁷. Em decorrência das deformidades resultantes das lesões tumorais comprometendo a forma, o cirurgião plástico é o especialista consultado para restituir a “normalidade”. A deformidade destes pacientes estabelece em muitas ocasiões distúrbios de ordem psicológica, conferindo-lhes rejeição social. O tratamento consiste na ressecção das lesões que comprometem a função e/ou a estética, utilizando-se técnicas cirúrgicas visando obter a correção da deformidade¹⁰. Deve-se estar ciente quanto ao risco de recidiva, de cicatrização hipertrófica e eventual déficit neurológico. A radioterapia pode estimular o crescimento de neurofibromas plexiformes e sua malignização, devendo ser evitada em tumores benignos^{7,10}. Os gliomas ópticos costumam ser tratados com vincristina e cisplatina, podendo ser necessária cirurgia em alguns casos¹⁰. Também podem ser realizadas cirurgias ortopédicas, para correção de pseudo-artrose e escoliose e a neurocirurgia, para prevenir sérias complicações decorrentes do desenvolvimento de tumores cerebral e espinhal. A hipertensão arterial deve ser tratada como o restante da população¹⁰. Finalmente, um estudo clínico em fase II está utilizando a pirfenidona, uma molécula pequena investigativa de piridina com efeitos antiinflamatórios e antifibróticos, no tratamento da NF1 e neurofibroma plexiforme progressivo³⁹.

Aspectos Psicológicos e Orientação

A NF1 contribui para múltiplos estressores psicossociais. Como uma desordem genética, a imprevisibilidade da NF1 pode incluir dores associadas a fatores hereditários envolvendo problemas sociais de amizade, namoro, casamento e reprodução. Entretanto, a identificação destas expressões de comportamento merece atenção e carinho, para suplantá-las e adequá-las à vida participativa¹⁰. Problemas no desenvolvimento da expressão podem afetar o desenvolvimento acadêmico, a auto-estima e as atividades sociais do indivíduo. É comum a presença de depressão, ansiedade, desejo suicida, psicose e comportamento sociopata⁴⁰. Para melhorar a inte-

gração do paciente no meio sócio-familiar, proporcionando melhor perspectiva de vida, é importante considerar a psicoterapia como parte do tratamento da NF1. A psicoterapia deve restaurar e construir o equilíbrio emocional desses pacientes. Quando um dos pais é portador de NF1 é necessário ter em mente os riscos e implicações que a concepção pode ocasionar. Sendo assim, é relevante o esclarecimento sobre as vantagens da adoção de uma criança.

Prognóstico

Muitas pessoas com NF1 têm expectativa de vida normal e atividades acadêmicas e profissionais, vidas produtivas e não apresentam problemas relacionados à doença. O tempo de sobrevivência dos pacientes é variável, dependendo principalmente da época em que surgiram os seus primeiros sinais e da existência de outras associações. Quanto mais precoce forem estas, menores as probabilidades de sobrevivência. O prognóstico dependerá da localização e tamanho dos tumores. Quando localizados nos nervos periféricos geralmente é bom, a não ser que sofram alterações malignas. Quando são intracranianos ou intraraquídeos, o prognóstico é mais grave⁷. O acompanhamento dos pacientes afetados é de suma importância porque a expectativa de vida é diminuída nos casos com neoplasia ou hipertensão arterial¹⁰.

CONCLUSÃO

A NF1 tem sido reconhecida como uma entidade clínica há mais de um século, mas somente depois da identificação do gene *NF1*, foi possível um melhor entendimento de sua patofisiologia bastante complexa. Testes genéticos já são uma realidade. Embora, ainda, não haja nenhum tratamento efetivo para a NF1, ensaios clínicos já estão sendo conduzidos na tentativa de encontrar um tratamento promissor. Assim, por ser uma doença de diagnóstico clínico, com manifestações sistêmicas, uma equipe multidisciplinar de profissionais da saúde, pacientes e sua família devem participar de grupos de apoio na tentativa de estabelecer uma relação de colaboração, facilitando o diagnóstico, o manuseio e as complicações da NF1.

REFERÊNCIAS

1. von Recklinghausen FD. Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen. Festschrift für Rudolf Virchow. Berlin: August Hirschwald, 1882.
2. Kanter WR, Eldridge R, Fabricant R, et al. Central neurofibromatosis with bilateral acoustic neuroma: genetic, clinical, and biochemical distinctions from peripheral neurofibromatosis. *Neurology*, 1980;30:851-859.
3. Riccardi VM, Lewis RA. Penetrance of von Recklinghausen neurofibromatosis: a distinction between predecessors and descendants. *Am J Hum Genet*, 1988;42:284-289.
4. Reynolds RM, Browning GG, Nawroz I, et al. Von Recklinghausen's neurofibromatosis: neurofibromatosis type 1. *Lancet*, 2003;361:1552-1554.

05. Lee MJ, Stephenson DA. Recent developments in neurofibromatosis type 1. *Curr Opin Neurol*, 2007;20:135-141.
06. Trovó-Marqui AB, Goloni-Bertollo EM, Valério NI, et al. High frequencies of plexiform neurofibromas, mental retardation, learning difficulties, and scoliosis in Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. *Braz J Med Biol Res*, 2005;38:1441-1447.
07. Tonsgard JH. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol*, 2006;13:2-7.
08. National Institutes of Health. Consensus development conference neurofibromatosis. *Arch Neurol*, 1988;45:575-578.
09. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol*, 2007;6:340-351.
10. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*, 2007;44:81-88.
11. Lott IT, Richardson EP Jr. Neuropathological findings and the biology of neurofibromatosis. *Adv Neurol*. 1981;29:23-32.
12. Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots. *Pediatrics*, 1992;90:924-927.
13. Korf BR. Plexiform neurofibromas. *Am J Med Genet*, 1999;89:31-37.
14. Evans DG, Baser ME, McGaughan J, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2002;39:311-314.
15. Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis. *Cancer Res*, 2002;62:1573-1577.
16. King A, Listernick R, Charrow J, et al. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1: the effect of presenting symptoms on outcome. *Am J Med Genet A*, 2003;122A:95-99.
17. Listernick R, Ferner RE, Piersall L, et al. Late-onset optic pathway tumours in children with neurofibromatosis 1. *Neurology*, 2004;63:1944-1946.
18. Lammert M, Kappler M, Mautner VF, et al. Decreased bone mineral density in patients with neurofibromatosis 1. *Osteoporos Int*, 2005;16:1161-1166.
19. Stevenson DA, Birch PH, Friedman JM, et al. Descriptive analysis of tibial pseudarthrosis in patients with neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet*, 1999;84:413-419.
20. Crawford AH Jr, Bagamery N. Osseous manifestations of neurofibromatosis in childhood. *J Pediatr Orthop*, 1986;6:72-88.
21. Tang SC, Lee MJ, Jeng JS, et al. Novel mutation of neurofibromatosis type 1 in a patient with cerebral vasculopathy and fatal ischemic stroke. *J Neurol Sci*, 2006;243:53-55.
22. Conlon NP, Redmond KC, Celi LA. Spontaneous hemothorax in a patient with neurofibromatosis type 1 and undiagnosed pheochromocytoma. *Ann Thorac Surg*, 2007;84:1021-1023.
23. Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 Cardiovascular Task Force. *Genet Med*, 2003;4:105-111.
24. Tedesco MA, Di Salvo G, Natale F, et al. Early cardiac morphologic and functional changes in neurofibromatosis type 1 hypertensives: an echocardiographic and tissue Doppler study. *Int J Cardiol*, 2005;101:243-247.
25. Munizi MP, Almeida JRM, Aires AS, et al. Prevalência de achados radiográficos da neurofibromatose tipo 1: estudo de 82 casos. *Radiol Bras*, 2002;35:65-70.
26. Park WC, White WA, Woog JJ, et al. The role of high-resolution computed tomography and magnetic resonance imaging in the evaluation of isolated orbital neurofibromas. *Am J Ophthalmol*, 2006;142:456-463.
27. Kraut MA, Gerring JP, Cooper KL, et al. Longitudinal evolution of unidentified bright objects in children with neurofibromatosis-1. *Am J Med Genet A*, 2004;129A:113-119.
28. Kulkantrakorn K, Geller TJ. Seizures in neurofibromatosis 1. *Pediatr Neurol*, 1998;19:347-350.
29. Vivarelli R, Grosso S, Calabrese F, et al. Epilepsy in neurofibromatosis 1. *J Child Neurol*, 2003;18:338-342.
30. Margari L, Presicci A, Ventura P, et al. Clinical and instrumental (magnetic resonance imaging [MRI] and multimodal evoked potentials) follow-up of brain lesions in three young patients with neurofibromatosis 1. *J Child Neurol*, 2006;21:1085-1090.
31. Ammendola A, Ciccone G, Ammendola E. Utility of multimodal evoked potentials study in neurofibromatosis type 1 of childhood. *Pediatr Neurol*, 2006;34:276-280.
32. Maniker AH. Diagnostic steps, imaging, and electrophysiology. *Neurosurg Clin N Am*, 2004;15:133-144.
33. Jabbour SA, Davidovici BB, Wolf R. Rare syndromes. *Clin Dermatol*, 2006;24:299-316.
34. Harrisingh MC, Lloyd AC. Ras/Raf/ERK signalling and NF1. *Cell Cycle*, 2004;3:1255-1258.
35. Theos A, Korf BR. Pathophysiology of neurofibromatosis type 1. *Ann Intern Med*, 2006;144:842-849.
36. Goloni-Bertollo EM, Varella-Garcia JRA, Varella-Garcia M. Avaliação genético-clínica em neurofibromatose. *An Bras Dermatol*, 1994;69:311-320.
37. Head JE, Johnston SR. Protein farnesyltransferase inhibitors. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2003;8:163-178.
38. Widemann BC, Salzer WL, Arceci RJ, et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children with refractory solid tumors or neurofibromatosis type I and plexiform neurofibromas. *J Clin Oncol*, 2006;24:507-516.
39. Babovic-Vuksanovic D, Widemann BC, Dombi E, et al. Phase I trial of pirfenidone in children with neurofibromatosis 1 and plexiform neurofibromas. *Pediatr Neurol*, 2007;36:293-300.
40. Wolkenstein P, Zeller J, Revuz J, et al. Quality-of-life impairment in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 128 cases. *Arch Dermatol*, 2001;137:1421-1425.