

# Neurofibromatose tipo – doença imprevisível?

## *Neurofibromatosis type 1 – unpredictable disease?*

M. Barbosa, M. Manso, L. Carvalho

### Resumo

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) ou doença de von Recklinghausen, descrita pela primeira vez em 1882, é a mais frequente das síndromes neurocutâneas.

É uma das doenças genéticas mais comuns, cujo gene responsável se localiza no braço longo do cromossoma 17, com uma incidência de 1/2500, de transmissão autossômica dominante, em que metade dos casos são familiares e os restantes esporádicos.

O diagnóstico baseia-se na presença de pelo menos 2 de 7 critérios estabelecidos na Conferência de Consenso do *National Institute of Health* de Bethesda, em 1987.

Se o diagnóstico no adulto é fácil, nas crianças as manchas café-com-leite podem ser durante muito tempo o único sinal, mantendo o diagnóstico muitas vezes suspenso.

Para além das típicas manchas café-com-leite e dos neurofibromas existe um risco acrescido de incidência de neoplasias malignas, nomeadamente, de tumores malignos da bainha dos nervos periféricos, também denominados schwannomas ou neurofibrossarcomas.

Estes neurofibrossarcomas têm menor resposta ao tratamento convencional do cancro, admitindo-se como responsáveis pela sua maior agressividade diversos factores genéticos.

As neoplasias malignas são a principal causa de morte na NF1, estando associadas a mortalidade em idade jovem de que o caso que descrevemos é exemplo.

Palavras chave: Neurofibromatose tipo 1, doença de von Recklinghausen, NF1, neurofibromina, manchas café-com-leite, neurofibromas, neurofibrossarcoma.

### Abstract

*Neurofibromatosis type 1 (NF1), also known as Von Recklinghausen's disease, was first described in 1882, and it is the most frequent of the neurocutaneous syndromes.*

*It is one of the most common genetic disorders, which responsible gene is located in the long arm of chromosome 17, with a 1/2500 incidence rate, with dominant autosomal transmission, being half of the cases familial and the other half sporadic.*

*The diagnosis is based on the presence of at least 2 of 7 criteria established on the National Institute of Health Consensus Conference of Bethesda in 1987.*

*Although in adults the diagnosis is rather easy, when it comes to children the café-au-lait spots may be, for a long period of time the only sign, keeping the disease undiagnosed.*

*Besides the typical café-au-lait and neurofibromas there is an aggravated risk of developing malignant neoplasms, namely malignant peripheral nerve sheaths tumors also referred to as schwannomas or neurofibrosarcomas.*

*These neurofibrosarcomas have a smaller response to the conventional cancer treatment, and it is believed that many genetic factors are responsible for their higher aggressiveness.*

*Malignant tumors are the main cause of death by NF1, being associated to mortality at tender age. The case we describe is such an example.*

*Key words: Neurofibromatosis type 1, von Recklinghausen's disease, NF1, neurofibromin, café-au-lait spots, neurofibromas, neurofibrosarcomas.*

### INTRODUÇÃO

Relata-se o caso de doente do sexo feminino, 20 anos, raça negra, natural da Guiné-Bissau, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes.

Evacuada para Lisboa em Março de 2008 para avaliação de massa exuberante na face posterior da coxa esquerda, dolorosa, condicionando impotência funcional e restrição ao leito.

Fez-se o diagnóstico de NF1 com base na presença

de mais de 6 manchas café-com-leite com diâmetro superior a 15 mm localizados na face e tronco, efélides inguinais e axilares e múltiplos neurofibromas.

A biopsia do tumor do membro inferior esquerdo revelou neurofibrossarcoma.

Após três internamentos sucessivos em contexto de derrame pleural paraneoplásico faleceu por insuficiência respiratória.

A NF1 é uma patologia com um amplo espectro clínico, variando desde lesões cutâneas com mera implicação estética, a neoplasias malignas que cursam com evolução inexorável para a morte.

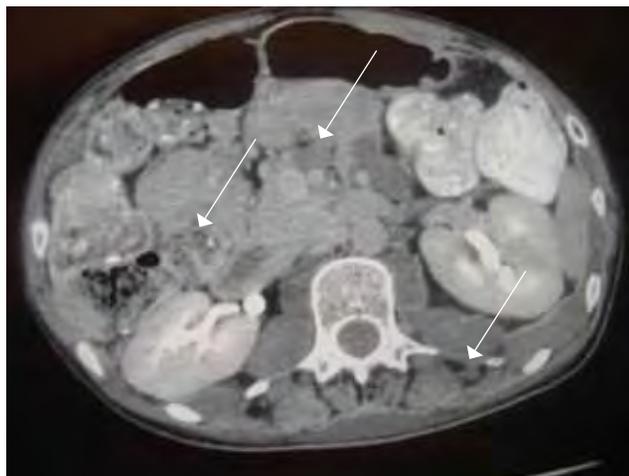
### CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 20 anos, raça negra, com

Serviço de Medicina I do Hospital de Santa Maria, Lisboa

Recebido para publicação a 16.12.09

Aceite para publicação a 15.05.10



TC-pélvica apresentando múltiplos neurofibromas (setas).

FIG. 1

antecedentes pessoais irrelevantes, natural e residente na Guiné-Bissau até Março de 2008, altura em que foi evacuada para Lisboa (Centro Hospitalar Lisboa Norte - Hospital de Santa Maria) para avaliação de massa na face posterior da coxa esquerda, dolorosa, condicionando impotência funcional e restrição ao leito cerca de um ano antes.

Neste hospital foi avaliada em consulta de Oncologia, tendo realizado ressonância magnética nuclear (RMN) das coxas que revelou alteração multinodular difusa em ambas as coxas, salientando-se, à esquerda, zonas de necrose e hemorragia sugestivas de degenerescência maligna, mais provavelmente sarcomatosa de um nódulo.

Fez-se punção aspirativa da referida massa, sendo a citologia compatível com um tumor neural sem atipia ou mitoses, provavelmente com áreas de degenerescência quística, e ainda citologia de um nódulo supraclavicular esquerdo que revelou tumor neural, provavelmente benigno.

Por inexistência de transformação maligna não ficou vinculada à consulta de Oncologia, tendo sido referenciada à Equipa Intrahospitalar de Suporte de Cuidados Paliativos por necessidade de controlo sintomático da dor.

Obteve-se controlo da dor com morfina, gabapentina, amitriptilina, paracetamol, lorazepam e dexametasona.

No sentido de se obter um diagnóstico mais preciso planeou-se biópsia excisional da massa do membro



RMN das coxas mostrando vários neurofibromas (setas verdes) e neurofibrossarcoma na coxa esquerda (seta amarela).

FIG. 2

inferior esquerdo, tendo a doente sido internada electivamente no Serviço de Ortopedia.

Por apresentar taquipneia (frequência respiratória: 27 cpm) e taquicardia (frequência cardíaca: 111 bpm), evidenciando hipoxémia ( $\text{PaO}_2$ : 70.8 mmHg em ar ambiente), com saturação de  $\text{O}_2$  mantida (95.7%) e radiograficamente apresentar um volumoso derrame pleural à direita, foi transferida no dia seguinte à biópsia para o Serviço de Medicina 1C.

À entrada no Serviço apresentava várias manchas café-com-leite na face e tronco com diâmetro superior a 15 mm, efélides axilares e inguinais e vários neurofibromas subcutâneos discretos disseminados. Apresentava também semiologia de derrame pleural localizado nos 2/3 inferiores do hemitórax direito.

Com base na existência de mais de 6 manchas café-com-leite com mais de 15 mm de maior diâmetro, de efélides axilares e inguinais e de neurofibromas múltiplos fez-se o diagnóstico de neurofibromatose tipo I.

Efectuou-se toracentese com remoção 1100 cc de líquido serohemático com características de exsudado polimorfonuclear. As culturas, pesquisa de bacilos de Koch e de células neoplásicas foram negativas.

Realizou posteriormente tomografia computadorizada (TC) torácica que revelou várias formações tumorais sugestivas de neurofibromas nas fossas supra-claviculares, mediastino e raiz do mesentério.

A TC abdomino-pélvica documentou múltiplas lesões sólidas, nodulares, localizadas no compartimento retroperitoneal, nomeadamente em topografia retro-

-crustral e para-vertebral, preenchendo quase completamente a cavidade pélvica e condicionando marcada distorção dos órgãos adjacentes, com empurramento anterior da bexiga e ansas intestinais. Verificou-se também compromisso lítico do sacro.

Durante o internamento iniciou programa de fisioterapia no sentido de melhorar a qualidade de vida.

Obteve-se o resultado da biopsia que documentou tumor maligno (neurofibrossarcoma) da bainha dos nervos periféricos em continuidade com neurofibromas plexiformes, sendo o grau de malignidade 2 em 3.

Discutiu-se o caso com a Oncologia que considerou não haver indicação para instituição de terapêutica dirigida, nomeadamente, quimioterapia e/ou radioterapia, dado o estado evolutivo da doença.

Após estabilização clínico-laboratorial teve alta, continuando a ser acompanhada em consulta de Cuidados Paliativos.

Foi reinternada, após um mês, em contexto de infecção urinária baixa a *Escherichia coli*, tendo tido alta após resposta favorável à antibioterapia empírica instituída.

Cerca de 1 mês depois recorre novamente ao Hospital de Santa Maria por dispneia intensa, apresentando saturação de O<sub>2</sub> de 60% (em ar ambiente).

Objectivamente encontrava-se consciente, colaborante e orientada, embora bastante prostrada. Estava apirética (temperatura timpânica 36.9°C), com pressão arterial 146/73 mmHg e frequência cardíaca 140 bpm. As mucosas e pele apresentavam-se pálidas e desidratadas. A auscultação pulmonar revelou abolição do murmúrio vesicular nos 2/3 inferiores de ambos os hemitórax e ferveores crepitantes no 1/3 superior do hemitórax direito.

Analicamente tinha leucocitose (25 900/mL) com neutrofilia (91,4%), PCR elevada (38.7 mg/dL) e LDH também elevada (1102 U/L).

Radiograficamente constatou-se extenso derrame pleural bilateral.

O electrocardiograma documentou taquicardia sinusal.

Ficou novamente internada no Serviço de Medicina IC, onde manteve oxigenioterapia (FiO<sub>2</sub> 100%) e iniciou antibioterapia no contexto de infecção respiratória e urinária.

Foi também feita toracocentese terapêutica com saída de 500 cc de líquido hemático, interrompida por intolerância da doente.

Na urocultura isolou-se *pseudomonas aeruginosa*

## QUADRO I

### Marcos importantes na história da NF1

1882 Von Recklinghausen descreve a doença pela primeira vez

1970 a 1980 NF1 e NF2 são reconhecidas como entidades clínicas distintas

1978 A *National NF Foundation* é fundada (actualmente chamada *Children's Tumor Foundation*)

1987 Estabelecem-se os critérios diagnósticos da NF1 pelo *National Institute of Health*

Localiza-se o locus do gene NF1 no cromossoma 17

1990 Gene NF1 é clonado

2000 Estudo genético permite identificar a mutação em mais de 95% dos doentes

sensível à antibioterapia em curso.

Ao 2º dia de internamento, apesar da terapêutica instituída, verificou-se agravamento do quadro, tendo a doente falecido.

## DISCUSSÃO

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) ou doença de Von Recklinghausen, descrita pela primeira vez em 1882, é o mais frequente dos síndromes neurocutâneos.

Apesar de ser conhecida há mais de um século, só nas últimas quatro décadas, foi estabelecida como entidade nosológica própria, com critérios clínicos, imagiológicos e genéticos bem definidos.

No *Quadro I* é feita sucinta revisão histórica da NF1.

Trata-se de uma das doenças genéticas mais comuns, com uma prevalência estimada entre 1/4000 a 1/3000 indivíduos, tendo uma distribuição mundial homogênea, sem predomínio de raça, etnia ou sexo e incidência de cerca de 1/2500 nascimentos.<sup>1</sup>

A NF1 tem carácter autossómico dominante, sendo que metade dos casos são familiares e os restantes esporádicos.<sup>2</sup>

No caso relatado podemos assumir tratar-se de uma mutação de novo, dado não haver antecedentes familiares de NF1.

As mutações de novo ocorrem nos cromossomas paternos, porém as razões que justificam este fenómeno não estão suficientemente clarificadas.<sup>3</sup>

A penetrância é completa e aos 8 anos de idade a quase totalidade dos afectados tem manifestações

## QUADRO II

## Conferência de Consenso do NIH 1988

Critérios	
1. > = 6 manchas café-com-leite	> 5 mm de diâmetro maior antes da puberdade > 15 mm de diâmetro maior depois da puberdade
2. Efélides	Axilares, inguinais
3. Neurofibromas	>= 2 neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme
4. Lesão óssea típica	Displasia do esfenóide e/ou adelgaçamento da cortical de um osso longo com ou sem pseudoartrose
5. Nódulos de Lisch	>= 2
6. Glioma óptico	Por imagiologia (RMN)
7. Parente 1º grau com NF1	Pais, irmãos, filhos

clínicas da doença.<sup>4</sup>

A identificação do gene NF1 constitui um marco de suma importância para a compreensão da patogénese desta patologia. É um supressor tumoral localizado na região pericentromérica do braço longo do cromossoma 17, mais concretamente no locus 17q11.2.<sup>5</sup>

O gene NF1 codifica a neurofibromina que pertence à família das Gap (proteínas activadoras de GTPase), responsáveis pela inibição do sistema Ras, nomeadamente do proto-oncogene p21-ras.<sup>6,7</sup>

Uma mutação do gene NF1 origina uma neurofibromina deficiente, implicando uma actividade Ras aumentada, o que condiciona uma proliferação celular exacerbada e formação tumoral.<sup>8,9</sup>

As mutações do gene NF1 geram uma grande variabilidade fenotípica inter e intra-familiar.<sup>10</sup>

Não existe uma correlação fidedigna entre genótipo e fenótipo, contudo nos casos em que se detectaram grandes deleções no gene NF1 a incidência de atraso mental, malformações faciais e apresentação precoce de neurofibromas é mais elevada.<sup>5</sup>

Assume-se também um maior risco de malignização dos neurofibromas nestes casos, tendo consequentemente pior prognóstico.<sup>11</sup>

O diagnóstico da NF1 baseia-se em 7 critérios (representados no *Quadro II*) estabelecidos na Con-

ferência de Consenso do *National Institute of Health (NIH)* de Bethesda nos Estados Unidos da América, em 1987.

A concorrência de pelo menos 2 desses critérios, confirmam o diagnóstico.

A doente apresentava as típicas manchas café-com-leite em número e diâmetro que cumpriam os critérios diagnósticos, efélides inguinais e axilares e vários neurofibromas, entre os quais neurofibromas plexiformes documentados por biopsia.

A apresentação das diferentes manifestações clínicas depende da idade (ilustrado no *Quadro III*), pelo que por vezes é necessário um seguimento de vários anos para documentar a doença. Se o diagnóstico no adulto é fácil, na criança as manchas café-com-leite podem ser durante muito tempo o único sinal mantendo o diagnóstico suspenso por vezes.

Aproximadamente 90% dos afectados apresenta 2 ou mais critérios diagnósticos aos 6 anos de idade, 97% aos 8 anos e todos aos 20 anos.<sup>12</sup>

A sequência de apresentação típica dos critérios clínicos inicia-se com as manchas café-com-leite, seguidas das efélides, dos nódulos de Lisch e dos neurofibromas.<sup>12</sup>

As manchas café-com-leite, máculas de coloração mais escura que a pele, são um sinal cardinal da NF1, estando presentes em cerca de 99% dos casos no primeiro ano de vida.<sup>12</sup>

Podem estar presentes no recém-nascido, tendo forma ovalada e diâmetro compreendido entre 1 a 4 cm, distribuem-se de forma aleatória e tendem aumentar em tamanho e em número até à idade adulta, altura em que começam a desaparecer.

As efélides também são achados pigmentares característicos e inócuos, diferenciando-se das manchas café-com-leite por serem mais pequenas e por se concentrarem em agregados na região axilar e inguinal.

Também podem localizar-se na região infra-mármia, região posterior do pescoço e pregas cutâneas, sugerindo uma eventual modulação ambiental.<sup>13</sup>

Outra característica quase patognomónica da NF1 são os nódulos de Lisch, hamartomas pigmentados da íris, sem repercussão clínica, detectados por lâmpada de fenda.<sup>14</sup>

Os gliomas do nervo óptico são os tumores do sistema nervoso central (SNC) mais frequentes na NF1, estando habitualmente presentes antes dos 6 anos, sendo raros após esta idade.<sup>15</sup>

São astrocitomas pilocíticos de baixo grau, uni ou

## QUADRO III

Evolução típica da NF1<sup>12,18,25</sup>

Sintomas	Idade de apresentação	Frequência
Manchas café-com-leite Efélides	Antes dos 2 anos de idade Entre os 3-5 anos de idade	99% >90%
Nódulos de Lisch Neurofibromas cutâneos	Aadolescência Variável	95% 0-9 anos: 14% 10-19 anos: 44% 20-29 anos: 85% >30 anos: 95%
Neurofibromas plexiformes difusos Glioma do nervo óptico	Congênitos Antes dos 6 anos de idade	25% 15%
Displasia da tíbia/esfenóide	1 ano de idade	1-4%: tíbia 3-7%: esfenóide

simetria facial, enoftalmos e herniação do cérebro através da órbita.<sup>20</sup>

O adelgaçamento congênito do córtex dos ossos longos, predominantemente da tíbia, traduz-se clinicamente por arqueamento e por fraturas durante a infância (50% ocorre antes dos 2 anos de idade), provocando pseudoartroses ou articulações falsas.

A NF1 é a principal causa de pseudoartrose dos ossos longos, justificando-se a sua exclusão quando se identificam estas lesões.

As pseudoartroses acarretam,

por vezes, a amputação do membro.

Deformações dos ossos longos e lesões osteolíticas podem ser provocadas pela expansão dos neurofibromas, como constatado no caso apresentado.

Toda esta conjuntura eleva o risco de osteoporose e osteopénia na NF1.<sup>21</sup>

Os neurofibromas são tumores benignos, com distribuição aleatória, que se originam a partir de nervos periféricos superficiais, ou menos frequentemente, profundos.

Apresentam uma constituição multicelular, sendo constituídos por células de Schwan, axónios, fibroblastos, mastócitos, células endoteliais e perineurais.<sup>22</sup>

A sua apresentação é frequentemente precedida de prurido.

Classificam-se em neurofibromas discretos e plexiformes.<sup>14</sup>

Os neurofibromas discretos apresentam-se habitualmente durante a puberdade, tendem a aumentar em número e em tamanho ao longo da vida, particularmente durante a gravidez, regredindo por vezes no pós-parto.<sup>23</sup>

A sua importância clínica advém essencialmente da compressão que exercem sobre as estruturas adjacentes.

Subdividem-se em cutâneos (o tipo de neurofibroma mais comum) e subcutâneos.

Os neurofibromas discretos cutâneos são pequenas protuberâncias indolores, de consistência mole e coloração semelhante à pele, rosadas, ou de cor violeta, predominando no tronco.

bilaterais, que envolvem o nervo óptico, o quiasma óptico, o hipotálamo (frequentemente associados a puberdade precoce ou tardia<sup>16</sup>), o cerebelo ou o tronco cerebral.<sup>17</sup>

Dos cerca de 15% dos doentes que apresentam estes tumores, metade desenvolve sintomas (diminuição da acuidade visual, discromatopsia, proptose, defeitos pupilares aferentes).

Estas lesões apresentam um risco acrescido de um segundo tumor do SNC (gliomas do tronco cerebral, astrocitomas) que se manifestam mais frequentemente por hipertensão intracraniana.

Aproximadamente 70% dos gliomas do nervo óptico associam-se à NF1, pelo que a sua identificação justifica que se descarte esta patologia.<sup>18</sup>

A sua exclusão e seguimento pode ser feita através de avaliação oftalmológica anual, reservando-se a ressonância magnética nuclear (RMN) cerebral e das órbitas para os casos em que tal é dificultado pela falta de colaboração da criança e quando se observam alterações no exame, conforme preconizado pela *Children's Tumor Foundation* e a Associação Francesa de Neurofibromatose.

Verificou-se que os casos esporádicos de glioma do nervo óptico têm uma apresentação mais precoce e agressiva que os associados à NF1<sup>19</sup> e que nestes, por vezes, ocorre regressão espontânea.<sup>17</sup>

A NF1 apresenta várias alterações ósseas características, tal como a displasia do esfenóide que costuma ser unilateral e assintomática.

As complicações são raras traduzindo-se por as-

## QUADRO IV

Manifestações frequentes da NF1<sup>30,33,20,34,14,36-42</sup>

Manifestação	Frequência
HTA	6%
Feocromocitoma	1%
Estenose da artéria renal	1%
Dificuldade na aprendizagem	20-65%
Défice atencional com ou sem hiperactividade	38-39%
Atraso mental	4,8-11%
Escoliose	10-25%
Baixa Estatura	40%
Macrocefalia	20-45%
Epilepsia	3.5-7.3%

Implicam problemas de índole estética, podendo ser destruídos por laser CO<sub>2</sub> ou removidos cirurgicamente quando ultrapassam 1 cm de diâmetro.

Os neurofibromas discretos subcutâneos originam-se a partir de nervos subepidérmicos, variam desde o tamanho de uma ervilha a vários centímetros, são mais facilmente visíveis que palpáveis e podem provocar dor por compressão radicular.

Os neurofibromas plexiformes classificam-se em difusos (congénitos, embora sejam identificados apenas quando adquirem dimensões consideráveis, localizam-se mais frequentemente na cabeça, pescoço e abdómen) e nodulares (raros, envolvem habitualmente os nervos espinais).

Diferenciam-se dos neurofibromas discretos por serem vascularizados, dificultando a exérese, e principalmente por apresentarem risco de malignização.

A transformação em tumores malignos da bainha dos nervos periféricos, também conhecidos por neurofibrossarcomas ou Schwannomas malignos ocorre em cerca de 8 a 13% dos casos de NF1.<sup>24</sup>

Estes tumores representam a complicação mais importante da NF1 e localizam-se habitualmente no abdómen, região paraespinal, membros, cabeça e pescoço.<sup>25</sup>

A transformação maligna pode traduzir-se por dor ou sinais neurológicos de aparecimento ou agravamento recente, alteração da consistência ou aumento de tamanho de neurofibroma plexiforme.<sup>13</sup>

No caso clínico a degenerescência maligna

traduziu-se por exuberante massa que condicionava dor e impotência funcional e por derrames pleurais paraneoplásicos recidivantes que culminaram com a morte da doente.

Embora os neurofibromas plexiformes possam ter grandes dimensões o seu componente maligno pode ser pequeno, dificultando a sua identificação por biopsia.

Os neurofibrossarcomas associados à NF1 têm uma apresentação mais precoce, maior capacidade metastática e pior prognóstico comparativamente com os neurofibrossarcomas esporádicos.<sup>17,25</sup>

Embora a grande maioria dos neurofibrossarcomas da NF1 resulte da malignização dos neurofibromas plexiformes podem ocorrer casos de novo.<sup>17,25</sup>

São apontados como eventuais explicações para este facto a expressão aberrante do receptor do factor de crescimento epidérmico,<sup>26</sup> a hiperexpressão de CD44<sup>27</sup> e da proteína de ligação do lípido cerebral<sup>28</sup> e a deleção homozigótica do supressor tumoral p16.<sup>29</sup>

Ao elevado carácter invasivo destes tumores acresce-se o facto de apresentarem fraca resposta à quimioterapia e à radioterapia e de surgir por vezes uma segunda neoplasia maligna (osteossarcoma, leucemia mieloide) com o tratamento convencional do cancro.<sup>30</sup> Em virtude destas vicissitudes e do estado evolutivo, decidiu-se não iniciar terapêutica dirigida.

A esperança de vida dos doentes com NF1 é cerca de 15 anos inferior à da população geral, estando a mortalidade antes dos 30 anos de idade associada aos tumores malignos, conforme verificado no caso apresentado.<sup>31</sup>

A malignidade para além de causa de mortalidade precoce é também a principal causa de morte.<sup>32</sup>

O espectro clínico da NF1 é extremamente amplo, não se cingindo aos critérios diagnósticos cardinais.

O *Quadro IV* resume alguns dos sintomas e complicações mais prevalentes na NF1.

Salienta-se que as complicações cardiovasculares são uma importante causa de mortalidade nos doentes com NF1 e têm uma apresentação precoce comparativamente com a população geral.<sup>35</sup>

Verifica-se também uma elevada frequência de rabiomiossarcomas na NF1.

Existe uma variante da NF1 denominada NF1 segmentar, que se diferencia da apresentação clássica por se circunscrever a uma região do corpo e por apresentar um risco de ter descendentes com NF1 generalizada menor (de 0 a 50%).<sup>40</sup>

Uma mutação pós-zigótica do gene NF1 causando mosaïcismo somático está na origem deste processo.

A neurofibromatose espinal é outra variante da NF1 que se distingue pela apresentação de neurofibromas situados primordialmente na raiz dos nervos espinais, manifestando-se frequentemente por compressão medular. As restantes manifestações típicas da NF1 costumam ser raras e mutações mínimas do gene NF1 costumam estar na origem desta variante.<sup>8</sup>

Algumas patologias, raríssimas, apresentam alguns dos critérios diagnósticos da NF1.

São exemplo disso a neurofibromatose tipo 2 que apesar de cursar com neurofibromas e manchas café-com-leite é uma entidade clínica distinta ligada à mutação do gene NF2 localizada no cromossoma 22.<sup>41</sup>

A grande variabilidade clínica e elevado risco de neoplasias malignas (5 a 15%, cerca de 2,5 a 4 vezes superior à população geral) impõe um seguimento regular e multidisciplinar.<sup>42</sup>

O seguimento costuma ser anual nas crianças e de 2 a 5 anos nos adultos que não apresentem complicações.

O estudo genético permite a identificação da mutação em cerca de 95% dos casos de NF1, sendo particularmente importante nos indivíduos que só apresentam um dos critérios diagnósticos; porém não permite prever a evolução da doença.<sup>43</sup>

O diagnóstico pré-natal pode ser efectuado através da identificação da mutação, por amniocentese ou por amostra de vilosidade coriônica, contudo, como referido anteriormente, a grande variabilidade fenotípica intra-familiar impossibilita a previsão da gravidade da doença.

## CONCLUSÃO

A NF1 é uma doença congénita, com envolvimento multi-orgânico e evolução imprevisível, cujo tratamento é sintomático e por vezes apenas paliativo, depositando-se nos avanços da genética a esperança de encontrar uma abordagem mais satisfatória. ■

## Bibliografia

- Huson SM, Hughes RAC. The Neurofibromatosis: A Pathogenic and Clinical Overview. London: Chapman and Hall 1994.
- Riccardi VM. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis. Johns Hopkins University Press, Baltimore 1992.
- Stephens K, Kayes L, Riccardi VM et al. Preferential mutation of the neurofibromatosis type 1 gene in paternally derived chromosomes. Hum Genet 1992; 88:279.

- Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis- a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. Am J Med Genet 1997; 70:138-143.
- Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). J Med Genet 1996; 33:2-17.
- Upadhyaya M, Cooper DN. The mutational spectrum in neurofibromatosis type 1 and its underlying mechanisms. In M Upadhyaya & DN Cooper (Eds.), Neurofibromatosis type 1: From genotype to phenotype. Oxford: BIOS Scientific 1998;65-82.
- Martin GA, Viskochil D, Bollag G et al. The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. Cell 1990; 63:843.
- Arun D, Gutmann DH. Recent Advances in Neurofibromatosis Type 1; Current Opinion in Neurology 2004; 17:101-105.
- Tong J, Hanna F, Zhu Y et al. Neurofibromin regulates G-protein-stimulated adenylyl cyclase activity. Nat Neurosci 2002; 5:95-96.
- Szudeck et al. Analysis of intrafamilial phenotypic variation in neurofibromatosis 1(NF1). Genetic Epidemiology 2002; 23:150-164.
- Kluwe L, Friedrich RE, Peiper M et al. Constitutional NF1 mutations in neurofibromatosis 1 patients with malignant peripheral nerve sheath tumors. Hum Mutat 2003; 22:420.
- De Bella et al. Use of the NIH criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. Pediatrics 2000; 105:608-614.
- 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;877.
- Friedman, JM, Riccardi, VM. Clinical and epidemiologic features. In J.M. Friedman, D.H. Gutmann, M. MacCollin, & V.M. Riccardi (Eds.), Neurofibromatosis: Phenotype, natural history, and pathogenesis (3<sup>rd</sup> ed.). The Johns Hopkins University Press, Baltimore 1999;29-86.
- Gutmann DH, Rasmussen SA, Wolkstein P et al. Gliomas presenting after age 10 in individuals with neurofibromatosis type 1 (NF 1). Neurology 2002; 59:759.
- Guillamo JS, Creange A, Kalifa C et al. Prognostic factors of CNS tumors in Neurofibromatosis 1 (NF1): a retrospective study of 104 patients. Brain 2003; 126:152.
- Korf BR. Malignancy in neurofibromatosis type 1. Oncologist 2000; 5: 477-485.
- Listernick R, Charrow J, Gutmann DH. Intracranial gliomas in neurofibromatosis type 1. American journal of Genetics 1999; 89: 38-44.
- Czyzyk E, Jozwaik S, Roszkowski M et al. Optic pathway gliomas in children with and without neurofibromatosis 1. J Child Neurol 2003; 18:471-478.
- Riccardi VM. Skeletal system. In JM, Friedman, DH, Gutmann, M, MacCollin, VM, Riccardi (Eds.), Neurofibromatosis: Phenotype, natural history, and pathogenesis (3<sup>rd</sup> ed.), The Johns Hopkins University Press. Baltimore 1999;250-273.
- Kuorilehto T et al. Decreased bone mineral density and content in neurofibromatosis type 1: local lowest values are located in the load-carrying parts of the body. Osteoporosis International 2005; 16: 928-936.
- Peltonen J et al. Cellular differentiation and expression of matrix genes in the type 1 neurofibromatosis. Laboratory Investigation 1988; 59: 760-771.
- Dugoff L, Sujansky E. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy. Am J Med Genet 1996; 66:7-10.
- Evans DG, Baser ME, McGaughan J et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. J Med Genet 2002; 39:311-314.
- Levy A, et al. From the archives of the AFIP: Abdominal neoplasms in patients with neurofibromatosis type 1: Radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2005; 25:455-480.
- Li H, Velasco-Miguel S, Vass WC et al. Epidermal growth factor receptor signaling pathways are associated with tumorigenesis in the NF1: p53 mouse tumor model. Cancer Res 2002; 62:4507-4513.
- Su W, Sin M, Darrow A et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor cell invasion is facilitated by Src and aberrant CD44 expression. Glia 2003; 42:350-358.
- Miller SJ, Li H, Rizvi TA et al. Brain lipid binding protein in axon-Schwann

cell interactions and peripheral nerve tumorigenesis. *Mol Cell Biol* 2003; 23:2213-2224.

29. Perry A, Kunz F, Fuller CE et al. Differential NF1, p16, and EGFR patterns by interphase cytogenetics (FISH) in malignant peripheral nerve sheath tumor (MPST) and morphologically similar spindle cell neoplasms. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61:702-709.

30. Pinson S, Wolkenstein P. La neurofibromatose 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen; *La revue de médecine interne* 26 2005;196-215.

31. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet* 2001; 68:1110-1118.

32. Khosrotehrani K et al. Factors associated with mortality in neurofibromatosis type 1. *American Journal of Medical Genetics* 2005; 132:49-53.

33. Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2005; 65:1037-1044.

34. Carmi D, Shohat M, Metzker A, Dickerman Z. Growth, puberty, and endocrine functions in patients with sporadic or familial neurofibromatosis type 1: A longitudinal study. *Pediatrics* 1999; 103:1257-1262.

35. Friedman JM et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: Report of the NF1 cardiovascular task. *Genetics in Medicine* 2002; 4:105-111.

36. Denckla MD et al. Relationship between T2 weighted Hyperintensities (unidentified bright objects) and lower IQs in children with neurofibromatosis-1. *American Journal of Medical Genetics* 1996; 67:98-102.

37. Hyman SL et al. Natural history of cognitive deficits and their relationship to MRI T2-hyperintensities in NF1. *Neurology* 2003; 60: 1139-1145.

38. Rosenbaum T, Engelbrecht V, Kröls W et al. MRI abnormalities in neurofibromatosis type 1 (NF1): a study of men and mice. *Brain Dev* 1999; 21:268.

39. Aoki S et al. Neurofibromatosis type 1 & 2: Cranial MR findings. *Radiology* 1989; 172:527-534.

40. Ruggieri M, Huson SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatosis. *Neurology* 2001; 56:1433.

41. Rouleau GA et al. Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22. *Nature* 1987; 329:246-248.

42. Sorensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A. Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms. *N Engl J Med* 1986; 314:1010.

43. Messiaen LM et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95 % of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Human mutation* 2000; 15:541-555.