

Neurofibromatose - Síndrome de Von Recklinghausen

Histórico, Diagnósticos, Exames Clínicos e Laboratoriais

MAURO GELLER

Membro do Board of Directors of the international Neurofibromatosis Foundation

Professor titular de Microbiologia e Imunologia da FMT. FET "Fellow" do American College of Physicians.

AGUINALDO BONALUMI FILHO

FABRÍCIO CORREA DE FRANÇA

FABIO PEREIRA NUNES

Monitores da Disciplina de Microbiologia e Imunologia da Faculdade de Medicina da Fundação Educacional Serra dos Órgãos.

Resumo

A neurofibromatose é comum na área das doenças genéticas, o que significa que muitos profissionais de saúde se deparam com no mínimo alguns casos durante sua atividade, mas não o suficiente para se tornarem especialistas.

Os autores tem como objetivo inicial realizar uma revisão bibliográfica - que terá como característica principal ser de fácil entendimento - que possa abranger todos os aspectos da síndrome de Von Recklinghausen.

Unitermos: Neurofibromatose; diagnóstico; avaliação clínica e laboratorial.

O trabalho está dividido em cinco partes

1. Histórico, diagnósticos, exames clínicos e laboratoriais.
2. Doenças do aprendizado e comunicação, aspectos neurológicos e clínicos.
3. Genética, NF 2.
4. Gravidez e revisão de relatos clínicos, reprodução.
5. Orientação, tratamento, prognóstico, neoplasias.

Histórico

A neurofibromatose (NF) foi denominada síndrome de Von Recklinghausen porque foi Friedrich Daniel von Recklinghausen, em 1882, quem a identificou completamente como entidade nosológica. Tilesius, em 1793, fez a primeira descrição de tumores fibrosos múltiplos da pele (1).

Em dois casos de neurofibromatose múltipla – um dos quais foi a necropsia – postulou que os tumores ao longo dos grandes nervos periféricos e também os falsos neuromas da pele provinham do

tecido conjuntivo, bainha dos nervos e dos plexos nervosos, particularmente do perinervo e do endonervo. Também descreveu áreas pigmentadas na pele, mas aparentemente não incluiu manchas café-com-leite como parte da patologia. Frisou que raramente tumores do sistema nervoso central se faziam acompanhar de manifestações cutâneas, nenhum dos pacientes apresentava manifestações neurológicas, exceto aparentemente baixo QI.

Marie & Barnard (2) (1896) e Chauffard (3) foram, provavelmente, os primeiros a verem a pigmentação macular como um sinal além do tumor.

Em 1900, Thomson salientou o caráter hereditário (4,5). Em 1917, Cushing (6) estabeleceu que o meningioma múltiplo e os neuromas bilaterais do acústico faziam parte da patologia.

Em 1918, Preiser & Davenport (7) estabeleceram que a doença não era ligada ao sexo e que obedecia à Lei de Mendel como um caráter dominante.

Em 1940, Davis (8) estabeleceu o glioma óptico como parte da patologia.

Crowe (9, 10), em 1956, investigou os significados genéticos e clínicos da pigmentação macular. Concluiu que as manchas café-com-leite são sinais patognômicos da neurofibromatose generalizada. Esse autor sugeriu que uma pessoa que tivesse mais de seis manchas café-com-leite que excedessem 1,5cm em seu maior diâmetro deveria ter neurofibromatose, mesmo na ausência de história familiar. Relatou ainda a ocorrência de degeneração maligna em quatro de seus 168 pacientes.

Ainda, segundo ele, nas alterações endócrinas podemos encontrar desenvolvimento somático insuficiente e retardamento da maturação sexual (hipogonadismo), bem como hipopituitarismo, hipotireoidismo e tumores adrenais (feocromocitoma) (12)

Russel & Rubenstein (11) (1963) observaram que dois tipos morfológicos de neoplasia, chamados neurofibroma e schwannoma, podem ser encontrados juntos (fundidos) numa única e grande massa, e que cada um dos componentes pode mostrar evidência histológica de malignidade.

Sinonímia

Doença de von Recklinghausen, morbus Recklinghausen, paquidermatocele (elephantiasis mollis, elephantiasis molluscum, molluscum fibrosum) (13), neurofibromatose múltipla, neurinomatose universal, gliofibromatose, neuroglimatose, facomatose de von Recklinghausen, neuromatose, neuroblastomatose, leuromatose, neuroleuromatose, liponeurileuromatose, neurinofibromatose (14).

Incidência de NF 1

A neurofibromatose tem sido observada em diferentes partes do mundo, em todas as raças, com correlação idêntica entre homens e mulheres, ocorrendo na proporção de um para cada 2.500 a 3.000 nascimentos. É autossômica dominante com penetração completa. Pode aparecer ao nascimento, mas com frequência se manifesta tardiamente, especificamente durante a puberdade, na gravidez ou na menopausa, e tem progressão crônica com os anos (15).

A neurofibromatose tem sido observada em diferentes partes do mundo, em todas as raças, com correlação idêntica entre homens e mulheres, ocorrendo na proporção de um para cada 2.500 a 3.000 nascimentos. É autossômica dominante, com penetração

completa. Pode aparecer ao nascimento, mas com frequência se manifesta tardiamente, especificamente durante a puberdade, na gravidez ou na menopausa, e tem progressão crônica com os anos

Diagnósticos

Principais características clínicas:

A neurofibromatose tipo 1 caracteriza-se por múltiplas áreas hiperpigmentadas na pele (manchas café-com-leite) e neurofibromas, possuindo expressividade bastante variável. Os critérios de diagnóstico para esta forma de neurofibromatose incluem dois ou mais dos seguintes (16):

- 1-Seis ou mais manchas café-com-leite com mais de 0,5cm no seu maior diâmetro, em indivíduos pré-púberes, e acima de 1,5cm em pós-púberes. As manchas café-com-leite aparecem com a frequência de 95% nos pacientes (17, 18, 19), estando presentes em número de seis ou mais em cerca de 75% dos casos (20)
- 2-Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme, baseado em parâmetros clínicos e histológicos. Neurofibromas aparecem em 87,3% e 10,4% são plexiformes (21).
- 3-Efélides em região axilar ou inguinal. Efélides axilares presentes em 77,5% (21).
- 4-Glioma do nervo óptico; gliomas da via óptica em 25% (22, 23).
- 5-Dois ou mais nódulos de Lisch (hamartomas pigmentados de íris). Nódulos de Lisch em 79,3% (21).
- 6-Displasia do esfenóide ou adelgaçamento do cortex de ossos longos com ou sem pseudoartrose. Lesões osseas com pseudoartrose são mais frequentes na tíbia e na fíbula, mas também são relatadas na clavícula e no fêmur. A incidência relatada apresenta considerável variação - segundo recentes trabalhos, esta vai de 38% a 70% (24, 25, 26).
- 7-Um parente de primeiro grau com neurofibromatose, pelos critérios anteriores.

É muito importante que todas as crianças com NF1 (geralmente com menos de sete ou oito anos) sejam examinadas regularmente por um oftalmologista, para a avaliação de sinais de glioma óptico. Dependendo da idade da criança, o oftalmologista pode avaliar a visão para as cores, a reação das pupilas à luz e, na ocasião, o campo visual, que são medidas da visão periférica (27). A NF1 é a expressão mais comum da patologia. Chama a atenção pelas manchas café-com-leite em crianças. É uma desordem extremamente variável. Tende a ser progressiva, com sinais e sintomas que aumentam com o tempo. Para as crianças que apresentam múltiplas manchas café-com-leite é necessário o acompanhamento médico, visando averiguar novos sinais ou sintomas de neurofibromatose. 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 no final da infância (após os seis anos) ou mesmo na adolescência (27).

NF1 é a expressão mais comum da patologia. Chama a atenção pelas manchas café-com-leite em crianças uma desordem extremamente variável. Tende a ser progressiva, com sinais e sintomas que aumentam com o tempo. Para as crianças que apresentam múltiplas manchas café com leite é necessário o acompanhamento médico, visando averiguar novos sinais ou sintomas de neurofibromatose.

O estudo através de imagem pode evidenciar alguma displasia óssea, tumores no cérebro, órbitas ou em outras regiões do corpo. Além de deformidades ósseas no esqueleto, é interessante rastrear (através da ressonância magnética) os "objetos luminosos não-identificados" (UBOs). Os UBOs são achados radiológicos em pacientes com NF, que desaparecem com o tempo (28).

A recente identificação do gene NF1 poderá resultar em um desenvolvimento de seu diagnóstico preciso, colaborando para a resolução das incertezas. Porém, algumas generalizações sobre pessoas com NF1 podem ser feitas. Existem algumas complicações sérias de NF1 que aparecem muito cedo na vida desses pacientes, como deformidade da órbita associada a neurofibroma plexiforme e arqueamento da tíbia. Contudo, muitos problemas não são reconhecidos imediatamente após o nascimento e podem se agravar com o desenvolvimento. Se esses problemas não estiverem presentes nos primeiros anos de vida, é muito improvável que venham a ocorrer (27).

Nenhuma pessoa com NF1 apresenta todas as complicações. Problemas como deformidade física (deterioração visual) ou malignidade são bem conhecidos, mas não ocorrem com tanta frequência, como muitos pensam. A literatura médica tem tentado, superestimar a frequência de muitos desses problemas, porque há uma tendência a se reportar somente o mais interessante (27).

Existem muitos portadores de NF1 com expectativa de vida normal, atividades acadêmicas e profissionais e vidas produtivas, que não apresentem problemas relacionados à NF (27).

Sinais de glioma óptico podem ser tratados com mais eficácia se detectados precocemente. A escoliose pode ocorrer durante períodos de crescimento rápido. Os neurofibromas podem se desenvolver na pele e em cavidades do corpo; em muitos casos sem sintomas, mas podem causar problemas dermatológicos ou podem pressionar nervos. Os neurofibromas plexiformes necessitam de acompanhamento (ocorrência do crescimento ou dor). A dor pode sugerir malignidade (27).

Exames clínicos e laboratoriais

Manchas café-com-leite

As manchas café-com-leite da neurofibromatose são ovais, com bordas irregulares e áreas planas. Sua coloração varia de amarelo a marrom (29). Para caracterizar a neurofibromatose, precisam ter no seu maior diâmetro 0,5cm em indivíduos pré-púberes e mais de 1,5cm nos pós-púberes.

Distribuem-se assimetricamente pelo tronco e extremidades, poupando as palmas, plantas, mucosa oral e face. Podem estar presentes desde o nascimento e posteriormente multiplicarem-se, principalmente na puberdade (29).

Via de regra, as manchas precedem o aparecimento dos neurofibromas (29). Na região axilar podem estar presentes algumas efélides. A maioria das manchas pigmentadas está presente ao nascimento ou pode surgir até os nove anos de idade. No homem, a intensidade da cor aumenta na puberdade, ou então, permanece estacionária. Na mulher, essas áreas tornam-se mais escuras com a gestação e geralmente assim persistem por todo o período gestacional. O retorno à cor original, todavia, fica inteiramente dependente do número de gestações dessas pacientes (30).

Na maioria dos casos de neurofibromatose, o aumento da pigmentação das manchas não está necessariamente associado ao aumento do número de melanócitos. Uma situação análoga ocorre em negros e em aborígenes australianos, os quais não possuem mais melanócitos que os indivíduos de pele branca (31).

Estudos demonstraram que o número de melanócitos pode estar diminuído na mancha pigmentada. Concluiu-se que estes, na área pigmentada em neurofibromatose, são mais ativos do que aqueles da pele "sadia" circunvizinha, onde a densidade populacional de melanócitos pode ser maior que na lesão. Mais importante que a alteração do número de melanócitos foi a presença de grânulos

pigmentados gigantes, encontrados em preparações histológicas de pacientes com neurofibromatose, estes grânulos estão presentes não somente nas manchas café-com-leite, mas também na pele normal do mesmo indivíduo (32).

Crowe (9, 10), baseado em relatos da literatura, sugeriu que uma pessoa com mais de seis manchas café-com-leite, que excedam 1,5cm de diâmetro, possa ter neurofibromatose mesmo na ausência de história familiar. Todavia, exceções a esta regra podem ocorrer, em virtude da grande variabilidade fenotípica dessa doença. São mais frequentes no tronco, axilas e pelve; lesões similares podem ocorrer em indivíduos sem neurofibromatose (mas em pequeno número, menos de cinco ou seis, menores que 1,5cm) e na displasia fibrosa poliostótica (síndrome de Albright), na qual raramente há mais de três ou quatro manchas café-com-leite distribuídas unilateralmente sobre as nádegas ou área cervical. Um sinal patognomônico encontrado em cerca de 20% dos casos é a presença de pequenas máculas pigmentadas (efélides) no oco, axilar e(ou) no períneo (10).

Histologicamente, tanto a pigmentação macular como as efélides da neurofibromatose consistem em uma disposição anormal de melanina na camada basal (32, 33).

Os grânulos gigantes pigmentados são encontrados algumas vezes nas células epidérmicas e nos melanócitos, ao contrário do que ocorre na síndrome de Albright, na qual raramente são detectados (32, 33).

Neurofibromas

Os neurofibromas se originam na bainha de nervos raquidianos, cranianos e simpáticos. Constituem-se em nódulos de consistência amolecida, de tamanho e número variáveis, geralmente indolores e que se situam ao longo dos troncos nervosos. Podem ser pedunculados (*Molluscum pendulum*) (34), sésseis, "cônicos ou lobulados" (35). Normalmente não interferem na função nervosa, a não ser nos casos em que haja compressão ou invasão dos nervos, com conseqüente paralisia (36). Em 5% dos indivíduos tornam-se sarcomatosos (29). As formas de apresentação dos neurofibromas são variadas, sendo a subcutânea a mais encontrada. Neste caso, a pele acima correspondente pode ser avermelhada ou violácea (19, 37).

E comum a ocorrência de neurofibromas na região areolar do mamilo, após a puberdade (38).

Na face, o neurofibroma pode chegar a cobrir, como um avental (manto), até metade do rosto, de modo a prejudicar a respiração, visão, fonação e a própria alimentação. No abdome inferior, e dependendo da extensão, pode chegar a cobrir os órgãos genitais (13).

Os neurofibromas se originam na bainha de nervos raquidianos, cranianos e simpáticos. Constituem-se em nódulos de consistência amolecida, de tamanho e número variáveis, geralmente indolores e que se situam ao longo dos troncos nervosos.

Quando pressionado, o tumor tende a invaginar através de uma pequena abertura na pele. Crowe & Schull (35) chamaram esse fenômeno de *button-holing* (casa de botão), e dizem ser esse o sinal para distinguir essa doença de outros tumores, como os lipomas múltiplos.

Os tumores subcutâneos apresentam duas formas: a primeira, firme, constituída por nódulos discretos, freqüentemente unidos a um nervo; a segunda atinge grandes proporções, sendo referida classicamente como *le tumeur royale* (39, 40).

A segunda forma ocorre mais na face, no crânio (couro cabeludo), no pescoço e no tronco. Quando palpados esses tumores, que também são denominados neuromas plexiformes, paquidermatocele ou elefantíase neurofibromatosa, dão a sensação de um saco de filarióides ou de barbantes (40) Podem chegar a 20cm de altura (41)

Os tumores cutâneos e subcutâneos, em sua maioria, aparecem durante a puberdade. O aparecimento precoce ocorre aos seis meses de idade e o tardio aos 18 anos., existem relatos de poucos casos ao nascimento (30), Por volta da quarta década envolvem quase todo o corpo (30).

Histologicamente, os neurofibromas, na moléstia de von Recklinghausen, são caracterizados pelo crescimento irregular das células de Schwann, associados ao aumento de reticulinas nervosas. Ao contrário, os neurofibromas solitários, não-relacionados com a neurofibromatose, são encapsulados, ricos em reticulina e têm uma arquitetura mais ordenada. Em geral, a estrutura do neurofibroma tem uma textura frouxa, na qual as fibras nervosas são arrumadas ao acaso, dentro e fora do perinervo, e são separadas por células alongadas e fibras colágenas juntas, distribuídas irregularmente. A distinção entre um neurofibroma associado com a doença de von Recklinghausen e o neurofibroma solitário nem sempre é possível, porque as manifestações morfológicas de ambas as lesões freqüentemente se fundem (15).

Nódulos de Lisch

São lesões hamartomatosas, bilaterais e bem definidas. Consistem em elevações gelatinosas da superfície da íris, de forma arredondada, variando de coloração - de transparente a amarelo ou marrom. Tais nódulos diferem dos nevi íris devido à sua morfologia; são compostos de melanócitos e derivam da crista neural (43, 44, 45).

A presença de múltiplos nódulos de Lisch parece ser exclusiva da síndrome de von Recklinghausen, sendo a característica mais comum nos adultos afetados por esta condição, não apresentando qualquer complicação (46, 47).

Triade de Landowsky

Tumores cutâneos variáveis em número e tamanho, tumores dos nervos periféricos e manchas na pele pigmentadas, de coloração café-com-leite, constituem a triade de Landowsky (47). Dã à doença um caráter clínico específico

Devido a essa coexistência de tumores cutâneos, tumores de nervos e pigmentação, a afecção recebeu de Landowsky a denominação de polifibromatose neurocutânea pigmentar (41)

Tipos de exames

Rx simples do crânio (displasia óssea do esfenóide). 2. Rx do torax - tumores palpáveis. 3. Rx do esqueleto. 4. Tomografia craniana computadorizada (TCC). 5. Ressonância magnética nuclear (cérebro e órbitas). 6. Eletroencefalograma - crises convulsivas. 7. Potencial evocado do tronco cerebral (auditivo e visual). 8. Eletromiografia e estudo da velocidade de condução nervosa (48).

Não existem achados laboratoriais significativos em pacientes com neurofibromatose, exceto alterações no liquor ou em exames radiográficos, que podem revelar grandes massas tumorais no crânio ou na cavidade espinhal, e as alterações ósseas associadas aos neurofibromas subperiosteos (50, 51, 52). As neoplasias do sistema nervoso, astrocitomas, meningiomas múltiplos e neuroblastomas são pouco frequentes nas duas primeiras décadas de vida (48, 49, 53, 54, 55). No entanto, sintomas e sinais focais novos devem sempre ser bem investigados. A TCC e a mielografia vêm, em conjunto com a ressonância nuclear magnética, contribuindo para o diagnóstico destas complicações (56, 57).

Agradecimento

A National Neurofibromatosis Foundation, pelo apoio na elaboração deste trabalho de pesquisa (95 Pine Street, 161- Floor, New York, NY 10005, USA).