

Renato Santos de Oliveira Filho  
Pedro Crisologo Peralta Rojas  
Lydia Masako Ferreira  
Heitor Carvalho Gomes  
Ivan Dunshee Abranches de  
Oliveira Santos

# Neurofibromatose tipo 1

**A** neurofibromatose é desordem genética que acomete um em cerca de 3.000 a 4.000 nascimentos; metade dos casos é composta por mutações novas. As neurofibromatoses, divididas em tipos 1 e 2, são doenças de origem genética em que os indivíduos afetados desenvolvem neoplasias com maior frequência, geralmente tumores da linhagem neuroectodérmica. Inicialmente tidas como entidade única, descritas pela primeira vez no final do século 19 por Von Recklinghausen, apresentam critérios diagnósticos bem definidos e distintos. O melhor conhecimento de suas características clínicas, fisiopatológicas e genéticas é importante para o oncologista, tanto no diagnóstico quanto no planejamento terapêutico e no aconselhamento genético dos portadores.<sup>1</sup>

Apesar da penetrância de a neurofibromatose tipo 1 ser essencialmente completa, as manifestações clínicas são extremamente variáveis.<sup>2</sup> Achados cutâneos incluem manchas café com leite ocorrendo em mais de 90% dos pacientes. Numerosos tumores cutâneos benignos, ou neurofibromas subcutâneos, usualmente estão presentes em adultos com neurofibromatose tipo 1. Neurofibromas plexiformes são menos comuns e podem causar desfiguramento, comprometer função e mesmo a vida. Manifestações oculares incluem gliomas ópticos, que podem levar à cegueira, e nódulos de Lisch (hamartomas na íris, inócuos). Escoliose, displasia vertebral, crescimento exagerado e pseudoartrose são as mais sérias complicações ósseas. Outras ocorrências incluem hipertensão e tumores intracranianos. Metade dos pacientes de neurofibromatose com tumor intracraniano apresenta algum grau de disfunção de aprendizagem.<sup>3</sup>

A maioria dos pacientes com neurofibromatose

tipo 1 desenvolve apenas manifestações cutâneas da doença e nódulos de Lisch. Entretanto, a frequência de complicações mais sérias aumenta com a idade. Manchas café com leite estão frequentemente presentes ao nascimento e aumentam de número nos primeiros anos de vida. Manifestações ósseas, como espessamento da cortical, são usualmente congênitas. Os neurofibromas plexiformes raramente desenvolvem-se após a adolescência e neurofibroma plexiforme difuso da face e pescoço raramente aparece após um ano de idade. Os gliomas ópticos desenvolvem-se durante a infância e os neurofibrossarcomas ocorrem em adolescentes e adultos. A escoliose torna-se sintomática na adolescência e pode progredir nessa fase de crescimento. Os neurofibromas podem afetar virtualmente qualquer órgão no corpo. Os cutâneos e subcutâneos podem desenvolver-se em qualquer período da vida, mas seus números são usualmente pequenos antes da puberdade, podendo chegar a centenas e mesmo a milhares na vida adulta.<sup>1</sup>

A maioria das mulheres experimenta aumento no número de neurofibromas durante a gravidez. A maioria das pessoas com neurofibromatose tipo 1 apresenta inteligência normal, embora a média de pontos em testes de função intelectual seja menor do que a esperada.<sup>4</sup> Mais da metade das crianças com neurofibromatose tipo 1 tem disfunções de aprendizagem, embora não se tenha encontrado nenhum déficit específico. Pacientes com neurofibromatose tipo 1 tendem a estar abaixo do peso e acima da média na medida da circunferência da cabeça para a idade. O desenvolvimento puberal é usualmente normal, mas puberdade precoce pode ocorrer em crianças com neurofibromatose tipo 1, particularmente naquelas com tumores do quiasma óptico.

Hipertensão é freqüente em neurofibromatose tipo 1 e pode desenvolver-se em qualquer idade. Na maioria dos casos, a hipertensão é essencial, mas feocromocitoma e estenose de artéria renal devem ser considerados em portadores de neurofibromatose tipo 1 com hipertensão.

Neoplasias também podem aparecer em qualquer idade na neurofibromatose tipo 1, mas os tumores diferem nas crianças e adultos. Nas crianças, são mais comuns os gliomas do nervo óptico e os tumores cerebrais. Leucemia e linfoma também desenvolvem-se mais freqüentemente do que o esperado em crianças com neurofibromatose tipo 1. Em adultos, os neurofibrossarcomas são os tumores mais comuns especificamente associados com neurofibromatose tipo 1. A expectativa de vida dos pacientes com neurofibromatose tipo 1 está reduzida em pelo menos 15 anos, sendo as neoplasias e a hipertensão as mais importantes causas de morbiletalidade.

## Diagnóstico

Os critérios diagnósticos da neurofibromatose tipo 1, originalmente estabelecidos, especificam que dois ou mais dos seguintes elementos devem estar presentes:<sup>1</sup> (a) seis ou mais manchas café com leite, com mais de 5 mm no maior diâmetro nos indivíduos pré-puberais, e mais de 15 mm após a puberdade; (b) dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme; (c) hiperpigmentação axilar ou inguinal; (d) tumor do nervo óptico; (e) dois ou mais nódulos de Lisch, ou seja, hamartomas de íris; (f) displasia da asa do esfenóide e displasia cortical dos ossos longos, com ou sem pseudartrose e (g) parente de primeiro grau acometido pela doença. As condições que mais comumente se confundem com neurofibromatose tipo 1 incluem:

- neurofibromatose tipo 2 (neuroma acústico bilateral, tumores de nervos cranianos e de raízes espinhais, manifestações de pele menos freqüentes do que na neurofibromatose tipo 1);
- múltiplas manchas café com leite (uma manifestação auto-sômica 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 poliosteótica);
- 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, fácies 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).

Recomenda-se o seguinte roteiro diagnóstico para todos os indivíduos suspeitos de serem portadores de neurofibromatose tipo 1: a) história clínica com atenção especial aos achados da neurofibromatose tipo 1; b) história familiar com atenção especial aos achados da neurofibromatose tipo 1; c) exame físico com atenção especial para a pele, esqueleto e sistema neurológico; d) exame oftalmológico incluindo fundo de olho e e) desenvolvimento global (em crianças).

Se a neurofibromatose tipo 1 é diagnosticada, uma avaliação similar dever ser feita nos pais e filhos.<sup>5</sup>

O seguimento desses pacientes deve incluir exame físico anual, exame oftalmológico anual em crianças e, menos freqüentemente, em adultos, avaliação regular do desenvolvimento por meio de questionário (crianças) e avaliação regular da pressão arterial. Pacientes com neurofibromatose tipo 1 que têm complicações envolvendo os olhos, sistema nervoso periférico e central ou ossos devem ser encaminhados para o especialista.

O gene da neurofibromatose tipo 1 é um gene supressor de tumor. Estando ele mutado, os indivíduos portadores sofrem o risco de desenvolver uma variedade de tumores benignos e malignos. Os tumores mais comuns na neurofibromatose tipo 1 são os neurofibromas e os gliomas do nervo óptico.

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 ocorrer em qualquer parte do sistema nervoso periférico ou central, sendo os de localização dérmica os mais comuns, ocorrendo em praticamente 100% dos

pacientes. Surgem a partir da pré-adolescência, podendo tornar-se, progressivamente, um problema estético grave. Mesmo sendo numerosos ou volumosos, não se transformam em tumores malignos.

Quando um neurofibroma afeta um nervo relativamente calibroso, este apresenta crescimento cilíndrico irregular. Nesse caso, dá-se o nome de neurofibroma plexiforme. Os neurofibromas plexiformes são, diferentemente dos dérmicos, quase sempre congênitos e freqüentemente 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. Neurofibrossarcomas ou schwannomas malignos e o extremamente raro tumor de Triton, que apresenta evidência histológica de diferenciação celular muscular, podem desenvolver-se associadamente aos neurofibromas plexiformes.

Existem também formas viscerais de neurofibromas, identificadas em dezenas de casos na literatura; porém, são casos esporádicos, sem incidência significativa.

Os gliomas do nervo óptico geralmente são identificados no período pré-escolar, com pico de incidência entre quatro e seis anos. São muito comuns. A progressão até perda visual é infreqüente. Em 52% dos casos, são associados a exame visual alterado, porém, uma vez detectados e tratados, raramente existe progressão. Histologicamente apresentam-se, basicamente, em três tipos: astrocitomas, neurilenomas e neurofibromas. A cirurgia tem papel muito limitado nos tumores que apresentam progressão, sendo o tratamento baseado principalmente na quimioterapia e, com menos freqüência, na radioterapia.

Existem vários outros tipos de tumores com incidência aumentada nos portadores da neurofibromatose tipo 1. São neoplasias raras e, nos portadores, pouco freqüentes. Porém, quando se estuda a população atingida por esses tumores, encontram-se muitos portadores de neurofibromatose tipo 1. Entre eles estão os rabdomiossarcomas, os feocromocitomas e a leucemia mielóide crônica juvenil. A mesma correlação com os carcinomas é inexistente. A população adulta portadora de neurofibromatose tipo 1 apresenta a incidência de sarcomas por volta de 5%, índice extremamente elevado.

## Tratamento

O tratamento dos neurofibromas é variável. Os de apresentação dérmica podem ser retirados sem maiores problemas, porém, em muitos casos, são numerosos e/ou de grande volume, tornan-

do a ablação cirúrgica um dilema. Os plexiformes algumas vezes têm crescimento autolimitado. São de difícil remoção cirúrgica completa, tendendo a recidivas, sendo a decisão de tratamento cirúrgico muito individualizada e criteriosa. Um crescimento rápido ou o grande volume de um neurofibroma plexiforme indicam transformação maligna, devendo haver prontamente investigação diagnóstica. Os tumores neuroectodérmicos que eventualmente forem diagnosticados são altamente agressivos e metastáticos, devendo receber rápido tratamento.

O tratamento da neurofibromatose tipo 1 está vinculado à expressão clínica de cada caso, podendo ser necessária a participação de diversos especialistas. Estudos colaborativos envolvendo ácido retinóico e interferon alfa-2b para tratamento de pacientes com neurofibromas plexiformes estão em andamento.

A neurofibromatose tipo 1 e a tipo 2 têm desordens geneticamente determinantes. Isso significa que pessoas com neurofibromatose têm 50% de chance de passar a desordem para qualquer criança. A mutação genética causando neurofibromatose ocorre espontaneamente em 50% de todos os casos. Essa é uma alta taxa de mutações espontâneas para uma condição genética.<sup>1</sup>

Até hoje foram identificadas 180 diferentes mutações da neurofibromatose tipo 1. O Consenso de Análises Genéticas da Neurofibromatose tipo 1 mantém dados de mutações identificadas em mais de 45 laboratórios colaboradores de todo o mundo. De acordo com os dados do Consenso, as mutações descritas até hoje incluem quatro rearranjos cromossômicos, 89 deleções (14 deleções envolvendo o gene inteiro, 35 deleções envolvendo múltiplos braços, e 37 pequenas deleções), 23 inserções (três grandes e 20 pequenas), 45 pontos de mutação (29 mutações fixas e 16 substituições de aminoácidos), 18 mutações intrínsecas afetando ligações, e quatro mutações em três regiões não transladas do gene.<sup>1</sup>

O gene da neurofibromatose tipo 1 foi identificado e o produto protéico caracterizado em 1990.<sup>6</sup> Mais recentemente, a seqüência inteira do gene da neurofibromatose tipo 1 foi reportada.<sup>7</sup> O gene é grande (aproximadamente 350 Kilobases e pelo menos 59 éxons) e codifica uma proteína de 2.818 aminoácidos (neurofibromina). A penetrância do gene neurofibromatose tipo 1 é completa, ou seja, a medida de capacidade do gene de se expressar sempre que esteja presente tem sido estimada em 100%.<sup>8</sup>

A alteração genética que produz a neurofibromatose é considerada a mutação autossômica dominante mais comum na espécie humana, sendo

que de 10% a 50% dos pacientes apresentam nova mutação genética.<sup>1</sup>

Uma porção do gene neurofibromatose tipo 1 contém o código de informações para a seqüência de aminoácidos encontrados em numerosas proteínas comuns. Esse achado identifica a proteína neurofibromatose tipo 1 com a família de proteínas GAP e isso sugere uma possível função para neurofibromatose tipo 1 na célula. Proteínas GAP surgem para fazer parte de um complexo mecanismo por onde o crescimento e diferenciação das células é regulado.

Novas técnicas de biologia molecular têm conseguido detectar cerca de 70% das mutações. Raramente existe a necessidade de testes genéticos para confirmação diagnóstica, já que ela é feita clinicamente na grande maioria dos portadores. Os portadores de neurofibromatose tipo 1 devem receber esclarecimentos quanto à hereditariedade da doença e à ampla variação de sua apresentação clínica, para que possam tomar uma postura consciente na decisão de procriação.

## Considerações finais

O conhecimento e identificação das mutações

gênicas presentes na neurofibromatose tipo 1 e de marcadores gênicos de risco para desenvolvimento de câncer muito ajudarão os portadores de neurofibromatose tipo 1. Até o momento, ainda não é conhecida a função normal dos genes da neurofibromatose tipo 1, falta compreensão de sua extrema variabilidade clínica (qual a participação dos fatores genéticos e não-genéticos?), e a causa do alto índice de mutações é ainda desconhecida, sendo considerada a mais alta entre os genes humanos (1/10.000)<sup>1</sup>.

**Renato Santos de Oliveira Filho.** Professor doutor, Orientador do Programa de Pós-graduação da Disciplina de Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina.

**Pedro Crisologo Peralta Rojas.** Médico residente da Disciplina de Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina.

**Lydia Masako Ferreira.** Professora titular e Coordenadora do Programa de Pós-graduação da Disciplina de Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina.

**Heitor Carvalho Gomes.** Professor doutor, colaborador da Disciplina de Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina.

**Ivan Dunshee Abranches de Oliveira Santos.** Professor doutor, docente da Disciplina de Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina.

Informações	Destaques
<p><b>Local onde foi produzido o manuscrito:</b> Disciplina de Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina.</p> <p><b>Endereço para correspondência:</b> Renato Santos de Oliveira Filho Rua Carlos Millan, 37 - Jardim Paulistano São Paulo/SP - CEP 01456-030 Tel. (11) 211-5809 / Fax (11) 211-7681 E-mail: renato.dcir@epm.br</p> <p><b>Fontes de fomento:</b> Não houve. <b>Conflito de interesse:</b> Não há. <b>Data de entrada:</b> 11/11/1999 <b>Data da última modificação:</b> 1/8/2001 <b>Data de aprovação:</b> 1/8/2001</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Os portadores de neurofibromatose desenvolvem neoplasias com maior frequência do que a população geral.</li><li>• Adultos portadores de neurofibromatose tipo 1 apresentam incidência de sarcoma por volta de 5%, índice extremamente elevado.</li><li>• A maioria das mulheres apresentam aumento no número de neurofibromas durante a gravidez.</li></ul>

## Referências

1. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol 1988;45(5):575-8.
2. Riccardi VM. Genotype, malleotype, phenotype, and randomness: lessons from neurofibromatosis-1 (NF-1). Am J Hum Genet 1993;53(2):301-4.
3. Solot CB, Zackai EH, Obring AC, et al. Communication disorders in children with neurofibromatosis type 1. in: Rubenstein AE, Korf BR. Neurofibromatosis: a handbook for patients, families, and health-care professionals. New York: Thieme Medical Publishers. 1990. p.59-70.
4. Hofman KJ, Harris EL, Bryan NB, Denckla MS. Neurofibromatosis type 1: the cognitive phenotype. J Pediatr 1994;124:S1-8.
5. Truhan AP, Filipek PA. Magnetic resonance imaging: its role in the neuroradiologic evaluation of neurofibromatosis, tuberous sclerosis, and Sturge-Weber syndrome. Arch Dermatol 1993;129(2):219-26.
6. Cawthon RM, Weiss R, Xu GF, et al. A major segment of the neurofibromatosis gene: cDNA sequence, genomic structure and point mutations. Cell 1990;62(1):193-201. Published erratum appears in Cell 1990;62(3): following 608.
7. Viskochil D, White R, Cawthon R. The neurofibromatosis type 1 gene. Annu Rev Neurosci 1993;16:183-205.
8. DeClue JE, Cohen BD, Lowry DR. Identification and characterization of the neurofibromatosis type 1 protein product. Proc Nat Acad Sci USA 1991;88(22):9914-8.