

Neurofibromatose

(Síndrome de Von Recklinghausen)

5. Orientação, Tratamento, Prognóstico e Neoplasias

MAURO GELLER

Membro do Board of Directors of the International Neurofibromatosis Foundation

Professor titular de Microbiologia e imunologia do FMT, FET. "Fellow" do American College of Physicians.

AGUINALDO BONALUMI FILHO

FABRÍCIO CORRÊA DE FRANÇA

FABIO PEREIRA NUNES

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

Resumo

Neste, quinto e último capítulo da revisão bibliográfica sobre a síndrome de Von Recklinghausen (neurofibromatose) abordamos o tema cirurgia plástica, suas indicações e prognósticos. Mencionamos a importância da relação médico-paciente e da psicoterapia, no tratamento da NF. Os tratamentos mais recentes e onde pesquisas estão sendo desenvolvidas também estão aqui relatados.

Unitermos: Neurofibromatose; orientação;

Os capítulos desta revisão foram assim divididos:

1. Histórico, diagnósticos, exames clínicos e laboratoriais.
2. Distúrbios do aprendizado e comunicação; aspectos neurológicos e clínicos.
3. Genética, NF2.
4. Gravidez e revisão de relatos clínicos; reprodução.
5. Orientação, tratamento, prognóstico e neoplasias.

Orientação

A neurofibromatose contribui para múltiplos estressores psicossociais. Problemas no desenvolvimento da expressão podem afetar o desenvolvimento acadêmico, a auto-estima e as atividades sociais do indivíduo.

Para melhorar a integração do doente no meio sociofamiliar, proporcionando melhor perspectiva de vida, é importante considerar a psicoterapia como parte do tratamento da NF (1). A psicoterapia deve restaurar e construir o equilíbrio emocional desses pacientes. Com os recentes avanços na área da genética, atualmente há meios para se diagnosticar a NF. Em alguns casos é possível fazer um diagnóstico pré-natal. Por isso, a orientação de um especialista é imprescindível.

Quando um dos pais é portador de NF 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.

O apoio de educadores especializados facilita o trabalho dos pais de contornar problemas, como a baixa auto-estima e as dificuldades no aprendizado dos filhos. É pertinente, portanto, um aconselhamento educacional.

Tratamento

A relação médico-paciente e a confiança que o médico deve inspirar ao doente e aos seus familiares são de suma importância para o sucesso do prolongamento da vida do paciente. Atualmente não há cura para a NF, porém existe uma gama de tratamentos alternativos, que consistem na ressecção das lesões que comprometem a função e (ou) estética, através de técnicas cirúrgicas:

1. Cirurgia ortopédica, para correção de pseudo-artrose e escoliose.
2. Cirurgia plástica, para a remoção de tumores - principalmente em áreas de atrito (porém tem sido observado alto índice de recidiva desses tumores).
3. Neurocirurgia, para prevenir sérias complicações decorrentes do desenvolvimento de tumores cerebral e espinhal.

É necessária cirurgia a laser para remoção de neurofibromas - pode ser menos dolorosa do que a cirurgia convencional. Para a remoção de manchas "café-com-leite" tem-se utilizado o laser, além disso, existem cosméticos para a camuflagem das mesmas. O tratamento hormonal é viável para a prevenção do desenvolvimento da puberdade precoce (2).

Análises do Protein Truncation Test (PTT) foram desenvolvidas como alternativa para a detecção convencional de mutações na produção de proteínas. É um teste relativamente novo, usado para a detecção de erros no código genético de um gene. O PTT é capaz de detectar erros que destroem completamente o sentido do código genético de um gene (3).

A vantagem deste teste é que permite uma análise de mais de mil pares de bases de códigos genéticos em um experimento; isso é aproximadamente três vezes mais do que com outras técnicas correntes. Essa vantagem torna a análise do PTT uma grande ferramenta de pesquisa (3). Uma desvantagem é que detectará apenas erros no código genético que destruirão completamente o código genético em uma certa posição do gene. O teste não detectará um erro no código genético que resulte em proteína com apenas uma menor modificação da sua essência, porque o tamanho desta proteína não diferirá do esperado.

Acredita-se que aproximadamente 60% dos erros em códigos genéticos em genes NF 1 (mutações) resultem na destruição completa do código genético. Isso significa que, com esta técnica, será possível mostrar mais indivíduos por mutação do mesmo tipo. Em uma situação ideal a técnica detectará 60% das mutações e nisso também ultrapassa a outra técnica em uso (3).

A angiogênese é um processo necessário para o crescimento do tumor sólido; sua inibição tem sido estudada através da exploração do TNP470, um derivado *fumigilin*, um produto de um *Aspergillus* fungus. Com esses estudos, realizados em cobaias, supõe-se a diminuição do potencial metastático (4).

O projeto norte-americano (The National Multicenter Drug Treatment Trial) de estudo clínico para tratamento foi instituído recentemente. O propósito do projeto foi avaliar três medicamentos no tratamento de neurofibroma plexiforme e glioma óptico (Optic Pathway Glioma) em adultos e crianças com NF1. Os medicamentos são:

- Ácido 13-cis-retinóico.
- Interferon alfa-2a.
- Etoposida (5).

Dez instituições participam do programa, que está sendo desenvolvido com recursos das Forças Armadas dos Estados Unidos (5). Os principais investigadores são os Drs. Peter Philips e Michael Needle, do Children's Hospital, da Filadélfia. As instituições colaboradoras que estão participando do estudo são: Children's Hospital, Boston, Children's Hospital, Buffalo, Children's Hospital, Pittsburgh, Children's National Medical Center, Washington, DC, The Cleveland Clinics, Cleveland, Duke University Medical Center, Durham, Mt. Sinai Medical Center, New York, Chicago Medical Center, Chicago e University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston.

Os medicamentos são direcionados para indivíduos, com NF1 que têm neurofibromas plexiformes e glioma ópticos e cujas lesões são progressivas. Indivíduos com outros sintomas de NF1, inclusive pacientes que possuem apenas neuromas dérmicos, fazem parte das primeiras avaliações (5). Entretanto, algumas surpresas encontradas na metodologia desses estudos têm dificultado que especialistas quantifiquem o sucesso desse tratamento.

Entre os medicamentos em observação encontram-se o cetotifeno, ácido retinóico, interferon alfa-2a, inibidores e bloqueadores da RAS (5).

Indicações cirúrgicas

Em concordância com Sutton & Hoed (6) e Musg (7), foi estabelecida a distinção entre indicações absoluta e relativa para o tratamento cirúrgico dos neurofibromas cutâneos. São indicações absoluta os tumores malignos, as grandes lesões ulceradas e os neurofibromas localizados, por exemplo, na mucosa da laringe, trazendo dificuldades respiratórias. A indicação relativa recairia sobre os neurofibromas limitados a pequenas regiões, tais como face, ou que tragam o desconforto ao paciente. Em casos com ampla distribuição de lesões, a remoção se torna difícil.

Os autores divergem quanto à época e à extensão da cirurgia em neurofibromatose de face em crianças sendo as opiniões controversas (8).

Adkins & Ravitch (9) acreditam que, se necessário devem-se fazer operações repetidas para remoção das massas tumorais volumosas, pois só assim haverá melhor oportunidade de se evitar deformidades mais sérias ou a morte.

Krueger et al. (10) recomendam ressecção conservadora e seletiva das massas com interferências funcionais ou deformidades cosméticas, sem a remoção dos nervos que desempenham funções importantes. São de opinião que a cirurgia radical, embora necessária, é geralmente impossível de se realizar, devido à extensão do tumor.

O tratamento dos tumores associados varia de acordo com a natureza dos mesmos e a localização, podendo-se optar pela ressecção cirúrgica, pela radioterapia ou por ambas (8).

Frente a um diagnóstico de neurofibroma que envolva intestino está indicada a cirurgia, tão logo quanto possível. Uma intervenção que demore poderá trazer, como consequência, obstrução intestinal e (ou) grande hemorragia (8).

Neurofibroma que comprima a coluna vertebral deverá ser ressecado cirurgicamente, evitando-se com isso a paraplegia (8).

O tratamento de um neurofibroma que envolva o trato urinário está totalmente na dependência da sintomatologia ou da evidência da obstrução. Lesões localizadas podem ser meramente observadas e tratadas por via cistoscópica, com ressecções segmentares (11). Os neurofibromas plexiformes devem ser ressecados em etapas ou em bloco e, se necessário, deverá ser feita derivação urinária (8).

Quando o tumor envolve a genitália externa, simulando hermafroditismo, o paciente deverá ser submetido a rigorosa investigação clínica e a exames laboratoriais, a fim de que se excluam os diagnósticos de síndrome de Albright e de síndrome adrenogenital antes de submetê-lo à cirurgia (12).

Geralmente a correção cirúrgica de lesões ósseas só está indicada se esta deformidade acarretar prejuízo funcional do membro (8).

Além dos transtornos neurológicos, a presença de tumores intracranianos pode acarretar ao paciente alterações psiquiátricas, tais como distúrbios de comportamento. O tratamento neurocirúrgico, nestes casos, traria melhoras ao quadro psiquiátrico (8).

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 deformidade (13).

Prognóstico

Muitas pessoas com NF1 têm expectativa de vida normal e atividades acadêmicas e profissionais, vidas produtivas, e não apresentam problemas relacionados à doença (15). O tempo de sobrevivência dos pacientes é variável, dependendo principalmente da época em que surgiram os primeiros sinais da enfermidade e da existência de outras associações. Quanto mais precoce forem estas, menores as chances de sobrevivência (16).

O prognóstico dependerá da localização e tamanho dos tumores. Quando localizados em nervos periféricos geralmente é bom, a não ser que sofram alterações malignas. Quando são intracranianos ou intra-raquídeos, o prognóstico é mais grave (14).

Neoplasias

A transformação sarcomatosa é referida na literatura. Os tumores são indolores e, quando ocorre dor, este sintoma sugere uma transformação maligna da doença, o que muda o prognóstico (13).

Histologicamente os tumores malignos aparecem como fibrossarcomas. Os tumores centrais tornam-se astrocistomas ou glioblastomas (10). Entretanto, a malignização não é superior à da população não-afetada.

Agradecimento

À National Neurofibromatosis Foundation, pelo apoio na elaboração deste trabalho de pesquisa (95 Pine Street, 16th Floor, New York, NY 10005, EUA).

Summary

At this last chapter of the review about Von Recklinghausen syndrome (neurofibromatosis), we discuss surgery, its indication and prognosis. The importance of medical-patient relationship and psychotherapy in the treatment of NF are also discussed at this chapter. Updated treatments and developing research centers are also informed.

Key words: Neurofibromatosis; orientation; treatment; neoplasia.

Referências

- 1.DILTS, C.V.
- 2.CHARROW, J. & LISTERNICK, R.
- 3.LEGIUS, E.
- 4.MARTUZA, R.
- 5.RUBENSTEIN, A.
- 6.SUTTON & HOEDE *Apud* MUSGER, A.
- 7.MUSGER, A.
- 8.SADDY, E.M.V.; OBADIA, I. & AZULAY, R.D.
- 9.ADKINS, J.C. & RAVITCH, M.M.
- 10.KRUEGER, W.; WEJSBERGER, E. & BALLANTYNE, A.J.
- 11.CHARRON, J.W. & GARIEPY, G.
- 12.SCHEPEL, J.S. & TOLHURST, D.E.
- 13.PITANGUY, I. & ARAUJO, M.T.M.
- 14.FORD, F.
- 15.KORF, B.
- 16.OLIVEIRA, M.A.; ARAUJO, J.F.M. & BALBO, R.J.