

## **Neurofibromatose (Síndrome de Von Recklinghausen)**

### **4. Gravidez e Revisão de Relatos Clínicos; Reprodução**

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 quarto capítulo da revisão bibliográfica sobre a síndrome de Von Recklinghausen (neurofibromatose) aborda-se o tema sobre a gravidez com seus riscos de transmissão fetal e a sintomatologia que pode ser exacerbada neste período. Também é abordada a utilização de contraceptivos orais e seus efeitos. Alguns problemas relacionados a aspectos reprodutivos da NF também são mencionados neste capítulo.*

*Unitermos: Neurofibromatose; gravidez,*

Os capítulos desta revisão foram assim divididos:

1. Histórico, diagnósticos, exames clínicos e laboratoriais.
2. Desordens 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.

### **Gravidez e revisão de relatos clínicos**

Alguns estudos reportaram uma taxa aumentada de hipertensão associada com gravidez, referindo a pré-eclâmpsia ou toxemia. Outros indicaram taxas aumentadas de nascimentos prematuros e problemas com o crescimento fetal, enquanto outros não reportaram nenhum aumento de complicações obstétricas em mulheres com NF1.

Em estudo realizado em 109 mulheres na Universidade do Colorado, metade das que completaram o questionário notaram o crescimento de neurofibromas durante a gravidez. Este crescimento pode ter sido estimulado pelo aumento dos níveis de estrógeno, que estão normalmente associados à gravidez (1).

De 79 filhos nascidos de 42 mulheres, 27 foram diagnosticados como portadores de NF1, enquanto 19 não tiveram NF1 e diagnóstico foi incerto nos 33 restantes. A média de peso dos recém-natos foi normal (1)

### **Possíveis efeitos da gravidez**

Mulheres com NF que estão considerando a gravidez freqüentemente perguntam se esta fará seus sintomas de neurofibromatose serem exacerbados. A literatura médica inclui muitas referências indicando esta possibilidade. Os exemplos abrangem neurofibromas que se tornaram maiores ou apareceram pela primeira vez durante a gravidez. Informações indicam que o risco de desenvolvimento de novos neurofibromas durante a gravidez pode estar acima de 50% (2), 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 (2)

Dr. Gareth Evans, de Manchester, Reino Unido, conduziu um estudo examinando mais de 100 mulheres. Foram 48 mulheres nesse grupo com NF2 que coletivamente desenvolveram 113 gestações.

Somente uma pessoa reportou aumento dos sintomas de NF2 outras complicações na gravidez em função da NF2 são Incomuns (2).

### **Efeitos dos contraceptivos orais em NF**

Mulheres com NF são freqüentemente alertadas/informadas sobre a segurança de tomar contraceptivo oral. Esses contraceptivos contém progesterona e estrogênio em varias combinações. Contraceptivos orais são muitas vezes usados devido a alterações clínicas (tais como ciclo menstrual) ou outros problemas, e como medida contraceptiva (2).

Por falta de evidencias que comprovem que os contraceptivos orais não aumentam sintomas NF, pode ser aconselhável considerar o uso de formas alternativas de contracepção. Para aquelas que recebem contraceptivos orais, as razões médicas para o seu uso podem ser mais importantes que as razões teóricas para o não-uso. Há necessidade de pesquisas adicionais sobre a segurança do contraceptivo oral usado por mulheres com NF (2).

### **Neurofibromas**

Soderlund *et al.* (3) reviram imagens por ressonância magnética, encontrando 15 tumores benignos do sistema nervoso periférico.

Fukuya *et al.* (4) reportaram uma mulher de 26 anos com NF1, com dor abdominal e vômitos. Localizaram um neurofibroma plexiforme envolvendo o mesentério, sendo primeiramente diagnosticado pela tomografia computadorizada. Pequenos nódulos puderam ser vistos no mesentério, circundados por intermédio do tecido gorduroso.

Clarke *et al.* (5) descreveram um recém-nascido que não fazia esforço respiratório, sendo achado um largo neurofibroma do forame magno até C7. A mãe da criança tinha NF1. Removendo-se a maioria dos tumores na respiração espontânea, houve normalização desta. Os autores notaram a importância da imagem da função craniocervical em recém-nascidos com apnéia inexplicada.

Schultheiss & Gullotta (6) reviram os resultados de 42 pacientes que, após cirurgia, necessitavam da ressecção de uma raiz nervosa que causava neurinoma ou neurofibroma. A apresentação mais comum dos sintomas foi dor, seguida por prejuízo motor ou sensorial. Vinte e quatro pacientes necessitavam de ressecção de uma raiz nervosa completa e em 10 casos a raiz era importante para a função

límbica. Somente quatro dos 10 mostraram prejuízo da função motora e em dois destes os prejuízos foram transitórios. Nenhum apresentava problemas motores severos persistentes, sucterinco que a ressecção radical da raiz nervosa deveria ser seguramente feita, se necessário.

Ben-Baruch *et al.* (7) reportaram o desenvolvimento de osteomalácia em uma mulher de 62 anos com NF1. Havia hiperfosfatúria, com diminuição da reabsorção tubular de fosfato, e foi detectado schwannoma Pélvico. A osteomalácia resolveu-se após a ressecção do tumor.

Gomez-Bravo *et al.* (8) reportaram uma mulher de 19 anos com NF1, tendo um neurofibroma envolvendo a vulva.

### **Neurológico**

Lovell *et al.* (9) descreveram um menino de 16 anos com NF1 que desenvolveu deslocação cervical, seguida de fusão cervical e remoção de um neurofibroma plexiforme. Tinha somente metade do pescoço dolorido, mas nenhum sintoma neurológico novo.

Sakamoto *et al.* (10) reportaram uma mulher de 47 anos com NF1 que possuía uma sombra em sua mamografia, que causava meningocele Intratorácica.

Tanabe *et al.* (11) reportaram um homem de 39 anos com NF1 e síndrome diencefálica, que causava astrocitoma hipotalâmico (quiasma óptico).

Yasujima *et al.* (12) reportaram imagens de ressonância magnética e eletroencefalograma em quatro crianças com NF1 apresentando história de convulsões.

### **Oftalmológico**

Mindel *et al.* (13) reportaram uma mulher com NF1 com síndrome de Horner congênita unilateral. Possuía nódulos de Lisch em ambos os olhos, indicando que a inervação simpática não foi requerida para a ocorrência destes nódulos de Lisch.

North *et al.* (14) examinaram ao todo modelos Shift visual evocando potenciais em detecção de gliomas ópticos em NF1. Dez crianças com NF1 e glioma óptico e 20 com NF1, mas sem glioma óptico tiveram os potenciais visuais evocados entre 90 % -100 % sensíveis na detecção de tumores e 60 % específicos.

Ectasia dural poderia ser distinguida por glioma óptico. Uma limitação do enfoque é difícil em testes com crianças abaixo de cinco anos, nas quais o pico de incidência de glioma óptico em NF 1 ocorre aproximadamente entre 46 anos de idade.

Listernick *et al.* (15) reportaram resultados de um estudo prospectivo de glioma óptico em 227 crianças com NF1, das quais 176 tinham imagens de ressonância magnética "escaneada". Trinta e três crianças (19 %) possuíam tumor óptico e muitas entre essas, ou seja, 25 das 33, eram assintomáticas. Dos casos com sintomas, cinco tinham proptose progressiva e dois, puberdade precoce. Doze tiveram acuidade visual anormal pelo teste. Em 23 das 26 crianças acompanhadas não houve evidencia de progressão do tumor, com duração média de dois a quatro anos. As três que tiveram progressão possuíam tumores quiasmáticos. Cinco receberam tratamento para o tumor e quatro foram tratadas com terapia hormonal, para a puberdade precoce. A relevância da identificação de tumores sintomáticos foi significativamente baixa (1,9 ano) em relação à detecção de tumores assintomáticos (5,3 anos). Todos os pacientes sintomáticos foram identificados antes dos seis anos.

Listernick *et al.* (15) concluíram que a rotina de avaliação por imagem de ressonância magnética em crianças assintomáticas com NF1 tem papel limitado no manejo do glioma óptico, mas defendem a procedimento nos exames oftalmológicos.

### **Otológico**

Smullen *et al.* (16) reviram as manifestações otológicas em 434 indivíduos com NF1 e em seis com NF2. Nos primeiros incluíram neurofibromas do ouvido médio ou externo e um neurofibrossarcoma. Cinco com NF2 tinham schwannoma vestibular bilateral e um era portador de tumor unilateral.

### **Oncológico**

Shannon *et al.* (17) demonstraram em seus estudos que o gene da NF1 age como um supressor de tumor em tumores mielóides malignos, podendo este ocorrer em crianças com NF1.

Shearer *et al.* (18) identificaram 32 pacientes com NF1 dentre 6.678 crianças tratadas de câncer no St. Jude Children's Research Hospital.

Natori *et al.* (19) reportaram um homem de 70 anos com NF1 e doença de Hodgkin.

Van Baren *et al.* (20) descreveram dois adultos com NF1 e leucemia mielóide aguda e outro com policitemia vera. Entretanto, a relação desses tumores com NF1 não está clara.

Gerosa *et al.* (21) notaram a presença de inflamação crônica em pacientes com NF1.

### **Ortopédico**

Funasaki *et al.* (22) descreveram deformidades espinhais em 71 indivíduos com NF1. Os problemas mais severos foram cifoescoliose com cifose angular e acentuadas modificações distróficas e cifose/escoliose.

### **Reprodução**

#### *Fertilidade relacionada com neurofibromatose*

Segundo Crowe *et al.* (23), a fertilidade dos doentes neurofibromatosos se acha comprometida em mais de 50%, sendo que o sexo masculino é mais afetado que o feminino.

#### *Três problemas relacionados a aspectos reprodutivos da NF*

1. Efeitos da NF, especialmente na fertilidade e habilidade de se manter uma gravidez.
2. Efeitos da gravidez na NF, primariamente a possibilidade de exacerbação dos sintomas da NF.
3. Aspectos genéticos da NF(2).

O primeiro aspecto refere-se aos efeitos da NF na reprodução. Incluem-se a fertilidade em homens e mulheres e a possibilidade de complicações durante a gravidez (2).

Um estudo conduzido há 30 anos em Michigan, em pessoas conhecidas, portadoras de NF revelou uma taxa reprodutiva de 25 % abaixo daquela da população geral. Este achado pode, entretanto, ter ocorrido pelo fato de que algumas participantes do estudo tinham decidido não terem filhos, pelo potencial de herdarem a mutação genética. Informações mais recentes indicam que não há redução significativa da aptidão reprodutiva em indivíduos com NF. Um indivíduo saudável portador de NF1 ou NF2 não deve ter mais ou menos dificuldade em conceber do que qualquer outra pessoa (2).

A hipertensão é relativamente uma complicação comum durante a gravidez. São três as causas mais freqüentes em grávidas com NF:

- Hipertensão por estenose da artéria renal, facilmente diagnosticada (usualmente na infância), caracterizada pela constrição de vasos sanguíneos que vão para os rins (2).

- Hipertensão por feocromocitoma, um tumor raro de glândulas adrenais que ocorre em menos de uma em 100 pessoas com NF. É rara e facilmente diagnosticada. Quando presente, são importantes a monitorização e o tratamento dessa condição durante toda a gravidez (2).

- Finalmente, a causa mais comum de hipertensão em indivíduos com NF é a essencial. É a mesma forma de hipertensão freqüentemente observada na população em geral. A hipertensão é mais comum na população com NF, mas não deveria apresentar qualquer dificuldade de levar a termo se esta for monitorada como parte dos cuidados pré-natais (2).

Problemas estruturais causados pela neurofibromatose no(ao) redor do útero ou na coluna podem levar a dificuldades em algumas gestações. Neurofibromas largos o bastante para causarem alterações devem ser facilmente diagnosticados e monitorados. O ultra-som é útil para evidenciar neurofibromas maiores, porém usualmente não complica a gravidez ou interfere no sucesso do parto (2).

### ***Agradecimento***

A National Neurofibromatosis Foundation, pelo apoio na elaboração deste trabalho de pesquisa (95 Pine Street, 16<sup>th</sup> floor, New York, NY 10005, EUA)

### ***Summary***

*At this chapter of the review about Von Recklinghausen syndrome (neurofibromatosis), we discuss about fertility and pregnancy. Some reproduction problems related to NF are also mentioned at this chapter.*

*Key words: Neurofibromatosis, pregnancy.*

### ***Referencias***

- 1.DUGOFF, L
- 2.KORF, B.R.
- 3.SODERLUND, V; GRANSON, H & BAUER, H.C.F.
- 4.FUKUYA T.; LU. C.C. & MITROS. F.A.
- 5.CLARKE, D.B; FARMER, J *et al*
- 6.SCHULTHEISS, R & GULLOTA, G.
- 7.BEN-BARUCH, D. ZIV. Y. *et al*
- 8.GOMEZ-BRAVO, T.E; MARTINEZ, M & HENDRICH, T.B.
- 9.LOVELL, A.I., ALEXANDER, R &GRUNDY, E.M.
- 10.SAKAMOTO, I., ISUBOTA, N *et al*
- 11.TANABE, M. WATANABE, T. & GRUNDY E.M
- 12.YASUJIMA. H; KOMATSU. M *et all*
- 13.MINDEL, J.S.; RUBENSTEIN, A.E. *et all*
- 14.NORTH, K.; COCHINEAS. C *et all*
- 15.LISTERNICK, R; CHARROW, J *et all*
- 16.SMULLEN, S.; WILLCOX, T. *et all*
- 17.SHANNON, K.M.; O'CONNELL, P *et all*
- 18.SHEARER, P.; PARHAM, D. *et all*
- 19.NATORI, H.; TANAKA, K. *et all*
- 20.VAN BAREN, N.; ISSA. A.& DELANNOY, A.
- 21.GEROSA, P.L.; VAI, C. *et all*
- 22.FUNASAKI, H.; WINTER, R.B. *et all*
- 23.CROWE, F.W.;SCHULL, W.J.&NEEL, J.V.