

Doença de Recklinghausen. Relato de caso e revisão de literatura*

Recklinghausen disease. Case report and literature review

Cléber de Moraes Motta¹, Aristeu de Almeida Camargo Neto¹, Giovanni Augusto Farina Pereira¹, Rafael Marques Franco¹, Rafael Buck Giorgi¹, Thiago Poppes Santalla¹, Deborah Regina Cunha Simis², Maria Lourdes Peris Barbo³

*Recebido da Faculdade de Medicina de Sorocaba da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP). Sorocaba, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A neurofibromatose tipo 1 é uma doença genética autossômica dominante. Apresenta-se distribuída em diversas regiões do mundo, não possui distinção étnica e acomete igualmente ambos os sexos. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de neurofibromatose tipo 1, descrevendo o quadro clínico desta doença.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 60 anos, com diagnóstico de neurofibromatose tipo 1 estabelecido havia 22 anos. Fazia acompanhamento para exérese de nódulos. O paciente referiu uma filha com a mesma doença.

CONCLUSÃO: É importante que o clínico saiba reconhecer a doença, para que seja estabelecido o diagnóstico precoce tendo em vista o risco da transformação sarcomatosa. O manuseio do paciente com essa afecção deve ser feito por equipe multidisciplinar familiarizada com a história natural da doença, tendo como objetivo proporcionar a melhor qualidade de vida possível aos seus portadores.

Descritores: Neurofibroma, Neurofibromatose 1.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The neurofibromatosis type 1 is an autosomal dominant disorder. It is distributed in many regions of the world, without distinction of ethnic

affecting both sexes equally. The objective of this study is to report a case of neurofibromatosis type 1, describing the clinical course of this disease.

CASE REPORT: Male patient, 60-year-old, has been diagnosed with neurofibromatosis type 1 for 22 years. Exeresis has been performed in order to remove the nodules. The patient reported one daughter with the same disease.

CONCLUSION: It is important that clinicians learn to recognize the disease for early diagnosis in view of the risk of sarcomatous transformation. The management of patients with this disease should be done by a multidisciplinary team familiarize with the history of the disease, aiming to provide the best possible quality of life for sufferers.

Keywords: Neurofibromatosis 1, Neurofibrome.

INTRODUÇÃO

A neurofibromatose tipo 1 (NF1), também conhecida como síndrome de Von Recklinghausen, foi descrita em 1882 por Friedrich Daniel Von Recklinghausen¹. É uma doença congênita, hereditária e familiar, determinada por um gene autossômico dominante com penetrância irregular e de expressividade variável². Vários estudos demonstraram que 50% das crianças acometidas herdaram a condição de seus familiares e a outra metade decorre de mutações novas³. Caracteriza-se por um processo displásico que afeta os derivados neuroectodérmicos, tecidos mesenquimatosos e ósseos. Independem de etnia, sexo e região; ocorrem na proporção de 1/4.000 nascimentos e pode se manifestar logo ao nascimento ou tardiamente⁴⁻⁶.

As principais características clínicas da NF1 compreendem manchas café com leite, neurofibromas dérmicos, efélides ou sardas axilares e/ou inguinais, neurofibromas plexiformes e nódulos de Lisch⁷.

Os critérios para o diagnóstico de NF1 foram estabelecidos em 1990 pelo *National Institutes of Health*⁸ (NIH) e revisados recentemente por Williams e col.⁹ e compreendem dois ou mais dos seguintes critérios: 1) Seis ou mais manchas café com leite; com mais de 5 mm em pacientes pré-púberes, ou mais de 15 mm em pacientes pós-púberes; 2) dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme; 3) efélides nas regiões axilares e inguinais; 4) glioma óptico; 5) dois ou mais nódulos de Lisch; 6) lesão óssea característica, como displasia da asa do esfenóide ou afilamento da cortical dos ossos longos, com ou sem pseudo-artrose; 7) quadro incompleto, porém possuindo um parente em primeiro grau

1. Graduando (5º Ano) de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica (PUC/SP). Sorocaba, SP, Brasil

2. Professora Doutora do Departamento de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica (PUC/SP). Sorocaba, SP, Brasil

3. Professora Doutora do Departamento de Morfologia e Patologia da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica (PUC/SP). Sorocaba, SP, Brasil

Apresentado em 28 de maio de 2010

Aceito para publicação em 09 de agosto de 2010

Endereço para correspondência:

Cléber de Moraes Motta

Rua Deputado Cássio Ciampoline, 256 – Jd. Maria Eugênia

18074-470 Sorocaba, SP.

E-mail: clebermott@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

(pai, irmão ou filho) que satisfaz os critérios do NIH.

Alguns estudos têm avaliado o grau de transformação maligna da NF1. Existe um risco estimado em 3% a 15% de os pacientes diagnosticados com NF1 sofrerem processo de transformação sarcomatosa⁵.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de neurofibromatose tipo 1, descrevendo o quadro clínico desta doença e informando sobre a sua presença.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 60 anos, branco, casado, natural de São Paulo e procedente de Sorocaba, procurou atendimento na Policlínica Municipal de Sorocaba para acompanhamento de neurofibromatose tipo 1 diagnosticada havia 22 anos. A biópsia da região lombar e do supercílio evidenciou neoplasia dérmica, com nódulos bem delimitados, múltiplos, constituídos por células pequenas, monomorfas, com escasso citoplasma e imersas em estroma delicado. Não foram encontradas mitoses. A lesão foi diagnosticada como neurofibroma dérmico de padrão plexiforme (Figura 1). O paciente estava em acompanhamento havia quatro anos para exérese de nódulos. O paciente referia uma filha com a mesma doença, apresentando o heredograma observado na figura 2.

Ao exame dermatológico, foi notada a presença de diversas lesões nodulares por todo o corpo sem sinais de infiltração e sem espessamento neural (Figura 3). Observou-se uma mancha “café com leite” (Figura 4) com diâmetro maior que 1,5 cm na axila direita.

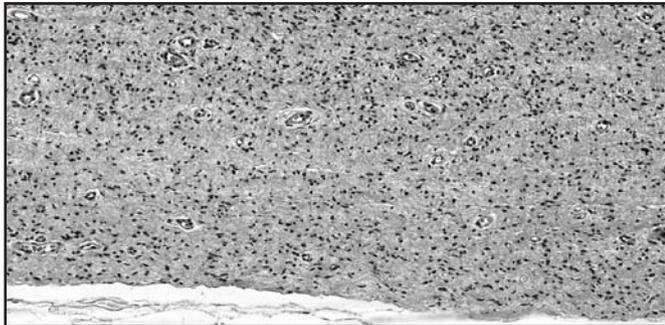


Figura 1 – Neurofibroma dérmico de padrão plexiforme sem características infiltrativas

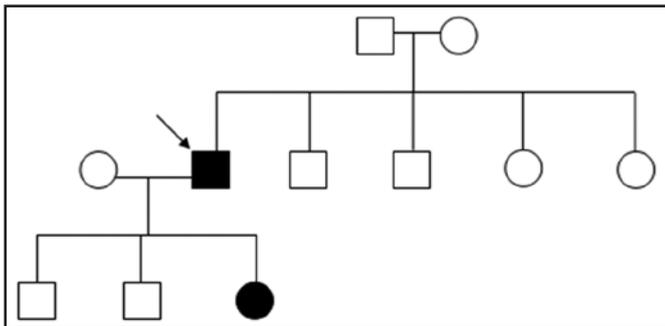


Figura 2 – Heredograma do paciente (seta)

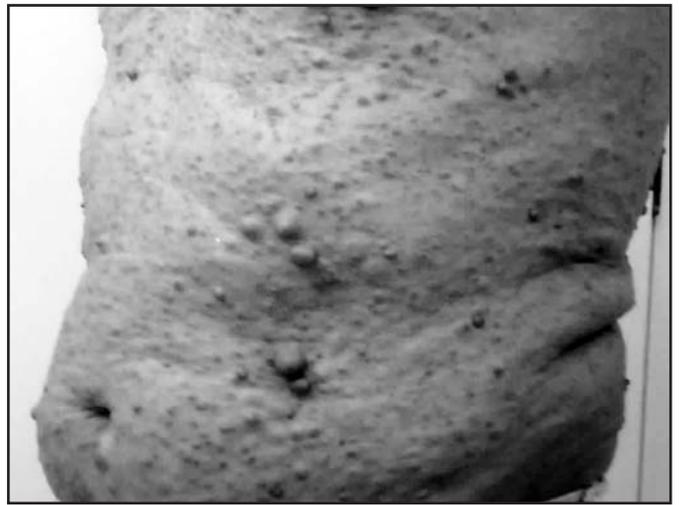


Figura 3 – Neurofibromas generalizados



Figura 4 – Manchas “café com leite” na axila direita

DISCUSSÃO

A neurofibromatose pode ser tradicionalmente descrita em variante cutânea periférica clássica (NF1), ou forma central (ou acústica), também denominada como neurofibromatose tipo 2 (NF2). Uma terceira variante da doença, neurofibromatose segmentar, tem sido descrita. Esta forma ocorre como resultado de mosaicismos entre NF1 e NF2^{6,10}.

Pacientes com NF1 podem desenvolver tumores em quaisquer áreas do corpo, incluindo nervos internos de vísceras. Como é considerada uma desordem progressiva, o aumento da idade está relacionado ao desenvolvimento de novos nódulos¹⁰.

A neurofibromatose é uma doença de penetrância completa com expressividade variável. Aproximadamente 50% dos casos têm ocorrência esporádica, havendo alta taxa de mutações espontâneas⁹. Se o paciente herdou a anomalia genética, o risco de que qualquer um de seus irmãos também herde será de 50%, mas se a doença tiver um gene mutante novo, haverá um risco menor de que qualquer irmão seja afetado. Em ambos os casos, o risco de o paciente transmitir o gene para alguém de

sua prole é de 50%. É importante no aconselhamento genético que o paciente seja informado que a gravidade do quadro independe da seriedade com que a doença se manifestou no genitor afetado, assim como poderá haver agravamento progressivo do quadro clínico¹¹. Contudo, muitas pessoas com NF1 tem expectativa de vida normal e atividades acadêmicas e profissionais, não apresentando problemas relacionados à doença¹².

O gene p21 Ras-GTP possui uma taxa de mutação 100 vezes mais alta que a média, o que explica a ausência de história familiar em 50% dos pacientes. Embora os heterozigotos adultos quase sempre demonstrem algum sinal da doença (penetrância de 100% nos adultos), alguns podem ter apenas as manchas café com leite, sardas nas axilas e nódulos de Lisch, enquanto outros podem ter tumores benignos ameaçadores da vida, envolvendo a coluna dorsal ou sarcomas malignos em uma extremidade. Assim, com frequência, há uma variabilidade na expressão da doença, mesmo dentro de uma família, tornando difícil o aconselhamento e a determinação do prognóstico¹¹. Aproximadamente 5% dos pacientes com neurofibromatose têm uma supressão de todo, ou quase todo, gene NF1. Estes pacientes apresentam um fenótipo mais grave, incluindo o início precoce, grande carga de neurofibromas, maior probabilidade de deficiência cognitiva, características faciais dismórficas, aumento do risco de malignidade e o envolvimento do tecido conjuntivo, com frouxidão articular, hiperextensibilidade da pele e prolapso da valva mitral, o que leva a considerar a realização de ecocardiografia para tais pacientes⁹.

Além das lesões tegumentares, é importante a pesquisa de lesões associadas, devido à possibilidade de malformações, não exclusivamente ectodérmicas, mas também mesodérmicas (viscerais e ósseas). As lesões ósseas são caracterizadas por osteomalácia, osteoporose, deformidade de costelas, de mandíbulas e ossos da face². A neurofibromatose pode estar associada a outras manifestações como baixa estatura, feocromocitoma, retardo mental e uma variedade de tumores do sistema nervoso central^{10,13}. Pacientes com NF1 apresentam risco aumentado de desenvolvimento de tumores malignos da bainha de mielina de nervos periféricos, o qual ocorre em aproximadamente 2% dos pacientes^{10,14}. Dor e alargamento da lesão são os sinais mais frequentes de transformação maligna e a maioria acontecem nos membros, sendo tumores altamente agressivos, e os pacientes têm uma sobrevivência média de 18 meses¹⁰. A doença pode atingir qualquer região do organismo, levando aos mais variados sintomas².

A NF2 compreende uma síndrome de neuroma (schwannoma) do VIII par craniano (o qual é frequentemente bilateral) e neoplasias intracranianas e intraespinhal¹⁰. Os neurofibromas situados no sistema nervoso central podem ocasionar hipertensão intracraniana, cefaleia, crises epiléticas e crises medulares. Além disso, quando atingem os pares cranianos, principalmente o 8º par, (neuroma do acústico) podem levar a surdez². Estudos indicam que o gene da NF2 foi isolado no cromossomo 22¹⁵.

Em relação aos neurofibromas eles são classificados em quatro variantes morfológicas: (1) neurofibromas cutâneos superficiais, moles e geralmente pedunculados (2) neurofibromas

subcutâneos situados mais profundamente na derme e adjacentes aos nervos subcutâneos com envolvimento direto das raízes e trajetos dos nervos e, frequentemente, acompanhando-se de dores localizadas; (3) neurofibromas nodulares plexiformes, os quais formam extensa rede no subcutâneo e, às vezes, na derme e; (4) neurofibromas plexiformes difusos que comprometem todas as camadas da pele, podendo penetrar profundamente aos músculos, atingir os ossos e, conforme a localização, também as vísceras¹⁶.

A avaliação médica e o acompanhamento dos pacientes com NF1 podem ser realizados de acordo com a tabela 1, seguindo os pacientes de acordo com a faixa etária.

Tabela 1 – Protocolo de seguimento dos pacientes com NF1 de acordo com a faixa etária¹¹

Realizar avaliação dos pais, caso um deles seja afetado, todos os descendentes devem ser examinados. Risco de transmissão para cada filho de 50%.	
0 a 8 anos	Exame físico: observar ossos longos, assimetria dos membros, escoliose, pressão arterial; exame ocular por oftalmologista pediátrico.
8 a 15 anos	Avaliar o desenvolvimento, linguagem e aprendizagem. Exame físico: observar escoliose, assimetria dos membros e neurofibromas. Avaliar o desempenho escolar. Questionar sobre efeitos na puberdade e socialização.
16 a 21 anos	Observar neurofibromas; solicitar exames de imagem para queixa de dor. Rever desempenho escolar; discutir sobre a doença e sua hereditariedade e perguntar sobre a auto-estima. Discutir efeitos da puberdade, gravidez e uso de contraceptivos.
> 21 anos	Exame físico e pressão arterial. Solicitar exames de imagem para queixas de dor. Discutir a associação entre neurofibromas, dor e o risco de câncer. Discutir sobre socialização, carreira e emprego.

Não há cura para NF1, sendo seu tratamento a ressecção cirúrgica das lesões que produzem dor, incapacidade funcional, alterações estéticas ou psicológicas ao paciente, e principalmente massas de crescimento acelerado com suspeita de transformação maligna. Contudo, o manuseio proposto é focalizado no aconselhamento genético e na detecção precoce das complicações tratáveis. O diagnóstico pré-natal costuma estar disponível para gestações nas quais um dos progenitores é afetado por esse distúrbio, podendo ser realizado através da análise direta do DNA, quando uma mutação específica for identificada na família ou também por estudo de ligação de DNA quando houver um número razoável de familiares afetados e disponíveis para serem testados e a família apresentar marcadores de ligação. Porém poucas famílias requisitam tal teste, afinal o diagnóstico somente identifica se um feto vai desenvolver neurofibromatose, sem especificar se existirão ou não complicações graves¹². A psicoterapia e o acompanhamento social são válidos para restaurar e reconstruir o equilíbrio emocional dos pacientes, pois como essa doença causa deformidades, interferindo na estética, pode afetar o convívio social do indivíduo^{1,17}. A avaliação e a conduta segundo aspectos clínicos podem ser encontrados na tabela 2.

Tabela 2 – Avaliação e manuseio da NF1 por meio de manifestações clínicas⁹

Aspectos clínicos	Avaliação	Manuseio
Manchas café com leite	Máculas hiperpigmentadas com diâmetro entre 1,0 e 3,0 cm. Diagnóstico precoce entre 0 e 2 anos	Sem evidência de terapia de remoção a laser. Possível tratamento cosmético
Eférides	Áreas mais comuns: axilar e inguinais	Sem necessidade de acompanhamento
Nódulos de Lisch	Hamartomas pigmentados na íris no exame com lâmpada de fenda	Encaminhamento ao oftalmologista
Neurofibromas plexiformes	Tumores de nervo periférico envolvendo múltiplos fascículos nervosos. Lesões profundas podem ser detectadas em exames radiológicos	Acompanhamento regular com atenção a sinais e sintomas de malignização pela Tomografia por Emissão de Pósitrons. Excisão cirúrgica dos tumores sintomáticos e contra-indicação de radioterapia
Tumores malignos de nervos periféricos	Dor persistente por mais de um mês ou dor que desperte, novo ou inexplicado déficit neurológico ou rápido aumento do neurofibroma	Completa ressecção do tumor com margens de segurança, porém localização do tumor pode contra-indicar cirurgia. Radioterapia pode ser útil. Quimioterapia é controversa. Acompanhamento a cada 3 meses para avaliar metástase. Tomografia de tórax e ossos
Displasia esquelética	Escoliose, defeitos ósseos congênitos levando a pseudoartrose, displasia do esfenóide, macrocefalia, baixa estatura	Escoliose pode necessitar uso de suporte. Cirurgia corretiva ou fusão espinhal dependendo da gravidade. Pseudoartrose responde mal à cirurgia, amputação pode ser necessária, contudo terapia precoce com bifosfonato pode ser benéfica
Glioma ótico	Ressonância nuclear magnética quando sintomas visuais ou endocrinológicos	Ressonância nuclear magnética a cada 3 ou 12 meses. Quimioterapia; radioterapia é contra-indicada
Déficit neurocognitivo	Avaliação neuropsicológica antes do início da vida escolar	Desenvolvimento de plano educacional. Avaliação anual e acompanhamento com educador
Anormalidades cardiovasculares	Avaliação anual da pressão arterial e exames cardiovasculares	Arteriografia renal e exame de urina de 24 horas mais catecolaminas fracionadas e metabólitos para avaliação de hipertensão; referenciar pacientes com sopros para cardiologista

CONCLUSÃO

A NF1 é reconhecida como uma entidade clínica há mais de um século e possui características clínicas que são de fácil diagnóstico. É importante que o clínico saiba reconhecê-la para o diagnóstico precoce da doença tendo em vista o risco da transformação sarcomatosa. Embora não exista tratamento eficaz, estudos recentes têm buscado encontrar um tratamento promissor. O tratamento do paciente com essa doença deve ser feito por equipe multidisciplinar familiarizada com a história natural da doença, tendo como objetivo proporcionar melhor qualidade de vida possível aos seus portadores.

REFERÊNCIAS

- Alves PM, Araújo CRF, Pereira JV, et al. Neurofibromatose tipo 1 com manifestação oral: relato de caso e revisão da literatura. *J Bras Patol Med Lab* 2008;44(2):141-5.
- Mínossi JG, Anefalos A, Spadella CT. Neurofibromatose. Relato de caso. *Acta Cir Bras* 2000;15(3):174-6.
- Darrigo Junior LG, Bonalumi Filho A, D'Alessandro DS, et al. Neurofibromatose tipo 1 na infância: revisão dos aspectos clínicos. *Rev Paul Pediatr* 2008;26(2):176-82.
- Geller M, Bonalumi AF, França FC, et al. Neurofibromatose: síndrome de Von Recklinghausen. 1. Histórico, diagnóstico, exames clínicos e laboratoriais. *J Bras Med* 1998;75(3):15-21.
- Kiliç S, Tezcan I, Sanal O, et al. Common variable immunodeficiency in a patient with neurofibromatosis. *Pediatr Int* 2001;43(6):691-3.
- Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol* 2007;6(4):340-51.
- Muniz MP, Ferraz Filho JRL, Souza AS, et al. Neurofibromatose tipo 1: aspectos clínicos e radiológicos. *Rev Imagem* 2006;28(2):87-96.
- Mulvihill JJ, Parry DM, Sherman JL, et al. NIH conference. Neurofibromatosis 1 (Recklinghausen disease) and neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis). An update. *Ann Intern Med* 1990;113(1):39-52.
- Williams VC, Lucas J, Babcock MA, et al. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics* 2009;123(1):124-33.
- Mckee PH, Calonje E, Granter SR. Pathology of the skin with clinical correlations. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 1775-9.
- Espig AF, Slomp AA, Campagnolo AQ, et al. Neurofibromatose Tipo 1: Atualização. *Rev Bras Clin Med* 2008;6(6):243-9.
- Rasmussen AS, Friedman JM. NF1 gene and Neurofibromatosis 1. *Am J Epid* 2000;151(1):33-40.
- Castro CC, Salema R, Aboudib JH, et al. Neurofibromatose: Relato de caso. *Rev Soc Bras Cir Plast* 1987;2(5):55-8.
- Leroy K, Dumas V, Martin-Garcia N, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors associated with neurofibromatosis type 1: a clinicopathologic and molecular study of 17 patients. *Arch Dermatol* 2001;137(7):908-13.
- Roleau GA, Wertelecki W, Haines JL, et al. Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to DNA marker on chromosome 22. *Nature* 1987;329(6136):246-8.
- Sampaio SAP, Rivitti EA. Síndromes familiares com tumores cutâneos múltiplos. In: Sampaio SAP, Rivitti EA, (editores). *Dermatologia*. 3^a ed. São Paulo: Artes Médicas; 2008. p. 1011-26.
- Page PZ, Page GP, Ecosse E, et al. Impact of neurofibromatosis 1 on Quality of Life: a cross-sectional study of 176 American cases. *Am J Med Genet A* 2006;140(18):1893-8.