

ASPECTOS DA NEUROFIBROMATOSE DO TIPO 1 (NF-1): PATOLOGIA PREDISPONENTE À TUMORES.

Hirisdiane Bezerra Alves^{1*}; Hirisleide Bezerra Alves²; Maine Virginia Alves Confessor³.

1. GRADUANDO EM ENFERMAGEM - FACULDADE MAURÍCIO DE NASSAU, CAMPINA GRANDE /PB
2. GRADUANDO EM BIOMEDICINA – FACULDADE MAURÍCIO DE NASSAU, CAMPINA GRANDE/PB
3. DOCENTE/ ORIENTADOR – FACULDADE MAURÍCIO DE NASSAU

**dianyvalves06@gmail.com*

RESUMO: A Neurofibromatose, também conhecida como Doença de Von Recklinghausen, é uma doença genética rara que se manifesta por volta dos 10 aos 15 anos, os sintomas variam desde lesões benignas da pele à intensa desfiguração. As neurofibromatoses compreendem duas doenças autossômicas: a neurofibromatose do tipo 1 (NF-1) e a neurofibromatose do tipo 2. O presente artigo objetiva expor as principais características clínicas e patológicas da NF-1, bem como o tratamento. Trata-se de uma revisão bibliográfica a partir artigos selecionados, sem restrição de data, das bases de dados do Google Acadêmico, SCIELO, ADOLEC, LILACS e revistas eletrônicas, aplicando os descritores: Neurofibromatose, Neurofibromas, Neurofibromatose de Von Recklinghausen, Neurofibromatose do tipo 1. Após ampla seleção, os artigos foram sistematicamente lidos e analisados com o objetivo de confrontar variáveis de interesse com os achados da literatura. Assim, é possível afirmar que tal patologia provoca crescimento anormal de tecido nervoso pelo corpo, formando pequenos tumores externos, chamados de neurofibromas, tumores benignos que podem se desenvolver em qualquer ponto de um nervo formando lesões elevadas na pele, arredondadas, circunscritas, macias ou firmes, cor da pele, marrons ou rosadas. Algumas, ao serem comprimidas, apresentam o “sinal do botão”. Existem neurofibromas não circunscritos, com forma irregular e que podem atingir grandes tamanhos, originando deformidades desfigurações, denominados de neurofibromas plexiformes ou neuromas plexiformes. Os neurofibromas podem ser cutâneos e subcutâneos afetando vários sistemas corporais ao longo dos anos. A terapia ocorre predominantemente com intervenção cirúrgica, quando as lesões aumentam ou provocam sintomas, sendo a excisão, portanto, necessária.

PALAVRAS-CHAVE: Neurofibromatose, Neurofibromas, Neurofibromatose de Von Recklinghausen, Neurofibromatose do tipo 1.

INTRODUÇÃO: A neurofibromatose, também conhecida como doença de Von Recklinghausen, é uma genodermatose que frequentemente apresenta lesões cutâneas caracterizadas por manchas café com leite e tumores. Podem vir acompanhadas por

alterações do sistema nervoso e endócrino, bem como alterações ósseas e, eventualmente, outros órgãos internos (FILHO et al, 2004). A neurofibromatose pode ser do tipo 1 e do tipo 2, esta primeira é uma doença relativamente comum, com uma frequência de quase 1 em

3.000. Ainda que aproximadamente 50% dos pacientes possuam histórico familiar consistente com uma transmissão autossômica dominante, o restante parece representar novas mutações. Em casos familiares a doença é extremamente variável, mas a penetrância é de 100%. A neurofibromatose do tipo 1 (NF-1) possui três características principais: (1) tumores neurais múltiplos (neurofibromas) dispersados em qualquer lugar do corpo; (2) numerosas lesões de pele pigmentadas, algumas sendo manchas café-com-leite e (3) hamartomas pigmentados da íris, também chamados de nódulos de Lisch. Uma variedade de outras anomalias clínicas pode acompanhar as manifestações principais. Normalmente, os pacientes com NF-1 não apresentam todas as complicações clínicas inerentes à doença. As alterações como deformidade física, deterioração visual ou malignidade são bem conhecidas na NF-1, mas não ocorrem com tanta frequência. Os indivíduos portadores de NF-1 podem apresentar expectativa de vida normal, atividades acadêmicas e profissionais produtivas, além de vida afetiva regular, não apresentando problemas relacionados à tal patologia. Esta expectativa de vida pode diminuir, caso estejam presentes alguns agravantes como malignidade, decorrente de neurofibromas, ou hipertensão arterial.

METODOLOGIA: O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica a partir artigos selecionados das bases de dados das plataformas Google Acadêmico, SCIELO, MEDLINE, LILACS e revistas eletrônicas de saúde, aplicando os seguintes descritores: Neurofibromatose, Neurofibromas, Neurofibromatose de Von Recklinghausen, Neurofibromatose do tipo 1. A pesquisa eletrônica foi baseada em estudos publicados sem restrição de data. Após uma ampla seleção, os artigos foram sistematicamente lidos, analisados e relacionados com objetivo de confrontar as variáveis de interesse do estudo com os achados da literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: A neurofibromatose tipo 1 (NF-1) é uma doença autossômica dominante cujo diagnóstico presuntivo é feito com base em critérios clínicos. As principais manifestações ocorrem em mais de 90% dos pacientes até a puberdade (MORAIS et al, 2013). A NF-1 é uma doença com manifestações variadas, poucos estudos abordaram os aspectos psicológicos associados a ela sob a ótica daqueles que têm NF-1 ou de seus familiares (CERELLO et al, 2013). As manifestações da doença são extremamente variadas, e os critérios de diagnósticos são: seis ou mais manchas café-com-leite maiores que 5mm em pós-púberes; dois ou mais neurofibromas de

qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme; múltiplas sardas axilares ou inguinais; displasia do esfenóide ou afilamento do córtex de ossos longos com ou sem pseudo-artrose; glioma óptico; dois ou mais hamartomas de íris (nódulos de Lisch), tais nódulos, considerados exclusivos da NF, são assintomáticos e são úteis para confirmação do diagnóstico. Cerca de 5% das crianças afetadas com menos de três anos possuem esses nódulos, sendo mais frequentes na puberdade. Com a idade, aumentam em número, atingindo 90% dos adultos com mais de 20 anos. Crises epiléticas, dificuldade escolar e deficiência mental leve são frequentes nestes pacientes. A NF-1 é uma doença progressiva que pode piorar com a idade. (FELICIO et al, 2009). Os pacientes de tal patologia possuem de duas a quatro vezes mais riscos de desenvolverem outros tumores, especialmente o tumor de Wilms, os rabdomiossarcomas, meningiomas, gliomas ópticos e feocromocitomas. Os tumores formados pelo crescimento anormal de tecido nervoso pelo corpo formam os neurofibromas, estes surgem dentro, ou estão ligados, a troncos neurais em qualquer lugar da pele, incluindo as palmas e as solas, assim como em todos os sítios internos concebíveis, incluindo os nervos craniais. Microscopicamente, os neurofibromas revelam proliferação de todo nervo periférico,

incluindo neurites, células de Schwann e fibroblastos. Os neurofibromas são encontrados em três tipos de pacientes com a NF-1: o cutâneo, o subcutâneo e o plexiforme. Os cutâneos são macios, sésseis, ou pedunculares que variam em números de centenas. Os subcutâneos crescem logo abaixo da pele: eles são massas redondas firmes que são frequentemente dolorosas. Os neurofibromas plexiformes, envolvem difusamente o tecido subcutâneo e contém vários nervos tortuosos e espessados; a pele que cobre estes nervos é frequentemente hiperpigmentada, esse tipo de neurofibroma é um tumor não metastático, altamente vascularizado, de crescimento lento e localmente invasivo, ele pode crescer em grandes proporções, causando grande aumento de um membro ou de outra parte do corpo (ROBBINS et al, 2005). Os membros superiores e inferiores das pessoas com NF-1 são acometidos em 38,1% dos casos, sendo que essas alterações incluem afilamento da cortical dos ossos longos por compressão de neurofibromas, lesões osteolíticas solitárias ou múltiplas, hemorragias subperiosteal, transtornos do crescimento, arqueamento e pseudo-artrose. Alteração do crescimento ósseo, em particular dos ossos tubulares, que aumentam de comprimento e diâmetro, deve-se a hiperemia crônica por aumento da vascularização de um neurofibroma

plexiforme. Foi também relatada infiltração da cortical e do periósteo pelo tecido neurofibromatoso resultante em absorção lacunar do osso compacto e, conseqüentemente, a obstrução dos canais haversianos, impedindo o crescimento normal do membro. As anormalidades ósseas encontradas na NF-1 merecem crescente atenção, e devem ser reconhecidas pelo radiologista, já que algumas são características da doença e outras sugerem fortemente seu diagnóstico (MUNIZ et al, 2006). O gene responsável pela NF-1, designado NF1, foi mapeado e clonado na região pericentromérica do cromossomo 17q11.2, por análise de ligação. Uma característica particular desse gene é a sua alta taxa de mutação, aproximadamente 100 vezes mais alta que a média. Cerca de 50% dos pacientes não apresentam história da doença na família, portanto, constituem novas mutações. A penetrância do gene NF1 é completa, ou seja, sua capacidade de expressão, quando presente, tem sido estimada em 100%. Contudo, a expressividade de manifestações clínicas é bastante ampla. Tal variabilidade é detectada tanto entre pacientes não aparentados como entre aqueles da mesma família, sendo possível observar indivíduos gravemente afetados com descendentes pouco afetados e vice-versa. Alguns portadores exibem tão

poucas características que, algumas vezes, o diagnóstico torna-se difícil. O diagnóstico da NF-1, cujos critérios foram estabelecidos pelo National Institutes of Health (NIH) em 1987 e atualizados em 1997 (Tabela 1), depende de um exame clínico cuidadoso do paciente, de seus pais e irmãos e de uma história familiar detalhada, incluindo informações clínicas e, algumas vezes, exames complementares (GELLER et al, 2010).

Tabela 1 - Critérios diagnósticos da neurofibromatose tipo 1 (NIH, 1990)*

Seis ou mais manchas café-com-leite > 5 mm de extensão em pacientes na pré-puberdade ou > 15 mm em pacientes na pós-puberdade

Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme

Eférides nas regiões axilares ou inguinais

Glioma óptico

Dois ou mais nódulos de Lisch

Uma lesão óssea característica, como displasia do osso esfenóide ou afilamento dos ossos longos do córtex, com ou sem pseudo-artroses

Quadro incompleto, porém possuindo um parente em primeiro grau (pai, irmão ou filho) que satisfaça os critérios do NIH

NIH = National Institutes of Health.

* Dois ou mais dos critérios assinalados são necessários para confirmação diagnóstica.

FONTE: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572007000800016&script=sci_arttext&tling=esja.org.

Atualmente, não há tratamento médico eficaz para prevenir ou reverter completamente as lesões características da NF-1, exceto o aconselhamento genético e a detecção de complicações tratáveis. Um dos tratamentos que ameniza os sinais da neurofibromatose pode ser feito através da cirurgia para remover os tumores que estão provocando pressão sobre órgãos ou através da radioterapia para reduzir o seu tamanho. Nos

casos mais graves, em que o paciente desenvolve câncer, pode ser necessário fazer o tratamento com quimioterapia ou radioterapia direcionada para os tumores malignos. Porém, não existe um tratamento que garanta a cura ou que impeça o aparecimento de novos tumores (FRAZÃO, 2015). Por esse motivo, é importante o oferecimento de suporte psicológico e auxílio no controle dos impactos causados pela estigmatização social (ZANUSSO et al, 2006).

CONCLUSÃO: A Neurofibromatose tipo 1 é uma doença genética com incidência de aproximadamente 1 em cada 3.000 habitantes e caracteriza-se, principalmente, pelo envolvimento sistêmico e progressivo, manifestando-se por deformidade física e comprometimento de funções neurológicas. Alguns pacientes com NF-1 podem possuir quocientes de inteligência normais, mas, existe uma inconfundível tendência a inteligência reduzida. As principais características clínicas da NF-1 compreendem manchas café-com-leite, neurofibromas dérmicos, efélides, neurofibromas plexiformes e nódulos de Lisch. Os neurofibromas são tumores benignos de textura amolecida, e representam a característica clínica primária da doença. Alguns pacientes podem desenvolver lesões

múltiplas. Localizam-se no tecido cutâneo e subcutâneo, de qualquer parte do corpo, raramente provocam dor, algumas vezes causam prurido. O sistema esquelético também é acometido de maneira direta, através de displasia mesodérmica, ou indiretamente, por complicações secundárias (compressões por tumores, como os neurofibromas, e por meningoceles). O surgimento das manifestações esqueléticas da NF-1 pode preceder o aparecimento de lesões tumorais, daí a importância de se conhecer a história familiar do paciente, investigar a presença de manchas café-com-leite e outros sinais clínicos, além de realizar estudos apropriados pelos métodos de imagem. O diagnóstico da NF-1 deve ser realizado o mais precocemente possível, por meio de exames clínicos e história familiar, sendo indispensável o uso de exames de imagem como radiografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética para diagnóstico, acompanhamento terapêutico e controle das lesões, prevenindo assim, complicações, uma vez que, ainda não há tratamento médico totalmente eficaz para prevenir ou reverter as lesões características da NF-1, sendo a terapia principalmente com intervenção cirúrgica, onde os neurofibromas são retirados através de exérese cirúrgica (bisturi tradicional para cortar a pele e retirar o tumor e fechamento com pontos) para tentar

evitar a recidiva, ou seja, a volta do tumor. Em casos avançados em que as lesões aumentam gradativamente desenvolvendo o câncer faz-se necessário a terapia por meio de radioterapia ou quimioterapia. Pelo fato da neurofibromatose se tratar de uma patologia que afeta não somente a saúde do paciente como também a sua integridade física é de extrema importância o acompanhamento do mesmo por um psicólogo afim de inibir problemas psicológicos decorrentes da deformidade física que tal patologia lhe impõe.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. GELLER, Mauro. et al. Prevalência de neurofibromas plexiformes em crianças e adolescentes com neurofibromatose tipo 1. **Jornal de pediatria**, v.83, n.6, 2007.
2. MUNIZ, Marcos Pontes. et al. Neurofibromatose tipo 1: aspectos clínicos e radiológicos. **Revista Imagem**, v.28, n.2, p.87-96, 2006.
3. CERELLO, Alessandra Craig. et al. Representações sociais de pacientes e familiares sobre neurofibromatose tipo 1. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.18, n.8, p.2359-2368, 2013.
4. MORAES, Flávia Souza. et al. Neurofibromatose Tipo 1. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v.72, n.2, p.128-131, 2013.
5. FENÍCIO, Mônia Lusía. et al. Neurofibromatose tipo 1: revisão atualizada dos critérios diagnósticos. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v.96, n.6, p.11-15, 2009.
6. FILHO, Aguinaldo Bonalumi. et al. Análise epidemiológica de neurofibromatose tipo 1 em hospital de referência do Estado do Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Medicina**, v.67, n.5, 2010.
7. ALMEIDA, João Ricardo Maltez. et al. Prevalência de Achados Radiográficos da Neurofibromatose Tipo 1 – Estudo de 82 Casos. **Radiologia Brasileira**, v.35, n.2, p. 65-70, 2002.
8. KUMAR, Vinay et al. **Robbins e Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.