

Evolução sintomatológica de uma paciente portadora de neurofibromatose tipo 1: relato de caso

Development and clinical manifestations in a patient with neurofibromatosis type 1: a case report

Rodrigo Pratte-Santos^{1*}, Jéssica Cristina de Lima Costa², Aline Beraldo da Silva Reis², Helen Cristina Nascimento²

¹ Bacharel em Ciências Biológicas. Universidade Vila Velha. Doutor em Engenharia Ambiental UFES. Professor de Genética e Bioestatística; ² Bacharel em Biomedicina pela Faculdade PIO XII, Cariacica, ES.

Resumo

Introdução: a neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma síndrome hereditária, com penetrância completa e expressividade variável, com taxa de incidência de 1:3.000 indivíduos. Os sintomas podem surgir ao nascimento, mas no geral se manifestam tardiamente, principalmente na puberdade, com comprometimento severo das funções físicas e neurológicas. **Objetivo:** relatar e discutir a evolução sintomatológica de um caso de NF1, visando observar a influência da doença sobre as condições de vida de uma mulher jovem (27 anos). **Metodologia:** trata-se de um estudo descritivo do tipo relato de caso, no qual a história de vida de uma paciente portadora de NF1 foi reconstruída por meio da análise da série histórica de exames e relatórios médicos, de entrevista e de exame físico. **Resultados:** foi realizado diagnóstico aos 7 anos de idade, a partir das características clínicas típicas da NF1: manchas café-com-leite de diversos tamanhos espalhadas pelo corpo, efélides, neurofibromas, nódulos de Lisch e escoliose. Foi observado que o acompanhamento clínico contínuo, precoce e multidisciplinar, mostrou-se essencial para o controle e evolução da doença. **Conclusão:** o sujeito é pouco afetado pela NF1, tendo boa qualidade de vida, o que torna esse caso um modelo de tratamento, uma vez que poucos pacientes convivem bem com essa doença. A paciente obteve acompanhamento médico logo após o surgimento dos primeiros sintomas, o que esclareceu sobre a possível evolução da doença. Outro fator significativo para o bom desenvolvimento sintomatológico e psicossocial da paciente foi o apoio familiar, que criou expectativas positivas em relação aos problemas causados pela doença.

Palavras-chave: Neurofibromatose. Doença de Von Recklinghausen. Diagnóstico.

Abstract

Introduction: neurofibromatosis type 1 (NF1) is an inherited syndrome with complete penetrance, variable expressivity and incidence rate 1:3.000 births. Symptoms can be observed at birth, but usually appear in puberty, with changes in physical and neurological functions. **Objective:** report and discuss the symptoms evolution of young woman with NF1, proposing to observe the influence of the disease on the living conditions. **Methodology:** this is a descriptive study case report on the life story of a patient with NF1 was reconstructed by analyzing the historical series of medical reports, interview and physical examination. **Results:** diagnosis was performed at 7 years old, from the clinical features of NF1: café-au-lait spots around the body, freckling, neurofibromas, Lisch nodules and scoliosis. It was observed that the continuous, early and multidisciplinary clinical follow-up, proved to be essential for the control and development of the disease. **Conclusion:** the subject has a relatively normal life, not being prevented from common activities. However, this conclusion is reported in a few NF1 cases. The patient had medical follow-up from the beginning, after the appearance of the first symptoms, which explained about the possible development of the disease. A significant factor in improving the patient's living conditions was the family support, which generated positive expectations regarding the problems caused by the disease.

Keywords: Neurofibromatosis. Von Recklinghausen's disease. Diagnosis.

INTRODUÇÃO

A Neurofibromatose tipo 1 (NF1), também conhecida como Doença de Von Recklinghausen, é uma síndrome hereditária (autossômico dominante), com incidência ao nascimento de 1:3.000 indivíduos (EVANS et al., 2010; TONSGARD, 2006). Essa síndrome genética possui penetrância completa e expressividade variável, o que justifica a elevada variedade de fenótipos, afetando negativamente a qualidade de vida do indivíduo (ISENBERG et al., 2013).

A doença pode surgir ao nascimento, mas geralmente se manifesta de maneira tardia, principalmente na puberdade, podendo aparecer na gravidez e menopausa, com comprometimento de funções neurológicas e produção de deformidades físicas (NIH, 1988).

A classificação das características clínicas e genéticas é de grande importância para proporcionar diagnóstico precoce, possibilitando tratamento para minimizar as complicações, de modo a melhorar a qualidade de vida dos pacientes (NIH, 1988; ALVES et al., 2008).

Nas publicações dedicadas aos aspectos subjetivos da NF1, o impacto das alterações na aparência física dos pacientes é o aspecto o mais citado, uma vez que o

Correspondente/Corresponding: *Rodrigo Pratte-Santos – R. Bolívar de Abreu, 48 – Campo Grande, Cariacica – ES, 29146- CEP:26.146-330 – Tel: (27) 3421-2563 – E-mail: rodrigopratte@hotmail.com

medo, a incerteza e a ansiedade vividos em função do comprometimento estético decorrente da doença influenciavam negativamente a qualidade de vida (FERNER et al., 2007), afetando o indivíduo e seus familiares (ESPOSITO et al., 2014).

O objetivo desta pesquisa é relatar e discutir a evolução sintomatológica de um caso de NF1, visando observar a influência da doença sobre as condições de vida de uma mulher jovem. As informações obtidas nesse estudo auxiliarão para o melhor entendimento da síndrome, propiciando aos profissionais atuantes na área de saúde informações importantes para melhorar as condições de vida dos pacientes portadores de neurofibromatose tipo 1.

METODOLOGIA

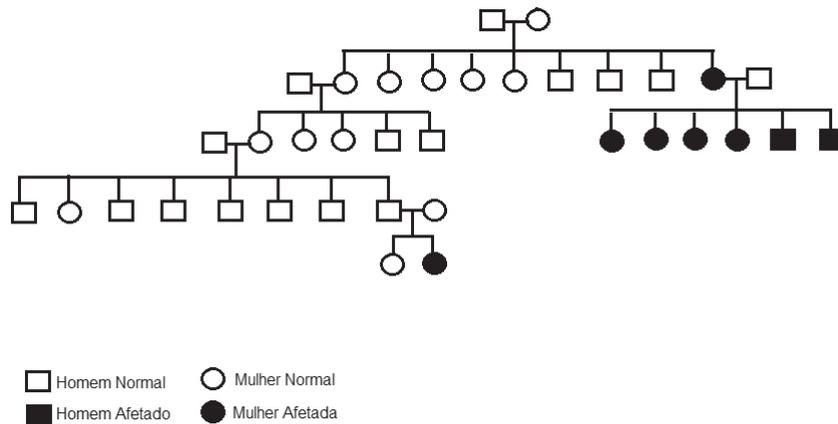
Trata-se de um estudo descritivo do tipo relato de caso, no qual a história de vida de uma paciente portadora de NF1 foi reconstruída por meio da análise da série histórica de exames e relatórios médicos, de entrevista e de exame físico (NIH, 1988).

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Hospital Meridional (parecer 511.167/2013).

RELATO DE CASO

LLC, sexo feminino, caucasiana, 27 anos, 1,49 m de altura, peso 61,5 kg, brasileira, solteira, com 3º grau de escolaridade completo. Vive com o pai em zona urbana na cidade de Vitória, no estado do Espírito Santo. Tem histórico familiar de NF1, parentesco de 3º grau (Figura 1).

Figura 1 – Árvore genealógica da paciente portadora de NF1.



Além de NF1, apresenta diabetes melito tipo 2 e anemia. Aos 7 anos, em 1993, apresentou um problema na pálpebra do olho direito. Tal manifestação ocorreu devido à presença de um tumor, que, retirado e submetido a exame anatomopatológico, revelou-se um neurofibroma plexiforme. No mesmo ano, foram percebidas pequenas manchas pelo corpo. A presença do neurofibroma plexiforme na pálpebra, juntamente com as manchas café-com-leite e efélides, permitiu o diagnóstico clínico de NF1 (NIH, 1988).

Na análise da evolução, verificou-se que a paciente foi submetida à remoção de dois neurofibromas, um na região das costas e outro no joelho, em 2005; e de um neurofibroma areolar, em 2011.

O procedimento cirúrgico para a retirada do neurofibroma plexiforme benigno em 1993 acarretou discreta assimetria das órbitas e ptose à direita. Esta condição determinou a realização de cirurgias corretivas, em 1993 e em 1999, melhorando a aparência estética (Figura 5).

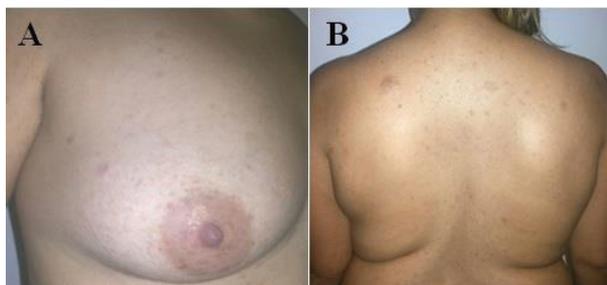
Figura 5 – Olho direito apresentando ptose palpebral.



A biomicroscopia confirmou presença de nódulos de Lisch em ambos os olhos e a paciente apresenta grau de miopia 5.5, no olho esquerdo e 5.25 no olho direito. Apresenta ainda uma semi-inversão do eixo lordótico cervical, além de um desvio escoliótico lombar dextro côncavo, escoliose rotacional dorso lombar em dupla curva e instabilidade lombo-sacra (Figura 6).

Figura 6 – Raio-X panorâmico evidenciando escoliose.

Atualmente, as manchas café-com-leite são de diversos tamanhos e encontram-se em várias regiões do corpo. A maioria varia entre 0,8 a 1,5 cm e uma única mancha, com contornos irregulares, tem 27 cm (Figura 2). As efélides estão presentes nas regiões da virilha, axilas, costas e abdômen (Figura 3), bem como há neurofibromas isolados e espalhados por todo o corpo (Figura 4).

Figura 2 – Braço esquerdo apresentando mancha café-com-leite.**Figura 3** – A) Axila direita apresentando efélides e mama com cicatriz da retirada de neurofibroma areolar. B) Presença de pequenas manchas café-com-leite e efélides.**Figura 4** – Joelho direito apresentando neurofibroma cutâneo.

Segundo relato da paciente, os vários apelidos mal-dosos que muitas vezes recebeu ao longo da vida, devido à sua aparência, faziam com que se sentisse diferente dos demais. Entretanto, ela não deixou que isso abalasse o seu convívio com as pessoas e a sociedade. Com apoio familiar, sua infância e adolescência transcorreram sem traumas e seu desenvolvimento escolar foi pouco afetado pela doença. Embora conviva com NF1 sem maiores dificuldades, o fato de a doença ser genética afetou a sua perspectiva em relação a ter uma família com filhos, deixando-a sentimentalmente abalada.

DISCUSSÃO

As manchas café-com-leite são lesões maculares com bordas regulares, bem definidas, normalmente ovais e suaves. Quando submetidas à biópsia, essas manchas podem apresentar macromelanossomos, ou grânulos com pigmentos maiores do que o normal. Essas manchas podem ser confundidas com manifestações de outras doenças, entretanto a presença destas em determinada quantidade e tamanho (seis ou mais manchas café-com-leite com seu maior diâmetro superior a 0,5 cm, em indivíduos pré-puberes, e superior a 1,5 cm em indivíduos pós-puberes) representa um dos critérios para diagnóstico da NF1 (NIH, 1988; FERNER et al., 2007). Estudos indicam que 99% das pessoas acometidas por essa patologia possuem este tipo de mancha, que acometem mais a região do braço e abdômen, e com o passar dos anos podem aumentar de tamanho, bem como surgirem novas manchas que podem se espalhar pelo corpo todo (GELLER; BONALUMI FILHO, 2004).

Outra manifestação cutânea são as efélides, também conhecida como sardas, que são pequenas máculas pigmentadas causadas pela hiperpigmentação da camada de células basais (GELLER; BONALUMI FILHO, 2004). Elas acometem cerca de 80% das pessoas com seis anos de idade que possuem a NF1 e são mais encontradas em áreas não foto-expostas, como nas regiões próximas as axilas e virilha (COUTO et al., 2012).

Os neurofibromas são tumores benignos mais comuns nos indivíduos com NF-1. Os neurofibromas cutâneos, também conhecidos como fibromas *molluscum*, é o tipo mais comum de neurofibroma, acometendo 94% dos adultos acima de 30 anos de idade. Histopatologicamente, os neurofibromas são caracterizados pelo cres-

cimento irregular das células de *Schwann*, juntamente com o aumento da reticulina, colágeno e penetração pelas fibras nervosas. Essa manifestação pode acometer todo o corpo; entretanto, 85% das mulheres possuem os neurofibromas areolares (RUTKOWSKI et al., 2000; WU; WALLACE; MUIR, 2005).

As alterações oftalmológicas são bastante comuns em pessoas com NF1, constituindo critérios importantes para o diagnóstico. O neurofibroma plexiforme é uma dessas alterações oftalmológicas, sendo classificado como tumor da bainha de nervos periféricos benignos, caracterizado por um alto padrão de crescimento, sendo altamente vascularizado, de natureza infiltrativa e podendo estar presente desde o nascimento. Em algumas regiões onde se localizam o neurofibroma, pode haver comprometimento do órgão, e a importância da retirada do mesmo está em manter o funcionamento adequado da região acometida (GELLER; BONALUMI FILHO, 2004).

A perda de definição anatômica causada pela infiltração dos neurofibromas pode resultar na tentativa de ressecções mais radicais, graves complicações orbito-palpebrais, onde a regra geral é a preservação do globo ocular e suas funções (SAITO et al., 2010).

A correção da ptose palpebral requer frequentemente procedimentos repetidos e cautelosos, pois a hipercorreção pode levar à exposição da córnea e suas complicações (CURI; HERZOG; SEBASTIÁ, 2004).

Outra manifestação oftalmológica comum em casos de NF1 são os nódulos de Lisch, que correspondem a lesões hamartomatosas bilaterais e bem definidas, distribuídos de modo randômico na superfície anterior da íris e, ocasionalmente, no ângulo da câmara anterior, podendo ser visto por lâmpada de fenda e gonoscopia. Possuem coloração variável de amarelo a marrom, variam de tamanho, sendo do tamanho de um grão de sal a grandes e incontáveis nódulos de 2 mm (GELLER; BONALUMI FILHO, 2004).

Para fins clínicos, os nódulos de Lisch podem ser confirmatórios para o diagnóstico de NF1, em casos de história familiar positiva para a doença. Na ausência de outros sinais da NF1, a sua presença é altamente sugestiva para NF1 (GELLER; BONALUMI FILHO, 2004).

Sabe-se que pacientes com NF1 possuem maior prevalência de miopia em relação a população em geral, principalmente quanto aos graus leves (-0.25 a -3.00) a moderado (-3.25 a -6.0), havendo necessidade de correção refrativa apropriada (SAITO et al., 2010).

Algumas deformidades esqueléticas congênicas fazem parte dos critérios clínicos da NF1 (NIH, 1988), sendo a escoliose uma alteração óssea considerada mais comum desta doença. As deformidades esqueléticas costumam aparecer desde o nascimento, podendo se agravar no decorrer dos anos (AKBARNIA et al., 1992).

Em cerca de 60% dos doentes com NF1, a presença de curvatura na coluna vertebral é considerada grave, podendo causar uma paraplegia e/ou déficits neurológicos importantes. As alterações neurológicas na NF1 podem

ser decorrentes de uma deformidade (cifoescoliose) ou por presença de tumor intra-raquiano (WILLIAMS et al., 2009).

Geralmente a escoliose acomete a parte inferior da coluna cervical e a superior da coluna torácica, sendo a hiperlordose menos frequente se relacionado as alterações osteoarticulares (ESPIG et al., 2008). Vale ressaltar que a escoliose na neurofibromatose, não possui topografia definida, podendo ocorrer na região torácica alta, média ou baixa, bem como na região lombar (GELLER; BONALUMI FILHO, 2004).

A presença de escoliose pode ser classificada como distrófica, sendo considerada secundária às deformidades ósseas, onde é habitualmente diagnosticada entre os seis e dez anos de idade. Trata-se de uma deformidade potencialmente mais grave e progressiva. Já a forma não distrófica é semelhante a escoliose idiopática, que surge na adolescência e apresenta menor gravidade, podendo ser corrigida por métodos de reeducação postural. É importante ressaltar que a escoliose associada à neurofibromatose, apresenta uma progressão de curva e piora importante em 100% dos casos, e a indicação cirúrgica não deve ser descartada (COUTO et al., 2012).

Grande parte dos pacientes com NF1 convivem com a imprevisibilidade de progressão da doença, o que causa uma dificuldade do convívio social. Dificuldades no desenvolvimento de expressão podem afetar a evolução acadêmica, a autoestima e as atividades sociais do indivíduo (ESPIG et al., 2008).

Além das complicações clínicas e de questões sócio-econômicas decorrentes da necessidade de assistência e de limitações no campo de trabalho a eles próprios e aos familiares, os pacientes com NF1 convivem com a imprevisibilidade de progressão da doença, com o estigma provocado pelas alterações estéticas e com a perspectiva de transmitir o gene defeituoso a seus descendentes. Esses pacientes têm qualidade de vida reduzida em relação à população em geral (VRANCEANU et al., 2013).

Tal fato guarda relação com a gravidade clínica e com a visibilidade da doença, indicando a importância da inserção de intervenções psicossociais junto ao tratamento clínico e cirúrgico, conforme estudos realizados na França (WOLKENSTEIN et al., 2001), Estados Unidos (PAGE et al., 2006; MERKER et al., 2014) e Itália (KODRA et al., 2009).

Por fim, embora não se tenha efetuado classificação com base nas escalas tradicionalmente utilizadas, observou-se que a paciente apresenta grau relativamente reduzido de comprometimento clínico e estético. Tal fato possivelmente é decorrente de assistência precoce e do apoio familiar, permitindo que a paciente concluísse formação de nível superior. Entretanto, nota-se a real interferência da doença no que se refere à sua expectativa de construir uma família própria.

CONCLUSÃO

Foi concluído no presente estudo que mesmo apresentando sinais e sintomas característicos de neurofibro-

matose 1, a paciente possui boa qualidade de vida, não sendo impedida de realizar as práticas cotidianas humanas. Entretanto, esta conclusão é visualizada em poucos relatos quando se trata de neurofibromatose. No presente relato, a paciente obteve acompanhamento médico desde o início, logo após o surgimento dos primeiros sintomas, o que a permitiu estar ciente e esclarecida sobre a possível evolução da doença. Outro fator significativo para o bom desenvolvimento clínico e psicossocial da paciente foi o apoio familiar, que a motivou e criou expectativas positivas em relação aos problemas causados pela doença.

Por fim, para a paciente em questão, o esclarecimento da doença foi uma das formas de diminuir a rejeição, bem como reduzir a possível exclusão social que os portadores da doença geralmente sofrem.

REFERÊNCIAS

- AKBARNIA, B. A et al. Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis. *Spine (Hagerstown)*, Philadelphia, v. 17, supl. 8, p. 244-248, Aug. 1992.
- ALVES, P. M. et al. Neurofibromatose tipo 1 com manifestação oral: relato de caso e revisão da literatura. *J. bras. patol. med. lab.*, Rio de Janeiro, v. 44, n. 2, p.141-145, abr. 2008.
- COUTO, C. et al. Neurofibromatose tipo 1: diagnóstico e seguimento em idade pediátrica. *Acta Pediát. Port.*, Portugal, v. 43, n. 2, p.75-83, 2012.
- CURI, C. L.; HERZOG, G.; SEBASTIÁ, R. Manifestações órbito-palpebrais da neurofibromatose tipo 1: Revisão de 16 casos. *Arq. bras. oftalmol.*, São Paulo, v. 67, n. 3, p. 429-432, maio/jun. 2004.
- ESPIG, A. F. et al. Neurofibromatose Tipo 1: Atualização. *Rev. Soc. Bras. Clín. Méd.*, São Paulo, v. 6, p. 243-249. 2008.
- ESPOSITO, M. et al. Pediatric neurofibromatosis 1 and parental stress: a multicenter study. *Neuropsychiatr dis. treat.*, Auckland, v. 10, p. 141-146, Jan. 2014.
- EVANS, D. G. et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am. J. Med. Genet. Part A*, Hoboken, v.152A, n. 2, p. 327-332, Feb. 2010.
- FERNER, R. E. et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J. medical. genet.*, London, v. 44, n. 2, p. 81-88, Feb. 2007.
- GELLER, M.; BONALUMI FILHO, A. *Neurofibromatose clínica, genética e terapêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 2004. 290p.
- ISENBERG, J. C. et al. Attention skills in children with neurofibromatosis type 1. *J. child. neurol.*, Littleton, v. 28, n. 1, p. 45-49, 2013.
- KODRA, Y. et al. Health-related quality of life in patients with neurofibromatosis type 1: a survey of 129 Italian patients. *Dermatology*, Basel, v. 218, n. 3, p. 215-220, Dec. 2009.
- MERKER, V. L. et al. Relationship between whole-body tumor burden, clinical phenotype, and quality of life in patients with neurofibromatosis. *Am. J. Med. Genet. Part A*, Hoboken, v. 164A, n. 6, p. 1431-1437, June 2014.
- NIH -National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. *Neurofibromatosis*, Basel, v.1, n.3, p.172-178, July1988.
- PAGE, P. Z. et al. Impact of neurofibromatosis 1 on quality of life: a cross-sectional study of 176 American cases. *Am. J. Med. Genet. Part A*, Hoboken, v. 140, n. 18, p. 1893-1898, Sept. 2006.
- RUTKOWSKI, J. L. et al. Genetic and cellular defects contributing to benign tumor formation in neurofibromatosis type 1. *Hum. mol. genet.*, Oxford, v. 9, n. 7, p. 1059-1066, 2000.
- SAITO, F. L. et al. Cirurgia da ptose palpebral: análise de dois tipos de procedimentos cirúrgicos. *Rev. bras. cir. plást.*, São Paulo, v. 25, n. 1, p. 11-17, 2010.
- TONSGARD, J. H. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin. pediatr. neurol.*, Philadelphia, v. 13, n.1, p. 2-7, Mar. 2006.
- VRANCEANU, A. M. et al. Quality of life among adult patients with neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2 and schwannomatosis: a systematic review of the literature. *J. neurooncol.*, Dordrecht, v. 114, n. 3, p. 257-262, Sept. 2013.
- WILLIAMS, V. C. et al. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics*, Evanston, v.123, n. 1, p. 124-133, Jan. 2009.
- WOLKENSTEIN, P. et al. Quality-of-life impairment in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 128 cases. *Arch. dermatol.*, Chicago, v. 137, n. 11, p. 1421-1425, Nov. 2001.
- WU, M.; WALLACE, M. R.; MUIR, D. Tumorigenic properties of neurofibromin-deficient Schwann cells in culture and as syngrafts in Nf1 knockout mice. *J. neurosci. res.*, New York, v. 82, n. 3, p. 357-367, Nov. 2005.

Agradecimentos

Este trabalho obteve apoio da Faculdade PIO XII, Cariacica, Espírito Santo, Brasil.

Submetido em: 07/05/2015

Aceito em: 01/12/ 2015