

NEUROFIBROMATOSE TIPO 1: RELATO DE CASO

Data de aceite: 02/06/2023

Maria Laura Caetano Tonhon

INTRODUÇÃO

A neurofibromatose (NF) é uma doença genética responsável por causar múltiplos tumores em tecidos nervosos, incluindo cérebro, medula espinhal e nervos periféricos. Existem três tipos de neurofibromatose: a neurofibromatose tipo 1 (NF1), neurofibromatose tipo 2 (NF2) e, há ainda, um terceiro tipo, denominado schwannomatose (SWN),² dos quais o primeiro tipo é o mais prevalente, cuja incidência ao nascimento é de 1 em 2500 e a prevalência de 1 em 2000 a 1 em 4000¹. A NF2 e SWN são caracterizadas por tumores originados das células de Schwann, e são mais raras quando comparadas a NF1, ocorrendo em 3% e 1%, respectivamente.² Embora haja uma predileção pelo envolvimento do sistema nervoso, os diferentes tipos de neurofibromatose, especialmente a NF1, envolvem um espectro de sistemas

orgânicos.¹

O gene NF1 é um gene supressor tumoral,¹ está localizado no cromossomo 17q11.2 e codifica a neurofibromina, uma proteína ativadora da GTPase, que é expressa em diversos tipos de células, incluindo neurônios, astrócitos e oligodendrócitos. Portadores de NF1 nascem com um alelo no gene NF1 inativado e desenvolvem tumores quando o segundo alelo é perdido. Embora as amplas funções da neurofibromina ainda não estejam totalmente definidas, sabe-se que essa proteína inibe diretamente a ativação do RAS³, um proto-oncogene que proporciona o crescimento e diferenciação celular e sofre mutação em muitos cânceres comuns,¹ através da conversão da forma ativa do RAS ligado ao GTP para o seu estado inativo, ligado ao GDP. O RAS ligado ao GTP leva à ativação de quinases proteicas ativadas por mitógeno (MAPK), quinase 1 e 2 extracelular regulada por sinal (ERK1 e ERK2). Ao final dessa ativação, há o estímulo da transcrição e do crescimento celular, resultando, conseqüentemente, na

formação de tumores.³

OBJETIVO

Relatar o caso de uma paciente portadora de neurofibromatose tipo 1, bem como a evolução da doença e o surgimento dos tumores na mesma ao longo dos anos.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 8 anos de idade, diagnosticada com neurofibromatose já ao nascimento pois o pai era portador da doença. Desenvolveu nódulos internamente, não tendo apresentado nódulos externos. Precisou passar por sete cirurgias até os 8 anos de idade, pois os nódulos cresciam em regiões vitais, sendo necessária sua retirada a fim de promover melhor qualidade de vida.

Aos 8 anos, foi diagnosticada com um nódulo no mediastino e, 3 a 4 meses depois, foi diagnosticada com um nódulo na garganta, os quais não eram possíveis a retirada. A partir desse momento, a paciente começou a perder a fala e ter infecções respiratórias recorrentes, chegando a ser internada no mínimo oito vezes sempre com pneumonia. Foi instalada na UTI, ficava sobre ventilação mecânica não invasiva e era obrigada a fazer fisioterapia respiratória três vezes por semana para tentar manter a permeabilidade das vias aéreas. Realizava terapia medicamentosa com corticóides tradicionais como Prednisona, antibióticos como Amoxicilina com Clavulanato e analgésicos como Dipirona e Tramal injetável. Não possuía alterações osteomusculares, apresentava manchas café com leite e nódulos de Lisch.

Após 8 meses do aparecimento dos dois nódulos anteriores, foi diagnosticado um nódulo cerebral. Nenhum desses nódulos eram malignos, mas estavam localizados em órgãos vitais. Posteriormente, começou a apresentar dores de cabeça frequentes, alterações visuais importantes e crises convulsivas em função do nódulo cerebral, cuja retirada também não era possível. A criança foi a óbito cerca de 1 ano e meio após a descoberta dos nódulos. É importante destacar que, mesmo se tratando de uma doença herdada do pai, a paciente teve uma evolução consideravelmente maior devido o aparecimento dos nódulos serem nos órgãos internos.

DISCUSSÃO

A NF1, também denominada doença de von Recklinghausen², apresenta diversos fenótipos variáveis como resultado de mutações no gene NF1 que, consequentemente, gera anormalidades em seu produto proteico, a neurofibromina.³ Os critérios para diagnóstico de NF1 em indivíduos que não possuem parentes portadores da doença são os

seguintes, sendo a presença de dois ou mais deles sugestiva da comorbidade: pelo menos seis manchas café-com leite maiores que 5mm em indivíduos em estágio pré-puberal e maiores que 15mm em indivíduos em estágio pós-puberal; sardas em regiões axilares ou inguinais; glioma óptico; pelo menos dois nódulos de Lish; pelo menos dois neurofibromas de qualquer tipo, ou um neurofibroma plexiforme; uma lesão óssea distintiva como displasia esfenoide, curvatura antero-lateral da tíbia ou pseudoartrose de um osso longo; ou uma variante heterozigótica de NF1 patogênica com uma fração do alelo variante de 50% em tecido aparentemente normal, como glóbulos brancos. Caso um filho cujos pais atendam aos critérios diagnósticos especificados anteriormente, há a confirmação do diagnóstico de NF1 se apenas um ou mais desses critérios estiverem presentes.²

De acordo com Nix JS et al., há uma associação da ocorrência de malformações vasculares no sistema nervoso central (SNC) com a neurofibromatose do tipo 1, tanto em pacientes adultos quanto pediátricos, incluindo ectasia vascular, aneurismas, hipoplasia etc., entretanto, aneurismas intracranianos não se mostraram associados com o diagnóstico de NF1 na população estudada. Ademais, o mesmo estudo descreveu que indivíduos portadores do tipo 1 estão propensos a desenvolver neoplasias do SNC e estão particularmente em risco de formação de gliomas ópticos.³

Em relação ao tratamento, o principal é a cirurgia para remoção dos neurofibromas, mas há uma alta taxa recorrência após remoção parcial dos grandes neurofibromas plexiformes. Há também a existência das terapias anti-RAS, que se apresentam ideais pois o RAS-GTP é regulado positivamente nos neurofibromas. Em abril de 2020, a Food and Drug Administration dos EUA aprovou o Selumetinibe (Koselugo) para pacientes pediátricos com NF1 com pelo menos 2 anos de idade e que apresentam neurofibromas plexiformes inoperáveis e sintomáticos.²

CONCLUSÃO

O termo neurofibromatose é utilizado para descrever três tipos de doença cuja origem é autossômica dominante e que acomete principalmente o sistema nervoso, mas pode cursar com outras complicações. Devido a rara incidência da NF1, e mais ainda da NF2 e da SWN, pouco se discute sobre essa comorbidade para a população, especialmente nas unidades básicas de saúde. Dessa forma, muitos indivíduos portadores da doença veem os sintomas clássicos e os ignoram, ou não sabem o que significam, descobrindo apenas quando há complicações do quadro, quando há o aparecimento e crescimento de tumores. A ampliação de estudos sobre as diferentes formas de NF por parte dos profissionais de saúde, bem como uma anamnese e exame físico detalhados dos membros de uma família na atenção básica, especialmente as crianças, é excepcional para identificar possíveis diagnósticos precoces de todas as doenças, especialmente a neurofibromatose, a fim de iniciar com o acompanhamento multidisciplinar desses pacientes desde sua infância e

iniciar o tratamento precoce, principalmente no tratamento de tumores, contribuindo assim para o crescimento dessas crianças e melhor qualidade de vida dos mesmos.

REFERÊNCIAS

1 Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Med Clin North Am.* 2019 Nov;103(6):1035-1054. doi: 10.1016/j.mcna.2019.07.004. PMID: 31582003.

2 Tamura R. Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis. *Int J Mol Sci.* 2021 May 29;22(11):5850. doi: 10.3390/ijms22115850. PMID: 34072574; PMCID: PMC8198724.

3 Nix JS, Blakeley J, Rodriguez FJ. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol.* 2020 Apr;139(4):625-641. doi: 10.1007/s00401-019-02002-2. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30963251; PMCID: PMC6819239.