

NEUROFIBROMATOSE DE VON RECKLINGHAUSEN.

A. VENTURA, A. MURINELLO, J. RIBEIRO, A. MORGADO, J.A. CASTEL-BRANCO MOTA,
Serviço 1 de Medicina (Unidade de hipertensão Arterial). — Hospital Curry Cabral. Lisboa

RESUMO

A neurofibromatose é uma doença multissistémica na qual as possíveis múltiplas manifestações clínicas podem ter importantes implicações diagnósticas e prognósticas; se coexiste hipertensão arterial, vários mecanismos patogénicos justificam que se considere a possibilidade da etiologia secundária. Neste trabalho, revemos mecanismos patogénicos e manifestações clínicas, e apontamos estratégias diagnósticas para anomalias e doenças, que embora presentes, podem estar ocultas.

SUMMARY

Von Recklinghausen Neurofibromatosis: a review

Neurofibromatosis is a multisystemic disease in which the multiple possible clinical manifestations may have important diagnostic and prognostic implications; if arterial hypertension coexists, many pathogenic mechanisms justify that the possible secondary etiology must be considered. In this report we review the pathogenic and clinical mechanisms and we point to the diagnostic strategy to reveal anomalies and diseases that, although present, may be occult.

INTRODUÇÃO

As facomatoses constituem um conjunto de doenças, de natureza congénita que se caracterizam por uma série de alterações neurocutâneas, que afectam primordialmente o encéfalo, a pele e os olhos. Distinguem-se dois grupos: um, com predomínio neuroglioblástico (doença de Von Recklinghausen e esclerose tuberculosa de Bourneville); e, outro com predomínio angiomatoso (angiomatose encefalotrigémica de Sturge-Weber, angiomatose retino-cerebolosa de Von Hippel-Lindau e ataxia-telangiectasia). A neurofibromatose de Von Recklinghausen é uma dismorfoplasia ectomesodérmica com carácter mendeliano dominante e capacidade neoplásica, que se caracteriza por uma série de alterações a distintos níveis, constituindo por vezes síndromas cuja expressão mais frequente superior a 95%^{1,2}, é a cutânea, que integra as chamadas manchas *café com leite* que embora sendo predominantes no tronco, podem ter distribuição anatómica universal.

A doença de Recklinghausen, com uma prevalência de um em três mil nascimentos, tem expressões clínicas muito diversas e um curso inexoravelmente progressivo. Apesar da sua natureza congénita, algumas das manifestações poderão surgir tardiamente, como é o caso do aparecimento de neurofibromas no decurso da gravidez.

De entre as diversas expressões da doença, merecem realce a forma clássica e a forma central ou acústica. Pode, contudo, ter manifestações apenas circunscritas a um segmento de distribuição nervosa, designando-se então, neurofibromatose segmentar (Fig. 1). Existe em geral, uma inci-

Recebido para publicação: 23 de Setembro de 1986.



Figura 1 — Neurofibromatose segmentar

dência maior de tumores (sobretudo gliomas) em possuidores da doença. Essa maior frequência regista-se, mesmo para tumores não pertencentes ao SNC, como é o caso do feocromocitoma, que pode coexistir em cerca de 10%¹; ao invés, a neurofibromatose parece coexistir em cerca de 5% dos feocromocitomas³. Não encontramos, na literatura consultada, relação estatística com a forma maligna de feocromocitoma, apesar da referência ocasional da associação^{4,5}.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

De acordo com Riccardi², há três critérios patognomônicos da doença (manchas *café com leite*, neurofibromas múltiplos, nódulos de Lish) e várias características habituais ou frequentes mas não patognomônicas (envolvendo o sistema nervoso, ósseas, viscerais, vasculares, endócrinas, associações neoplásicas).

A — Manifestações Patognomônicas:

1 — **Manchas Café com Leite:** estão presentes em 99% dos doentes, mas devem obedecer aos critérios de Crowe⁶, em que se considera necessária a existência de pelo menos seis máculas de diâmetro igual ou superior a 1,5 cm, no adulto, ou de pelo menos cinco, de diâmetro igual ou superior a 0,5 cm, na criança³. Usualmente presentes à nascença, podem contudo levar meses a manifestar-se. No sexo masculino, parece haver um escurecimento das máculas até à puberdade e depois uma estabilidade da coloração; nas mulheres, há um escurecimento acentuado durante a gravidez. Não existe alteração histológica que tenha interesse diagnóstico nas manchas *café com leite*.

2 — **Neurofibromas** (Fig. 2): envolvem sempre a pele (*moluscum fibrosum*), mas podem ocorrer em nervos periféricos mais profundos e em raízes nervosas, bem como em vísceras e vasos sanguíneos. Os neurofibromas cutâneos são depressíveis, de tamanho e localização variável e habitualmente sésseis, pelo menos no início, sendo susceptíveis de como o tempo se tornarem pediculados. O prurido é, por vezes, um sintoma importante, proporcional ao número e tamanho dos neurofibromas cutâneos, sendo agravado pelo calor e melhorado pelo banho frio; este facto, e a boa resposta terapêutica com anti-histaminicos, sugere a responsabilidade das *mast-cells* na sua patogenia, ainda desconhecida². Os neurofibromas desenvolvem-se de forma progressiva e muito lenta: um súbito e rápido desenvolvimento pode indicar hemorragia ou degeneração maligna sarcomatosa.



Figura 2 — Neurofibromas

3 — **Nódulos de Lish:** são hamartomas pigmentados, com aspecto nodoso, castanho-claro de contornos bem limitados, que surgem na face anterior da íris. Estão presentes em 94% dos doentes com mais de seis anos de idade e, em 28% nos menores de seis anos². A sua presença não se relaciona com a gravidade clínica; estão ausentes nas formas acústica ou segmentar da doença.

B — Outras Manifestações Clínicas:

1 — **Sistema Nervoso:** a este nível a variabilidade do quadro clínico depende da localização dos neurofibromas ao nível de SNC, bem como da eventual presença de tumores cuja associação com a doença é frequente. Destes, os tumores gliais são os mais assíduos: Os gliomas ópticos (muito característicos), outros astrocitomas, neurinomas do acústico e meningiomas, são responsáveis por grande morbidade e mortalidade.

As cefaleias, a hipertensão intracraniana e os episódios comiciais são frequentes, assim como um ligeiro e moderado déficit mental, alterações do discurso e da fonação (hipernasalidade).

A forma bilateral do neurinoma do acústico surge de tal modo associada à doença de Recklinghausen que, quando coexiste com manchas *café com leite* permite definir (independentemente de presença ou não de neurofibromas cutâneos), uma variante da doença conhecida por neurofibromatose acústica².

Na medula, os meningiomas são os tumores mais frequentes. Mas, também os neurofibromas para-vertebrais podem por crescimento centrípeto, originar síndromas de compressão medular. Os neurofibromas das primeiras raízes cervicais, por crescimento através do *foramen magnum* podem comportar-se como tumores da fossa posterior.

As lesões do sistema nervoso periférico são constituídas por: a) tumores dos troncos nervosos superficiais, mais frequentes nas zonas de flexão dos membros, já que os nervos mais afectados são o radial, cubital e troncos da cauda equina; b) neuromas plexiformes, constituídos por múltiplos pequenos neurofibromas distribuídos, geralmente, pelo território do trigémio e dos nervos cervicais superiores e que têm como características a fácil recidiva após exérese cirúrgica; c) neurinomas e ganglioneurinomas intratorácicos, de localização no mediastino posterior e que têm o risco potencial de compressão vertebral e medular e de poderem contribuir para deterioração da dinâmica ventilatória.

2 — **Ósseas:** a) **Baixa estatura** (de causa ainda não esclarecida); b) **Cifoescoliose**, geralmente cervical inferior e dorsal superior manifestando-se habitualmente entre os cinco e os quinze anos, surgindo em cerca de 2% dos casos. Associa-se, por vezes, com neurofibromas, para-vertebrais e a gravidade que atinge, torna a cirurgia ortopédica praticamente imprescindível; c) **Pseudoartrose**, devida a substituição de tecido ósseo por tecido fibroso, mais frequente no sexo masculino, surgindo em 0,5%-1% dos doentes², afecta habitualmente um só local anatómico, que é mais frequentemente a tibia, e, em segundo lugar o rádio. Esta anomalia pode ter uma sintomatologia muito variável, que vai desde a quase ausência de sintomas até à grave perturbação funcional; d) **Quistos ósseos** (Fig. 3).

3 — **Viscerais:** a) **Digestivas** — estas perturbações estão dependentes da localização dos neurofibromas e das suas complicações; isolados ou de distribuição difusa, afectam sobretudo o estômago e o íleon, indo do mero achado radiológico às perturbações do trânsito intestinal, culminando por vezes em oclusão. A discrepância entre o crescimento tumoral e a vascularização, tornada insuficiente, propicia a necrose tumoral, susceptível de originar graves hemorragias digestivas, perfuração de vísceras ou peritonite. A displasia da túnica muscular e plexus de Auerbach do cólon pode ser causa de obstipação em 10% dos doentes; b) **No Aparelho Urinário** — as manifestações podem provir de causas diferentes, quer pelo efeito mecânico provocado pela presença de neurofibromas, quer pela existência de malformações do urotélio, que são frequentes nestes doentes.

4 — **Vasculares:** nas paredes arteriais e arteriolares, as alterações observadas são de hiperplasia da íntima ou de

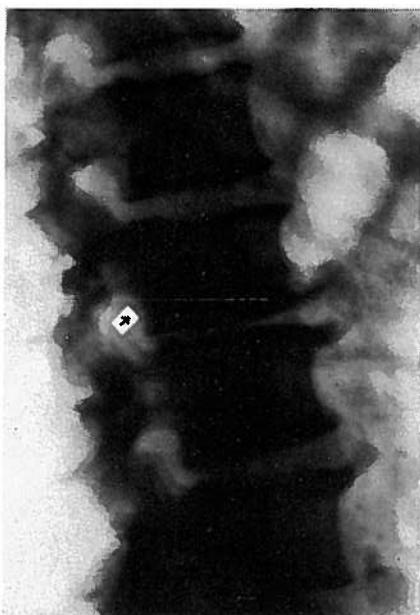


Figura 3 — Quisto ósseo

todas as camadas da parede, com fibrose, notando-se contudo, ausência de reacção inflamatória. Estas lesões têm distribuição universal, e originam aneurismas e estenoses. As estenoses, frequentes a nível das artérias renais, podem ser causa de hipertensão renovascular⁷, que é todavia pouco frequente (inferior a 1%). As alterações do mesmo tipo, a nível da aorta, podem originar verdadeiras coarctações⁸. Os aneurismas, por terem uma parede dura, raramente rompem e por isso não requerem, em regra, intervenção cirúrgica.

5 — **Endócrinas:** estão descritas alterações diversas, que vão desde as perturbações do desenvolvimento somático e sexual, à hipertrofia tiroideia, que não é contudo, acompanhada de hipertiroidismo. Mais importante é a associação

com feocromocitoma isolado, ou associado com carcinoma medular da tiroideia e hiperparatiroidismo, no contexto das poliendocrinopatias⁹. A hipótese de feocromocitoma deverá ser sempre considerada perante um doente hipertenso com neurofibromatose; esta doença, poderá ainda acompanhar-se de hipertensão imputável a estenose das artérias renais, quer de natureza vascular intrínseca ou por compressão extrínseca por neurofibroma⁸. De realçar que os feocromocitomas que ocorrem em doentes com neurofibromatose têm uma frequência superior de localização bilateral^{9, 10} e, quando tumores unilaterais da suprarrenal, patenteiam preferência pela esquerda, ao contrário do que acontece habitualmente nos feocromocitomas sem neurofibromatose³.

6 — **Associações Neoplásicas:** à neurofibromatose associam-se com frequência acrescida algumas neoplasias (neurofibrosas, schwannomas malignos, tumor de Wilms, vários tipos de leucemia, etc.), parecendo ser este tipo de associação mais frequente no sexo feminino⁴. A possibilidade de degenerescência sarcomatosa dos neurofibromas justifica a exérese cirúrgica dos que se localizam em áreas sujeitas a trauma. Regista-se, como curiosidade, que a literatura que se refere frequentemente à associação com feocromocitoma *benigno*⁹ e que como nos trabalhos de Brasfield¹⁰, em 110 casos, e de Duran¹, refere a associação de neurofibromatose de vários tipos de neoplasia, é quase omissa no que diz respeito à forma maligna de feocromocitoma, fazendo excepção a revisão de Sorensen⁴, que em 212 doentes com neurofibromatose, cita três casos de feocromocitoma maligno.

DIAGNÓSTICO

A história clínica, os antecedentes familiares e a consubstanciação, no exame objectivo, dos critérios clínicos, antes enunciados, poderão logo orientar o diagnóstico; a variedade das potenciais associações clínicas e complicações poderá justificar, para além das rotinas, a ponderação sobre a realização precoce de outros exames orientados (Quadro 1).

QUADRO 1 — EXAMES ORIENTADOS NA D. VON RECKLINGHAUSEN

	Exames	Hipóteses a considerar
Sangue	hematócrito, siderémia, renina, aldosterona, catecolaminas.	hemorragia digestiva, anemia hipertensão renovascular, feocromocitoma.
Fezes	sangue oculto	hemorragia digestiva
Urina	V.M.A. matanefrinas carecolaminas	feocromocitomas
R.X. de Ossos	crâneo, coluna completa tibia, rádio	malformações cifoescoliose pseudoartrose
Urografia I.V.		malformações, compressões por neurofibromas
Exames Eventuais	R.X. tubo digestivo arteriografias, T.A.C. endoscopia	adequar a cada caso, de acordo com as circunstâncias

BIBLIOGRAFIA

- DURAN F., RODRIGUES A., DIAZ-FLORES L. — Doença de Von Recklinghausen e neoplasias malignas — rev. Clin. Esp., 1979, 6.
- RICCARDI V. — Vom Recklinghausen neurofibromatosis — N. Engl. J. Med., 1981, 305, 27, 1617-1627.
- HEALEY F., MUKELATOS C. — Pheochromocytoma and neurofibromatosis; report of a case — N. Engl. J. Med., 1958, 358, 540-544.

4. SOFRENSEN S., MULVIHILL J., NIELSEN A. — Long-term follow-up of Von Recklinghausen neurofibromatosis — N. Engl. J. Med., 1986, 314, 16, 1010-1015.
5. VENTURA A., RIBEIRO L., MURINELLO A., CASTEL-BRANCO MOTA J., et al. — «Neurofibromatose de Von Recklinghausen e feocromocitoma maligno: apresentação de três casos» — Act Méd Port, 1989 2, 83-88.
6. CROWE, and al. — Citado por Riccardi — V(2).
7. HALPERN M., CURRARINO G., — «Vascular lesions causing hypertension in neurofibromatosis» — N. Engl. J. Med., 1965, 273, 5, 248-252.
8. SCHURCH W., MUSSERLI F., et al. — «Arterial hypertension and neurofibromatosis: renal stenosis and coartation of abdominal aorta» — C.M.A.J., 1975, 113, 879-885.
9. WILLIAMS E., POLLOCK D. — «Multiple mucosal neuromata with endocrine tumors: a syndrome allied to Von Recklinghausen disease» — J. Path. Bact., 1966, 91, 71.
10. BRASFIELD R., DAS GUPTA T. — «Von Recklinghausen's disease: clinicopathological study» — Ann. Surg., 1972, 175, 1, 86-104.

Pedidos de Separata:
Dr. A. J. Madeira Ventura
Unidade de Hipertensão Arterial
Serviço 1 de Medicina
Hospital Curry Cabral
1500 Lisboa