

NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

Uma Evolução Maligna em Idade Pediátrica

Sérgia SOARES, Georgeta OLIVEIRA, J. TEIXEIRA GOMES, Maria DO BOM
SUCESSO, Roseli TEIXEIRA GOMES

RESUMO

A neurofibromatose tipo 1 é uma doença autossómica dominante, que afecta cerca de uma em cada 3000-4000 pessoas e tem uma grande variabilidade de expressão clínica. Os doentes com neurofibromatose tipo 1 têm uma incidência aumentada de tumores, tanto benignos como malignos, suportando a classificação de síndrome de predisposição tumoral. O tumor mais comum é o neurofibroma, um tumor heterogéneo benigno das bainhas nervosas periféricas que representa a característica clínica primária da neurofibromatose.

O caso clínico apresentado reporta-se a um adolescente com neurofibromatose tipo 1 diagnosticada aos 20 meses de idade, com evidência de tumores intra-raquidianos dorso-lombares de crescimento progressivo desde os seis anos de idade e diagnóstico de tumor maligno das bainhas nervosas periféricas metastizado aos 17 anos.

Para além de descreverem uma forma de apresentação rara de neurofibromatose tipo 1, pela localização e surgimento precoce de complicações, os autores discutem as dificuldades na abordagem terapêutica deste caso.

SUMMARY

NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 A Malignant Evolution in Pediatric Age

Neurofibromatosis type 1 is an autosomal dominant disease affecting one in 3000 to one in 4000 people, with a great variability of clinical expression. Individuals affected with neurofibromatosis type 1 have an increased risk of developing both benign and malignant tumors, supporting the classification of tumor predisposition syndrome. The most common tumor is the neurofibroma, a heterogeneous benign nerve sheath tumor, which represents the primary clinical characteristic of neurofibromatosis.

The case reported refers to a adolescent boy with neurofibromatosis type 1 diagnosed at 20 months, who presented progressive growth of dorsal and lumbar intraspinal tumors since six years of age and diagnosis of malignant nerve sheath tumors at 17 years of age. In addition to describing a rare presentation of neurofibromatosis, because of location and early onset of complications, the authors discuss the difficulties of the therapeutic approach of this case.

S.S., G.O., R.T.G.: Unidade de Neuropediatria. Departamento de Pediatria. Hospital Pedro Hispano. Matosinhos

J.T.G.: Serviço de Cirurgia. Hospital Pedro Hispano. Matosinhos

M.B.S.: Serviço de Pediatria. Instituto Português de Oncologia. Porto

© 2010 CELOM

INTRODUÇÃO

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença neurocutânea progressiva, de transmissão autossómica dominante, que afecta cerca de uma em cada 3000-4000 pessoas e tem uma grande variabilidade de expressão clínica podendo atingir todos os órgãos e sistemas¹⁻⁵. O gene da NF1 está localizado no cromossoma 17q 11.2 e a sua proteína, a neurofibromina, funciona como um supressor tumoral^{1,2,5,6}. Este gene tem uma penetrância de 98-100% mas um alto grau de variabilidade fenotípica^{1,2}. Aproximadamente metade dos pacientes com NF1 não tem história familiar da doença, sendo esta resultante de mutações *de novo*^{2,3,7,8}.

A NF1 caracteriza-se principalmente pela presença de neurofibromas, manchas café com leite, sardas ou efélides, nódulos de Lisch e displasias ósseas características, manifestações que estão presentes na maioria dos indivíduos afectados e constituem a base dos seus critérios de diagnóstico (Quadro 1).

Os neurofibromas são tumores benignos das bainhas nervosas, e representam a característica clínica primária da NF1⁸⁻¹¹; podem aparecer como: lesões dérmicas, discretas; crescimentos cutâneos focais ou subcutâneos; tumores intra-raquidianos (que podem condicionar compressão medular); e neurofibromas plexiformes nodulares ou difusos^{6,7}.

Os tumores malignos das bainhas nervosas periféricas (TMBNP) originam-se frequentemente em neurofibromas plexiformes pré-existent^{5,6} e têm um pico de incidência na terceira ou quarta década de vida nos doentes com NF1⁵.

CASO CLÍNICO

Criança do sexo masculino com manchas tipo café com leite de aparecimento neonatal, de aumento progressivo

no número e dimensões, que aos 20 meses cumpria critérios clínicos para o diagnóstico de neurofibromatose tipo 1 (mais de seis manchas café com leite e sardas nas axilas).

Único filho de pais não consanguíneos, saudáveis e sem doenças hereditárias conhecidas, fruto de uma primeira gestação vigiada e sem intercorrências.

Criança vigiada regularmente na consulta de Neuro-pediatria sem outras manifestações clínicas de doença, excepto um atraso ligeiro de desenvolvimento, até aos 6 anos de idade altura em que é notada uma massa dorsal, de contornos arredondados, com cerca de cinco cm de maior diâmetro. A Ressonância Magnética (RM) do neuro-eixo revelou massas para-vertebrais, uma extra-raquidiana a nível de D9 e as outras intra-raquidianas de menores dimensões a nível de L2-L3. Orientado para consulta de Cirurgia e Neurocirurgia, e conjuntamente foi decidido remover a massa dorsal e não intervir nos tumores lombares até estes se tornarem sintomáticos. O exame histológico da massa excisada revelou tratar-se de um neurofibroma.

Aos oito anos notada cifoescoliose dextro-convexa, com limitação da flexão da coluna dorso-lombar. Os exames imagiológicos que foram sendo efectuados revelaram aumento progressivo das dimensões dos tumores intra-raquidianos a nível lombar, bem como aumento da compressão sobre as estruturas nervosas adjacentes, mantendo-se, no entanto, sem sintomatologia algica importante ou alterações do foro neurológico até aos 13 anos de idade. Relativamente à evolução estatural verificou-se um cruzamento de percentis até valores abaixo do percentil cinco.

Perante um agravamento clínico e imagiológico acentuado da cifoescoliose dorso-lombar, aos 14 anos realizou RM abdomino-pélvica que mostrou grande número de neurofibromas num padrão característico plexiforme envolvendo o retroperitoneu, os planos para-vertebrais e o

Quadro 1 – Critérios de diagnóstico estabelecidos em 1987 pelo National Institute of Health Consensus Development Conference. O diagnóstico estabelece-se quando estão presentes dois ou mais critérios^{3,9}.

1. Seis ou mais manchas café com leite
 - a) Mais de 5 mm de diâmetro em indivíduos pré-púberes
 - b) Mais de 15 mm de diâmetro em indivíduos pós-púberes.
2. Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme
3. Sardas na axila ou região inguinal
4. Dois ou mais hamartomas da íris (nódulos de Lisch)
5. Glioma óptico
6. Lesões ósseas típicas como displasia esfenooidal ou pseudoartrose da tibia
7. Um ou mais familiares de primeiro grau com NF1

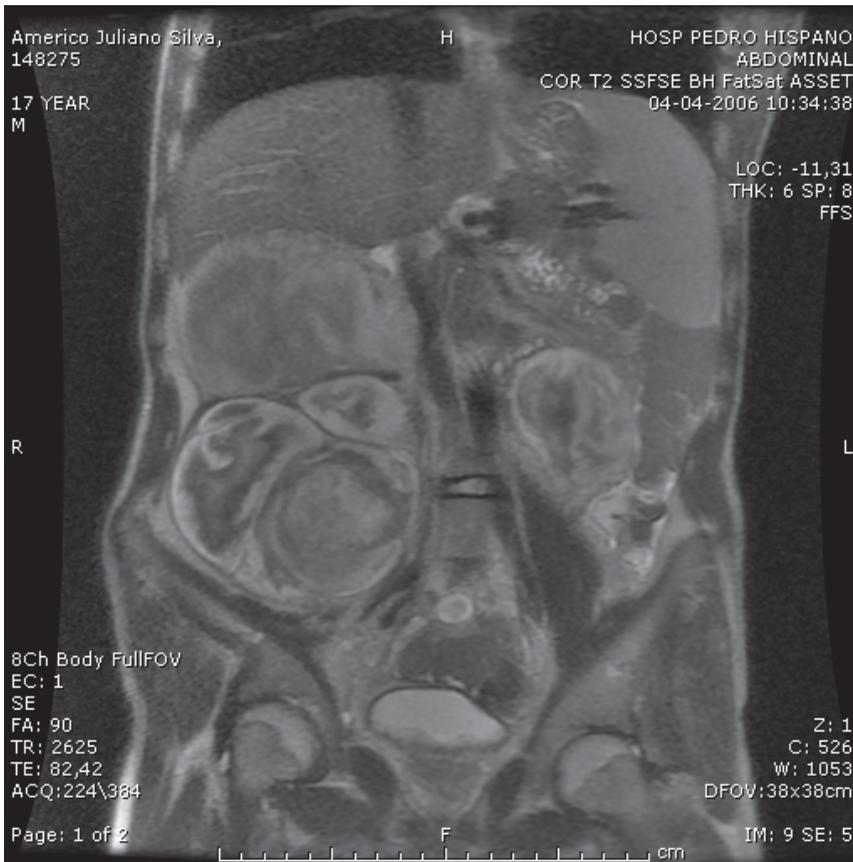


Fig. 1 – Ressonância Magnética abdomino-pélvica aos 14 anos

tecido celular subcutâneo da região lombar. Destacavam-se duas lesões maiores, uma para-vertebral direita com 15 cm e outra na raiz do mesentério com cinco cm (Figura 1).



Fig. 2 – Ressonância Magnética do neuro-eixo aos 14 anos

Na RM do neuro-eixo foi constatado importante aumento das lesões expansivas intra e extra-raquidianas entre D12 e L4, com destruição dos corpos vertebrais de D12-L1 (Figura 2); sem lesões intra-cranianas.

A electromiografia dos membros inferiores não registou sinais de desnervação nos músculos de distribuição radicular desde L1 a S1. Perante estes dados decidiu-se intervir cirurgicamente para remoção dos tumores intra-raquidianos mais volumosos. A histologia revelou tratar-se de neurofibromas. Após a cirurgia iniciou uso de colete rígido para estabilização da coluna vertebral associado a fisioterapia, com melhoria franca das queixas álgicas, mantendo contudo uma cifoescoliose importante. Ponderada a excisão das lesões retroperitoneais, esta foi adiada sucessivamente pela dificuldade de abordagem técnica, a agressividade cirúrgica e o risco de morbilidade importante a nível neurológico.

Os exames oftalmológicos periódicos não revelaram alterações.

Na RM encefálica efectuada aos 17 anos e quatro meses não se identificavam alterações expansivas cerebrais, incluindo região óptico-quiasmática.

Na consulta aos 17 anos e 10 meses foi notada uma massa localizada no maxilar inferior esquerdo, dolorosa e nódulos no crânio com menos de um mês de evolução. A tomografia computadorizada (TC) crânio-encefálica e da face mostrou uma lesão tumoral com destruição do osso da mandíbula (Fig.3) e várias lesões líticas da calote craniana, pelo que foi enviado para o Serviço de Oncologia Pediátrica.

Efectuada biópsia TRU-CUT[®] da lesão mandibular e excisão de um nódulo da calote craniana. O exame anatomopatológico concluiu tratar-se de um tumor maligno das bainhas nervosas periféricas.

Os exames de estadiamento realizados nessa altura (RM encefálica, mandibular, abdomino-pélvica, TC pulmonar e cintigrafia óssea com ⁹⁹Tc) mostraram, além das lesões já descritas: uma lesão na base do crânio; a nível abdominal, uma massa com 18 cm de maior diâmetro ocupando todo o flanco e hipocôndrio direito e com comuni-



Fig. 3 – Tomografia Computorizada facial aos 17 anos e 10 meses.

cação com o canal raquidiano, além de várias outras imagens nodulares para-vertebrais e inguinais; a nível ósseo foram detectadas lesões na porção anterior do 2º e 8º arcos costais direitos e nos 4º e 7º arcos costais posteriores. A tomografia de emissão de positrões (PET) com 18-fluor-desoxiglucose (18-FDG) mostrou focos ávidos de 18-FDG compatíveis com lesões de tumores malignos das bainhas nervosas no crânio, úmeros, costelas, região para-esternal direita, vértebras lombares, sacro, acetábulo direito e fémur esquerdo. A medula óssea não apresentava envolvimento neoplásico. Tratava-se portanto de um TMBNP metastizado sem qualquer possibilidade de tratamento cirúrgico curativo.

Iniciou quimioterapia que nos primeiros meses impediu a evolução da doença e permitiu o controlo sintomático, vindo no entanto a falecer cerca de dez meses após o diagnóstico de doença oncológica.

DISCUSSÃO

No caso apresentado não havia história familiar conhecida de neurofibromatose, apontando para uma forma esporádica de NF1.

Este caso ilustra uma forma de evolução maligna e rara de aparecimento em idade pediátrica. As manifestações cutâneas (manchas café com leite e sardas axilares) permitiram o diagnóstico da doença, o sucessivo aparecimento de neurofibromas plexiformes intra e extra-raquidianos determinaram o posterior acompanhamento e a vigilância clínica e imagiológica.

Os doentes com NF1 têm uma incidência aumentada de tumores tanto benignos como malignos, suportando a classificação de síndrome de predisposição tumoral⁶. O neurofibroma, o tumor mais comum nestes doentes, é um tumor heterogéneo benigno das bainhas nervosas periféricas⁶. Histopatologicamente é caracterizado por uma mistura de tipos celulares, incluindo células de Schwann, fibroblastos, mastócitos, células endoteliais, perineurais e outras^{4,7,8}, o que dificulta a distinção histológica entre neurofibromas e schwannomas. O aparecimento e o crescimento de lesões pré-existentes são frequentes durante a gravidez e a puberdade, talvez em função da intensa mudança hormonal nesses períodos^{1,2,4}. Os neurofibromas plexiformes combinam elementos cutâneos e subcutâneos e clinicamente podem apresentar-se como nódulos firmes e discretos frequentemente unidos a um nervo, plexo ou raiz nervosa, e estar em continuidade com tumores intracranianos ou intra-raquidianos¹ e estender-se através do buraco de conjugação, determinando alargamento do mesmo, defeitos nas vértebras e costelas adjacentes e, eventualmente, compressão da medula espinhal; ou como tumores volumosos, do tecido subcutâneo, que podem atingir grandes dimensões⁷, comprometerem toda a pele e fáscia, e podem envolver o músculo, infiltrar vísceras, causar erosão das estruturas ósseas, e afectar a sensibilidade^{1,7}.

O caso clínico descrito demonstra exactamente a capacidade de proliferação, invasão e destruição dos neurofibromas, e torna-se particularmente invulgar não só pela sua localização intra-raquidiana dorso-lombar, bem como pela precocidade do seu aparecimento.

Além do carácter invasivo e recidivante, os neurofibromas podem também sofrer transformação maligna ou associarem-se a outras neoplasias, factos que exigem constante e minucioso seguimento destes doentes. O risco de degeneração maligna dos tumores de doentes com NF1 é três a cinco vezes superior ao da população em geral².

Embora os TMBNP possam aparecer na população geral, os doentes com NF1 têm um risco aumentado (0,001% versus 2-5% em doentes com NF1)^{5,10}, são tumores altamente agressivos localmente e que metastizam frequentemente⁶. A maioria, se não todos os TMBNP, desenvolvem-se a partir de neurofibromas plexiformes pré-existentes e ocorrem habitualmente entre a terceira e a quarta décadas de vida⁵. São raros na população pediátrica e apenas 10-20% são diagnosticados nas primeiras duas décadas de vida^{1,2,5,10,12}. No presente caso clínico mantém-se a dúvida da localização do tumor primário – se de localização mandibular ou abdominal – atendendo à multiplicidade de lesões com potencial de degeneração maligna.

Não existe actualmente tratamento médico eficaz para prevenir ou reverter as lesões características da NF1, sendo a terapêutica sintomática ou dirigida às complicações da doença¹⁻⁴. O tratamento cirúrgico está indicado para tumores invasivos, que comprimam estruturas vitais, ou por razões estéticas, mas os resultados são habitualmente desanimadores¹. No caso dos neurofibromas plexiformes pode ser muito difícil separar o tumor da raiz nervosa, sem causar lesão neurológica, pelo que a cirurgia deverá ser ponderada com precaução^{2,8}. No caso clínico descrito, a ressecção cirúrgica foi adiada até ao aparecimento de sintomatologia importante, dada a possibilidade do iminente agravamento dos défices neurológicos com a remoção dos tumores.

A escoliose é o defeito ósseo mais comum na NF1, afectando cerca de 20% dos doentes e está por vezes associada com neurofibromas para-vertebrais¹, como no caso clínico descrito.

O prognóstico é determinado pelo aparecimento das complicações sendo, por isso mesmo, imprevisível, embora os doentes com NF1 tenham uma diminuição na esperança média de vida de cerca de 15 anos, com os TMBNP como principal causa de morte em adultos jovens⁵.

O TMBNP é um tumor altamente agressivo, com alta taxa de recaída local e capacidade de metastização¹². A ressecção cirúrgica completa (isto é, com margens microscópicas negativas) é a base do tratamento eficaz e um forte indicador de prognóstico¹². A eficácia da quimioterapia e da radioterapia nestes tumores é ainda um tema controverso sobre o qual são necessários mais estudos¹².

Com o acompanhamento da evolução deste caso os autores concluem que é importante não só a vigilância imagiológica do sistema nervoso central, como também do neuro-eixo dos doentes com NF1.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. AICARDI J: Neurocutaneous Diseases and Syndromes. Chapter 4. In: Aicardi J. Diseases of the Nervous System in Childhood. 2nd Edition. Cambridge: Cambridge University Press 1998; 131-7
2. GOODRICH JT: Neurofibromatosis. Chapter 32. In: Keating RF, Goodrich JT, Packer RJ, eds. Tumors of the Pediatric Central Nervous System. New York. Thieme Medical Publishers 2001;436-52
3. HASLAM RA: Neurocutaneous Syndromes. Chapter 596. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics 18th Edition. Philadelphia. Saunders Elsevier 2007;2483-5
4. TROVÓ AB, GOLONI-BERTOLLO EM, TAJARA EH: Neurofibromatose Tipo 1: uma Revisão. HB Científica 2002;9(2):98-110
5. TUCKER T, WOLKENSTEIN P, REVUZ J, ZELLER J, FRIEDMAN JM: Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. Neurology 2005;65:205-211
6. FERNER RE, GUTMANN DE: International Consensus Statement on Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors in Neurofibromatosis 1. Cancer Res 2002;62:1573-7
7. DÍAZ RG, CERVINI AB, PIERINI AM: Manifestaciones cutáneas de la neurofibromatosis tipo 1. Arch argent pediatr 2003;101(2):127-132
8. THEOS A, KORF BR: Pathophysiology of Neurofibromatosis Type 1. Ann Intern Med 2006;144:842-9
9. National Institute of Health Consensus Development Conference: Neurofibromatosis. Conference Statement. Arch Neurol 1988;45:575-8
10. BAEHRING JM, BETENSKY RA, BATCHELOR TT: Malignant peripheral nerve sheath tumor. The clinical spectrum and outcome of treatment. Neurology 2003;61:696-8
11. KORF BR: Malignancy in Neurofibromatosis Type 1. Oncologist 2000;5:477-485
12. CARLI M et al: Pediatric Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: The Italian and German Soft Tissue Sarcoma Cooperative Group. J Clin Oncol 2005;23(33):8422-30



Hospital Pedro Hispano. Matosinhos