

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do
Adulto**

**NEUROFIBROMATOSE TIPO 1:
MAIS COMUM E MAIS GRAVE DO QUE SE IMAGINA**

Juliana Ferreira de Souza

**Belo Horizonte
2008**

Juliana Ferreira de Souza

**NEUROFIBROMATOSE TIPO 1:
MAIS COMUM E MAIS GRAVE DO QUE SE IMAGINA**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de
Medicina da UFMG como requisito parcial para obtenção
do grau de Mestre em Medicina.
Área de Concentração: Ciências Clínicas**

**Orientador: Prof. Dr. Nilton Alves de Rezende
Co-orientador: Prof. Dr. Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues**

**Faculdade de Medicina da UFMG
Belo Horizonte
2008**

Souza, Juliana Ferreira de.
S729n Neurofibromatose Tipo 1 [manuscrito]; mais comum e
mais grave do
que se imagina. /Juliana Ferreira de Souza. - - Belo
Horizonte: 2008.
118f.: il.
Orientador: Nilton Alves de Rezende.
Co-orientador: Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues.
Área de concentração: Clínica Médica.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas
Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Neurofibromatose 1/diagnóstico. 2. Neurofibromatose
1/complicações. 3. Dissertações Acadêmicas. I. Rezende,



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpg@medicina.ufmg.br



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **JULIANA FERREIRA DE SOUZA**, nº de registro 2007653634. Às dez horas e trinta minutos do **dia trinta e um do mês de outubro de dois mil e oito**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação aprovada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"NEUROFIBROMATOSE TIPO 1: MAIS COMUM E MAIS GRAVE DO QUE SE IMAGINA"**, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Nilton Alves de Rezende, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado definitivo. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Nilton Alves de Rezende/Orientador

Instituição: UFMG

Indicação: Aprovar

Prof. Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues/Co-orientador

Instituição: UFMG

Indicação: Aprovar

Prof. Mauro Geller

Instituição: UNIFESO

Indicação: Aprovar

Prof. Antônio Carlos Martins Guedes

Instituição: UFMG

Indicação: Aprovar

Pelas indicações, a candidata foi considerada Aprovar

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo presidente da comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA que será assinada por todos os membros participantes da comissão examinadora. Belo Horizonte, 31 de outubro de 2008.

Prof. Nilton Alves de Rezende/orientador Nilton Alv. de Rezende

Prof. Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues/co-orientador [Assinatura]

Prof. Mauro Geller [Assinatura]

Prof. Antônio Carlos Martins Guedes [Assinatura]

Prof. Carlos Faria Santos Amaral/Coordenador [Assinatura]



**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

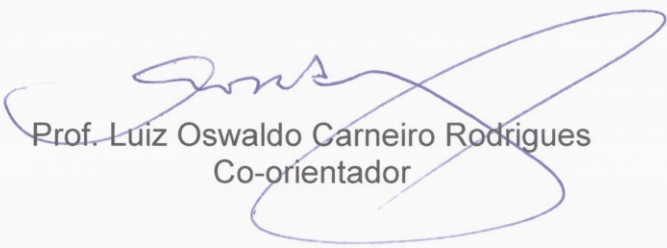
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640

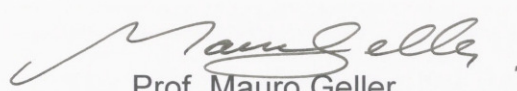


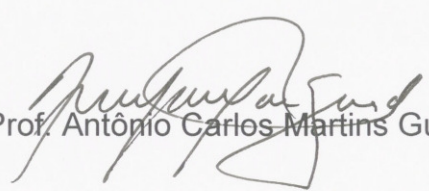
DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Nilton Alves Rezende, Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues, Mauro Geller e Antônio Carlos Martins Guedes, aprovou a defesa de dissertação intitulada: **“NEUROFIBROMATOSE TIPO 1: MAIS COMUM E MAIS GRAVE DO QUE SE IMAGINA”**, apresentada pela mestranda **JULIANA FERREIRA DE SOUZA** para obtenção do título de Mestre em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 31 de outubro de 2008.


Prof. Nilton Alves de Rezende
Orientador


Prof. Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues
Co-orientador


Prof. Mauro Geller


Prof. Antônio Carlos Martins Guedes

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor:

Professor Ronaldo Tadêu Pena

Vice-reitor:

Professora Helóisa Maria Murgel Starling

Pró-reitor de Pós-Graduação:

Professor Jaime Arturo Ramirez

Pró-reitor de pesquisa:

Professor Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor:

Professor Francisco José Penna

Vice-diretor:

Professor Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-graduação:

Professor Carlos Faria Santos Amaral

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Chefe de Departamento:

Professor José Carlos Bruno da Silveira

Coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:

Professor Carlos Faria Santos Amaral

Colegiado do Curso de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:

Professor Carlos Faria Santos Amaral (Coordenador)

Professora Tereza Cristina de Abreu Ferrara (Sub-coordenadora)

Professor Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Professora Valeria Maria de Azeredo Passos

Professora Suely Meireles de Resende

Professor Nilton Alves de Rezende

Elizabete Rosária de Miranda (Representante Discente)

DEDICATÓRIA

Ao meu amado pai, professor apaixonado e exemplo precoce de dedicação, retidão, comprometimento e seriedade.

À minha saudosa mãe, torcedora e investidora entusiasta dos meus projetos.

À Ana Paula, irmã, amiga, companheira, consultora — um anjo.

Aos amigos. Todos.

Aos pacientes e suas famílias pela colaboração, parceria, exemplo e persistência.

AGRADECIMENTOS

Aos Professores Nilton Alves de Rezende e Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues, pela confiança em mim depositada e, sobretudo, pelo companheirismo, respeito, seriedade, atenção, cuidado e amizade que permeiam nosso convívio e nosso trabalho. O caminho foi, sem dúvida, mais proveitoso e agradável devido a vocês.

Aos amigos do Centro de Referência em Neurofibromatose, profissionais e estudantes, parceiros no esforço e no entusiasmo do trabalho e colaboradores sempre.

À AMANF, que foi o ponto de partida para o início do funcionamento do Centro de Referência em Neurofibromatose de Minas Gerais e que segue como parceira dos progressos e conquistas, que são dos profissionais e também dos pacientes que compõem esta associação.

Ao Hospital das Clínicas da UFMG e em especial aos profissionais do Anexo de Dermatologia- Ambulatório Professor João Gontijo, por receber de forma comprometida os profissionais do Centro de Referência, nossos pacientes e seus familiares.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

NF	- Neurofibromatose
NF1	- Neurofibromatose tipo 1
NF2	- Neurofibromatose tipo 2
NIH	- National Institute of Health
GTPase	- Guanosina trifosfatase
GAP	- Proteínas ativadoras da guanosina trifosfatase
P21Ras	- Proteínas Ras ligada ao GTP
GTP	- Guanosina 5'-trifosfato
MAPK	- Proteína-quinase mitogênica ativada
PFT	- Proteína farnesiltransferase
FTG	- Fator de transferência de guanina
RAF	- Protooncogene proteína-quinase serina/treonina
MCL	- Manchas café-com-leite
EUA	- Estados Unidos da América
RNM	- Ressonância Nuclear Magnética
TMBNP	- Tumores Malignos da Bainha dos Nervos Periféricos
TC	- Tomografia Computadorizada
SN	- Síndrome de Noonan
DNA	- Ácido Desoxirribonucleico
HAS	- Hipertensão Arterial Sistêmica
TDAH	- Transtorno de Déficit de Atenção-Hiperatividade
UBOs	- Unknown Bright Objects
SNC	- Sistema Nervoso Central
>	- Maior que

<	- Menor que
CRFN-MG	- Centro de Referência em Neurofibromatose de Minas Gerais
MeSH	- Medical Subjects Headings
CAPES	- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
UFMG	- Universidade Federal de Minas Gerais
PC	- Perímetro cefálico
E	- Estatura
cm	- Centímetros
PC/E	- Relação entre perímetro cefálico e estatura
Fmax	- Força máxima
Fárea	- Força muscular por unidade de área
Kg	- Quilogramas
cm²	- Centímetros quadrados
kg/cm²	- Relação entre quilogramas e centímetros quadrados
SPSS	- Statistical Package for Social Sciences
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
M/F	- Proporção entre sexo masculino e sexo feminino
E<	- Baixa estatura
PC>	- Macrocrania
TMF	- Tempo máximo de fonação
OFA	- Órgãos orofaciais

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Heredograma familiar da NF1.....	23
FIGURA 2: Mecanismo de ação da proteína neurofibromina.....	25
FIGURA 3: Manchas café-com-leite no abdome.....	28
FIGURA 4: Efélides axilares e no tronco.....	28
FIGURA 5: Neurofibromas cutâneos no dorso.....	29
FIGURA 6: Neurofibroma plexiforme no tornozelo.....	29
FIGURA 7: Glioma do nervo óptico.....	30
FIGURA 8: Nódulos de Lisch na íris.....	30
FIGURA 9: Displasia da asa do esfenóide esquerdo.....	32
FIGURA 10: Displasia da tíbia.....	32
FIGURA 11: Escoliose idiopática.....	39
FIGURA 12: Escoliose distrófica.....	39
FIGURA 13: Esquema geral do estudo.....	52
FIGURA 14: Avaliação da voz pelo software Vox-Metria 2.6.....	58

LISTA DE GRÁFICOS

- GRÁFICO 1: Prevalência de baixa estatura, macrocrania e associação de baixa estatura com macrocrania em homens e mulheres com NF 1.....70
- GRÁFICO 2: Média e desvio padrão da força máxima voluntária de preensão manual em pacientes com neurofibromatose tipo 1 e indivíduos saudáveis.....71
- GRÁFICO 3: Frequência das alterações de voz e motricidade oral nos pacientes com NF1.....72
- GRÁFICO 4: Gravidade da NF1 em homens e mulheres atendidos no CRNF-MG (Escala de Riccardi).....74
- GRÁFICO 5: Visibilidade da NF1 em homens e mulheres atendidos no CRNF-MG (Escala de Ablon).....74

LISTA DE QAUADROS

QUADRO 1: Critérios para diagnóstico da NF1 (NIH 1997/1990).....	26
QUADRO 2: Diagnóstico diferencial das neurofibromatoses.....	33
QUADRO 3: Diagnóstico diferencial da NF 1.....	36
QUADRO 4: Frequência e idade de surgimento das características clínicas da NF1.....	48

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Pacientes avaliados no CRNF-MG (março de 2005/dezembro de 2007).....	63
TABELA 2: Prevalência das principais características clínicas de 182 pacientes com NF1 atendidos no CRNF-MG.....	66
TABELA 3: Comparação de frequência (%) de manifestações clínicas e complicações de NF1 com os resultados de 182 pacientes com NF1 atendidos no CRNF-MG.....	67
TABELA 4: Gravidade da NF1 em homens e mulheres do CRNF-MG de acordo com a escala de Riccardi	73
TABELA 5: Visibilidade da NF1 em homens e mulheres do CRNF-MG de acordo com a escala de Ablon....	73

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	21
1.1. NEUROFIBROMATOSE TIPO 1.....	21
1.1.1. Histórico e epidemiologia.....	21
1.1.2. Aspectos genéticos e moleculares.....	23
1.1.3. Diagnóstico.....	26
1.1.4. Critérios diagnósticos.....	27
1.1.5. Diagnóstico diferencial.....	32
1.2. COMPLICAÇÕES E PROBLEMAS ASSOCIADOS.....	36
1.2.1. Alterações cardiovasculares e cerebrovasculares.....	36
1.2.2. Malignização.....	37
1.2.3. Distúrbios músculoesqueléticos.....	38
1.2.4. Alterações neurológicas.....	41
1.2.5. Hipotonia e diminuição da força muscular.....	44
1.2.6. Problemas psicossociais.....	45
1.2.7. Outros problemas associados.....	46
2. OBJETIVOS.....	50
2.1. OBJETIVOS GERAIS.....	50
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	50
3. PACIENTES E MÉTODOS.....	52
3.1. TIPO DE ESTUDO.....	52
3.2. REVISÃO DA LITERATURA.....	53
3.3. POPULAÇÃO ESTUDADA.....	54
3.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	55
3.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	55

3.6. VARIÁVEIS.....	56
3.6.1. Avaliação clínica.....	56
3.6.2. Visibilidade.....	56
3.6.3. Gravidade.....	57
3.6.4. Estatura e perímetro cefálico.....	57
3.6.5. Voz e motricidade oral.....	58
3.6.6. Força muscular.....	59
3.7. ANÁLISE DOS DADOS.....	59
3.8. ASPECTOS ÉTICOS.....	60
4. RESULTADOS.....	62
4.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	62
4.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	63
4.3. CASOS ATÍPICOS.....	68
4.4. MACROCRANIA E BAIXA ESTATURA.....	70
4.5. DIMINUIÇÃO DA FORÇA MUSCULAR.....	71
4.6. ALTERAÇÕES DA VOZ E DA MOTRICIDADE ORAL.....	72
4.6.AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE E VISIBILIDADE.....	73
5. DISCUSSÃO.....	76
6. CONCLUSÕES.....	88
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	90
Anexo 1.....	107
Anexo 2.....	109
Anexo 3.....	115
Anexo 4.....	117

RESUMO

Racional: A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença genética autossômica dominante que se caracteriza por alterações neurocutâneas com acometimento multissistêmico, além de apresentar características clínicas e gravidade variáveis. Trata-se de doença comum, que pode gerar grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, com manifestações clínicas e complicações atualmente mais controláveis, embora ainda sejam muitas vezes graves e fatais.

Objetivo: O presente estudo objetivou determinar a prevalência dos critérios diagnósticos e complicações da NF1 e compará-los aos resultados de estudos nacionais e internacionais, avaliar gravidade e visibilidade da doença e quantificar algumas manifestações menos comuns como baixa estatura, macrocrania, força muscular, alterações da voz e motricidade oral nos pacientes com NF1 atendidos no Centro de Referência em Neurofibromatose de Minas Gerais (CRNF-MG).

Casuística e Métodos: Uma amostra de 182 pacientes atendidos no Centro de Referência em Neurofibromatose de Minas Gerais (CRNF-MG) foi avaliada quanto à frequência de manifestações clínicas e complicações da NF1. A gravidade e a visibilidade foram avaliadas com o uso de escalas específicas. As alterações da motricidade oral e da voz foram verificadas com uso do software Vox-Metria, e a medida quantitativa da força muscular realizada com uso de dinamômetro.

Resultados: As manifestações clínicas habituais da NF1 observadas neste estudo são semelhantes às descritas na literatura. Entretanto mais de 50% dos pacientes apresentaram gravidade e visibilidade moderada e grave. A incidência de macrocrania e baixa estatura foi maior nos pacientes do CRNF-MG. As alterações da voz e da motricidade oral foram pela primeira vez quantificadas, com rouquidão e distúrbios da motricidade oral observadas em mais de 60% dos pacientes. A força muscular estava reduzida em 67% dos pacientes.

Conclusões: O perfil clínico destes pacientes é semelhante aos relatos prévios da literatura. Mais da metade dos pacientes avaliados apresenta as formas moderada e

grave da doença (gravidade e visibilidade), incluindo baixa estatura, macrocrania, distúrbios da voz e da motricidade oral e redução da força muscular. Os resultados desta pesquisa contrariam o conceito tradicional de que a NF1 é uma doença benigna e demonstram alguns aspectos clínicos, ainda não descritos na literatura.

ABSTRACT

Background: Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a genetic autosomal dominant disease characterized by neurocutaneous signs but also a multisystem disorder with a wide variety of clinical manifestations and severity. NF1 is a frequent disease that may represent a great impact in patients' quality of life with clinical manifestations and complications gradually more controllable, but yet sometimes severe and mortal.

Objective: This study aimed to verify the prevalence of clinical features among patients presented at the Neurofibromatosis Outpatient Reference Center, diagnosed with neurofibromatosis type 1(NF1), measure up these features with national and international decryptions to evaluate the severity and visibility of the disease and quantify less frequently manifestations such as short stature, macrocephaly, muscular strength, voice abnormalities and oral motor disorders.

Patients and Methods: A sample of 182 patients diagnosed with NF1, attended at the Neurofibromatosis Outpatient Reference Center, was evaluated concerning the clinical manifestations and complications of the disease. NF1 severity and visibility were verified using the Riccardi and Ablon scales. Voice abnormalities and oral motor disorders were quantified using the software Vox-Metria and maximal voluntary muscular strength (MVMS) was quantified using a handgrip test instrument.

Results: The clinical features observed were comparable to those already described in literature. However, more then 50% of the patients presented severity and visibility classified as moderate and severe. The incidence of macrocephaly and short stature was higher among the patients presented at the Neurofibromatosis Outpatient Reference Center. Voice abnormalities and oral motor disorders were quantified for the first time, with hoarseness and oral motor disorders observed in more then 60% the patients. Maximal voluntary muscular strength was reduced in 67% of the patients.

Conclusion: The main clinical features among these patients are similar to previous studies results. More then one-half of the patients presented moderate and severe levels of NF1 (severity and visibility), including short stature, macrocephaly, voice

abnormalities and oral motor disorders and muscular strength reduction. These results are in disagreement with the traditional concept that NF1 is a benign disease and also presents some underreported clinical aspects.

INTRODUÇÃO

Agir, eis a inteligência verdadeira. Serei o que quiser. Mas tenho que querer o que for. O êxito está em ter êxito, e não em ter condições de êxito. Condição de palácio tem qualquer terra larga, mas onde estará o palácio se não o fizerem ali?

Fernando Pessoa

1. INTRODUÇÃO

1.1. NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

1.1.1. Histórico e epidemiologia

Neurofibromatose (NF) é uma denominação genérica para um grupo de desordens neurocutâneas de origem genética, caracterizadas particularmente pela presença de manchas café-com-leite e tumores fibrosos da pele: neurofibromatose tipo 1 (NF1), neurofibromatose tipo 2 (NF2) e schwannomatose ¹.

Em 1768, Arkenside, descreveu o atendimento de um paciente com tumores fibrosos cutâneos disseminados, provavelmente portador de NF1, e que teria herdado a condição de seu pai ². Entretanto, apenas em 1882, o médico Friedrich Daniel von Recklinghausen define o termo neurofibroma e descreve a patologia de maneira praticamente completa, confirmando a origem nervosa dos tumores. Até hoje, a NF1 é reconhecida com o seu nome e, desta forma, o termo “doença de Von Recklinghausen” só deve ser utilizado para definir a neurofibromatose periférica. A NF1 era também reconhecida como doença do “homem elefante”, um erro histórico, desde que foi comprovado que ele era portador da Síndrome de Proteus ¹.

Em 1900 *Thomson* reuniu relatos de que a NF apresentava caráter hereditário. Em 1918, *Prieser e Davenport* definiram que a doença não era ligada ao sexo e estabeleceram o caráter dominante da doença. Em 1937 *Lisch* concluiu que os nódulos encontrados na íris eram patognomônicos da NF1 e sugeriu a realização de exames oftalmológicos pela frequência da manifestação. No final da década de 90 *Barker et al.* e *Seizinger et al.* mapearam o gene da NF1 no cromossomo 17 e o

gene da NF2 no cromossomo 22. Em 1987 a conferência do National Institute of Health (NIH) definiu os critérios diagnósticos e a nomenclatura para NF1 e NF2, bem como estabeleceu parâmetros para o acompanhamento dos pacientes acometidos pelas doenças ³.

A NF1, objeto de interesse deste estudo, é a doença humana mais freqüente causada pelo defeito de um único gene a atingir o sistema nervoso ⁴. Trata-se de uma desordem genética progressiva e crônica, relativamente comum, que apresenta maior incidência (1/2.500 nascidos vivos) ⁵ quando comparada a outras doenças genéticas como a Fibrose Cística (1/10.000) ⁶, e mesmo ao Diabetes Mellitus tipo 1 (1/13.000) ⁷. A NF 2 e a schwannomatose são mais raras acometendo aproximadamente 1/25.000 nascidos vivos ⁸.

A doença é herdada de um dos pais em aproximadamente 50 % dos casos. Entretanto, os demais pacientes não apresentam história familiar de NF1, sugerindo uma alta incidência de novas mutações, que podem ocorrer no óvulo, no espermatozóide ou no embrião ^{5,9}. A NF1 é herdada de forma autossômica dominante, com penetrância completa e acomete igualmente ambos os sexos ⁹ (FIG. 1).

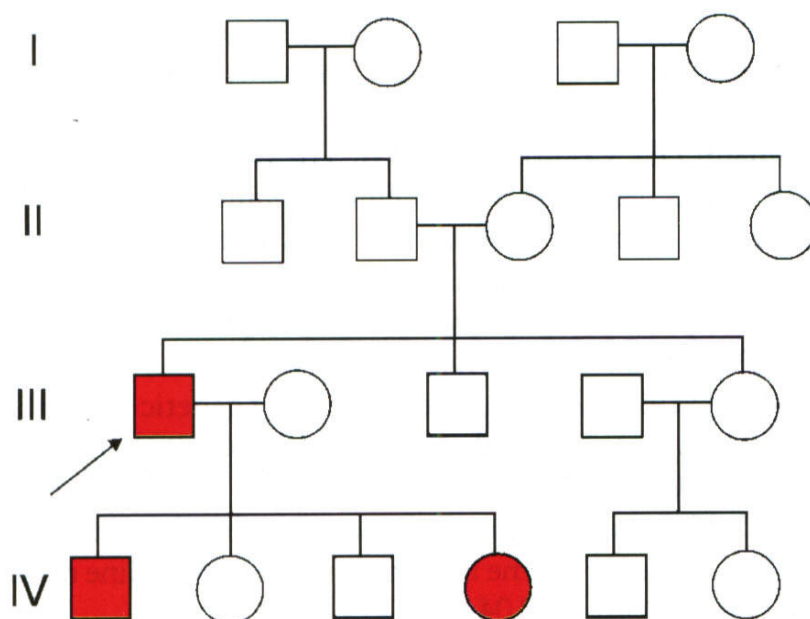


FIGURA 1.

Heredograma familiar mostrando um progenitor afetado pela NF1 na geração III, o qual passou o gene mutado para dois de seus filhos integrantes da geração IV (3).

Fonte: Geller M, Bonalumi, 2004, p. 245

1.1.2. Aspectos genéticos e moleculares

O gene da NF1 localiza-se na região pericentromérica do cromossomo 17 e atua como regulador do crescimento celular em alguns tipos de células ^{10,11}. Trata-se de um gene responsável pela síntese da proteína neurofibromina, que se expressa, primariamente, nos neurônios, oligodendrócitos, astrócitos, leucócitos e na medula das supra-renais ¹².

A neurofibromina é uma proteína citoplasmática extensa, com uma pequena parte central homóloga à família das proteínas ativadoras da guanosina trifosfatase - GTPase (GAP), envolvidas na modulação e controle da atividade da p21ras. A

p21ras, por sua vez, é uma pequena proteína que apresenta papel fundamental na via mitogênica intracelular. Uma vez que a ativação do ras está relacionada com o aumento da proliferação celular, a perda da função GAP da neurofibromina resultaria em aumento do nível de ras ativado, e conseqüentemente numa maior predisposição para a formação de tumores benignos e malignos.^{13,14} (FIG. 2).

Como esta porção central da neurofibromina representa apenas uma pequena parte da molécula, especula-se que algumas características clínicas da NF1 possam ser resultado de outra função (não rasGAP) da proteína¹⁰.

A penetrância da NF1 é completa, ou seja, aqueles indivíduos que possuem o gene apresentam as manifestações clínicas da doença. No entanto, a NF1 apresenta expressão fenotípica extremamente variada, inclusive na mesma família, e até mesmo entre gêmeos univitelinos. Várias mutações no gene da NF1 já foram identificadas e estudadas com detalhe, mas não se conseguiu estabelecer uma correlação específica entre o tipo de mutação e os diversos fenótipos da NF1. Tal fato pode dever-se à existência de outros mecanismos envolvidos na gênese das alterações clínicas da NF1 e também ao tamanho do gene (60 exons), localização das mutações e sensibilidade dos métodos diagnósticos utilizados¹⁵.

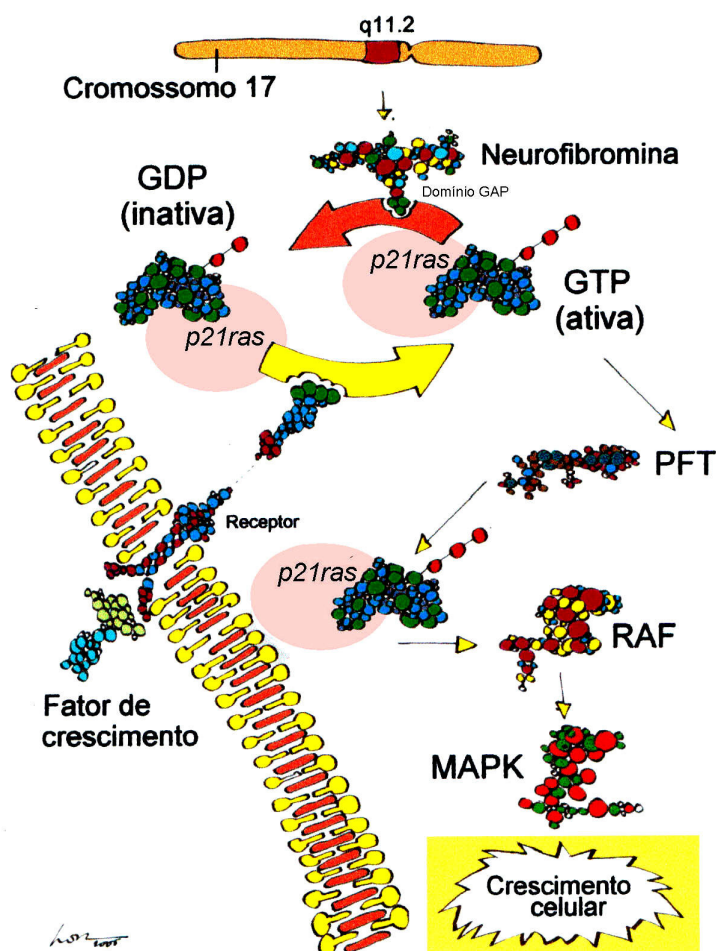


FIGURA 2.
Mecanismo de ação da proteína neurofibromina

- **GTP** (guanosina 5'-trifosfato): libera energia e participa da síntese de proteínas e sinalização celular
- **Proteína Ras**: uma das proteínas ligadas ao GTP que ajudam na transmissão de sinais dos receptores da superfície celular para o núcleo.
- **MAPK** (proteinoquinase mitogênica ativada): função semelhante à da Ras.
- **PFT** (Proteína farnesiltransferase): catalisa o primeiro de uma série de passos necessários para a translocação da proteína Ras para a membrana celular
- **RAF**: proto-oncogene proteinoquinase serina/treonina

1.1.3. Diagnóstico

As principais características clínicas da NF1 são as manchas café-com-leite (MCL), os neurofibromas dérmicos e plexiformes, as efélides *similis* axilares e/ou inguinais e os nódulos de Lisch ¹⁶. Trata-se, no entanto, de uma patologia multissistêmica com possível acometimento dos olhos, esqueleto, vasos sanguíneos, sistema endócrino, sistema nervoso central e periférico ¹⁷.

O diagnóstico da NF1 é clínico e baseia-se no achado de pelo menos dois critérios diagnósticos de acordo com o National Institute of Health (NIH) dos Estados Unidos (EUA) (QUADRO 1):

QUADRO 1

Critérios para o diagnóstico da NF1 (NIH de 1987 e 1990) ^{18,19}

-
1. Seis (6) ou mais manchas café-com-leite, maiores que 0,5 cm de diâmetro no pré-púbere, e maior que 1,5 cm de diâmetro no pós-púbere;
 2. Dois (2) ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou 1 neurofibroma plexiforme;
 3. Efélides *similis* em áreas de dobras (regiões axilares e inguinais);
 4. Displasia da asa do esfenóide ou afilamento da cortical dos ossos longos, com ou sem pseudoartrose;
 5. Dois (2) ou mais nódulos de Lisch
 6. Glioma óptico;
 7. Parente de primeiro grau (pai, irmão ou filho) com diagnóstico de neurofibromatose.
-

O diagnóstico precoce da NF1 é benéfico para os pacientes acometidos e seus familiares, uma vez que o acompanhamento dos pacientes e o aconselhamento genético adequado permitem abordagem precoce de algumas das complicações associadas à doença ²⁰. Crianças com seis ou mais MCL, como único sintoma de

NF1, sem parente de primeiro grau acometido, devem ser observadas por tempo prolongado, uma vez que mais de 80% delas vão desenvolver NF1 ²¹.

O teste genético para identificação de mutações no gene da NF1 está indicado em alguns casos específicos de difícil diagnóstico clínico, podendo também ser útil para o diagnóstico pré-natal. No entanto, não se trata de exame destinado à realização de rastreamento da doença e, quando indicado, deve ser precedido de aconselhamento genético. Também não está indicado o uso sistemático de biópsias de neurofibromas e de outras lesões identificadas com objetivo de diagnosticar a NF1 ⁸.

1.1.4. Critérios diagnósticos

As MCL são lesões maculares com bordas bem definidas e tornam-se mais escuras com a exposição ao sol. São a manifestação clínica mais comum da NF1, estão geralmente presentes ao nascimento ou tornam-se evidentes nos primeiros dois anos de vida ¹⁷ (FIG 3).

As efélides *similis*, ou sardas, são máculas lentiginosas, de coloração semelhante à das manchas café-com-leite, porém menores. Localizam-se, com maior frequência, nas regiões axilares e/ou inguinais e são a segunda manifestação mais frequente da NF1. São observadas em até 90% dos pacientes com NF1 até os sete anos de idade e são úteis na confirmação precoce do diagnóstico, uma vez que costumam aparecer nos primeiros cinco anos de vida ^{20,22} (FIG 4).



FIGURA 3. MCL abdome

FIGURA 4. Éfélides *similis* axilares e no tronco

Os neurofibromas são tumores benignos da bainha dos nervos periféricos e podem ser cutâneos, subcutâneos ou plexiformes. Os neurofibromas cutâneos são geralmente assintomáticos (raramente causam dor) e ocasionalmente provocam prurido ¹⁶ (FIG 5). Do ponto de vista histológico são constituídos por células de Schwann, fibroblastos, células perineurais, endoteliais e mastócitos ³. Não costumam desenvolver-se antes da pré-adolescência, mas quanto mais precocemente aparecem, maior a probabilidade de que sejam mais numerosos e mais disseminados na idade adulta ²³. São observados em 84% dos pacientes com NF1 aos 20 anos de idade ²⁰.

Os neurofibromas subcutâneos são percebidos à palpação e podem ser dolorosos quando manipulados, além de poderem causar parestesia no trajeto do nervo acometido. Raramente sofrem transformação maligna e sua exérese pode provocar déficits neurológicos ²¹.

Os neurofibromas plexiformes geralmente acompanham o trajeto de um nervo e apresentam-se como uma massa de tecido mole sob a pele (FIG 6). Podem estar associados à hiperpigmentação e/ou hipertricose. Estudos populacionais que avaliaram lesões visíveis ao exame físico observaram prevalência de 27% para os neurofibromas plexiformes ⁴, no entanto, estudos que utilizaram a ressonância nuclear magnética (RNM) de maneira sistemática para a identificação destes tumores descrevem prevalência de até 71% ²⁴. São geralmente congênitos e primariamente benignos, embora exista uma chance de 8 a 13% de transformação maligna dos plexiformes para os chamados tumores malignos da bainha dos nervos periféricos (TMBNP) ²⁵.

Os neurofibromas plexiformes apresentam padrão de crescimento imprevisível, embora a infância, a puberdade e nas mulheres a gravidez sejam períodos em que se observa maior crescimento destas lesões ²⁶. A ressecção cirúrgica daqueles que se tornam sintomáticos e/ou muito grandes é dificultada pela característica difusa da lesão e sua rica vascularização ³



FIGURA 5. Neurofibromas cutâneos no dorso



FIGURA 6. Neurofibroma plexiforme (tornozelo)

O glioma é um tumor das vias ópticas, geralmente um astrocitoma pilocítico de baixo grau, que acomete aproximadamente 15% dos pacientes com NF1, principalmente na infância, embora apenas 52% destes sejam sintomáticos. É o tumor de sistema nervoso central mais comum na NF1 e seu diagnóstico ocorre mais frequentemente até os 6 anos de idade.^{27,28} Apesar de serem considerados benignos, uma vez que não aumentam a taxa de mortalidade, podem ocasionar comprometimento visual importante e distúrbios endócrinos em alguns pacientes²⁹ (FIG 7).

Os nódulos de Lisch são hamartomas da superfície da íris, assintomáticos, visíveis com a utilização de lâmpada de fenda, e quando presentes em número superior a dois, são considerados exclusivos da NF1, constituindo critério para confirmação do diagnóstico²⁷. Sua avaliação histopatológica demonstrou a presença de células pigmentadas, células semelhantes aos fibroblastos e mastócitos, mostrando um padrão semelhante ao dos neurofibromas³⁰. (FIG 8).



FIGURA 7. Glioma do nervo óptico (RNM)

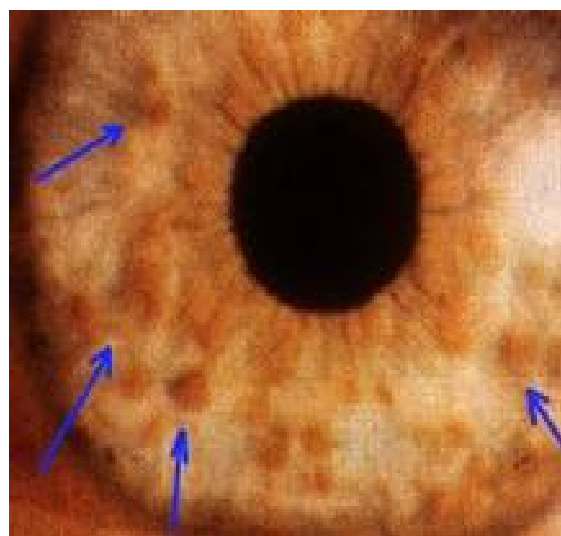


FIGURA 8. Nódulos de Lisch na íris

O acometimento ósseo considerado característico da NF1 é a displasia. O termo displasia define localização ou crescimento inadequado das células de um tecido. A displasia óssea primária, típica da NF1, é uma anormalidade intrínseca do desenvolvimento ósseo e difere da displasia secundária a influências mecânicas ou locais. O acometimento ósseo craniofacial mais característico da NF1 é um defeito unilateral da asa do osso esfenóide ³¹. Embora possa ocorrer em pacientes sem NF1, 50% dos casos estão associados à doença. Acomete de 3 a 7% dos pacientes com NF1. Pode estar associada à elevação da fissura orbital e raramente à exoftalmismo pulsátil. É facilmente diagnosticável através da realização de radiografia ou tomografia computadorizada (TC) ³² (FIG 9).

A prevalência de displasia da tíbia, com ou sem pseudoartrose, em paciente com NF1 é de aproximadamente 1-4%. A tíbia é o osso longo mais frequentemente envolvido, embora em alguns casos possa ocorrer acometimento simultâneo da fíbula do mesmo lado ³³. A displasia da tíbia apresenta-se tipicamente na infância, como uma curvatura unilateral, ântero-lateral da perna, podendo representar acometimento grave ³¹ (FIG 10). O tratamento deve ser individualizado, diante da inexistência de uma técnica universalmente efetiva. Na pseudoartrose da tíbia, com fratura, o fracasso em se conseguir a fusão óssea após várias tentativas pode conduzir à necessidade de amputação do membro afetado ³⁴.



FIGURA 9. Displasia da asa do esfenóide(E)



FIGURA 10. Displasia da tíbia

1.1.5. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da NF1 inclui outras neurofibromatoses, como a neurofibromatose tipo 2 (NF2) e a schwannomatose, outros acometimentos que cursem com a presença de MCL e/ou alterações pigmentares da pele e tumores cutâneos que se assemelhem aos neurofibromas, além de síndromes que produzem hipercrecimento localizado ⁸. A presença de uma ou duas MCL, sem significado patológico associado, é observada em aproximadamente 10% da população em geral ²¹.

A NF2 é uma desordem neurocutânea, clínica e geneticamente distinta da NF1, causada por mutações no cromossomo 22. Caracteriza-se pela presença de schwannoma vestibular (tumor do VIII par de nervo craniano), geralmente bilateral, meningiomas cerebrais, e schwannomas das raízes dorsais dos nervos espinhais, além de algumas características em comum com a forma periférica de neurofibromatose ³⁵.

A schwannomatose é um terceiro tipo de neurofibromatose identificada em pacientes com múltiplos schwannomas, porém sem acometimento vestibular. Apesar de ser distinta da NF2, tanto no aspecto clínico, quanto no aspecto molecular, existe uma sobreposição dos fenótipos e da apresentação de algumas características clínicas³⁶. O quadro 2 resume as principais características e diferenças entre os três tipos de neurofibromatose (NF1, NF2 e schwannomatose).

QUADRO 2.
Diagnóstico diferencial das neurofibromatoses

Características	NF1	NF2	Schwannomatose
Local do gene	Cromossomo 17	Cromossomo 22	Desconhecido. Provavelmente no cromossomo 22
Início das manifestações	Início da infância	Início da vida adulta	Início da vida adulta
Primeiras manifestações	Manchas café-com-leite	Perda auditiva ou distúrbios do equilíbrio	Dor
Manifestações oculares	Nódulos de Lisch	Catarata subcapsular	Nenhuma
Aspectos de desenvolvimento	Macrocrania, baixa estatura, déficits de aprendizagem	Nenhum	Nenhum
Tumores mais comuns	Neurofibromas, glioma óptico	Schwannoma vestibular, meningiomas	Schwannomas, exceto vestibular

A NF1 pode apresentar-se de forma atípica devido à mosaicismos. A maior parte dos casos de mosaicismos surge a partir de mutações somáticas ocorridas em uma população geneticamente normal. Clinicamente o que se observa são duas formas distintas de apresentação: doença generalizada, porém manifestando-se de forma mais branda do que habitualmente identificada ou doença localizada ou segmentar.

O mosaicismo na NF1 que se manifesta como doença generalizada é de diagnóstico clínico mais difícil, porém importante, sobretudo para o aconselhamento genético. Já a forma segmentar da NF1 varia clinicamente, geralmente apresentando-se com lesões em partes delimitadas do corpo. Este último tipo de apresentação clínica resulta de mutações mais tardias no processo de embriogênese e sua localização e extensão dependem do tipo de célula acometida pela mutação. A neurofibromatose segmentar costuma cursar com complicações menos numerosas e menos graves, além de haver uma menor probabilidade de transmissão para a próxima geração^{37,38}.

A síndrome de Noonan (SN) é uma doença autossômica dominante geneticamente distinta da NF1. Ocorre, no entanto, sobreposição de algumas das características clínicas da NF1 e da SN, como: MCL, estenose pulmonar, baixa estatura, pectus excavatum, alterações esqueléticas e distúrbios de aprendizagem. Múltiplos casos de associação entre as duas patologias já foram descritos, inclusive dentro de uma mesma família (neurofibromatose tipo 1 com fenótipo de Noonan).

Postula-se que haja uma interação entre os produtos das mutações do gene da NF1 e do gene PTPN11, identificado em aproximadamente 50% dos portadores da SN, que justifique a associação entre as duas síndromes ^{39,40}. Entretanto, não há evidências de que exista um fenótipo distinto que defina esta associação. É possível que, simplesmente, indivíduos com NF1 apresentem, ocasionalmente, fácies típica do fenótipo de Noonan ³⁹.

A lipomatose, com a presença de múltiplos lipomas, e também herdada de forma autossômica dominante, pode gerar dúvida diagnóstica com os neurofibromas, principalmente pela localização das lesões predominantemente no tronco, coxa e extremidade distal dos membros superiores. Algumas vezes faz-se necessária a realização de biópsia para diferenciar as lesões.

A síndrome de Watson é caracterizada por MCL, estenose pulmonar, baixa estatura e déficit cognitivo. Trata-se de uma doença autossômica dominante rara, distinta da NF1, com um fenótipo uniforme em famílias e com algumas mutações no gene da NF1 já descritas em famílias e indivíduos acometidos.

A síndrome de Leopard caracteriza-se por lentigo, alterações eletrocardiográficas, hipertelorismo, estenose pulmonar, anomalia de genitália, retardo do crescimento e surdez neurosensorial. Mutações no gene PTPN11 foram identificadas associadas à síndrome de Leopard, o que indica que ela seja alélica à SN ³⁹⁻⁴¹. O quadro 3 resume esses e outros acometimentos que exigem diagnóstico diferencial com a NF1.

QUADRO 3

Diagnóstico diferencial da NF1 ^{8,35-37,40-45}

Outros tipos de neurofibromatose

- Neurofibromatose segmentar/Neurofibromatose com mosaicismo
- Síndrome de Watson – déficit cognitivo, estenose pulmonar, MCL.
- MCL isoladas/autossômica dominante (alélica à NF1)
- NF 2 – schwannoma vestibular bilateral, schwannomas espinhais, cranianos, cutâneos e dos nervos periféricos, meningiomas do SNC, gliomas, catarata juvenil.
- Schwannomatose – schwannomas espinhais, cutâneos e dos nervos periféricos.

Outras condições com MCL

- Síndrome de McCune-Albright – MCL irregulares, displasia fibrosa.
- Síndromes de reparo do DNA
- Homozigose para um dos genes causadores da forma hereditária de câncer de cólon sem polipose – MCL, um irmão acometido.

Condições com máculas pigmentadas confundidas com NF1

- Síndrome de Leopard – lentigo, hipertelorismo, perda auditiva, malformação cardíaca congênita.
- Melanose neurocutânea
- Síndrome de Petz-Jeghers

Síndromes com hipercrecimento localizado

- Síndrome de Klippel-Trenauny-Weber – hemangiomas cutâneos, veias varicosas, hemihipertrofia.
- Síndrome de Proteus – nevus epidérmico, hemihipertrofia.

Condições que causam tumores confundidos com neurofibromas

- Lipomatose – múltiplos lipomas em tronco e membros
- Síndrome de Banayan-Riley-Ruvalcaba – múltiplos lipomas, hemangiomas, macrocefalia, manchas pigmentadas no pênis.
- Fibromatoses – tumores múltiplos nos músculos, ossos, pele e órgãos internos.
- Neoplasia endócrina múltipla tipo 2B – feocromocitoma, neuromas de mucosa, carcinoma medular da tireóide, ganglioneuromatose gastrointestinal.

1.2. COMPLICAÇÕES E PROBLEMAS ASSOCIADOS**1.2.1. Alterações cardiovasculares e cerebrovasculares**

As malformações cardiovasculares congênitas são observadas em cerca de 2% dos pacientes com NF1, sendo a estenose de artéria pulmonar a mais freqüente entre elas ⁴⁶. A neurofibromina expressa-se nas células endoteliais e nas células da musculatura lisa dos vasos sanguíneos, sugerindo que a carência da proteína possa estar relacionada com menor controle do crescimento destas células, resultando em vasculopatia ⁴⁷.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), que ocorre com maior frequência em portadores de NF1 do que na população em geral, pode ser a HAS essencial ou estar relacionada à estenose da artéria renal ou à presença de feocromocitoma. A HAS está associada à morte prematura em adultos com NF1 ^{4,47}. Alterações cerebrovasculares estão presentes em aproximadamente 2 a 5% das crianças acometidas e incluem estenose ou oclusão da carótida interna, aneurismas e síndrome de Moyamoya ⁴⁸.

A síndrome de Moyamoya é o nome dado à oclusão espontânea do polígono de Willis, demonstrada pelo achado angiográfico de oclusão bilateral da porção terminal das artérias carótidas internas associada à telangectasia dos vasos da região dos gânglios da base. Na infância pode manifestar-se clinicamente como hemiplegia súbita associada à crise epilética, enquanto no adulto a hemorragia sub-aracnóide é o achado mais freqüente. Esta condição está ocasionalmente associada à NF1 e um gene para a forma familiar da doença de Moyamoya foi identificado no cromossomo 17q25 ⁴⁹.

1.2.2. Malignização

O gene da NF1 é tipicamente um supressor do crescimento celular o que define a doença como uma das mais freqüentes síndromes identificadas, associada à predisposição ao desenvolvimento de neoplasias malignas³³. O modelo mais aceito para explicar a fisiopatologia destas neoplasias postula sobre duas etapas: a primeira seria a perda de um dos alelos do gene presente em todas as células e identificável em todos os pacientes com NF1; a segunda seria a perda da função do

alelo restante em um grupo específico de células, levando ao aparecimento do tumor. Há evidências de que esta teoria explique de forma satisfatória o surgimento de alguns tumores relacionados à NF1, como os neurofibromas cutâneos, o feocromocitoma, a leucemia mielóide e os tumores malignos da bainha dos nervos periféricos (TMBNP)⁵⁰.

Os TMBNP são neoplasias malignas altamente agressivas, com surgimento precoce de metástases, de difícil abordagem terapêutica e prognóstico reservado (sobrevivência em 5 anos de 16%)³⁵. Geralmente desenvolvem-se a partir de um neurofibroma plexiforme, que nem sempre se encontra visível ou palpável. Modificações no comportamento e/ou no aspecto de neurofibromas subcutâneos e plexiformes são sinais suspeitos e que exigem investigação. São alterações que merecem esclarecimento diagnóstico: dor persistente que dura mais de um mês ou que acorda o paciente durante a noite, déficit neurológico novo ou inexplicável, alteração do controle de esfíncteres, alteração na textura (endurecimento) do neurofibroma e rápido aumento no volume de um neurofibroma⁵¹.

1.2.3. Distúrbios músculoesqueléticos

Aproximadamente 50% dos pacientes com NF1 apresentam alguma manifestação músculoesquelética significativa, sendo a escoliose distrófica e a pseudoartrose congênita da tíbia as mais graves.

Cerca de 20% das crianças com NF1 apresentam escoliose, que pode ser de dois tipos: escoliose distrófica e escoliose não-distrófica. A maior parte dos casos é de

escoliose não distrófica, que se assemelha à escoliose idiopática, identificada de forma corriqueira em adolescentes sem a doença. Trata-se geralmente de acometimento de menor gravidade sem associação com alterações da conformação vertebral (FIG 11) ⁵².

A escoliose distrófica está associada a anormalidades ósseas que podem ser identificadas através de radiografias. Causa grandes curvaturas da coluna vertebral, geralmente envolvendo quatro a seis vértebras da coluna torácica, e tem progressão rápida. Apresenta-se mais frequentemente entre os seis e os dez anos de idade, sendo dificilmente identificada após este período ³². As características radiográficas típicas da escoliose distrófica são: curvatura em ângulo agudo sobre poucas vértebras, arqueamento central na porção posterior do corpo vertebral (“scalloping”), rotação do eixo vertebral, deformidade grave no plano sagital, vértebra em forma de cunha, alargamento dos forames vertebrais e do canal vertebral e erosão dos arcos costais (FIG 12) ³³.



FIGURA 11: Escoliose idiopática



FIGURA 12: Escoliose distrófica

Os problemas ortopédicos apresentam alta frequência em portadores de NF1 e são causados por acometimento direto do sistema esquelético por displasia mesodérmica, indiretamente como resultado de outra lesão (crescimento de neurofibroma plexiforme) ou devido ao crescimento ósseo exagerado ³². As alterações ósseas observadas na NF1 relacionam-se à incapacidade em manter a estrutura óssea e à redução da densidade mineral óssea. O risco de desenvolver osteoporose e osteopenia é maior entre os indivíduos com NF1, do que na população em geral, acometendo primordialmente as estruturas que sustentam o peso corporal ⁵³.

Um estudo que comparou 55 pacientes com NF1 e voluntários saudáveis detectou níveis mais baixos de 25-hidroxivitamina D entre os portadores da doença ($14,0 \pm 1,6$ ng/dl), quando comparados aos controles ($31,4 \pm 1,7$ ng/dl), com a possibilidade de que esta deficiência vitamínica esteja relacionada com a menor densidade óssea anteriormente observada entre indivíduos com NF1 ⁵⁴. Apesar da 1,25 hidroxivitamina D ser a forma ativa da vitamina, sua mensuração não é útil para determinar os níveis plasmático da vitamina D. A síntese cutânea de vitamina D, a partir da exposição à luz solar, é potencialmente suficiente para manter as funções fisiológicas adequadas ⁵⁵. Até o momento não se sabe o motivo da hipovitaminose entre aqueles com NF1.

O pectus excavatum, outro achado frequentemente observado em associação à NF1, é uma deformidade que acomete a parte inferior do esterno, sem causa

definida e que pode cursar com manifestações clínicas como dor torácica e respiração paradoxal ⁵².

Macrocrania e baixa estatura associadas à NF1 foram descritas em estudos clínicos previamente publicados, com prevalência de baixa estatura em torno de 24% nos pacientes pré-puberes e ultrapassando os 40% nos indivíduos adultos portadores da doença. Embora alguns problemas associados, como a escoliose e a deficiência de hormônio do crescimento, possam influenciar a estatura, um acometimento proporcional de todo o esqueleto é observado na NF1 e, baixa estatura sem déficit de hormônio de crescimento e sem outras alterações endócrinas também tem sido observada ⁵⁶.

Sabe-se que o perímetro cefálico está relacionado com as condições de nutrição, especialmente no primeiro ano de vida ⁵⁷, mas na NF1, a hidrocefalia e a presença de neurofibroma plexiforme craniano podem, ocasionalmente, aumentar o perímetro cefálico. No entanto, a macrocrania na NF1 parece resultar de um crescimento cerebral exagerado. Em ambos os casos (macrocrania e baixa estatura) não há causa aparente identificada ^{4,31}.

1.2.4. Alterações neurológicas

Os déficits cognitivos são a complicação neurológica mais comum da NF1 na infância. São descritos déficits visuoespaciais específicos, alterações da função executiva e da linguagem, déficit de aprendizagem, além de déficit de atenção e hiperatividade. Embora o retardo mental não seja uma complicação freqüente da NF1, existe uma alta freqüência de déficits de aprendizagem e de problemas

psicológicos associados a um baixo desempenho escolar e problemas de comportamento, que acabam por dificultar a formação escolar tradicional.

Não está definida a frequência de transtorno de déficit de atenção-hiperatividade (TDAH) entre as crianças com NF1, mas há relatos de boa resposta destes pacientes com uso de medicação estimulante (metilfenidato)⁵⁸.

Áreas hiperintensas, originalmente descritas como “unknown bright objects” (UBOs) são observadas em 64% das RNM de encéfalo de pacientes com NF1. Patologicamente correspondem a áreas de degeneração vacuolar da substância branca e foi postulada alguma relação entre este achado e as alterações cognitivas, embora esta relação permaneça controversa. Os UBOs tendem a desaparecer ou diminuir de tamanho, número e intensidade com a idade, desta forma são menos comuns nos adultos⁵⁹. A presença destas lesões pode auxiliar no diagnóstico, mas não está indicada a realização sistemática de RNM com este objetivo⁶⁰.

Ainda não está bem definida a relação entre as alterações genéticas descritas na NF1 e os déficits cognitivos e acometimentos intracranianos observados. O papel da neurofibromina no desenvolvimento neuronal precisa ser mais bem estudado e um modelo animal para os déficits cognitivos associados à NF1, que pode auxiliar neste processo, foi desenvolvido recentemente⁶¹⁻⁶³.

Aproximadamente 6% dos indivíduos com NF1 apresentam diagnóstico de epilepsia. O tipo mais comum é a forma parcial complexa, o que sugere a possibilidade de disgenesia cortical⁶⁴. Hidrocefalia devido à estenose do aqueduto, resultante da proliferação de células gliais, é complicação pouco comum⁴.

Os tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) são em sua maioria gliomas que, além do acometimento das vias ópticas, podem localizar-se no tronco cerebral e no cerebelo. Estes tumores têm características menos agressivas nos pacientes com NF1 do que na população em geral. Os tumores cerebrais sintomáticos e de crescimento progressivo são na sua maioria astrocitomas de alto grau ou astrocitomas pilocíticos. Este último menos freqüente e de melhor prognóstico ⁶⁵.

A puberdade precoce é provavelmente a anormalidade endócrina mais comumente associada à NF1, com maior prevalência (3%) que na população pediátrica geral (0,006%). Está geralmente associada à presença de tumor do SNC, sendo o mais comum o glioma óptico. No entanto, já foram descritos casos de puberdade precoce verdadeira na NF1 sem a presença de qualquer destes tumores ⁵⁴.

A neuropatia associada à NF1 tem sido relatada como uma manifestação clínica rara caracterizada por uma neuropatia distal sensorial e motora associada à presença de múltiplos neurofibromas espessando os nervos periféricos. Os sintomas sensoriais e motores são frequentemente atribuídos, de forma incorreta, a um neurofibroma cutâneo ou subcutâneo ⁶⁶. Os neurofibromas espinhais são achado comum na NF1, porém sem habitualmente provocar sinais ou sintomas de neuropatia ⁶⁷. Foram descritas famílias com uma forma rara de apresentação dos tumores espinhais, denominada neurofibromatose espinhal hereditária caracterizada pela presença de múltiplos tumores espinhais simétricos associados à MCL, efélides *similis* ocasionais, porém sem nódulos de Lisch ⁶⁸.

A cefaléia crônica está frequentemente associada à NF1, e a enxaqueca e a cefaléia tensional são os tipos mais comuns. Entretanto, este sintoma pode estar associado à hidrocefalia e/ou lesões expansivas intracranianas em 1,2% dos casos. Não se pode descartar a possibilidade deste sintoma estar relacionado à ansiedade e depressão, e a outros transtornos psicológicos freqüentemente observados na NF1¹⁷.

Inicialmente acreditava-se que a NF1 estivesse relacionada, predominantemente, com déficits não verbais, atualmente sabe-se que as crianças com NF1 apresentam déficits verbais e não verbais ⁵⁹. Alterações da fala e da linguagem associadas à NF1 foram descritas anteriormente sugerindo que esta também seja uma área acometida na doença e que demande, conseqüentemente, atenção especializada ⁶⁹.

1.2.5. Hipotonia e diminuição da força muscular

Além das alterações esqueléticas e da densidade óssea, anteriormente descritas, a tomografia computadorizada periférica quantitativa foi utilizada para comparar a musculatura de pacientes com NF1 e voluntários saudáveis. Este estudo demonstrou que os indivíduos portadores de NF1 apresentam menor massa muscular que seus controles saudáveis, porém sem maiores avanços quanto à fisiopatologia deste achado ⁷⁰. Não se buscou, no referido estudo, estabelecer correlação entre a sarcopenia detectada, e a força muscular nestes pacientes.

1.2.6. Problemas psicossociais

Embora nem todos os pacientes apresentem as complicações clínicas ou estéticas mais graves da NF1, ela afeta significativamente a vida dos pacientes e de suas famílias com a incerteza quanto à progressão imprevisível e variável da doença e a possibilidade de transmissão a seus descendentes. Apesar da morbidade e mortalidade da NF1 estarem relacionadas com a ocorrência de complicações, os pacientes relatam o comprometimento estético, causado pelas MCL, neurofibromas cutâneos e plexiformes, deformidades ósseas, como o principal problema relacionado à doença ⁷¹.

Um estudo retrospectivo demonstrou que aproximadamente 50% dos indivíduos com NF1 estavam incomodados com a presença de neurofibromas e mudavam seus hábitos de vida e seu comportamento social em função deste acometimento ⁷². A realização de entrevistas com adultos afetados pela NF1 mostrou que vários aspectos da doença interferem no desenvolvimento social destes indivíduos ⁷³.

A gravidade da NF1 pode ser medida utilizando-se a escala de Riccardi que classifica os pacientes em quatro categorias e utiliza para esta classificação as manifestações clínicas e complicações da doença ⁷⁴. A visibilidade da NF1 pode ser medida utilizando-se a escala de Ablon que classifica os pacientes em três categorias baseada na aparência do indivíduo totalmente vestido e na velocidade de percepção dos sintomas físicos num primeiro contato pessoal ⁷³.

Qualidade de vida é um conceito que engloba todos os fatores que provocam impacto na vida de um indivíduo ⁷⁵. Alguns estudos demonstraram que a gravidade clínica e a visibilidade da NF1 têm correlação com a qualidade de vida informada pelo pacientes portadores de NF1 e seus familiares ^{76,77}. Aproximadamente 70% dos pacientes com diagnóstico da doença serão submetidos a algum tipo de procedimento cirúrgico ou passarão por algum tipo de tratamento com necessidade de internação devido a problemas relacionados com a doença ⁷⁸.

Co-morbidades psiquiátricas foram documentadas em associação com a NF1 e os aspectos psicológicos da doença foram explorados anteriormente ^{79,80}. Recentemente foi demonstrado que a maior frequência de morbidades psiquiátricas na NF1 tem relação com o impacto cosmético da doença ⁸¹.

Uma combinação de acometimento estético, dificuldades acadêmicas, dificuldades de interação social além da carga por ser portador de uma doença crônica são algumas das dificuldades psicossociais enfrentadas pelos indivíduos portadores de NF1 ⁵⁹.

1.2.7. Outros problemas associados

Os feocromocitomas são tumores raros, que se originam das células cromafins da medula das glândulas supra-renais ⁸². Acometem cerca de 1% dos pacientes com NF1 e destes aproximadamente 12% são malignos. Apresentam-se clinicamente com hipertensão, palpitação, cefaléia, tontura e sudorese ⁸³. Já foram descritos raros

casos de associação entre NF1 e hipertireoidismo o que justifica investigação no caso de hipertensão e taquicardia nos pacientes com NF1 ⁸⁴.

Os xantogranulomas juvenis são lesões papulares benignas, alaranjadas que aparecem em aproximadamente 1% das crianças. Foi cogitado, anteriormente, que a associação entre NF1 e xantogranuloma aumentaria o risco de leucemia mielóide crônica. Um estudo que acompanhou 14 crianças com NF1 e xantogranuloma, não identificou, entre estas crianças, a presença de neoplasias malignas hematológicas⁸⁵.

As complicações gastrointestinais da NF1 geralmente surgem no início da vida adulta, após o aparecimento dos neurofibromas, e acometem de 12 a 60% dos indivíduos portadores da doença. Os tumores do estroma gastrointestinal associados à NF1 tendem a ser múltiplos, sendo alguns malignos e outros benignos.

Os sintomas variam de queixas vagas e inespecíficas até a observação de massa palpável, obstrução e/ou perfuração intestinal. Muitos pacientes apresentam hemorragia gastrointestinal ⁸⁶.

O quadro 4 resume as freqüência das manifestações clínicas da NF1 e a idade aguardada para o diagnóstico das mesmas.

QUADRO 4.

Frequência e idade de surgimento das características clínicas da NF1^{8, 24, 29, 50, 59, 87, 88}

	Idade do aparecimento (anos)	Frequência (%)
MCL	Nascimento-12	>99%
Eférides <i>similis</i>	>3	>85%
Nódulos de Lisch	>3	>95%
Neurofibromas cutâneos	>7 (final da adolescência)	>99%
Neurofibroma plexiforme visível	Nascimento	26-7%
Plexiforme em localização profunda	Nascimento>	44% abdome e pélvis 20% tórax
TMBNP	5-75	2-5% (8-13% ao longo da vida)
Escoliose	Nascimento-18	10%
Escoliose com necessidade de cirurgia	Nascimento-18	5%
Pseudoartrose da tíbia	Nascimento-3	2%
Estenose da artéria renal	Ao longo de toda a vida	2%
Feocromocitoma	>10	2%
Déficit cognitivo com QI<70	Nascimento	4-8%
Déficit de aprendizagem	Nascimento	30-60%
Déficit de atenção e hiperatividade	Nascimento	38%
Epilepsia	Ao longo de toda a vida	6-7%
Glioma óptico	Nascimento-7	15%
Glioma cerebral	Ao longo de toda a vida	2-3%
Estenose de aqueduto	Ao longo de toda a vida	1-5%
Displasia da asa do esfenóide	Nascimento	1%
Macrocefalia	Nascimento	45%
Estatutura entre o percentil 10 e 25	Nascimento	30%

OBJETIVOS

Sabemos pouca coisa, mas que temos que nos agarrar ao difícil é uma certeza que não nos abandonará. É bom estar só, porque a solidão é difícil. O fato de uma coisa ser difícil deve ser um motivo a mais para que seja feita.

Rainer Maria Rilke

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS GERAIS

- Verificar a prevalência das características clínicas e complicações da NF1 a partir de protocolo de observação clínica, especificamente desenvolvido para o atendimento dos pacientes do Centro de Referência em Neurofibromatose de Minas Gerais (CRNF-MG).
- Comparar o perfil clínico destes pacientes, obtido com o novo protocolo proposto, com as informações disponíveis na literatura nacional e internacional;

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a gravidade e a visibilidade da NF1 neste grupo de pacientes, usando as escalas de Riccardi e de Ablon, respectivamente.
- Quantificar a força muscular neste grupo de pacientes, através da medida da força de preensão manual, com uso de dinamômetro.
- Quantificar as alterações da voz e da motricidade oral neste grupo de pacientes.
- Analisar potencial impacto deste perfil clínico na qualidade de vida dos pacientes com NF1.

PACIENTES E MÉTODOS

Há quem pense no homem como uma das espécies animais aptas ao governo, embora neste aspecto sejamos completamente eclipsados pelas formigas e abelhas.

Bertrand Russell

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1. TIPO DE ESTUDO

O presente estudo avaliou a freqüência de variáveis em um grupo de pacientes em um determinado momento no tempo, caracterizando, então, um estudo clínico observacional, transversal.

Dentro deste grupo avaliado quanto à freqüência das referidas variáveis foram selecionados aleatoriamente alguns indivíduos que foram comparados com voluntários normais, em um estudo clínico, observacional do tipo caso-controle, para avaliação da força muscular (FIG. 13).

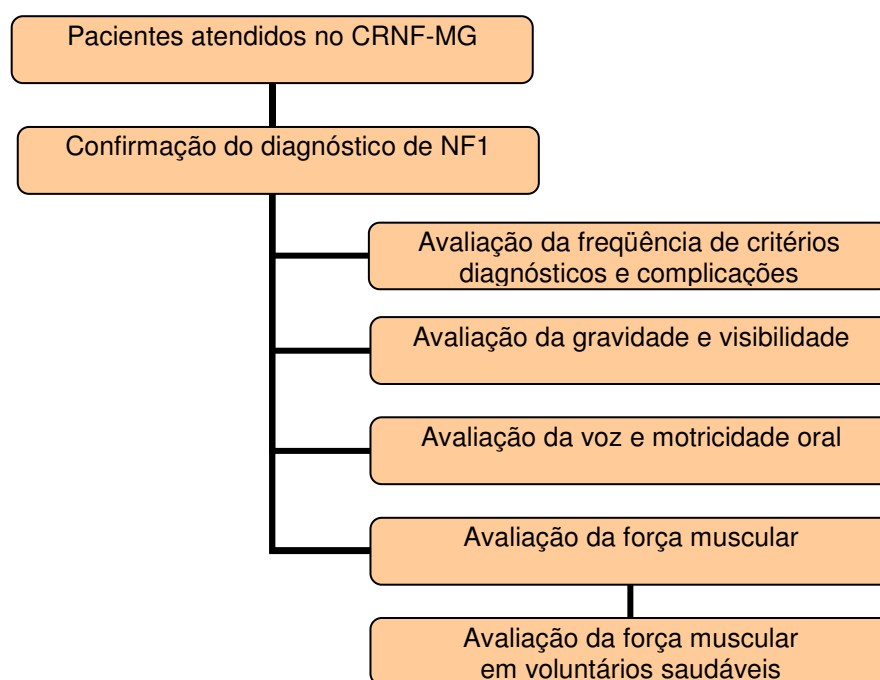


FIGURA 13:
Esquema geral do estudo

3.2. REVISÃO DA LITERATURA

A revisão inicial da literatura foi realizada no MEDLINE, utilizando a expressão: **“(neurofibromatosis type 1 OR NF1 OR Von Recklinghausen disease) AND (neurofibromin)”** no Pubmed, sem restrição de data ou idioma. Buscando artigos específicos, foram consultados a bibliografia e os *links* das referências selecionados.

Revisões mais recentes foram realizadas utilizando-se os termos MeSH no MEDLINE para **“neurofibromatosis type 1 AND clinical manifestations”**, para **“neurofibromatosis type 1 AND complications”**, para **“neurofibromatosis type 1 AND severity”**, para **“neurofibromatosis type 1 AND visibility”**, para **“neurofibromatosis type 1 AND muscular strength”**, para **“neurofibromatosis type 1 AND speech”**.

Os bancos de dados Scielo e Lilacs e o banco de teses da CAPES foram consultados utilizando como descritores as palavras chaves: neurofibromatose tipo 1, manifestações clínicas, complicações, gravidade, visibilidade, força muscular e alterações da fala.

3.3. POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram avaliados os 206 prontuários dos pacientes atendidos no CRNF-MG no período de março de 2005 a dezembro de 2007 (encaminhados ou por demanda espontânea) e selecionados aqueles que obedecessem aos critérios de inclusão e não apresentassem quaisquer critérios de exclusão entre os propostos. Destes, 182 prontuários foram avaliados quanto às variáveis propostas.

Os pacientes foram selecionados no **Centro de Referência em Neurofibromatose de Minas Gerais**, que funciona no Anexo da Dermatologia do **Hospital das Clínicas da UFMG – Ambulatório Professor João Gontijo**, cujas atividades iniciaram-se em março de 2005, oferecendo cerca de oito atendimentos agendados por semana. Trata-se, portanto, de uma amostra de conveniência.

Como grupo controle, para a avaliação da força muscular, foram recrutados 21 voluntários saudáveis, que concordassem em participar do estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Concordar em participar do estudo;
2. Assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo 1);
3. Ser paciente atendido no CRNF-MG de março de 2005 a dezembro de 2007 e portador de NF1 de acordo com os critérios do NIH, dos Estados Unidos.

Para avaliação da força muscular e da voz e motricidade oral foram escolhidos aleatoriamente alguns pacientes entre os previamente selecionados para avaliação clínica.

3.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1. Recusar-se a participar do estudo;
2. Ser paciente atendido no CRNF-MG de março de 2005 a dezembro de 2007 com:
 - diagnóstico de NF2;
 - suspeita de NF1, porém sem critérios suficientes para o diagnóstico de NF1;
 - outros diagnósticos.

3.6. VARIÁVEIS

3.6.1 Avaliação clínica

Os 206 prontuários dos pacientes atendidos no CRNF (referidos ou por demanda espontânea) no período de 2005 a 2007, foram transcritos para um protocolo específico (anexo 2 e 3). Neste novo protocolo foram incluídos, além de anamnese e heredograma, exame clínico completo e resultados de exames complementares disponíveis com verificação das seguintes variáveis: MCL, efélides *similis*, nódulos de Lisch, neurofibromas cutâneos, neurofibromas plexiformes, glioma óptico, displasia de tíbia, displasia de esfenóide, cefaléia crônica, escoliose, HAS, convulsões, pectus excavatum, malignização, fenótipo de Noonan, puberdade precoce, assimetria corporal, distúrbios da voz e fala e hipotonia muscular. Foram ainda avaliados: peso, estatura, perímetro cefálico e resultados de exames complementares.

3.6.2. Visibilidade

Para avaliação da visibilidade foi utilizada a escala de Ablon com três níveis de classificação ⁷³:

- leve: pacientes com neurofibromas cutâneos não visíveis, marcha dentro dos padrões normais (achados sem repercussões na vida social);
- moderada: pacientes com alguns neurofibromas no pescoço, face e mãos, deformidades esqueléticas pouco perceptíveis, distúrbios do aprendizado (ameaça o estilo de vida, mas não a vida);
- grave: pacientes com numerosos neurofibromas na face, glioma óptico com deformidade do globo ocular, deformidades esqueléticas evidentes (ameaça a capacidade funcional e a vida).

3.6.3. Gravidade

Para avaliação da gravidade, foi utilizada a escala de Riccardi que classifica os pacientes em quatro níveis ⁷⁴:

- mínima: pacientes que apresentam somente manchas café-com-leite (MCL) e um número limitado de neurofibromas cutâneos sem repercussão estética ou funcional;
- leve: pacientes com grande número de neurofibromas cutâneos, mas de consequências estéticas limitadas e lesões internas assintomáticas;
- moderada: pacientes com neurofibromas em grande número (cutâneos e/ou viscerais), pseudoartrose, escoliose, convulsões controladas;
- grave: pacientes com problemas levando a grandes limitações da saúde, cirurgias freqüentes, tumores intracranianos e espinhais, schwannomas malignos, neurofibrossarcomas, feocromocitomas, convulsões incontroláveis, retardo mental, hidrocefalia, hipertrofias progressivas.

3.6.4. Estatura e perímetro cefálico

Para a quantificação da baixa estatura e da macrocrania foram utilizados o perímetro cefálico (PC) e a estatura (E), em centímetros (cm), que foram comparadas com as referências internacionais disponíveis ⁸⁹. A estatura foi medida usando-se estadiômetro, e a circunferência frontooccipital foi medida no maior diâmetro sobre a proeminência occipital e sobre o arco das sobrancelhas.

Foram considerados como baixa estatura os valores abaixo do percentil 5% e como macrocrania aqueles acima do percentil 95%. Foi também calculado o índice para avaliar a proporcionalidade entre o perímetro cefálico e a estatura (índice perímetro

cefálico/estatura: PC/E) uma vez que já foi descrita, em associação com a NF1, uma discrepância entre o ganho estatural e a circunferência cefálica que fica significativamente maior que o tamanho do corpo ⁹⁰.

3.6.5. Voz e motricidade oral

Para avaliação específica da voz e da motricidade oral 15 pacientes atendidos no CRNF-MG, com diagnóstico confirmado de NF1, tiveram a voz gravada e analisada por um programa de computador (VOX Metria 2.6). Foi solicitado que todos pronunciassem as vogais /a/, /i/ e /u/ e números na escala de 1 a 10 de forma sustentada e automática, e que dessem sua opinião espontânea a respeito da própria voz. Foram analisadas a frequência, extensão, irregularidade e intensidade da voz. A mobilidade velofaríngea e a função dos órgãos orofaciais foram avaliadas por exame direto (FIG. 12).

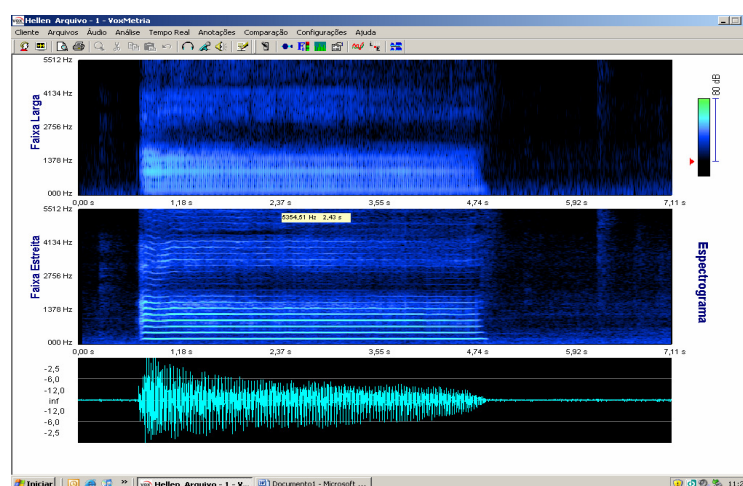


Figura 14:

Avaliação da voz em pacientes com NF1 pelo software Vox-Metria 2.6

3.6.6. Força muscular

Para a medida da força muscular 21 pacientes do CRNF, com diagnóstico confirmado de NF1, foram comparados com 21 indivíduos saudáveis, pareados por idade e sexo, e em todos foram feitas três medidas padronizadas da sua força máxima ($F_{\max}$) usando dinamômetro manual (0-100 kg Kratos®, Brasil). A área da seção transversal foi derivada da medida da circunferência do antebraço (cm) e a força muscular por unidade de área (F_{area}) foi calculada (kg/cm^2)⁹¹.

3.7. ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram armazenados utilizando o programa Microsoft Excel (Office XP) e o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 12.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

A análise dos dados permitiu determinar as freqüências das variáveis referentes às manifestações clínicas e complicações da NF1, alterações da voz e da motricidade oral e avaliar a gravidade e a visibilidade da doença. Estes resultados foram então comparados com outros relatados na literatura nacional e internacional.

As variáveis dicotômicas foram representadas como freqüência (porcentagem) e comparadas através do teste do qui-quadrado. As variáveis contínuas de distribuição normal foram representadas como média e desvio-padrão e comparadas através do teste *t* de Student unicaudal.

Considerou-se o nível de 0,05 como estatisticamente significativo em todas as medidas.

3.8. ASPECTOS ÉTICOS

Após aprovação do colegiado do Programa de Pós-graduação de Clínica Médica da UFMG em 20/12/2006, o projeto desta pesquisa e o respectivo TCLE foram encaminhados ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, onde também foram aprovados em 14/03/2007 (CAEE: 0570.0.203.000-07) (anexo 4).

RESULTADOS

A portentosidade é, muitas vezes, embora nem sempre, um mecanismo para evitar a aproximação da crítica minuciosa. Não posso acreditar em verdades "sagradas". Tudo que se creia ser verdade, deve-se poder comunicar sem nenhum aparato de santificação dominical.

Bertrand Russell

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Duzentos e sete pacientes foram atendidos CRNF-MG (referidos ou por demanda espontânea), de março de 2005 a dezembro de 2007. Neste grupo, alguns pacientes não preenchiam critério de inclusão e foram excluídos do estudo: três pacientes com diagnóstico de NF2, cinco pacientes com MCL isoladas e que não preenchiam critérios do NIH para diagnóstico de NF1, um paciente apenas com parente de primeiro grau acometido, nove pacientes com outros diagnósticos (lipomas, melasma, entre outros), um paciente que não foi avaliado clinicamente.

Entre os 207 pacientes avaliados quatro apresentavam fenótipo de Noonan, e entre esses um não preenchia os critérios diagnósticos do NIH para diagnóstico da NF1 e foi excluído do estudo. Oito pacientes foram identificados como casos atípicos, por apresentarem características clínicas pouco habituais, e entre eles cinco não preenchiam critérios do NIH para diagnóstico de NF1 e também foram excluídos do estudo (TAB.1).

Nenhum caso de schwannomatose foi diagnosticado entre os 207 pacientes atendidos no CRNF durante o período de realização deste estudo.

TABELA 1:
Pacientes avaliados no CRNF-MG (março de 2005 a dezembro de 2007)

Diagnóstico	Número de pacientes
NF1 confirmada pelos critérios do NIH	182
MCL isoladas em crianças	5
Apenas parente de primeiro grau acometido	1
NF2	3
Fenótipo de Noonan	4
Outros diagnósticos	9
Casos atípicos	8
Paciente não avaliado clinicamente	1
Número total de prontuários avaliados	207
MCL, manchas café-com leite; NF1, neurofibromatose tipo 1; NF2 neurofibromatose tipo 2	

4.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Do grupo formado por 182 pacientes com NF1, 77 eram homens (42,1%) e 105 mulheres (57,9%). Pelo menos um parente de primeiro grau estava acometido em 45,2% dos pacientes, indicando que em 54,8% dos casos tratava-se de uma nova mutação. A idade média foi de 26 anos, variando entre 1 e 67 anos.

As manchas café-com-leite foram o achado mais comum (97,2%), seguido das efélides *similis* axilares e/ou inguinais (87,6%), nódulos de Lisch (78,6%), neurofibromas cutâneos (74,3%) e neurofibromas plexiformes (34,1%). O glioma óptico foi encontrado em 6,3% dos pacientes. Ainda entre os critérios diagnósticos, 3,5% dos pacientes apresentavam displasia da tíbia e 2,7% displasia do esfenóide.

Os problemas clínicos associados mais freqüentes foram: as assimetrias corporais (59%), distúrbios da fala e da voz (56,7%), cefaléia crônica (55,5%), dificuldades de

aprendizagem (54,3%), proptose ocular (12,9%), hipertensão arterial (11,0%), convulsões (10,2%), malignização (5,2%).

Foram observados nove casos de neoplasia maligna associada à NF1 neste grupo de pacientes. Os tipos mais freqüentes foram: neoplasias da tireóide, da próstata, de encéfalo, TMBNP e um caso de leucemia linfocítica crônica. Dois pacientes (1,1%) haviam sofrido tratamento cirúrgico após o diagnóstico de feocromocitoma, sem maiores informações quanto ao anátomo-patológico destas lesões.

Entre as manifestações ortopédicas da NF1 a escoliose distrófica estava presente em 2,9% dos pacientes, enquanto 27,2% apresentavam escoliose idiopática. Além disso, uma parte dos pacientes apresentava hipotonia muscular (32%). Foi identificado um caso de amputação decorrente de displasia de tíbia com pseudoartrose.

Nesta casuística cinco pacientes foram tratados devido a tumores do SNC, sendo dois deles astrocitomas pilocíticos grau I. Quanto ao acometimento do SNC foram observados dois casos de hidrocefalia, por provável obstrução do aqueduto cerebral, com tratamento cirúrgico e instalação de derivação ventrículo-peritoneal.

Entre os pacientes com diagnóstico de HAS (11%), um caso foi diagnosticado como hipertensão secundária à estenose da artéria renal, com encaminhamento para tratamento cirúrgico adequado. Dois casos de acidente vascular cerebral, um isquêmico e um hemorrágico, ambos em pacientes hipertensos, e três pacientes

com estenose pulmonar congênita e tratamento cirúrgico precoce foram identificados nesta casuística.

Outra associação observada foi o achado de xantogranuloma juvenil acometendo dois pacientes, ambos com resultado de hemograma sem alteração. Hipertricrose foi diagnosticada em 12,8% dos pacientes.

O fenótipo de Noonan foi identificado em 4 dos 182 pacientes (2,2%). Um destes casos foi excluído desta casuística por não apresentar critérios do NIH para o diagnóstico de NF1.

A tabela 2 resume as características clínicas da amostra de 182 pacientes com NF1 obtidas durante o período de duração deste estudo. A tabela 3 compara algumas destas características clínicas com os dados disponíveis na literatura nacional e internacional.

TABELA 2:

Prevalência das principais características clínicas de 182 pacientes com NF1 atendidos no CRNF-MG

CARACTERÍSTICAS	FREQUÊNCIA
<u>Dados gerais</u>	
Idade (anos)	26,2 ± 16,61
Sexo – M/F	77/105
Peso (kg)	48,40 ± 19,50
Estatura (cm)	146,50 ± 21
Perímetro cefálico (cm)	55,56 ± 2,89
<u>Crítérios diagnósticos</u>	
Seis ou mais MCL	97,2% (174/179)
Dois ou mais neurofibromas cutâneos	74,3% (133/179)
Neurofibroma plexiforme	34,1% (58/170)
Eférides <i>similis</i>	87,6% (148/169)
Dois ou mais nódulos de Lisch	78,6% (66/84)
Glioma óptico	6,3% (6/96).
Displasia esfenóide	2,7% (4/148)
Displasia tíbia	3,5% (6/170).
História familiar de NF1	45,2% (76/168)
<u>Comorbidades e complicações</u>	
Cefaléia crônica	55,5% (71/128)
Escoliose distrófica	2,9% (5/173)
Escoliose idiopática	27,2% (44/162)
Hipertensão arterial	11% (19/172)
Convulsões	10,2% (12/118)
Pectus excavatum	6%
Alterações da voz e fala	56,7% (89/157)
Dificuldade de aprendizagem	54,3% (89/164)
Feocromocitoma	1,1% (2/179)
Hipotonia muscular	32% (41/128)
Assimetria corporal	59% (98/166)
Malignização	5,2% (9/173)
Fenótipo de Noonan	2,2% (4/182)
Puberdade precoce	0
Hipertricose	12,8% (15/117)
Os números entre parênteses indicam número de pacientes acometidos/número de pacientes avaliados para o acometimento. Quando o número é menor do que o total de indivíduos do estudo (182 pacientes) significa que a resposta foi codificada como “desconhecida” e estes indivíduos não foram incluídos na tabela.	

TABELA 3:

Comparação de frequência (%) de manifestações clínicas e complicações da NF1 com os resultados de 182 pacientes com NF1 atendidos no CRNF-MG.

Estudo	Friedman e col. 1997 (92)	North e col. 1993 (22)	Trovo- Marques e col. 2005 (93)	Young e col. 2002 (94)	Total	CRNF-MG 2008
Número de pacientes	1728	200	55	495	2478	182
Critérios diagnósticos					Média	
Manchas café-com-leite	90	95,5	98	95	94,6	97,2
Eférides <i>similis</i>	85	84	94	80	85,8	87,6
Nódulos de Lisch	59	66	87,5	94	76,6	78,6
Neurofibromas cutâneos	54	49	96	89	72,0	74,3
Neurofibromas plexiformes	24	25	40	27	29,0	34,1
Glioma óptico	10,7	9	2	10	7,9	6,3
Displasia óssea da tíbia	2,2	3	0	3	2,1	3,5
Displasia óssea do esfenóide	11,3			7	9,2	2,7
Problemas associados						
Cefaléia crônica		9	45,5	22	25,5	55,5
Escoliose	26	20,5	49	23	29,6	30,1
Macrocrania		43	51	38	44,0	54
Baixa estatura		27	40	18	28,3	60
Hipertensão arterial	4	3,5	11	4	5,6	11
Convulsões	6,4	3,5	11	5	6,5	10,2
Pectus excavatum		7	23	11	13,7	6
Malignização	5	1	0	5	2,8	5,2
Fenótipo de Noonan	3	7	0	9	4,8	2,2
Puberdade precoce	4,2	1,5	0	4,2	2,5	0
Achados pouco relatados						
Assimetria corporal						59
Distúrbios da voz e fala						56,7
Dificuldades de aprendizagem		45	76	60	60,3	54,3
Hipotonia muscular						32
Diminuição da força muscular						67

4.3. CASOS ATÍPICOS

Entre os oito pacientes com apresentação clínica atípica, três preenchiam critérios para o diagnóstico de NF1. Outros quatro apresentavam algumas características clínicas da doença, porém não suficientes para que se enquadrassem nos critérios diagnósticos do NIH e foram excluídos deste estudo.

Os cinco pacientes sem critérios para o diagnóstico de NF1 e apresentação clínica atípica:

- Caso 1: paciente de 36 anos de idade, com uma MCL, sem parente de primeiro grau acometido, apresentando um neurofibroma cutâneo (biópsia) no dorso. Sem avaliação quanto à presença de nódulos de Lisch.
- Caso 2: paciente de 64 anos de idade, com história pregressa de exérese de neurofibroma plexiforme isolado de tireóide como único sintoma, sem história familiar de NF1, sem avaliação oftalmológica quanto à presença de nódulos de Lisch. Não foi disponibilizado o resultado do anátomo- patológico da lesão de tireóide.
- Caso 3: paciente de 5 anos de idade, com diagnóstico de glioma óptico bilateral congênito, duas MCL e macrocrania. Sem efélides *similis* e sem parente de primeiro grau acometido;
- Caso 4: paciente de 52 anos de idade, com neurofibroma plexiforme recidivante na face como único critério diagnóstico para NF1 identificado e história pregressa de estenose pulmonar congênita, sem avaliação oftalmológica quanto à presença de nódulos de Lisch. A história familiar revelou um filho com uma MCL.

- Caso 5: paciente de 16 anos de idade, sem história familiar de NF1, apresentando quadro sindrômico congênito com três MCL, tumores cutâneos que não foram biopsiados e macrocrania. A avaliação oftalmológica mostrou estrabismo sem a presença de nódulos de Lisch. A RNM de encéfalo mostrou agenesia parcial de corpo caloso com discreta proeminência dos corpos dos ventrículos laterais.

Os três pacientes com diagnóstico de NF1 e apresentação clínica atípica:

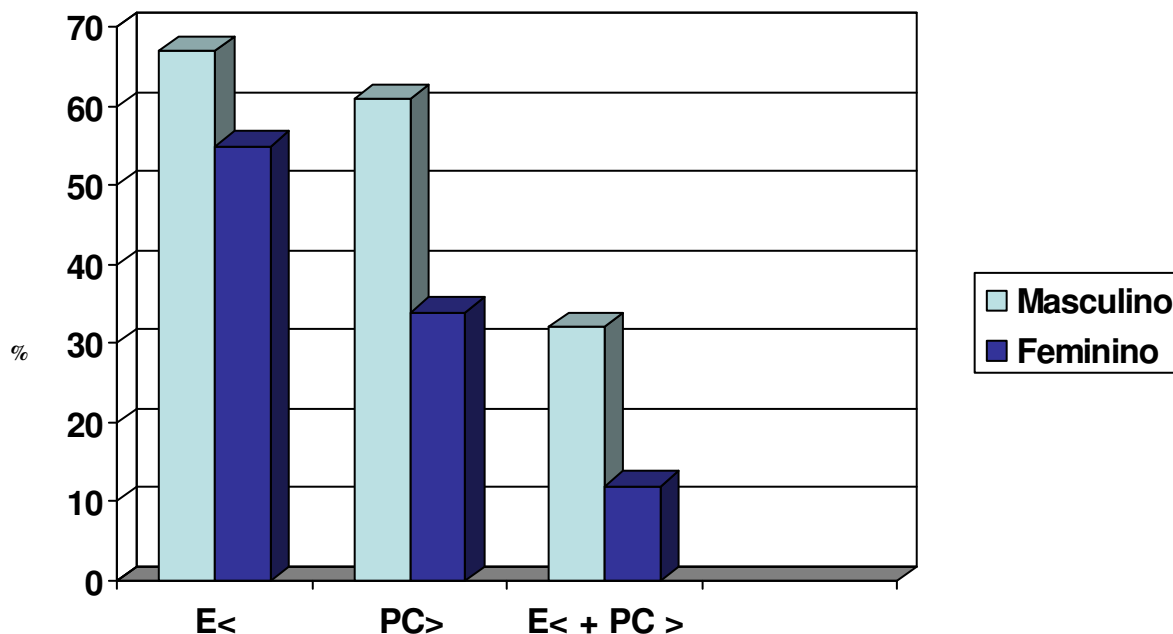
- Caso 1: provável NF1 segmentar, em paciente de 50 anos, com parente de primeiro grau acometido pela doença e a presença de um neurofibroma plexiforme (biópsia) na face e pavilhão auricular direito como única manifestação clínica observada.
- Caso 2: Paciente de 12 anos de idade, com história familiar de NF1 e diagnóstico ao nascimento pela observação de mais de seis MCL. TC de encéfalo revelou agenesia de septo interventricular, área de desorganização fronto parietal compatível com displasia e tumoração cerebral. Ao exame observou-se, ainda, paresia do membro superior esquerdo e estrabismo;
- Caso 3: Paciente de 13 anos de idade, com três critérios diagnósticos do NIH que confirmaram o diagnóstico de NF1, inclusive parente de primeiro grau acometido, apresentando quadro de agenesia de hipófise com hipopituitarismo, atraso de desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e estrabismo.

4.4. MACROCRANIA E BAIXA ESTATURA

Entre os pacientes com NF1, 67% dos homens e 55% das mulheres apresentaram baixa estatura e 61% dos homens e 34% das mulheres apresentaram macrocrania (GRAF. 1). Foi também avaliada a proporcionalidade entre o perímetro cefálico e a estatura (PC/E), tendo em vista que os dois fenômenos podem estar associados na NF1. Foi observado que, entre os homens, cerca de 30% apresentavam baixa estatura associada ao aumento de perímetro cefálico e entre as mulheres a frequência foi de 12%.

GRÁFICO 1

Prevalência de baixa estatura (E<), macrocrania (PC>) e associação de E< com PC> em homens e mulheres com neurofibromatose tipo 1.

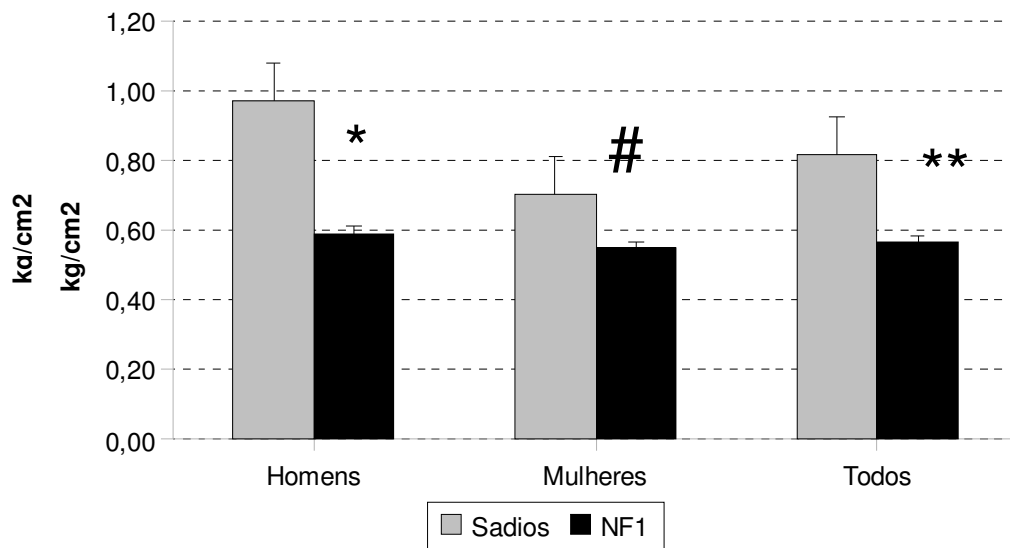


4.5. DIMINUIÇÃO DA FORÇA MUSCULAR

Os valores da $F_{\max}$ dos homens ($27,1 \pm 14,2$ kg) e mulheres com NF1 ($21,2 \pm 8,0$ kg) foram menores do que esperados para sexo e idade. 67% dos pacientes com NF1 apresentavam força menor do que seus pares saudáveis. A média da F_{area} dos saudáveis masculinos ($0,82 \pm 0,24$ kg/cm²) foi maior do que dos pacientes com NF1 ($0,57 \pm 0,21$ kg/cm²). Homens saudáveis mostraram maior F_{area} ($0,97 \pm 0,27$ kg/cm²) do que as mulheres saudáveis ($0,70 \pm 0,15$ kg/cm²) e também do que os pacientes com NF1 masculinos ($0,59 \pm 0,25$ kg/cm²). No entanto, a F_{area} dos pacientes com NF1 não foi diferente entre os sexos (GRAF. 2).

GRÁFICO 2:

Média e desvio padrão da força máxima voluntária de preensão manual (força por unidade de área, kg/cm²) em pacientes com neurofibromatose tipo 1 e indivíduos saudáveis: (*) homens saudáveis > mulheres saudáveis ($P=0,02$) > homens com NF1 ($P=0,008$); (**) todos os saudáveis > pacientes com NF1 ($P=0,001$); (#) mulheres saudáveis > mulheres com NF1 ($P=0,04$)

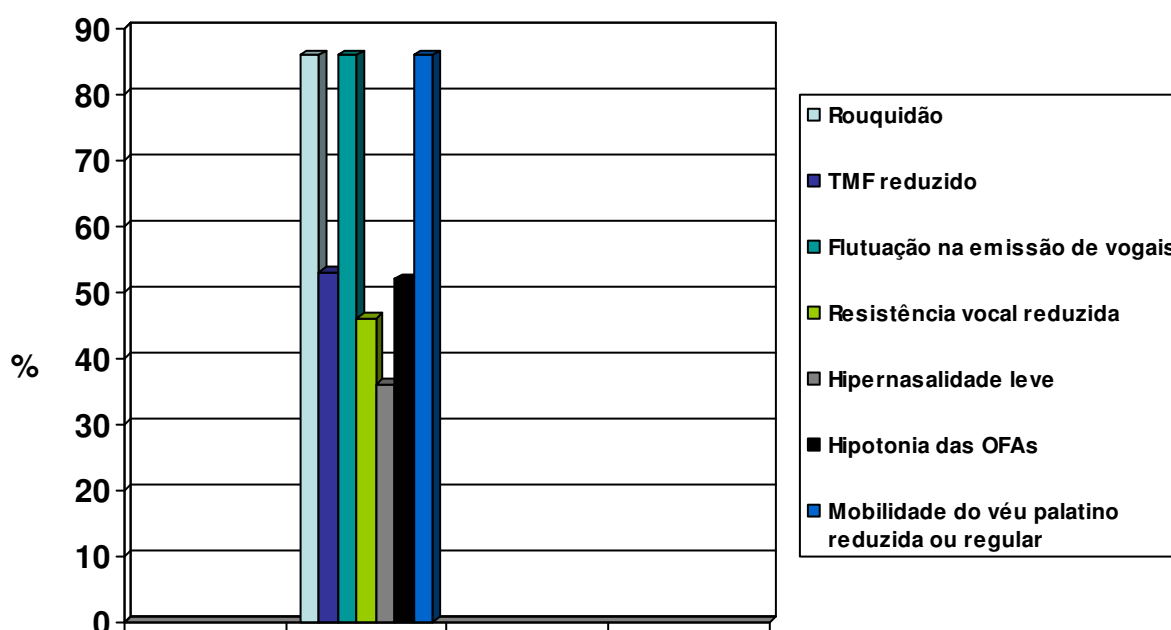


4.6. ALTERAÇÕES DA VOZ E DA MOTRICIDADE ORAL

No grupo de pacientes avaliados quanto à voz e motricidade oral, foram observados rouquidão (60%), redução do tempo máximo de fonação - TMF (53%), flutuação na emissão da vogal sustentada (/a/, /i/ e /u/ 86%), redução da resistência vocal (46%), hipernasalidade leve (36%), hipotonia dos órgãos orofaciais – OFAs (maior que 50% para todos os órgãos orofaciais) e mobilidade do palato diminuída ou regular (86%) (GRAF. 3).

GRÁFICO 3:

Frequência das alterações de voz e motricidade oral nos pacientes com NF1



4.7 AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE E VISIBILIDADE

Na avaliação da gravidade com a escala de Riccardi, 43% dos pacientes foram classificados como de gravidade moderada e 8,1% foram classificados como graves. A escala de Ablon para avaliação da visibilidade da NF1 identificou 35,3% pacientes na forma moderada e 27,1% na forma grave (TAB. 4 e 5).

A diferença entre a proporção de homens e mulheres classificados nos diferentes níveis de gravidade e visibilidade não se mostrou estatisticamente significativa. (GRAF. 4 e 5).

TABELA 4:

Gravidade da NF1 em homens e mulheres do CRNF-MG de acordo com a escala de Riccardi

Gravidade Escala de Riccardi	Mínima 14,5% (25/172)	Leve 34,3% (59/172)	Moderada 43% (74/172)	Grave 8,1% (14/172)
Masculino	7,0%	13,4%	18%	2,3%
Feminino	7,5%	20,9%	25%	5,8%

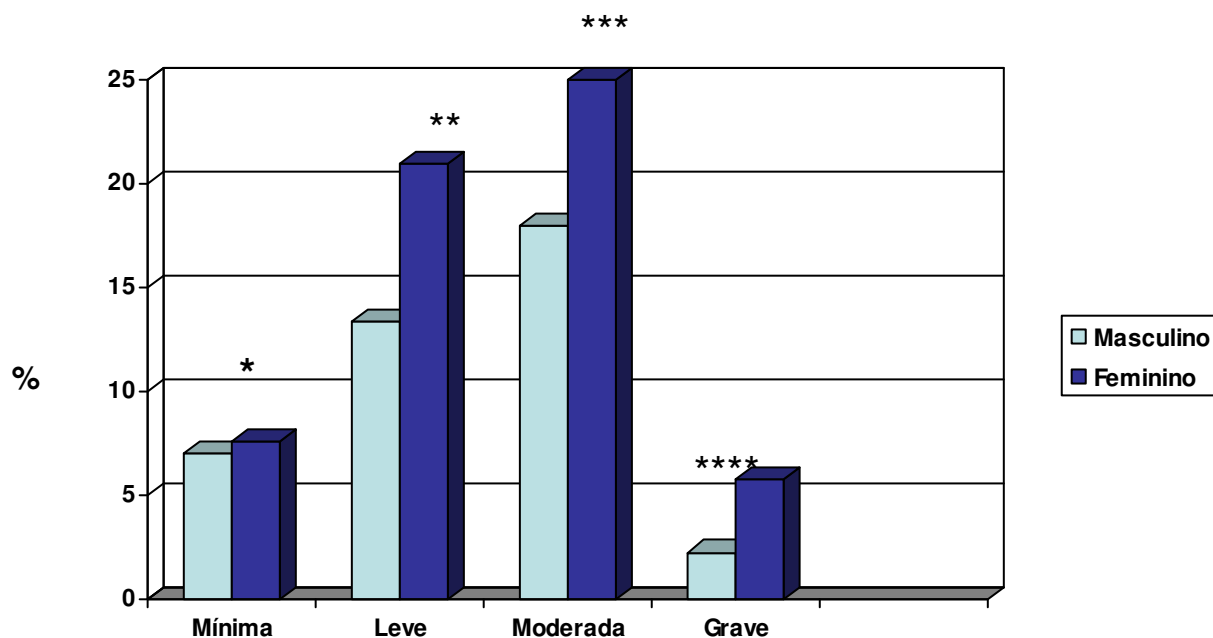
TABELA 5:

Visibilidade da NF1 em homens e mulheres do CRNF-MG de acordo com a escala de Ablon

Visibilidade Escala de Ablon	Leve 35,3% (60/170)	Moderada 37,6% (64/170)	Grave 27,1% (46/170)
Masculino	15,3%	16,5%	10,0%
Feminino	20,0%	21,1%	17,1%

GRÁFICO 4:

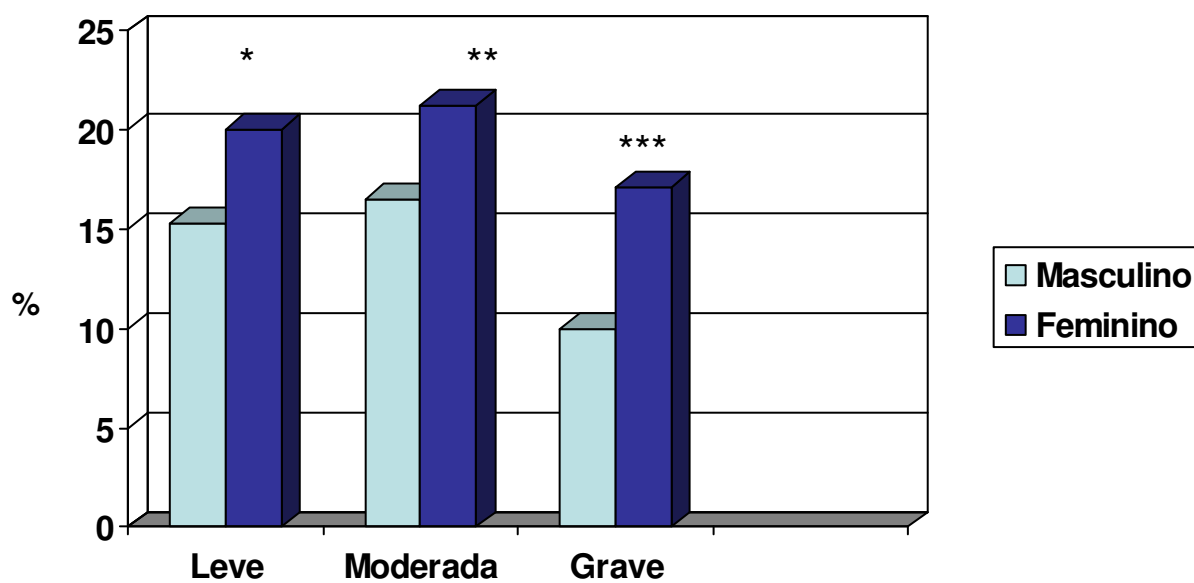
Gravidade da NF1 em homens e mulheres atendidos no CRNF-MG (Escala de Riccardi)



(*) p=0,510; (**) p=0,870; (***) p=0,876; (****) p=0,405

GRÁFICO 5

Visibilidade da NF1 em homens e mulheres atendidos no CRNF-MG (Escala de Ablon)



(*) p=0,871; (**) p=0,749; (***) p=0,487

DISCUSSÃO

Quem não sabe pôr no gelo seus pensamentos não deve se entregar ao calor da discussão.

Friedrich Nietzsche

5. DISCUSSÃO

A grande variedade de características clínicas e complicações observadas neste grupo de pacientes brasileiros com diagnóstico de NF1 refletem o acometimento multissistêmico e heterogêneo da doença. Entre os 182 pacientes do CRNF-MG avaliados, observou-se prevalência da maioria dos critérios diagnósticos e complicações da NF1 semelhante à média da prevalência encontrada em alguns trabalhos nacionais e internacionais.

As manchas café-com-leite foram a manifestação clínica mais freqüentemente observada (97,2%), conforme relatos prévios da literatura ²⁰. Na faixa etária de zero a dez anos, 100% dos pacientes avaliados neste estudo apresentava MCL, o que denota a utilidade deste critério na confirmação precoce do diagnóstico de NF1, principalmente entre as crianças com pai e/ou mãe acometidos pela doença. As efélides *similis*, presentes em 87,6% dos pacientes, foram observadas com maior freqüência nas regiões axilares e inguinais, entretanto, nesta casuística, como descrito em alguns estudos anteriores, alguns pacientes apresentavam efélides *similis* no pescoço, tórax, região perioral e distribuídas de maneira difusa ⁹⁵.

Os nódulos de Lisch foram observados em 78,6% dos pacientes, uma freqüência menor quando comparada aos 94% relatados em um dos outros estudos ⁹⁴. É possível que esta menor prevalência em nossa casuística se deva ao fato de que nem todos os pacientes avaliados neste estudo realizaram exame oftalmológico direcionado especificamente para a detecção desta anormalidade.

A prevalência de glioma óptico (6,3%) é semelhante à observada em outros estudos que não utilizaram exames de imagem (TC e/ou RNM) como rotina na avaliação das crianças com NF1. Estudos longitudinais mais recentes que utilizaram estudo de imagem de forma mais abrangente estabelecem a prevalência de glioma óptico entre 11 e 19%. Por consenso, a realização sistemática e periódica dos referidos exames de imagem, com objetivo de rastreamento dos tumores de via óptica, não está recomendada, uma vez que o tratamento só está indicado nos casos sintomáticos ²⁷.

Os neurofibromas plexiformes foram observados em 34,1% dos pacientes. Esta prevalência é semelhante à descrita em 55 pacientes brasileiros, e um pouco mais elevada do que a descrita na literatura mundial ⁹³. Outro estudo também realizado no Brasil detectou a presença de neurofibromas plexiformes em 26,9% das 104 crianças e adolescentes avaliados ⁹⁶.

A realização de exames complementares de imagem pode ter influenciado nas diferentes prevalências descritas, uma vez que neurofibromas plexiformes assintomáticos, não superficiais (cavidades, espinhais), podem passar despercebidos na avaliação clínica habitual. A realização de estudo com triagem radiológica (TC e/ou RNM) sistemática de pacientes com NF1 definiu prevalência de neurofibromas plexiformes que chega a 71%, estando as lesões profundas localizadas predominantemente no tórax (20%), abdome e pelve (40%) ²⁴.

Os neurofibromas plexiformes podem crescer e invadir tecidos adjacentes causando complicações estéticas e funcionais, além de representarem risco adicional de

transformação maligna (7-12,5% dos casos) em TMBNP ⁹⁷. Entretanto, não há consenso quanto ao manejo dos neurofibromas plexiformes assintomáticos, pequenos e superficiais. Um estudo que promoveu a exérese precoce de nove neurofibromas plexiformes assintomáticos e superficiais em sete crianças, sem maiores complicações ou danos observados, concluiu que esta conduta deve ser considerada como uma opção profilática buscando evitar futuras complicações estéticas e funcionais ⁹⁸.

Quanto aos neurofibromas plexiformes que se tornam sintomáticos e, portanto suspeitos de malignização, a investigação com realização de biópsias abertas, com material avaliado por patologista experiente, tem sido a conduta mais indicada. Em caso de diagnóstico anátomo-patológico de TMBNP, este procedimento deve ser seguido de radioterapia e excisão com ampla margem em um segundo tempo cirúrgico, porém evitando amputações. Não obstante, mesmo com diagnóstico precoce e tratamento agressivo o prognóstico para estas lesões permanece reservado ⁹⁹.

Entre os pacientes do CRNF-MG, 55,5% relataram a presença de cefaléia crônica. Esta alta prevalência pode ser influenciada pela ansiedade e depressão frequentemente associadas à NF1 ^{17,79}. Estudos anteriores demonstraram uma maior tendência ao desenvolvimento de transtornos psiquiátricos entre os pacientes com NF1, sendo a distímia um dos mais comuns entre eles ⁸⁰. Os pacientes atendidos no CRNF-MG vêm recebendo acompanhamento especializado buscando identificar e auxiliar na resolução dos principais problemas psicológicos associados à NF1 por eles apresentados.

Não obstante, a existência de maior risco de complicações neurológicas associadas à NF1, tais como tumores do SNC e hidrocefalia, que podem apresentar-se inicialmente com cefaléia, exigem cuidado na avaliação deste sintoma.

Neste grupo foi avaliada a assimetria corporal global, diferentemente de outros estudos que avaliaram apenas assimetria facial. Esta abordagem pode justificar a alta prevalência destas assimetrias (59%) quando comparada a outros estudos. Além disso, a presença de algumas características clínicas da NF1 como pectus excavatum (6%) e escoliose idiopática (27,2%) podem ter contribuído para maior frequência desta alteração.

Problemas ortopédicos como escoliose (30,1%) também foram observados neste grupo de pacientes. A prevalência da escoliose foi obtida a partir da observação clínica, sem realização sistemática de radiografia. Este fato pode ter resultado na exclusão de casos mais leves principalmente no caso da escoliose idiopática (27,2%). A escoliose distrófica (2,9%), embora menos freqüente, apresenta-se como um grande desafio terapêutico, especialmente entre os pacientes que não respondem adequadamente ou não são submetidos à intervenção cirúrgica precoce, conduta atualmente preconizada para condução dos pacientes com NF1 e displasia grave da coluna vertebral ¹⁰⁰.

A macrocrania afeta uma parte dos indivíduos com NF1 e neste grupo, ela foi observada em 54% dos pacientes (30/56), comparada à média de 44% observada em outros estudos ^{22,92-94}. No entanto, nesta casuística, os pacientes com

hidrocefalia e/ou neurofibroma plexiforme na face, condições que podem influenciar o perímetro cefálico, não tenham sido excluídos desta avaliação.

A prevalência de baixa estatura foi de 60% (34/56), de acordo com o percentil de 5% estabelecido, frequência maior que a média relatada na literatura (28,3%)^{22,92-94}. As possíveis causas da baixa estatura na NF1 não estão bem estabelecidas. Neste grupo, a baixa estatura pode estar relacionada a problemas nutricionais, mas não se pode descartar que baixos níveis de vitamina D e problemas osteomusculares correlatos, já descritos na NF1, possam contribuir para este achado⁵⁶. Estas especulações devem ser mais bem estudadas.

A hipotonia muscular foi observada clinicamente em 32% dos pacientes. Esta observação motivou a realização de uma análise quantitativa original da força muscular. Dos 21 pacientes aleatoriamente avaliados e comparados com controle pareados pelo sexo e idade, constatou-se que 67% dos portadores de NF1 apresentaram força muscular menor do que indivíduos sadios^{101,102}. Este achado pode estar relacionado às alterações genéticas da NF1 que resultam em disfunção da coordenação motora previamente descrita nestes pacientes¹⁰³. A possível causa da redução da força muscular nestes pacientes, de origem central ou periférica, precisa ainda ser esclarecida. Estudos neste sentido também estão sendo realizados no CRNF-MG.

É interessante notar que, embora este estudo não tenha mensurado o nível de atividade física e de condicionamento físico dos pacientes, as alterações musculoesqueléticas (baixa estatura, macrocrania e redução da força muscular)

parecem afetar predominantemente o sexo masculino. Este achado ainda não foi descrito na literatura, merecendo, portanto, novas investigações, uma vez que se admite, até o momento, que a NF1 afete de forma semelhante ambos os sexos.

As alterações de voz e fala foram identificadas durante a avaliação clínica (56,7%) e posteriormente quantificados (distúrbios da voz e da motricidade oral) pela primeira vez como um dos problemas mais frequentemente observados nos pacientes portadores de NF1. As alterações de voz e da motricidade oral ocorrem, provavelmente, em decorrência de alterações neurológicas que ocasionam insuficiência do músculo velofaríngeo e da musculatura orofaríngea. A avaliação fonoaudiológica deve ser realizada em todos os pacientes portadores de NF1. É possível que uma intervenção terapêutica específica e precoce possa contribuir para minimizar estes distúrbios e melhorar o desempenho acadêmico dos pacientes portadores de NF1 ¹⁰⁴.

Nesta casuística, 56,7% dos pacientes relatou algum tipo de dificuldade da aprendizagem, resultado consistente com as freqüências previamente relatadas ¹⁰⁵. Uma avaliação especializada, com aplicação de testes cognitivos específicos, associados à avaliação da função intelectual geral (QI), pode fornecer detalhes quanto ao tipo déficit de aprendizagem e auxiliar na elaboração de procedimentos que possam melhorar a adaptação e o rendimento escolar destes indivíduos.

O mecanismo fisiopatológico da NF1, tanto em modelos animais (ratos) quanto em humanos, é a elevação da atividade da p21Ras ^{62,63}. A construção de um modelo animal, utilizando ratos com NF1, demonstrou que uma modulação precisa do Ras

pela neurofibromina é essencial para a aprendizagem e a memória ¹⁰⁶. A lovastatina, um inibidor específico da HMG-CoA redutase, uma enzima responsável pela regulação da biossíntese do colesterol foi utilizada em um modelo animal e reverteu os déficits cognitivos observados em ratos com NF1 através da inibição da atividade do p21Ras ¹⁰⁷. Um complexo programa de pesquisa encontra-se em andamento com o objetivo de testar esta hipótese e transferir este conhecimento para que possa ser útil no tratamento de humanos com NF1 ¹⁰⁸.

O atendimento dos pacientes com NF1 mostra que a doença apresenta grande impacto na qualidade de vida tanto do ponto de vista clínico como no aspecto estético. A doença se constitui numa verdadeira agressão à auto-imagem e à auto-estima. Afeta a aparência, compromete a aprendizagem e o desempenho no trabalho e, conseqüentemente, o status econômico. Alguns estudos demonstraram que a gravidade clínica e a visibilidade da NF1 avaliadas pelo médico e/ou pelos próprios pacientes e familiares, têm correlação com a qualidade de vida informada ^{76,77}.

Entre os pacientes atendidos no CRNF-MG, a aplicação da escala de classificação da gravidade de Riccardi indicou que a maior parte dos pacientes apresentou as formas moderada e grave da doença (51,1%) enquanto na avaliação da visibilidade (escala de Ablon) mais da metade dos pacientes apresentaram a forma moderada ou grave (64,4%) ¹⁰⁹. Outros estudos, que utilizaram as mesmas escalas para avaliação, relatam gravidade moderada e grave em 34,3% a 64% dos pacientes avaliados e visibilidade que varia de 60,6% a 73,3% dos pacientes ^{74,77,81}.

Para um melhor entendimento do impacto da gravidade e da visibilidade sobre a saúde deste grupo de pacientes é necessário contrapor os dados das escalas com indicadores de qualidade de vida, do nível socioeconômico e representação psicológica da doença. O presente estudo foi realizado numa população que foi referida ou procurou espontaneamente um centro especializado, o que poderia se constituir num viés, selecionando os pacientes mais graves. No entanto, a frequência dos achados clínicos desta casuística mostrou dados comparáveis aos descritos em estudo representativo da população portadora de NF1 em geral ⁴.

Apesar da NF1 poder ser considerada uma doença comum ⁸, as neurofibromatoses vinham recebendo pouca atenção científica até a década de 1990, quando a causa da NF1 foi identificada. Parte da desatenção anterior com as neurofibromatoses pode ser explicada pelas abordagens tradicionais da literatura médica e dos profissionais da área de saúde, os quais têm considerado a NF1 como sendo “rara, benigna e sem tratamento”, o que pode ter contribuído para o desinteresse acadêmico, o subdiagnóstico, a despreocupação com as complicações e a ausência de terapias efetivas. Entre os pacientes e familiares, por outro lado, a desinformação sobre as verdadeiras origens da doença abriu espaço para mitos e tabus, que somente aumentam o sofrimento dos atingidos, atribuindo-lhes responsabilidade e culpa por eventuais ações pregressas supostamente causadoras da doença.

A partir da década de 90, observou-se um crescente interesse pela pesquisa científica sobre a NF1. Centros de pesquisa e associações de apoio foram criados e investimentos financeiros foram alocados para a melhor identificação da doença e seu tratamento. Parte deste crescente interesse deve-se aos avanços da genética e

da biologia molecular, com identificação do gene da NF1 e maiores esclarecimentos quanto à fisiopatologia da doença. Além disso, várias das manifestações clínicas presentes na NF1, como diferentes tipos de câncer, doenças cardiovasculares e problemas de aprendizagem escolar são acometimentos que interessam à maior parte da população e impulsionam as pesquisas na busca por avanços diagnósticos e terapêuticos.

Como resultado, algumas medidas de controle e vigilância sistemática dos pacientes portadores de NF1 permitem o diagnóstico precoce das complicações mais comuns em cada faixa etária, e conduta adequada no sentido de minimizá-las ou eliminá-las. Uma vez cogitado o diagnóstico, o paciente deve ser encaminhado e a partir daí acompanhado, preferencialmente, em um centro especializado no atendimento de pacientes com NF1 ou por profissional generalista (clínico ou pediatra) com experiência na condução de pacientes com a doença.

Não há indicação de exame basal de triagem para a maior parte das complicações e problemas associados à NF1. A RNM de encéfalo e coluna vertebral, em busca de tumores ou displasias assintomáticos, e que não irão alterar a condução clínica destes pacientes, não está indicada de forma sistemática ⁸.

No entanto, o NIH, dos EUA, recomenda para seguimento das crianças com NF1, um exame oftalmológico completo ao diagnóstico, com seguimento anual até os 6 anos de idade. Um período mais prolongado entre as avaliações pode ser adotado para crianças acima dos 6 anos de idade. A RNM, para diagnóstico de glioma óptico,

só deve ser realizada com indicação clínica e não como exame rotineiro de triagem, uma vez que a terapêutica não está indicada na ausência de sintomas ²⁹.

As crianças devem ser acompanhadas anualmente e monitoradas quanto às manifestações da doença, de apresentação progressiva, e às complicações mais freqüentes para cada faixa etária.

O acompanhamento dos pacientes entre 16 e 25 anos de idade deve levar em conta a necessidade de aconselhamento genético quanto aos riscos de transmissão da NF1 para a próxima geração e de apoio psicológico, com especial atenção principalmente por ser este o período de surgimento e crescimento dos neurofibromas. Para os adultos assintomáticos está preconizada uma visita médica anual com aferição da pressão arterial e avaliação quanto a possíveis novos sintomas, particularmente aqueles que remetam à possibilidade diagnóstica de TMBNP e de compressão da medula espinhal ⁸.

Na puberdade e durante a gravidez há um crescimento no número e volume dos fibromas, embora ainda não esteja estabelecida uma relação causal entre as alterações hormonais típicas destas fases da vida e o crescimento dos tumores. O crescimento dos neurofibromas espinhais durante a gravidez implica em risco de lesões medulares irreversíveis ²⁶.

Considerando-se a incidência da NF1, o impacto que representam as complicações clínicas para os pacientes e seus familiares, os neurofibromas múltiplos e plexiformes, assim como as deformidades estéticas e de acordo com os dados

obtidos nesta pesquisa, a expressão “benigna” não se aplica à NF1, como tem sido convencionalmente designada. Além disso, com os atuais avanços na condução das manifestações clínicas e complicações, está indicada uma abordagem multidisciplinar, envolvendo profissionais das diversas áreas da saúde e da educação simultaneamente ao aconselhamento genético possibilitando, assim, um atendimento mais adequado aos pacientes portadores de NF1 e suas famílias.

Neste contexto insere-se o CRNF-MG que foi criado em 2005 com o objetivo de prover uma atenção integrada à saúde dos pacientes portadores de NF e seus familiares e que progressivamente consolida seus objetivos de pesquisa, ensino, atendimento multidisciplinar e disseminação de conhecimento sobre a doença.

CONCLUSÃO

*Bem-aventurados os que esquecem: pois “darão conta”
também de suas tolices.*

Friedrich Nietzsche

6. CONCLUSÕES

Em relação à amostra de portadores de NF1 estudada, podemos concluir que:

1. A frequência dos critérios diagnósticos e da maioria das complicações da NF1 entre os pacientes atendidos no CRNF-MG é semelhante à prevalência descrita na literatura nacional e internacional.
2. Macrocrania e baixa estatura foram mais frequentes neste grupo de pacientes.
3. Hipotonia muscular foi identificada pela primeira vez em um grupo de pacientes com NF1.
4. Distúrbios da voz e da motricidade oral e redução da força muscular foram quantificadas pela primeira vez em um grupo de pacientes com NF1.
5. Mais da metade dos pacientes avaliados apresenta as formas moderada e grave da doença (gravidade e visibilidade), com potencial impacto negativo na sua qualidade de vida.
6. Os resultados desta pesquisa contrariam o conceito tradicional de que a NF 1 é uma doença benigna.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(Estilo Vancouver)

1. Korf BR, Rubenstein AE. Neurofibromatosis: a handbook for patients, families and health care professionals. 2nd ed. New York. Thieme Medical Publisher; 2005.
2. Arkenside M. Observation on cancer. Trans Med Soc Lond. 1768; 1: 64-92.
3. Geller M, Bonalumi A. Neurofibromatose: clínica, genética e terapêutica. 1^a ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan S.A; 2004.
4. Huson SM, Harper PS, Compston DA. Von Recklinghausen neurofibromatosis: a clinical and population study in south-east Wales. Brain. 1998; 111: 1355-58.
5. Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. Am J Med Genet. 1999; 89: 1-6.
6. Raskin S, Phillips JA 3rd, Krishnamani MRS, Vnencak-Jones C, Parker RA, Rozov T, et al. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie Cards. Am J Med Genet. 1993; 46(6): 665-69.
7. Ferreira SRG, Franco LJ, Vivolo MA, Negrato CA, Simões ACP, Venturelli CR. Population based incidence of IDDM in the state of São Paulo, Brazil. Diabetes Care. 1993; 16: 701-4.

8. Ferner RE, Huson SN, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guideline for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007; 44: 81-8.
9. Gutman DH, Wood DL, Collins FS. Identification of the neurofibromatosis type 1 gene product. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991; 88: 9658-62.
10. Gutman DH. The neurofibromatosis: when less is more. *Human Molecular Genetics.* 2001; 10(7): 747-55.
11. Barker D, Wright E, Nguyen K, Cannon L, Fain P, Goldgar D, et al. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. *Science.* 1987; 236: 1100-2.
12. Daston MM, Scrable H, Nordlund M, Sturbaum AK, Nissen LM, Ratner N. The protein product of neurofibromatosis type 1 gene is expressed at highest abundance in neurons, Schwann cells, and oligodendrocytes. *Neuron.* 1992; 8: 415-28.
13. Xu G, O'Connell P, Viskochil D, Cawthon R, Robertson M, Culver M, et al. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. *Cell.* 1990; 62: 599-608.
14. Martin GA, Viskochil D, Bollag G, McCabe PC, Croiser WJ, Haubruck H, et al. The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. *Cell.* 1990; 63: 843-9.

15. John AM, Ruggieri M, Ferner R, Upadhyaya M. A search for evidence of somatic mutations in the NF1 gene. *J Med Genet.* 2000; 37: 44-9.
16. North K. Neurofibromatosis type 1. *J Med Genet.* 2000; 97: 119-27.
17. North K. Clinical aspects of neurofibromatosis 1. *Eur J Paediatr Neurol.* 1998; 2: 223-31.
18. National Institute of Health (NIH). Consensus Development Conference Neurofibromatosis. *Arch Neurol.* 1988; 45: 575-8.
19. Mulvihill JJ, Parry DM, Sherman JL, Pikus A, Kaiser-Kupfer MI, Eldridge R. NIH Conference. neurofibromatosis 1 (Recklinghausen disease) and neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis): an update. *Ann Intern Med.* 1990; 113(1): 39-52.
20. DeBella K, Szudeck J, Friedman JM. Use of the National Institute of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics.* 2000; 105: 608-14.
21. Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots. *Pediatrics.* 1992; 90: 924-7.
22. North K. Neurofibromatosis type 1: review of the first 200 patients in an Australian clinic. *J Child Neurol.* 1993; 8: 395-402.

23. Riccardi VM. Type 1 neurofibromatosis and the pediatric patient. *Curr Probl Pediatrics*. 1992; 22: 66-107.
24. Tonsgard JH, Kwak SM, Short MP, Daschman AH. CT imaging in adults with neurofibromatosis 1: frequent asymptomatic plexiform lesions. *Neurology*. 1998; 50(6): 1755-60.
25. Evans DG, Baser ME, McGaughan J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. *J Med Genet*. 2002; 39(5): 311-4.
26. Dugoff L, Sujansky E. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy. *Am j Med Genet*. 1996; 66: 7-10.
27. Listernick R, Charrow J, Grenwald M, Mets M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *J Pediatr*. 1994; 125 (1): 63-6.
28. Singhal S, Birch JM, Kerr B, Lashford L, Evans DGR. Neurofibromatosis type 1 and sporadic optic gliomas. *Arch Dis Child*. 2002; 87: 65-70.
29. Listernick R, Louis DN, Packer RJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force. *Ann Neurol*. 1997; 41(2): 143-9.

-
30. Richetta A, Giustine S, Recupero SM, Pezza M, Carlomagno V, Amoruso G, et al. Lisch nodules of the iris in neurofibromatosis type 1. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004; 18(3): 342-4.
31. Riccardi VM. Neurofibromatosis: phenotype, natural history, and pathogenesis. 2nd edition. Baltimore. John Hopkins University Press; 1992.
32. Alwan S, Tredwell SJ, Friedman JM. Is osseous dysplasia a primary feature of neurofibromatosis 1 (NF1)? *Clin Genet*. 2005; 67: 378-90.
33. Vitale MG, Guha A, Skaggs DL. Orthopedic manifestations of neurofibromatosis in children. *An Update Clin Orthop*. 2002; 401: 107-18.
34. McCarthy RE. Amputation for congenital pseudarthrosis of the tibia. Indications and techniques. *Clin Orthop*. 1982; 166: 58-61.
35. Evans DGR, Moran A, King A, Saeed S, Gurusinghe N, Ramsden R. Incidence of vestibular schwannoma and neurofibromatosis 2 in the north west of England over a 10-year period: higher incidence than previously thought. *Otol Neurotol*. 2005; 26: 93-7.
36. MacCollin M, Chiocca EA, Evans DGR, Friedman JM, Horvitz R, Jaramillo D, et al. Diagnostic criteria for schwannomatosis. *Neurology*. 2005; 64: 1838-45.
37. Ruggieri M, Huson SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatosis. *Neurology*. 2001; 56: 1433-43.

38. Santos, SNMB. Neurofibromatose segmentar cutânea bilateral e estenose da valva pulmonar. [dissertação]. Faculdade de Medicina: UFMG; 1993.
39. Stevenson DA, Viscochil DH, Rope AF, Carey JC. Clinical and molecular aspects of an informative family with neurofibromatosis type 1 and Noonan phenotype. *Clin Genet*. 2006; 69(3): 546-53.
40. De Luca A, Botillo I, Sarkozy A, Carta C, Néri C, Belacchio E, et al. NF1 gene mutations represent the major molecular event underlying Neurofibromatosis-Noonan Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2005; 77:1092–101.
41. Allanson JE, Upadhyaya M, Watson GH, Partington M, MacKenzie A, Lahey D, et al. Watson syndrome: is it a subtype of type 1 neurofibromatosis? *J Med Genet*. 1991; 28: 752-6.
42. Bandipalliam P. Syndrome of early onset colon cancer, haematological malignancy and features of neurofibromatosis in NHPCC families with homozygous mismatch repair gene mutations. *Fam Cancer*. 2005; 4: 323-33.
43. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 340-51.
44. Evans DRG, Huson SM, Donnai D, Neary W, Blair V, Newton V, et al. A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Q J Me*. 1992; 84(304): 603-18.
45. Ferner RE. Neurofibromatosis 1. *Eur J Hum Genet*. 2007; 15(2): 131-8.

46. Lin AE, Birch PH, Korf BR, Tenconi R, Niimura M, Poyhonen M, et al. Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet.* 2000; 95: 108-17.
47. Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, Gutmann DH, Huot SJ, Lin AE, et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: a report of the NF1 Cardiovascular Task Force. *Genet Med.* 2003; 4: 105-11.
48. Rosser TL, Vezina G, Packer RT. Cerebrovascular abnormalities in a population of children with neurofibromatosis type 1. *Neurology.* 2005; 64: 553-55.
49. Yamauchi T, Tada M, Houkin K, Tanaka T, Nakamura Y, Kuroda S, et al. Linkage of familial Moyamoya Disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis) to chromosome 17q25. *Stroke.* 2000; 31: 930-5.
50. Legius E, Marchuk DA, Collins FS, Glover TW. Somatic deletion of the neurofibromatosis type 1 gene in a neurofibrosarcoma supports a tumor suppressor gene hypothesis. *Net Genet.* 1993; 3(2): 122-6.
51. Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *Cancer Res.* 2002; 62: 1573-7.
52. Muniz MP, Almeida JMR, Aires AS, França FC, Goloni-Bertollo EM. Prevalência de achados radiográficos da neurofibromatose tipo 1: estudo de 82 casos. *Radiologia Brasileira.* 2002; 35: 65-70.

53. Kuorilehto T, Poyhonen M, Bloigu R, Heikkinen J, Vaananen K, Peltonen J. Decreased bone mineral density and content in neurofibromatosis type 1: Lowest local values are located in the load-carrying parts of the body. *Osteopor Int*. 2005; 16(8): 928-36.
54. Lammert M, Friedman JM, Roth HJ, Kluwe L, Schooler T, Mautner V-M. Vitamin D deficiency associated with number of neurofibromas in neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2006; 43: 810-3.
55. Holick, MF. Vitamin D deficiency. *N Eng J Med*. 2007; 357: 266-81.
56. Viana ACS, Liberatore Junior RDR, Goloni-Bertollo EM. Puberdade e crescimento em crianças e adolescentes com neurofibromatose tipo 1. *Rev Assoc Med Bras*. 2004; 50(2): 163-6.
57. Macchiaverni LML, Barros Filho AA. Perímetro cefálico: porque medir sempre. *Medicina, Ribeirão Preto*; 1998; 31: 595-609.
58. North K, Hymann S, Barton B. Cognitive deficits in neurofibromatosis 1. *J Child Neurol*. 2002; 17(8): 605-12.
59. Hyman SL, Gill DS, Shores AE, Steinberg A, Gibikote SV, North KN. Natural history of cognitive deficits and their relationship to MRI T2-hiperintensities in NF1. *Neurology*. 2003; 60: 1139-45.

-
60. DeBella K, Poskitt K, Szudek J, Friedman JM. Use of “unidentified bright objects” on brain MRI for diagnoses of neurofibromatosis 1 children. *Neurology*. 2000; 55: 1067-8.
61. Gutman DH. Neurofibromin in the brain. *J Child Neurol*. 2002; 17: 592-601.
62. Costa RM, Silva AJ. Molecular and cellular mechanisms underlying the cognitive deficits associated with neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol*. 2002; 17: 622-26.
63. Costa RM, Yang T, Huynh DP, Pulst SM, Viscocchi DH, Silva AJ. Learning deficits, but normal development and tumor predisposition, in mice lacking 23a of Nf1. *Nature Genetics*. 2001; 27: 399-405.
64. Korf BR, Carrazana E, Holmes GJ. Patterns of seizures observed in association with neurofibromatosis type 1. *Epilepsia*. 1993; 34: 616-20.
65. Créange A, Zeller J, Rostaing-Rigaltieri S, Brugieres P, Degos JD, Revus J, et al. Neurological complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. *Brain*. 1999; 122: 473-81.
66. Thomas PK, King RH, Chiang TR, Scaravilli F, Sharma AK, Downie AW. Neurofibromatous neuropathy. *Muscle Nerve*. 1990; 13: 93-101.
67. Ferner RE, Huges AEC, Hall SM, Upadhyaya M, Johnson MR. Neurofibromatous neuropathy in neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet*. 2004; 41: 837-41.

68. Poyhonen M, Leisti E-L, Kytola S, Leisti J. Hereditary spinal neurofibromatosis: a rare form of NF1? *J Med Genet.* 1997; 34: 184-87.
69. Zorzi JL, Assencio-Ferreira VJ. Neurofibromatose tipo 1 achados fonoaudiológicos em sete pacientes. *Rev CEFAC.* 2001; 3:9-18.
70. Stevenson DA, Moyer-Mileur LJ, Carey JC, Quick JL, Hoff CJ, Viskochil DH. Case-control study of the muscular compartments and osseous strength in neurofibromatosis type 1 using peripheral quantitative computed tomography. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2005; 5(2):145-9.
71. Wolkenstein P, Zeller J, Revuz J, Ecosse E, Lepège A. Quality-of-life impairment in neurofibromatosis type 1. *Arch Dermatol.* 2001; 137: 1421-5.
72. Benjamim CM, Colley A, Donnai D, et al. Neurofibromatosis type 1 (NF1): knowledge, experience, and reproductive decisions of affected patients and families. *J Med Genet.* 1993; 30: 567-74.
73. Ablon J. Gender response to neurofibromatosis 1. *Soc Sci Med.* 1996; 42: 99-109.
74. Riccardi VM, Kleiner B. Neurofibromatosis: a neoplastic birth defect with two age peaks of severe problems. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1977; 13: 131-8.
75. Chren MM. Understanding research about quality of life and other health outcomes. *J Cutan Med Surg.* 1999; 3: 312-6.

76. Sebold CD, Lovell A, Hopkin R, Noll R, Schorry E. Perception of disease severity in adolescents diagnosed with neurofibromatosis type 1. *J Adolesc Health*. 2004; 35(4): 297-302.
77. Page PZ, Page GP, Ecosse E, Korf BR, Leplege A, Wolkestein P. Impact of neurofibromatosis 1 on quality of life: a cross-sectional study of 176 American cases. *Am J Med Genet*. 2006; 140: 1893-8.
78. Wolkenstein P, Durand-Zaleski I, Moreno JC, Zeller J, Hemery F, Revuz J. Cost evaluation of the medical management of neurofibromatosis 1: A prospective study on 201 patients. *Br J Dermatol*. 2000; 142:1166–70.
79. Mouridsen SE, Sorensen AS. Psychological aspects of von Recklinghausen neurofibromatosis (NF1). *J Med Genet*. 1995; 32: 921-24.
80. Zoller ME, Rembeck B. A psychiatric 12-year follow-up of adult patients with neurofibromatosis type 1. *J Psychiatr Res*. 1999; 3: 63-68.
81. Wolkenstein P, Zeller J, Revuz J, Ecosse E, Leplège A. Visibility of neurofibromatosis 1 and psychiatric morbidity. *Arch Dermatol*. 2003; 139: 103-4.
82. Erem C, Onder Ersoz H, Ukinç K, Hacıhasanoglu A, Alhan A, Çobanoglu U, et al. Neurofibromatosis type 1 associated with pheocromocytoma: a case report and a review of the literature. *J Endocrinal Invest*. 2007; 30: 59-64.

83. Bausch B, Borozdin W, Neumann H, European-American Pheocromocytoma Study Group. Clinical and genetic characteristics of patients with neurofibromatosis type 1 and pheocromocytoma. *N Eng J Med*. 2006; 354: 2729-31.
84. Sakane N, Shirakata S, Jin MB, Torii T, Yoshida T. Von Recklinghausen's disease with hyperthyroidism. *Intern Med*. 1997; 36(12): 938.
85. Cambiaghi S, Restano L, Caputo R. Juvenile xanthogranuloma associated with neurofibromatosis 1: 14 patients without evidence of haematologic malignancies. *Pediatr Dermatol*. 2004; 21: 97-101.
86. Giuly JA, Picand R, Giuly D, Monges B, Nguyen-Cat R. Von Recklinghausen disease and gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg*. 2003; 185: 86-7.
87. North KN, Ricardi V, Samango-Sprouse C, Ferner R, Moore B, Legius E, et al. Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Cognitive Disorders Task Force. *Neurology*. 1997; 48: 1121-27.
88. Lubs ML, Bauer MS, Formas ME, Djokic B. Lisch nodules in neurofibromatosis 1. *N Eng J Med*. 1991; 324: 1264-66.
89. Hamill PVV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM. Physical growth: national center for health statistics percentiles. *Am J Clin Nutr*. 1979; 32: 607-29.

-
90. Carmi D, Shohat M, Metzger A, Dickerman Z. Growth, puberty, and endocrine functions in patients with sporadic or familial neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *Pediatrics*. 1999; 103: 1257-62.
91. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Fisiologia do Exercício*, 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
92. Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet*. 1997; 70: 138-43.
93. Trovó-Marques AB, Goloni-Bertollo EM, Valério NI, Pavarino-Bertelli EC, Muniz MP, Teixeira MF, et al. High frequencies of plexiform neurofibromas, mental retardation, learning difficulties, and scoliosis in Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. *Braz J Med Biol Res*. 2005; 38(9): 1441-47.
94. Young H, Hyman S, North K. Neurofibromatosis 1: clinical review and exceptions to the rules. *J Child Neurol*. 2002; 17: 613-21.
95. Lee M-J, Stephenson DA. Recent developments in neurofibromatosis type 1. *Curr Opin Neurol*. 2007; 20: 135-41.
96. Darrigo Jr. LG, Geller M, Bonalumi Filho A, Azulay DR. Prevalence of plexiform neurofibroma in children and adolescents with type 1 neurofibromatosis. *J Pediatr*. 2007; 83(6): 571-3.

-
97. Darrigo Jr LG, Bonallumi Filho A, D'Allesandro DSM, Geller M. Neurofibromatose tipo 1 na infância: revisão dos aspectos clínicos. *Rev Paul Pediatr*. 2008; 26(2): 176-82.
98. Friedrich RE, Schmelzle R, Hartmann M, Fusterer C, Mautner V-F. Resection of small plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1 children. *World J Surg Oncol*. 2005; 3(6): 1-6.
99. Guha A. Diagnostic, Current and Future Management of MPNST. In: *Genes to Complications to Treatment. NF Conference 2008. Proceedings of the Children's Tumor Foundation Conference; 2008 jun 6-10, Bonita Springs, USA*. 2008: p. 7.
100. Tsirikos A, Saifuddin A, Noordeen M. Spinal deformity in neurofibromatosis type 1: diagnosis and treatment. *Eur Spine J*. 2005; 14: 427-39.
101. Souza JF, Guedes ACM, Rodrigues LOC, Rezende NA. Some under-reported clinical complications in NF1 patients. In: *Genes to Complications to Treatment. NF Conference 2008. Proceedings of the Children's Tumor Foundation Conference; 2008 jun 6-10, Bonita Springs, USA*. 2008: p. 140.
102. Souza JF, Passos RL, Guedes ACM, Rodrigues LOC, Rezende NA. Maximal voluntary muscular strength is reduced in neurofibromatosis type 1 patients. In: *Genes to Complications to Treatment. NF Conference 2008. Proceedings of the Children's Tumor Foundation Conference; 2008 jun 6-10, Bonita Springs, USA*. 2008: p. 142.

103. North K, Joy P, Yuille D, Cocks N, Mobbs E, Hutchins P, et al. Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: significance of MRI abnormalities. *Neurology*. 1994; 44(5): 878–83.
104. Silva CM, Valentin HO, Rodrigues LOC, Rezende NA. High incidence of voice and motor control disturbances in NF1: a preliminary report. In: *Models, Mechanisms and Therapeutic Targets. NF Conference 2007: Proceedings of the Children's Tumor Foundation Conference; 2007 Jun 10-12, Park City, USA*. 2007. p. 52-3.
105. Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 2005; 65: 1037-44.
106. Costa RM, Federov NB, Kogan JH, Murphy GG, Stern J, Ohno M, et al. Mechanism for the learning deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Nature*. 2002; 415: 526-30.
107. Li W, Cui Y, Kushner SA, Brown RAM, Jentsch JD, Frankland PW, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor lovastatin reverses the learning and attention deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Curr Biol*. 2005; 15: 1961-7.
108. Acosta MT. Learning disabilities in neurofibromatosis type 1: pharmacological options today and tomorrow. In: *Genes to Complications to Treatment. NF Conference 2008. Proceedings of the Children's Tumor Foundation Conference; 2008 jun 6-10, Bonita Springs, USA*. 2008: p. 15.

109. Souza JF, Guedes ACM, Rodrigues LOC, Rezende NA. A new approach to measure the severity of neurofibromatosis type 1: a preliminary report. In: Genes to Complications to Treatment. NF Conference 2008. Proceedings of the Children's Tumor Foundation Conference; 2008 jun 6-10, Bonita Springs, USA. 2008: p. 141.

ANEXOS

Anexo 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto

Estudo clínico das características da neurofibromatose tipo 1, utilizando-se protocolo específico para sua abordagem, no centro de referência em neurofibromatose de Minas Gerais

Instituições envolvidas

Este projeto será desenvolvido no Anexo da Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG, Centro de Referência em Neurofibromatose de Minas Gerais (CRNF-MG).

Você, no momento deste atendimento, está convidado(a) a participar de projetos de pesquisas em NEUROFIBROMATOSE, a serem desenvolvidas pelo CENTRO DE REFERÊNCIA EM NEUROFIBROMATOSE DE MINAS GERAIS.

A FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (UFMG), ATRAVÉS DO CENTRO DE REFERÊNCIA EM NEUROFIBROMATOSE DE MINAS GERAIS E DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA, ALÉM DO ATENDIMENTO MULTIDISCIPLINAR, PRETENDE REALIZAR PESQUISAS SOBRE NEUROFIBROMATOSE.

AO CONCORDAR EM PARTICIPAR TAMBÉM DE PESQUISAS, VOCÊ SERÁ INCLUÍDO NO PROTOCOLO NORMAL DE ATENDIMENTO DO CENTRO. NÃO SERÁ REALIZADO NENHUM EXAME QUE NÃO FAÇA PARTE DA ROTINA DE ATENDIMENTO SEM O SEU CONSENTIMENTO. FAZEM PARTE DO PROTOCOLO, ALÉM DO ATENDIMENTO MÉDICO, A AVALIAÇÃO FONOAUDIOLÓGICA E AUDIOMETRIA, EM QUE SUA VOZ DEVERÁ SER GRAVADA PARA ANÁLISE COMPUTADORIZADA, A APLICAÇÃO DE TESTES DE DESEMPENHO COGNITIVO E MOTOR ASSIM COMO A AVALIAÇÃO POR OUTROS PROFISSIONAIS DA ÁREA DA SAÚDE OU EDUCAÇÃO, DE ACORDO COM A SUA NECESSIDADE.

AS AVALIAÇÕES ESPECIALIZADAS PELA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR PODEM TRAZER COMO DESCONFORTO MAIOR TEMPO DE DURAÇÃO DA CONSULTA, MAS QUE PODEM TRAZER COMO BENEFÍCIO A DETECÇÃO DE COMPROMETIMENTOS QUE DEMANDEM ASSISTÊNCIA ESPECÍFICA. SERÁ ASSEGURADO O ACOMPANHAMENTO ESPECIALIZADO AOS PARTICIPANTES COM ALTERAÇÕES DA FALA OU DE OUTROS COMPROMETIMENTOS DETECTADOS NAS AVALIAÇÕES FEITAS PELA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR. SE VOCÊ CONCORDAR, TAMBÉM SERÃO REALIZADAS FOTOGRAFIAS, QUE PODERÃO SER ÚTEIS NO ACOMPANHAMENTO DE SUA DOENÇA. EMBORA ESTAS AVALIAÇÕES SEJAM ROTINEIRAS NO PROCESSO DE ATENDIMENTO DO CENTRO DE REFERÊNCIA, VOCÊ PODERÁ SE RECUSAR A PARTICIPAR DESTAS AVALIAÇÕES OU RETIRAR SEU CONSENTIMENTO EM QUALQUER MOMENTO, SEM NENHUM PREJUÍZO PARA O SEU TRATAMENTO.

Toda informação obtida e anotada no seu prontuário é confidencial, às quais você poderá ter acesso. Os relatórios e resultados deste atendimento poderão ser publicados na forma de textos, tabelas, gráficos e figuras, sem nenhuma forma de identificação individual, ou seja, sua identificação não será tornada pública.

Para maiores informações, você poderá se comunicar com o investigador responsável, PROFESSOR NILTON ALVES DE REZENDE, pelos telefones (31)35472120 ou (31) 99789545 no horário de 8 às 18 horas de segunda a sexta-feira ou com o Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais pelos telefones 3248-9364 ou 3248-9380. Você pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias assim como recorrer ao médico que o encaminhou para atendimento para maiores informações.

Sua participação é totalmente voluntária e não será remunerada.

Declaro que li e entendi as informações relativas a este atendimento. Concordo em participar voluntariamente em pesquisas desenvolvidas pelo Centro de Referência em Neurofibromatose de Minas Gerais.

Nome: _____

Belo Horizonte, ____ de _____ de 200__.

Assinatura do participante ou responsável

Assinatura do entrevistador

Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP-UFMG): 3248-9364 ou 3248-9380.

Anexo 2

Protocolo de atendimento dos pacientes do Centro de Referência em Neurofibromatose de Minas Gerais

CENTRO DE REFERÊNCIA EM

NEUROFIBROMATOSE

DE MINAS GERAIS

No do prontuário:		Data da primeira consulta:	
Nome:			
Endereço:			
Bairro:	CEP:	Cidade:	Estado:
Telefone:		Celular:	
e-mail:			
Sexo:			
Data nascimento:		Idade:	
Estado civil: Solteiro		Casado	Viúvo
		Separado	Outros
Naturalidade:		Profissão:	
Filiação: Pai:			
Mãe:			
Encaminhamento? Não		Sim	
Diagnóstico prévio de NF?		Profissional/Especialidade:	
() NF1		() NF2	
() NF1		() Schwannomatose	
		Idade do diagnóstico: anos	

Parente de 1o grau com NF? Não sabe Sim Não Se sim, quem e que tipo?

_____ O

QUEIXA PRINCIPAL e HMA

Co-morbidades

Cefaléia: () Não () Sim

Convulsões: () Não () Sim / Idade 1a crise: () meses/anos.

Data da última crise:

Neoplasia: () Não () Sim

Qual:

Idade do diagnóstico: () meses/anos

Hipertensão Arterial Sistêmica prévia: () Não () Sim

Início da puberdade ou data da menarca: () anos

Prurido: () Não () Sim / Intensidade: () Leve () Moderado () Intenso

Piora com: () Exposição ao sol () Sudorese () Outros:

Outras co-morbidades:

1. -
2. -
3. -
4. -
5. -

Tratamentos anteriores de alterações relacionadas à NF:

1. -
2. -
3. -
4. -
5. -

Medicamentos em uso:

Droga	Dose	tempo de uso	indicação médica

Atividade física regular: () Não () Sim / Qual:

Crescimento e desenvolvimento	
Idade em que andou	
Idade em que falou	
Desempenho escolar	
Adiantado para a idade	
Adequado para a idade	
Atrasado para a idade	

Exame físico:

Peso:	Kg	Percentil:					
Estatura:	cm	Percentil:					
IMC:		Classificação:					
Perímetro cefálico:	cm	Percentil:					
PA: deitado:	mmHg	PA sentado:			mmHg		
FC:	bpm	FR:			irpm		
Tipo da Pele (Fitzpatrick):		I	II	III	IV	V	VI

Manchas café com leite: () Não () Sim

Número: ()

Tamanho: () cm.

Distribuição: ver marcas em marrom na figura

Idade do aparecimento: ()

Eférides: () Não () Sim / Localização: ver marcas em azul na figura

Idade do aparecimento: ()

Neurofibromas: () Não () Sim / Número:

Subcutâneos: () Não () Sim

Pedunculados: () Não () Sim

Distribuição: ver marcas em verde na figura

Idade do aparecimento: ()

Neurofibroma plexiforme: () Não () Sim/ Número:

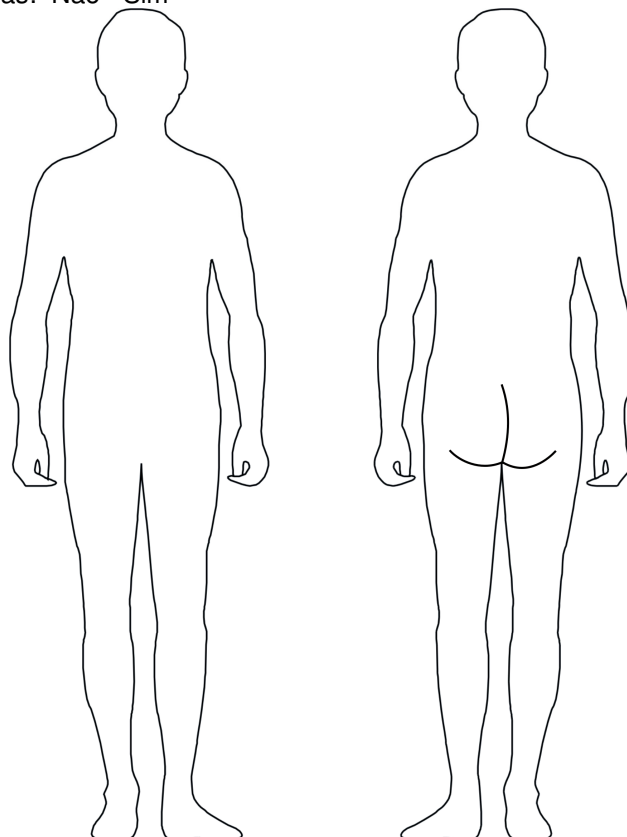
Sintomático: () Não () Sim

Distribuição: ver marcas em vermelho na figura

Idade do aparecimento: ()

Hipertricose: Não Sim / Localização:

Fotografias: Não Sim



Displasia óssea: Não Sim Não sabe Esfenóide () Tíbia () Outras ()

Idade do aparecimento: ()

Pseudoartrose: () Não () Sim / Localização:

Escoliose: () Não () Sim

Hipotonia: () Não () Sim / Grupo muscular acometido:

Assimetria: () Não () Sim / Localização:

Força muscular

Data				
Perímetro antebraço D				
Perímetro antebraço E				
Força 1 Antebraço D				
Força 2 Antebraço D				
Força 3 Antebraço D				
Força 1 Antebraço E				
Força 2 Antebraço E				
Força 3 Antebraço E				

Oftalmologia:

Última consulta com oftalmologista:

Diminuição da acuidade visual? Não Sim Idade do aparecimento Não sabe

Nódulos de Lisch? Não Sim Idade do aparecimento Não sabe

Glioma óptico? Não Sim Idade do aparecimento Não sabe

Proptose? Não Sim Idade do aparecimento Não sabe

Catarata? Não Sim Idade do aparecimento Não sabe

Estrabismo? Não Sim Idade do aparecimento Não sabe

Aparelho cardiovascular

Alteração da ausculta cardíaca: () Não () Sim

Se sim: () Sopro sistólico () Sopro diastólico / Outras:

Características:

Localização:

Aparelho respiratório

Aparelho digestivo

Alterações cognitivas perceptíveis ao primeiro exame? Não Sim Tipo:

Avaliação da Psicologia

Alterações da fala perceptíveis ao primeiro exame? Não Sim Tipo:

Avaliação da Fonoaudiologia:

Resultado de exames

Datas					
Campo visual					
Audiometria					
Biópsias					
Ressonância					
Tomografia					
Radiografias					
25(OH) Vit D					
Hemoglobina					
Hemácias					
Hematócrito					
VCM					
CHCM					
RDW					
Leucócito global					
Neutrófilos					
Linfócitos					
Eosinófilos					
Monócitos					
Basófilos					
Plaquetas					
TGO					
TGP					
GAMA GT					
Bilirrubina total					
Direta					
Indireta					
CPK					
Colesterol total					
HDL					
LDL					
VLDL					
Triglicérides					
Glicemia					
Uréia					
Creatinina					
Urina rotina					
LH					
FSH					
TSH					
TRH					
Prolactina					
<u>Outros</u>					

Plano de cuidados

1. Orientação:

- () Entrega da cartilha “Entendendo a Neurofibromatose” da Associação Mineira de Apoio aos Portadores de Neurofibromatose (AMANF).
- () Esclarecimento de dúvidas relativas à etiologia, fisiopatologia, prognóstico e outras curiosidades sobre a neurofibromatose.
- () Aconselhamento genético (risco de transmissão para próximas gerações)

2. Prevenção:

- () Busca ativa de familiares possíveis portadores da neurofibromatose.
- () Controle dos níveis de pressão arterial

3. Avaliações especializadas:

- () Solicitação de avaliação pela Oftalmologia
- () Solicitação de avaliação pela Psicologia
- () Solicitação de avaliação pela Neurologia
- () Encaminhamento para exérese de neurofibroma
- () Outras especialidades:

4. Reabilitação:

- () Solicitação de avaliação pela Fisioterapia
- () Solicitação de avaliação pela Fonoaudiologia

5. Medicamentos prescritos:

Droga	Dose	Tempo de uso

6. Exames solicitados:

7. Retorno marcado para: / /

Anexo 3

Diagnósticos Principais dos Pacientes do CRNF-MG

Número do prontuário	
Nome	
Idade	
Data de nascimento	
Sexo	
Antropometria	Peso
	Altura
	Perímetro cefálico

Diagnóstico Global				
		Sim		Não
Critérios diagnósticos		Manchas café com leite		
		Efélides		
		Neurofibromas (sc/pedunculado)		
		Neurofibroma plexiforme		
		Glioma óptico		
		Parente de 1 grau acometido		
		Displasia esfenóide		
		Displasia tíbia		
		Nódulos de Lisch		
		Neurofibromatose tipo 1		
		Co-morbidades		Convulsões
		Cefaléia		
		Neoplasia		
		Hipertensão arterial sistêmica		
		Puberdade precoce		
		Hipertricose		
		Baixo rendimento escolar		
		Atraso no crescimento/desenvolvimento		
		Alterações músculo esqueléticas		Escoliose idiopática
		Escoliose distrófica		
		Pseudo-artrose		
		Assimetria (local:		

Outros diagnósticos e/ou comentários:

Visibilidade (Ablon):

() Grau 1 (leve): Tumores não são visíveis. Marcha e postura normais (observados casualmente);

() Grau 2 (moderada): Alguns tumores aparentes no pescoço, face e mãos. Escoliose discreta ou outras alterações esqueléticas leves;

() Grau 3 (grave): Numerosos tumores na face, glioma óptico alterando a simetria da face. Escoliose grave ou outra alteração esquelética grave (percebida com facilidade).

Gravidade (Riccardi)

() Grau 1 (mínima): Sem comprometimento da saúde e do bem estar. Ex: MCAL/Nódulos de Lisch

() Grau 2 (leve): Doença visível e motivo de preocupação, mas sem comprometimento da saúde e do bem estar. Ex: poucos fibromas subcutâneos/MCAL na face

() Grau 3 (moderada): Inequívoco acometimento da saúde e do bem estar. Acometimento manejável sem diminuição de sobrevida.

() Grau 4 (severa): Comprometimento importante da saúde e do bem estar. Intratável ou tratável com dificuldade. Associado com diminuição de sobrevida. Ex: retardo mental/neoplasia maligna

Força muscular

Data				
Perímetro antebraço D				
Perímetro antebraço E				
Força 1 Antebraço D				
Força 2 Antebraço D				
Força 3 Antebraço D				
Força 1 Antebraço E				
Força 2 Antebraço E				
Força 3 Antebraço E				

Anexo 4**Aprovação do COEP****DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 14 de março de 2007, o projeto de pesquisa intitulado "ESTUDO CLÍNICO DAS CARACTERÍSTICAS DA NEUROFIBROMATOSE TIPO 1, UTILIZANDO-SE PROTOCOLO ESPECÍFICO PARA SUA ABORDAGEM, NO CENTRO DE REFERÊNCIA EM NEUROFIBROMATOSE DE MINAS GERAIS " bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP-UFMG

Mais nada... Um pouco de sol, um pouco de brisa, umas árvores que emolduram a distância, o desejo de ser feliz, a mágoa de os dias passarem, a ciência sempre incerta e a verdade sempre por descobrir... Mais nada, mais nada... Sim, mais nada...

Fernando Pessoa