



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE MEDICINA - UNIVERSIDADE DE LISBOA

Clínica Universitária de Pediatria

NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

Revisão geral a propósito de um caso raro de apresentação a
nível abdominal e membros inferiores

Maria Luísa da Rocha Barros Chaves Rosa

Orientadora: Dra. Bárbara Matos Aguas

2015/2016

Conteúdo

1. Introdução.....	3
2. Revisão.....	7
2.1 Etiologia e Fisiopatologia.....	7
2.2 Diagnóstico.....	9
2.3 Diagnóstico diferencial.....	10
2.4 Manifestações clínicas.....	11
3.4.1. Manifestações cutâneas e subcutâneas	12
2.4.2. Manifestações oculares.....	14
2.4.3. Manifestações ósseas.....	15
2.4.4. Complicações oncológicas.....	17
2.4.5. Complicações cardiovasculares.....	19
2.4.6. Complicações endócrinas.....	19
2.4.7. Anomalias neurológicas e neuro-comportamentais.....	20
2.5 Seguimento e abordagem clínica.....	22
2.6 Exames complementares de diagnóstico	24
3.6.1 RMN e TACs.....	24
3.2 Tomografia por emissão de positrões com 18-fluordesoxiglucose (FDG-PET).....	26
3.6.3 Biopsia.....	26
3.6.4 Outros ECDs.....	26
2.7 Tratamento	27
2.8 Prognóstico.....	29
2.9 Aconselhamento genético.....	29
3. Discussão.....	30
4. Conclusão	33
5. Anexos.....	34
6. Bibliografia.....	35

Resumo

A Neurofibromatose do tipo 1 é uma doença extremamente prevalente que afeta a população pediátrica. Constitui das doenças genéticas mais comuns, com uma incidência de 1/2500, de transmissão autossômica dominante, em que metade dos casos são familiares e os restantes esporádicos.

Tem uma expressão fenotípica muito variada, sem fatores preditivos de gravidade. Para além das típicas manchas café-com-leite, indivíduos com NF1 estão predispostos a desenvolver uma variedade de tumores benignos e malignos da bainha dos nervos periféricos, neurofibromas e neurofibrossarcomas respetivamente. A variante plexiforme dos neurofibromas acarreta pior prognóstico, podendo ser responsável por deformação grave, erosão óssea, dor substancial e comprometimento funcional sensitivo-motor significativo.

É descrito o caso de um jovem de 11 anos em que foi feito o diagnóstico de NF1 e que se apresentava com um grande aumento de volume do membro inferior direito e do abdómen. Os exames de imagem revelaram que correspondiam a neurofibromas plexiformes de dimensões massivas, com origem nas raízes espinhais lombo-sagradas e extensão aos membros inferiores. O caso demonstra a complexidade da patologia, devendo neurofibromas para-espinhais fazer parte do diagnóstico diferencial de extensas massas abdominais em indivíduos com NF1.

Palavras-chave: Neurofibromatose tipo 1, NF1, neurofibromina, manchas café-com-leite, neurofibromas, neurofibrossarcoma.

Astract

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an extremely prevalent disease that affects the pediatric population. It is one of the most common genetic disorders, with a 1/2500 incidence rate, with dominant autosomal transmission, being half of the cases familial and the other half sporadic.

It has a highly variable phenotypic expression, without factors that predict its severity. Besides the typical café-au-lait spots, individuals with NF1 are predisposed to develop a variety of benign and malignant tumors of the peripheral nerve sheaths, neurofibromas and neurofibrossarcomas respectively. Plexiform neurofibromas entail a worse prognosis, as they can be responsible for serious deformity, bone erosion, substantial pain and significant sensory-motor functional impairment.

We describe a case of a young 11-year-old, in whom a diagnosis of NF1 was made, and that presented with an increase of volume in the abdomen and inferior right limb. Imaging revealed it corresponded to plexiform neurofibromas with massive dimensions, that originated in the lombo-sacral spinal roots and extended to the inferior limbs. This case demonstrates the complexity of this disease and that paraspinal neurofibromas should be part of the differential diagnosis of abdominal masses in individuals with NF1.

Key words: Neurofibromatosis type 1, NF1, neurofibromin, café-au-lait spots, neurofibromas, neurofibrossarcomas.

Abreviaturas:

NF1: Neurofibromatose tipo 1

IPO: Instituto Português de Oncologia

NP: Neurofibroma Plexiforme

TMBNP: Tumor maligno da bainha dos nervos periféricos

FDG-PET: Tomografia por emissão de positrões com 18-fluordesoxiglucose

1. Introdução

A Neurofibromatose do tipo 1 (NF1) afeta mais de 1,5 milhões de pessoas a nível mundial, o que a torna uma das doenças genéticas mais comuns. É mais prevalente do que a Fibrose Quística, a Distrofia Muscular de Duchenne e a Doença de Huntington combinadas.

Pode afetar virtualmente qualquer criança sem história familiar da doença, tendo uma das maiores taxas de mutação de novo encontradas nos humanos.

A expressão fenotípica multi-sistémica invulgar e a imprevisibilidade da história natural inerentes à NF1 tornam-na uma patologia relevante do ponto de vista académico e clínico e uma área de interesse em termos de investigação.

O seguimento destes doentes pediátricos apresenta-se como um verdadeiro desafio clínico, pelo que se torna necessário criar critérios uniformes de seguimento e uma abordagem terapêutica individualizada.

O presente trabalho aborda uma revisão teórica sobre a NF1, nomeadamente os critérios de diagnóstico, os principais diagnósticos diferenciais, alguns aspetos genéticos, as principais manifestações e complicações em idade pediátrica bem como orientações para o seguimento, abordagem e tratamento.

É apresentado o caso clínico de um jovem de 11 anos da Guiné com NF1 do tipo plexiforme nodular.

O caso relatado é de particular interesse dado que a variante plexiforme nodular é relativamente atípica e, quando presente, é incomum associar-se a este quadro clínico, sobretudo nesta faixa etária. Para além disso, a extensão massiva das lesões plexiformes observadas não é normalmente documentada em países desenvolvidos e alerta para a importância da deteção precoce de complicações. A ausência de cuidados de saúde primários no país de origem condicionaram não só o atraso do diagnóstico de NF1 mas também uma forma de apresentação já bastante evoluída, sem possibilidade de intervenções curativas e associada a grande morbilidade.

2. Caso clínico

Doente do sexo masculino, 11 anos, raça negra, natural da Guiné-Bissau, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes. Foi evacuado para Lisboa (Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria), em Setembro de 2015, para investigação diagnóstica de aumento do volume do membro inferior direito e quadrantes inferiores do abdómen, com 4 anos de evolução.

Reportava, nos últimos meses, aumento das dimensões destas tumefações, intensificação da dor associada e agravamento progressivo da dificuldade na marcha, que condicionavam grande absentismo escolar.

À observação no Serviço de Pediatria Geral, apresentava-se deitado, adotando como posição de defesa o decúbito lateral esquerdo. Evidenciava uma discreta exoftalmia à direita.

À inspeção da pele identificaram-se múltiplas manchas café-com-leite dispersas no tronco e efélides axilares.

No abdómen foi descrita uma tumefação dolorosa à palpação, abaixo da linha umbilical, mais exuberante nos quadrantes direitos.

Era evidente um edema escrotal importante, sem outros sinais inflamatórios.

Na região inguinal direita e na região lombar eram palpáveis múltiplos nódulos esféricos, de pequenas dimensões e consistência firme.

Destacava-se uma assimetria marcada da bacia, com grande aumento de volume de todo o membro inferior direito, incluindo a nádega, e um empastamento nodular ao nível da região popliteia e face posterior da perna. Esta extremidade não demonstrava sinais inflamatórios ou Godet positivo, mostrando apenas áreas de hiperpigmentação e dor à palpação. Estas alterações condicionavam uma alteração da marcha com báscula da bacia e apoio sobre o bordo externo do pé direito.

Apresentava pé esquerdo cavum e pé direito com calo de apoio no bordo externo.

O exame neurológico era normal, com exceção das alterações da marcha referidas.

Perante o exame físico sugestivo de uma patologia com envolvimento sistémico, considerou-se a hipótese diagnóstica de Neurofibromatose do tipo 1. À observação, o doente apresentava em concordância fenotípica com esta patologia: manchas café-com-leite com diâmetro maior superior a 5 mm, efélides axilares e múltiplos neurofibromas subcutâneos. Com o cumprimento de 3 dos 7 critérios de diagnóstico do National Institute of Health Consensus Development Conference confirmou-se, então, o diagnóstico de Neurofibromatose do tipo 1.

Foi examinado em consulta de Oftalmologia, na qual não foram observados nódulos de Lisch ou outras alterações oftalmológicas.

A radiografia dos membros inferiores não revelou lesões ósseas, apenas diminuição generalizada da densidade óssea.

Foram colocadas várias hipóteses etiológicas para os achados físicos abdominais e do membro inferior direito. Pensou-se que se poderia tratar de uma forma de Neurofibromatose tipo 1 mais complexa e rara ou de uma complicação associada à NF1 com etiologia obstrutiva linfática ou com etiologia tumoral. Foi também considerada, mais remotamente, a hipótese de se tratar de uma patologia infecciosa como tuberculose peritoneal ou ganglionar.

Os exames laboratoriais revelaram-se negativos nomeadamente: culturas em aerobiose, anaerobiose, micológicas e para micobactérias; serologias VIH 1 e 2, VHB, VHC e sífilis; teste de Mantoux. Da restante avaliação analítica geral destacava-se: trombocitose $500 \times 10^9/L$; VS 31 mm e LDH 426 U/L; hipoalbuminemia (2,9 mg/dL); défice de vitamina D (18,9 ng/mL) com PTH, cálcio e fósforo séricos normais; estudo da imunidade e eletroforese das proteínas normais.

Realizou TAC tóraco-abdomino-pélvica que mostrava, nos compartimentos retroperitoneal, pélvico pré-sagrado e glúteos, massas sólidas com conformação vermicular ao longo dos plexos nervosos e envolvimento intra-canal pelos buracos de conjugação, que traduziam muito prováveis neurofibromas plexiformes. Este extenso envolvimento pélvico condicionava marcada distorção dos órgãos adjacentes e empurramento anterior da bexiga.

Subsequentemente, para aprofundar o estudo destas lesões, foi submetido a RMN da coluna lombo sagrada, da região pélvica e dos membros inferiores. (Fig.1 A-D) Observavam-se múltiplas e extensas massas sólidas multilobuladas a nível L2 direito; L3 bilaterais com envolvimento foraminal e extraforaminal, sem remodelação óssea; L4 extradurais e de L5 ao cóccix, com alargamento do canal sagrado e dos foramina intervertebrais. (Fig. 1 A e B)

Estendiam-se, bilateralmente, aos membros inferiores pelos buracos obturadores e regiões glúteas, no trajeto dos plexos nervosos, em localização profunda ao plano musculo-aponevrótico da face posterior. (Fig.1 C) No membro inferior direito eram mais exuberantes e estendiam-se inferiormente até ao pé e no membro inferior esquerdo até ao terço superior da perna. (Fig.1 D)

Estas massas abdomino-pélvicas, com extensão às extremidades, correspondiam, assim, a lesões tumorais benignas indolentes, nomeadamente, neurofibromas plexiformes nodulares.

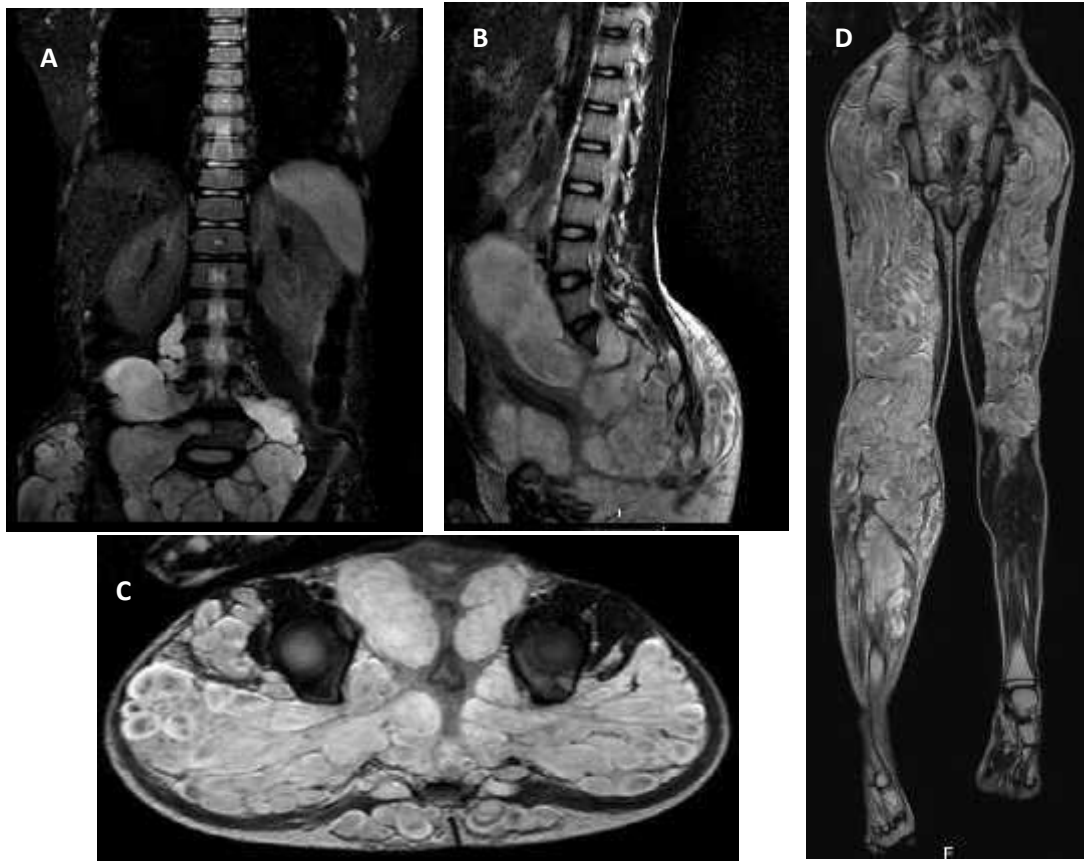


Fig. 1: A. RMN mostrando múltiplos neurofibromas na medula lombo-sagrada (plano coronal). B. plano sagital. C. RMN ao nível da região inguinal. D. RMN dos membros inferiores com grande envolvimento tumoral à direita.

O estudo cerebral por RMN não documentou sinais de glioma da via ótica ou displasia das grandes asas do esfenoide e não confirmou a exoftalmia. Apenas eram evidentes “FASI” (*focal areas of signal intensity*) no tronco cerebral, cerebelo, tálamos e cápsula interna direita.

Contactou-se a consulta de Oncologia Pediátrica no Instituto Português de Oncologia (IPO), após o diagnóstico de **neurofibromatose do tipo plexiforme nodular**, com possíveis schwannomas centrais, para implementação de plano terapêutico e seguimento.

No seguimento posterior no IPO, fez estudo por tomografia por emissão de positrões com 18fluordesoxiglucose (FDG-PET), que permitiu excluir transformação maligna dos neurofibromas plexiformes.

Por decisão de uma equipa multidisciplinar, foi submetido apenas a remoção parcial do neurofibroma a nível do membro inferior direito, dado o importante comprometimento funcional que condicionava. Atualmente, encontra-se em programa de fisioterapia para recuperação da lesão sequelar do nervo tibial posterior. Mantém esquema de controlo sintomático da dor consistindo em opiáceos, gabapentina, amitriptilina, metamisol e morfina em SOS.

Foi, também, decidida a instituição de terapêutica dirigida com interferão alfa-2 peguilado.

3. Revisão

A Neurofibromatose tipo 1 ou Doença de *Von Recklinghausen* é uma doença displásica dos elementos da crista neural, caracterizada por crescimento celular e diferenciação tecidual anormais de diferentes sistemas de órgãos. No entanto, afeta sobretudo tecidos de origem neuro-ectodérmica, com efeitos primariamente na proliferação celular do tecido nervoso e na pele.^{1,2}

Esta síndrome neuro-cutânea foi reconhecida como uma doença distinta pela primeira vez em 1882, por *Von Recklinghausen* e mais recentemente, em 1956, *Crowe et al.* publicaram uma descrição mais detalhada da doença. Apesar de conhecida há mais de um século, só nas últimas quatro décadas, foi estabelecida como entidade nosológica própria, com critérios clínicos, imagiológicos e genéticos bem definidos.²⁻⁴ Ocorre entre 1/2500 a 1/3000 nascimentos e tem uma distribuição mundial homogénea, sem predomínio de raça, etnia ou sexo.^{3,5}

3.1 Etiologia e Fisiopatologia

É uma doença autossómica dominante e resulta de mutações heterozigóticas da linha germinativa do gene NF1, localizado no braço longo do cromossoma 17 (mais concretamente no locus 17q11.2).^{3,5,6} O gene NF1 é responsável pela síntese da neurofibromina, um supressor tumoral, com elevados níveis de expressão em tecidos derivados da crista neural, sobretudo no sistema nervoso.^{4,7}

A função desta proteína citoplasmática não é totalmente compreendida mas sabe-se que pertence à família das Gap (proteínas ativadoras da GTPase), responsáveis pela inibição do sistema Ras. Inibe principalmente o proto-oncogene p21-ras, molécula sinalizadora chave no controlo do crescimento celular.^{5,6} Na maioria dos casos esta mutação é truncante, com síntese de neurofibromina não funcionante ou parcialmente funcionante, implicando atividade Ras aumentada, e consequentemente proliferação celular exacerbada e formação tumoral benigna e maligna.^{3,8}

Apesar das mutações do gene NF1 serem suficientes para causar a síndrome NF1, a fisiopatologia das múltiplas complicações da NF1 nos diferentes sistemas de órgãos é extremamente complexa e permanece ainda pouco conhecida.⁹ Estudos recentes sugerem que a acção da neurofibromina é mais abrangente, interferindo em várias vias de mediadores intracelulares, como a regulação da actividade da adenil-ciclase e da geração de AMP-cíclico intracelular,^{6,10} com diversas funções em vários tecidos para além da regulação do crescimento celular, o que faz sentido tendo em conta a multiplicidade de efeitos clínicos.¹¹

As mais de 250 mutações do gene NF1 identificadas geram uma grande variabilidade fenotípica inter e intra-familiar, e na mesma pessoa em tempos diferentes da vida, desde apresentações subclínicas a potencialmente fatais.⁶ Tem 100% de penetrância, no entanto, esta é dependente da idade.⁸

Todos os indivíduos afetados são aparentemente heterozigóticos para uma mutação NF1, isto é, no nascimento têm uma cópia mutada, não funcionante, e uma cópia funcionante de NF1 em todas as células do corpo. Esta não produz neurofibromina suficiente para garantir o normal desenvolvimento e regulação do crescimento celular, determinando algumas características desta síndrome já presentes desde o nascimento.^{6,9} No entanto, a variabilidade clínica extrema da NF1 sugere que eventos aleatórios são importantes para determinar o fenótipo de indivíduos afetados.⁶ É necessária a perda total de função do gene NF1, com a sua inativação bi-alélica, para o desenvolvimento de certas lesões características, tais como os neurofibromas, as manchas café-com-leite e tumores malignos. Esta ocorre através da aquisição de uma mutação somática do gene NF1 em tipos celulares selecionados que sofrem subsequentemente expansão clonal.^{5,9} Estudos sugerem que nas manchas café-com-leite o melanócito é a célula patogénica primária e nos neurofibromas a inativação do gene ocorre numa subpopulação de células de Schwann.⁹ Como esta inativação ocorre em neurofibromas benignos, as mutações do gene NF1 só por si não são suficientes para a progressão de um neurofibroma plexiforme para um tumor maligno da bainha dos nervos periféricos (TMBNP). Como tal, mutações adicionais noutros genes regulatórios devem ocorrer, tornando o cariótipo dos TMBNP muito complexo.⁹

Sendo uma doença autossómica dominante, o risco de recorrência é de 50% em filhos das pessoas afetadas. No entanto, as mutações de novo são responsáveis por 50% dos novos casos. A maioria das mutações de novo ocorrem nos cromossomas paternos, porém as razões que justificam este fenómeno não estão suficientemente clarificadas.^{3,9} A gravidade não difere entre os casos resultantes de mutações de transmissão familiar e aqueles resultantes de mutações de novo.⁷

Não existe uma correlação fidedigna entre genótipo e fenótipo, com exceção de duas situações em que existe um fenótipo clínico consistente. A primeira corresponde à mutação c.2970-2972 del AAT associada, na maioria dos casos, a fenótipos muito ligeiros, com as típicas características pigmentares e nódulos de Lisch, mas sem neurofibromas plexiformes.^{6,7} A segunda, presente 1-5% dos doentes, corresponde a grandes deleções do gene que se associam a um fenótipo mais severo, com elevada incidência de atraso mental, malformações faciais características semelhantes à síndrome de Weaver, hipercrecimento entre os dois e seis anos de idade com extremidades grandes, apresentação precoce de neurofibromas cutâneos e maior risco de malignidade desses neurofibromas.^{3,6,7}

3.2 Diagnóstico

Várias outras doenças cursam com alterações semelhantes, o que torna essencial o diagnóstico correto. O diagnóstico é essencialmente clínico, através de história clínica e exame objetivo completos, mas pode ser necessário o recurso a certos exames de imagem.¹²

Baseia-se na presença de pelo menos 2 de 7 critérios estabelecidos pelo National Institute of Health Consensus Development Conference (NIHCDC), publicados em 1988 e revistos em 1997. Estes critérios amplamente aceites encontram-se representados no quadro I:⁸

1. \geq 6 manchas café-com-leite	>5 mm de diâmetro maior antes da puberdade > 15 mm de diâmetro maior depois da puberdade
2. Efélides	Axilares, inguinais
3. Neurofibromas	≥ 2 neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme (sem necessidade de confirmação histológica)^{4,13}
4. Lesão óssea típica	Displasia do esfenóide e/ou adelgaçamento cortical de um osso longo com ou sem pseudo-artrose
5. Nódulos de Lisch	≥ 2
6. Glioma ótico	Por imagiologia (RMN)
7. Parente 1º grau com NF1	Pais, irmãos, filhos

Tem sido sugerido que a mutação patogénica do gene NF1 seja adicionada como critério.⁹

O diagnóstico num progenitor pode permitir o diagnóstico definitivo de NF1 numa criança, sendo que em 1/3 dos casos permite a identificação destes doentes no primeiro ano de vida.^{6,14}

Estes critérios de diagnóstico são altamente sensíveis e específicos para adultos com NF1. Não obstante, como algumas destas manifestações clínicas só aparecerem mais tarde na adolescência ou mesmo em idade adulta, não são tão sensíveis nas crianças, sobretudo mais jovens.⁷ Nestas as manchas café-com-leite podem ser durante muito tempo o único sinal e, mesmo que os pais não mostrem sinais de NF1 à observação física e oftalmológica rigorosa, deve-se considerar à mesma um possível diagnóstico de neurofibromatose e devem ser seguidas clinicamente como tal, uma vez que 95% destas vai desenvolver a doença.^{4,6,8} Pode mesmo ser necessário um seguimento de vários anos para a documentar. Só, aproximadamente, metade das crianças com NF1 sem história familiar tem os critérios de diagnóstico no primeiro ano de vida, aos 6 anos de idade aproximadamente 90% dos afetados apresenta 2 ou mais critérios de diagnóstico, 97% aos 8 anos e todos aos 20 anos.^{3,6} Se um indivíduo em risco atinge os 10 anos de idade sem ter os critérios de diagnóstico é pouco provável que esteja afetado.¹¹

3.3 Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de NF1 inclui outras formas de neurofibromatose, doenças genéticas que cursam com manchas café-com-leite ou alterações pigmentares semelhantes e ainda tumores ou outras formas de sobrecrecimento localizado, que podem ser confundidos com neurofibromas.⁷

Apesar de inespecíficas e de 10% da população geral apresentar uma ou duas manchas, menos de 1% da população considerada saudável apresenta múltiplas manchas café-com-leite, pelo que a identificação de seis ou mais é muito sugestiva de NF1.⁷⁴ As manchas café-com-leite familiares, de transmissão autossômica dominante, surge em indivíduos sem outras manifestações de NF1 e são atualmente consideradas uma entidade distinta.⁷

Em algumas circunstâncias um indivíduo sem NF1 pode ter os critérios de diagnóstico da doença mas esta pode ser excluída pela presença ou ausência de outras características típicas.⁶

A condição causada por homozigotia de um dos genes associados ao cancro do cólon não poliposo hereditário caracteriza-se por um fenótipo cutâneo que é marcadamente semelhante ao do NF1. No entanto, estes indivíduos normalmente desenvolvem tumores típicos do HNPCC em idades precoces.⁶ Na NF1 mosaico/segmentar, os indivíduos apresentam critérios de diagnóstico mas as manifestações cutâneas são restritas a um segmento do corpo e na NF medular os neurofibromas estão situados primordialmente na raiz dos nervos espinhais.¹²

A síndrome de Watson, um subtipo de NF1 com transmissão familiar consistente do fenótipo, é caracterizada por múltiplas manchas café-com-leite, estenose pulmonar, défice cognitivo e poucos, se alguns, neurofibromas.^{4,6,7}

A Neurofibromatose tipo 2 é uma síndrome neurocutânea autossômica dominante que, apesar de cursar com neurofibromas e manchas café-com-leite, estas manifestações são relativamente raras e caracteriza-se, sobretudo, por maior incidência de tumores do SNC como neurinomas acústicos bilaterais, meningiomas e schwannomas de outros nervos cranianos, espinhais e periféricos.⁴

Schwannomas espinhais, subcutâneos e dos nervos periféricos desenvolvem-se na Schwannomatose sem schwannomas vestibulares ou características oftalmológicas da NF2.⁴

A síndrome de Legius, distúrbio autossômico dominante NF1-like descrito em 2007, resulta de mutações do gene SPRED1. Caracteriza-se por manchas café-com-leite, efélides axilares e macrocefalia, aspetos sobreponíveis à NF1. Neste caso está preconizado o diagnóstico genético pois associa-se a um fenótipo mais ligeiro e não implica monitorização de outras complicações, uma vez que não se associa a neurofibromas ou tumores do SNC.⁷

Na lipomatose, ocorrem múltiplos lipomas primeiramente no tronco, coxas e antebraços e são herdados de forma dominante. Pode ser necessária biópsia para diferenciar neurofibromas de lipomas.⁴

3.4 Manifestações clínicas

A NF1 é uma patologia com um amplo espectro clínico, que não se cinge aos critérios diagnósticos cardinais.³ Para além disso, é uma doença com caráter progressivo, tendo as diferentes manifestações clínicas idades de apresentação características (ilustrado no Quadro II em Anexos), o que se torna um aspeto capital no seguimento de doentes pediátricos.¹⁰ A sequência de apresentação típica inicia-se com as manchas café com leite, seguidas das efélides, dos nódulos de Lisch e dos neurofibromas.³ No entanto, existem muitas manifestações que podem ocorrer a qualquer idade.¹²

Características	Idade de apresentação	Frequência
Manchas café-com-leite	Congénito (0-2 anos)	99%
Efélides axilares e inguinais	Lactente e criança até 6 anos	>90%
Neurofibromas plexiformes Crescimento de NP	Congénitos (0-2 anos) Pré-adolescência e adolescência	30 (visíveis) - 50% (RMN)
Displasia do esfenóide	Congénito	3-7%
Pseudo-artrose tibial	Nascimento até 3 anos	1-4%
Gliomas do nervo ótico	Lactente e criança até 6 anos (até aos 30 anos)	15%
Macrocefalia	Lactente e criança até 6 anos	20-45%
Atraso do DPM	Lactente e criança até 6 anos	4-11%
Dificuldades na aprendizagem	6-10 anos/ pré-adolescência e adolescência/ idade adulta	20-65%
Escoliose	Nascimento até 18 anos	10-25%
PDAH	6-10 anos	38-39%
Nódulos de Lisch	6-10 anos/adolescência	95%
Neurofibromas cutâneos	Maiores de 7 anos (normalmente adolescência tardia)	99%
Baixa estatura	Pré-adolescência e adolescência	40%
TMBNP	Pré-adolescência e adolescência; risco 5-75 anos	2-5% (risco acumulado 8-13%)
Hipertensão arterial	Pré-adolescência e adolescência	6%

Quadro II: Frequência e idade de apresentação típica das manifestações clínicas da NF1.^{3,5,7,8}

A sua gravidade é extremamente variável desde lesões cutâneas com mera implicação estética a neoplasias malignas que cursam com evolução inexorável para a morte.³

Apesar da maioria dos doentes com NF1 apresentar manifestações ligeiras da doença, aproximadamente um terço dos doentes desenvolve complicações graves.⁷ Existem dois picos de complicações clínicas graves: um pico dos 5 aos 10 anos e outro dos 36 aos 50 anos. A maioria das complicações graves estão presentes ao nascimento ou desenvolvem-se antes da adolescência e incluem defeitos congénitos dos ossos, escoliose, glioma ótico, dificuldade de aprendizagem ou atraso mental. Se atingem a idade adulta sem desenvolver estas complicações é pouco provável que as venham a desenvolver. No segundo pico, 75% dos problemas detetados estão relacionados com neoplasmas malignos.¹⁵

3.4.1. Manifestações cutâneas e subcutâneas

As manifestações cutâneas são muito comuns nesta população, no entanto a maioria é assintomática e poucos desenvolvem complicações.¹²

As **manchas café-com-leite**, máculas de coloração mais escura que a pele, são um sinal cardinal da NF1. Estão presentes em cerca de 99% dos casos no primeiro ano de vida e em alguns casos até são identificáveis à nascença.^{6,10} Tendem a aumentar em tamanho, número e grau de pigmentação proporcionalmente ao crescimento corporal até à idade adulta, altura em que começam a desaparecer. Têm forma ovalada, aspeto homogéneo e têm distribuição aleatória em qualquer parte do corpo, excetuando a palma das mãos e a planta dos pés.^{6,9,10} Estas constituem, muitas vezes o principal motivo de referência à consulta.¹⁰

As **efélides ou sinal de Crowe** são achados pigmentares característicos e inócuos, que se diferenciam das manchas café-com-leite por serem mais pequenas e por se concentrarem em agregados sobretudo em pregas cutâneas, na região axilar, inguinal, infra-mamária e região posterior do pescoço³. Surgem habitualmente entre os 3 e os 5 anos, com prevalência de 80% aos seis anos.⁷

Os **neurofibromas** constituem a característica chave da NF1. Formam-se por crescimento descontrolado do tecido envolvente dos nervos.¹⁶ São tumores benignos e bem diferenciados, com origem nas células de Schwann da bainha dos nervos periféricos. Podem desenvolver-se em qualquer ponto dos nervos periféricos superficiais, sendo a apresentação na pele a mais comum, ou menos frequentemente, dos profundos, podendo afetar virtualmente qualquer órgão no corpo.⁶ Apresentam constituição multicelular, com todos os elementos dos nervos periféricos como células de Schwann, axónios, fibroblastos, mastócitos, macrófagos, pericitos, células endoteliais e perineurais numa abundante matriz extracelular colagenosa.^{5,9}

Existem diversos tipos de neurofibromas, baseado no seu apeto histológico e localização, apesar de a sua classificação ser um pouco controversa.⁶ Classificam-se em neurofibromas discretos (cutâneos e subcutâneos) e plexiformes (difusos e nodulares).⁵

Os **neurofibromas discretos** têm origem na extremidade distal dos nervos, e estão localizados nas camadas cutânea e subcutânea da pele.¹⁴ Apresentam-se habitualmente durante a puberdade e tendem a aumentar em número e tamanho ao longo da vida.³ A sua apresentação é frequentemente precedida de prurido, relacionado com a grande quantidade de mastócitos encontrados nos neurofibromas.⁷ A sua importância clínica advém essencialmente da compressão que exercem sobre estruturas adjacentes. Subdividem-se ainda em cutâneos e subcutâneos.³

Os **discretos cutâneos** constituem a mais frequente e a melhor característica cutânea diagnóstica da NF1.¹² São pequenos nódulos dérmicos indolores que podem ser sésseis ou pediculados, de coloração semelhante à pele, rosadas ou de cor violeta e de consistência mole, elástica e depressível.^{3,6,7} Surgem em qualquer parte do corpo, encontrando-se predominantemente na face, pescoço, tórax, ombros e região dorso-lombar.¹⁰ São observados virtualmente em todos os adultos com NF1⁷ e têm potencial de crescimento limitado, raramente excedendo os 3 cm de diâmetro.⁹

Os **discretos subcutâneos**, menos frequentes, originam-se a partir de nervos subepidérmicos. Têm forma esférica ou ovoide, e são mais facilmente palpáveis do que visíveis. Podem ser esporadicamente dolorosos à palpação e podem causar parestesias no território de distribuição do nervo afetado.^{4,7}

Os **neurofibromas plexiformes** estão presentes em 30-50% das pessoas com NF1.⁵ Podem atingir os nervos periféricos, os plexos nervosos e as raízes espinhais.¹⁰

Diferenciam-se dos neurofibromas discretos por: terem origem em múltiplos fascículos nervosos ou plexos; poderem crescer ao longo do comprimento dos nervos pelos ramos nervosos; serem vascularizados e localmente invasivos, com potencial invasão e compressão de nervos, vasos e outras estruturas vitais e dificuldade na sua exérese; poderem localizar-se profundamente no organismo e não ser clinicamente evidentes; poderem ser encontrados em crianças mais jovens; e principalmente, apresentarem risco de malignização, com potencial transformação maligna focal em tumor maligno da bainha dos nervos periféricos.^{3,5,10,14,16,17}

O crescimento destes tumores varia grandemente entre doentes. A maioria cresce pouco ou é estável por períodos de anos. Pode ocorrer crescimento rápido em lesões benignas seguido por períodos de relativa inatividade, sobretudo durante a infância precoce e adolescência.^{4,6} *Nguyen et al.* mostraram que a taxa de crescimento está correlacionada com o volume tumoral corporal total e inversamente relacionada com a idade dos doentes. Doentes mais jovens e com grandes volumes tumorais totais devem ser rigorosamente monitorizados através de exame objetivo e RMN corporal. Como em adultos e doentes sem tumores internos é mais provável que um crescimento rápido de um neurofibroma e

tumores progressivamente maiores em RMNs seriadas correspondam a uma transformação maligna, estes devem ser avaliados conseqüentemente com PET ou biópsia.^{11,18} Os neurofibromas plexiformes classificam-se em difusos e nodulares.

Os **neurofibromas plexiformes difusos** surgem em 20-25% dos doentes com NF1. Envolvem longos segmentos de múltiplos nervos. Carateristicamente são tumefações cutâneas e subcutâneas, de tamanho variável e textura irregular, associadas a hipertricose e/ou hiperpigmentação acastanhada ou rósea. Uma área extensa de pigmentação pode estar associada à presença de um neurofibroma profundo. Ocorrem mais frequentemente na cabeça, pescoço e abdómen.^{3,7,14} São congênitos, embora, muitas vezes, sejam identificados apenas quando adquirem dimensões consideráveis, normalmente antes dos 5 anos. Apresentam grande aumento de volume na adolescência e no início da idade adulta.⁵ O crescimento destes tumores durante a infância precoce distingue-os de neurofibromas cutâneos que normalmente são indetetáveis antes da puberdade.⁹

Os **neurofibromas plexiformes nodulares**, mais raros, têm origem na raiz proximal do nervo.⁷ Envolvem habitualmente os nervos espinhais e são, também, frequentemente encontrados a crescer dentro de órgãos.³ Têm o aspeto de múltiplos neurofibromas subcutâneos agrupados em cordões ao longo do tronco nervoso (“*bag of worms*”).²⁵ Quando têm localização superficial, a sua consistência é firme e são sensíveis ou dolorosos à palpação. São pouco frequentes na infância.^{6,14}

Os neurofibromas constituem a principal causa de morbidade nos doentes com NF1, sobretudo pelas alterações estéticas subjacentes.

A sua variante plexiforme é particularmente importante e acarreta pior prognóstico. Pode causar deformação grave, erosão óssea, dor substancial e comprometimento funcional sensitivo-motor significativo com a compressão dos nervos periféricos e das raízes espinhais.^{7,10} O envolvimento visceral pode levar ainda a disfunção do órgão envolvido.¹² Raramente, com a variante plexiforme, podem ocorrer complicações graves, que podem pôr em risco a vida dos doentes, como compressão medular ou mediastínica e eventos oclusivos por crescimento dentro de órgãos.⁷

3.4.2. Manifestações oculares

Outra caraterística quase patognomónica da NF1 são os nódulos de Lisch, hamartomas melanocíticos da íris. São pequenas formações translúcidas/acastanhadas regulares, sem repercussão clínica, detetados por lâmpada de fenda.³ Estes não estão presentes no recém-nascido mas aumentam de frequência com a idade, encontrando-se em 90% dos doentes com mais de 16 anos.⁶ São achados independentes e o seu número não se correlaciona com outras manifestações da doença ou a sua gravidade global.

3.4.3 Manifestações ósseas

O envolvimento ósseo engloba anomalias esqueléticas focais que podem ter grande expressão e ser causa de morbidade importante,¹⁰ como a escoliose distrófica ou a pseudoartrose tibial, gravemente incapacitantes, mas que são incomuns entre a população com NF1. Mais frequentemente encontram-se anomalias esqueléticas generalizadas, clinicamente silenciosas, por vezes apenas detetadas radiograficamente.^{1, 4,7,19,10}

A **displasia do esfenóide** ocorre em 1-5% dos doentes com NF1 e costuma ser unilateral, não evolutiva e assintomática.⁷ Pode ter complicações como assimetria facial, proptose e herniação do cérebro através da órbita.³ Em cerca de 50% dos doentes surge associada a neurofibroma plexiforme temporo-orbitário ipsilateral, que provoca adelgaçamento ou ausência da asa do esfenóide, mas pode ocorrer como uma entidade isolada, por defeitos de desenvolvimento dos tecidos mesodérmicos primitivos.^{5,7}

O **adelgaçamento congénito do córtex dos ossos longos**, evidente em radiografias, é observado em cerca de 14% dos doentes.⁷ Localiza-se predominantemente da tíbia e do fémur mas pode, também, ocorrer displasia focal do rádio, cúbito, omoplata e vértebras.⁶ A displasia tibial traduz-se clinicamente por arqueamento ântero-lateral do membro envolvido, o que permite a sua identificação precoce, e por fraturas patológicas ou traumáticas durante a infância, sobretudo na idade da marcha, provocando pseudoartroses.^{3,7,15} O perónio ipsilateral está frequentemente envolvido. A NF1 é a principal causa de pseudoartrose dos ossos longos, justificando-se a sua exclusão quando se identificam estas lesões.^{3,11}

Os **fibromas não ossificantes** dos ossos longos, nomeadamente fémur e tíbia, são uma complicação possível, característica da adolescência e idade adulta. São lesões benignas que obrigam a tratamento precoce por risco de fratura e diagnóstico diferencial com tumores ósseos malignos.^{4,7} A apresentação radiográfica de lesões quísticas múltiplas e simétricas nos joelhos de crianças e adolescentes deve sugerir o diagnóstico de NF1.¹²

Deformações dos ossos longos e lesões osteolíticas podem ainda ser provocadas pela expansão dos neurofibromas.⁶

A **macrocefalia** é relativamente comum, presente em 30% dos indivíduos com NF1.⁶ Na maior parte dos casos não tem causa identificável, embora nalguns casos surja como consequência de hidrocefalia e/ou tumores.¹⁰ Deve ser monitorizada ao longo dos 3 primeiros anos de vida. A macrocefalia relativa não deve ser causa de alarme se presente em lactentes e crianças afetadas, exceto se medições seriadas do perímetro cefálico confirmarem o cruzamento rápido de dois ou mais percentis.¹¹

A **escoliose** foi reportada em 10 a 26% dos doentes.^{6,7,15} Costuma desenvolver-se cedo na vida, tornando a avaliação anual da coluna obrigatória em crianças e adolescentes.^{5,15} Existem dois tipos diferentes: a distrófica e a não-distrófica. Existe ainda a escoliose funcional resultante de hipertrofia

de membro ou de displasia de osso longo, levando a desigualdade de comprimento dos membros, que deve ser excluída em doentes com NF1. As curvaturas não distróficas são as mais comuns, ocorrem durante a adolescência e são semelhantes às curvaturas idiopáticas presentes em indivíduos sem NF1.¹⁵ São menos graves e normalmente corrigidas com métodos de reeducação postural.⁷ A escoliose distrófica, secundária a deformidades ósseas por displasia vertebral intrínseca ou erosão óssea por anomalias do canal medular como neurofibromas paravertebrais, meningiomas, meningocelos e/ou ectasia dural, é rapidamente progressiva e potencialmente mais grave.⁷ É habitualmente diagnosticada entre os 6 e os 10 anos de idade e, normalmente, apresenta-se como uma curvatura acentuadamente angulada, envolvendo 4 a 6 vértebras, sobretudo na região torácica superior, com distorção dos corpos vertebrais e costelas, associada a cifose.^{4,19} Esta forma de escoliose é considerada diagnóstica de NF1.¹² Causa deformidade medular e compromisso respiratório, com perturbação do sono e ressonar excessivo.⁴ Raramente tumores intra-torácicos extra-pleurais não conhecidos, habitualmente neurofibromas plexiformes para-vertebrais, podem apresentar-se como escoliose focal e não se conseguem ver nas radiografias.¹⁵ Como tal doentes com cifoescoliose devem fazer uma RMN da coluna para investigar a possibilidade de lesões medulares focais como causa de alterações distróficas da coluna.¹

O envolvimento parenquimatoso da medula espinhal pode incluir ependimomas, gliomas intramedulares, meningocelos e meningiomas todos com potencial de compressão medular. Tanto neurofibromas espinhais como meningiomas e meningocelos podem produzir massas que causam erosão dos forames intervertebrais e que se estendem lateralmente através destes, levando a radiografias com forames alargados. No entanto, estas imagens são mais comumente atribuíveis a um neurofibroma em expansão, unilateral e excêntrico que ocorre a um nível espinhal.¹²

Têm frequentemente densidades ósseas baixas.⁵ O risco de **osteoporose e osteopénia** generalizada na NF1 está aumentado, talvez até tão precocemente como durante a infância.¹¹ A patogénese não está totalmente compreendida apesar dos doentes com NF1 terem baixas concentrações de vitamina D, elevados níveis de hormona paratiroideia e evidência de aumento de reabsorção óssea.³

3.4.4 Complicações oncológicas

A incidência de neoplasias malignas (5-15%) está aumentada 2,5 a 4 vezes relativamente à população geral.^{2,7} Indivíduos com NF1 estão predispostos a desenvolver tumores malignos do sistema nervoso central e sistema nervoso periférico, nomeadamente tumores malignos da bainha dos nervos periféricos (TMBNP) e os gliomas do sistema nervoso central com predileção para a via ótica (80%), tronco cerebral (15%), e raro envolvimento do cerebelo, córtex e regiões subcorticais.³⁻⁵ Outras complicações oncológicas que surgem com maior frequência incluem leucemia (risco 7 vezes maior), sobretudo a leucemia mielomonocítica juvenil, rabiomiossarcoma, neuroblastoma, nefroblastoma, síndromes mielodisplásicas, osteossarcoma, feocromocitoma (0,1-5,7%), tumor carcinoide duodenal (1%), cancro da mama (risco 5 vezes maior) e os GISTs (4-25%).⁵⁻⁷

As **neoplasias malignas da bainha dos nervos periféricos**, também denominadas schwannomas ou neurofibrossarcomas, são as mais comuns.^{6,7} Constituem um subtipo de sarcomas de tecidos moles com origem presumida em células de Schwann, extremamente maligno e potencialmente fatal. Representam 3-4% de todos os sarcomas, sendo que uma grande proporção destes surge nos indivíduos com NF1 (0,001% na população geral e em 2-5% dos casos de NF1), com apresentação mais precoce, maior capacidade metastática e pior prognóstico comparativamente aos esporádicos.^{5,14,20}

Apresentam elevado carácter invasivo e são muitas vezes multicêntricos. Têm metastização rápida por via hematogénea, sendo muitos deles já metastáticos na altura do diagnóstico.^{3,10,14} Têm menor resposta ao tratamento convencional do cancro, com resistência à quimioterapia e resposta mitótica à radioterapia. O prognóstico geral é mau, com taxas de sobrevivência a 5 anos são de 23 a 50%, mesmo com excisão cirúrgica.^{16,17,19}

Em crianças com menos de 10 anos são raros, tendem a ser de baixo grau e podem ser difíceis de distinguir de neurofibromas plexiformes atípicos e os de alto grau desenvolvem-se normalmente nas décadas dos 20 ou 30.^{4,7,12} Podem ocorrer em qualquer parte do corpo, mas localizam-se habitualmente nos membros, cabeça e pescoço e menos frequentemente no abdómen e região paraespinal.⁵

Estes TMBNP surgem tipicamente nos neurofibromas plexiformes pré-existentes, mas não invariavelmente, uma vez que podem ocorrer de novo.^{7,9} Esta transformação de neurofibromas plexiformes em TMBNP ocorre em cerca de 8 a 13% dos casos de NF1.⁶ Estão associados a maior suscetibilidade de malignização: período da puberdade; neurofibromas de maiores dimensões; neurofibromas plexiformes internos; neurofibromas presentes nos plexos braquial e pélvico; neurofibromas das raízes nervosas com polineuropatia difusa; doentes com história pessoal ou familiar de cancro; doentes submetidos a radioterapia para gliomas óticos; doentes com microdeleções de todo o gene NF1.^{4-6,11}

A transformação maligna pode traduzir-se por dor substancial, persistente ou difícil de controlar; sinais neurológicos de aparecimento ou agravamento recente; perturbação dos esfíncteres, alteração da consistência (mole para duro) ou aumento rápido das dimensões do neurofibroma plexiforme preexistente, inconsistente com o ritmo de crescimento normal da criança.^{3,6,7,19} Apesar da dor e outras neuropatias serem frequentemente citadas como as queixas mais comuns, podem permanecer assintomáticos até que as lesões atinjam dimensões com potencial risco de vida.¹⁷ Visto que a transformação maligna só pode ser detetada por métodos de imagem, alguns autores defendem o rastreio de TMBNP através de RMN. No entanto, este não é contemplado nas orientações para o seguimento destes doentes dado o longo período de risco para o seu aparecimento e a localização variável. Deste modo é fundamental a identificação precoce de manifestações clínicas sugestivas de transformação genética que implicam avaliação imediata.^{2,4,7,21}

Os **gliomas óticos** são astrocitomas pilocíticos de baixo grau e estão presentes em cerca de 15-20% dos doentes.⁶ Aproximadamente 70% dos gliomas do nervo ótico associam-se a NF1, pelo que a sua identificação justifica que se descarte esta patologia.⁶ Constituem das complicações mais temidas e cuja abordagem diagnóstica, terapêutica e de seguimento mais questões levanta. Ocorrem habitualmente antes dos oito anos, sendo raros após esta idade.¹⁰ Envolvem a via ótica numa extensão variável e, por vezes, são multifocais. Nos doentes com NF1 é mais frequente o envolvimento unilateral da via visual anterior.⁷ Podem ser achados imagiológicos clinicamente silenciosos mas 30-50% dos doentes desenvolve, sobretudo antes dos 6 anos, sintomas e sinais como diminuição da acuidade visual progressiva e assimétrica; edema, palidez ou atrofia do disco ótico; estrabismo; nistagmo; discromatopsia; assimetria da face com proptose; defeitos pupilares aferentes; defeitos periféricos dos campos visuais e pode ocorrer puberdade precoce por envolvimento do quiasma ótico. Como as crianças mais pequenas não se queixam de comprometimento da visão até esta ser avançada, os pais devem estar alerta para situações como choque contra objetos e falha em pegar em objetos pequenos.^{4,11} A história natural do glioma ótico é variável, muitos estáveis ou lentamente progressivos, outros com crescimento rápido e alguns com regressão espontânea, não existindo critérios patológicos ou radiológicos capazes de prever o comportamento de determinado tumor. Torna-se, por isso, difícil estabelecer um padrão protocolar de vigilância.^{7,8}

Os **gliomas do tronco cerebral e cerebello** surgem mais tardiamente na primeira década da vida, e são menos agressivos em pessoas com NF1.^{5,6} Manifestam-se mais frequentemente por hipertensão intracraniana, constituindo uma emergência neurológica, ou então como neuropatias cranianas, nomeadamente distúrbios sensitivos agudos ou progressivos, falta de coordenação, instabilidade da marcha e perturbação dos esfíncteres.^{4,5}

3.4.5 Complicações cardiovasculares

Dados ecocardiográficos sugerem que até 27% dos doentes com neurofibromatose tipo 1 têm **anomalia cardiovascular congênita**, correspondendo, em 50% dos casos, a estenose da artéria pulmonar. Esta prevalência está certamente subestimada uma vez que o diagnóstico normalmente só é feito quando se desenvolvem sintomas. Como tal, crianças com NF1 devem ser submetidas a avaliação cardíaca minuciosa e quaisquer sopros devem ser investigados por um cardiologista pediátrico.⁵

A **vasculopatia sistêmica de grandes e pequenos vasos** característica da NF1 inclui estenose das artérias renais e cerebrais, coartação da aorta e malformações arteriovenosas. A patogênese, o espectro clínico e a história natural destas anomalias são pouco compreendidos. Sabe-se, no entanto, que a função deficiente do gene NF1 em células vasculares endoteliais resulta em aumento da proliferação e crescimento celulares e que envolve, também, displasia parietal fibromuscular.^{5,7} Esta vasculopatia pode ter consequências graves ou até mesmo fatais. Manifesta-se por hipertensão associada a doença renovascular, com início na idade pediátrica, por doença cerebrovascular e por isquemia visceral.¹⁰ Assim, indivíduos com neurofibromatose tipo 1 que apresentem um novo déficit neurológico devem ser avaliados para despiste tanto de doença cerebrovascular como de tumor intracraniano.⁵ Tal como se devem excluir fístulas arteriovenosas a nível da coluna vertebral na presença de dor lombar/pescoço ou em doentes com alterações da marcha.⁶

A prevalência de **hipertensão** é maior na população com NF1 e pode desenvolver-se a qualquer idade. Na maioria dos casos a hipertensão é essencial, mas pode também ocorrer como consequência de estenose da artéria renal (causa frequente na população pediátrica),¹⁹ coartação da aorta ou feocromocitoma.^{6,7}

As complicações cardiovasculares são uma importante causa de mortalidade nos doentes com NF1 e têm uma apresentação precoce comparativamente à população geral.⁶

3.4.6 Complicações endócrinas

A principal complicação endócrina da NF1 é a **baixa estatura**, relativamente ao esperado para a sua idade, observada em cerca de um terço dos doentes. Caracteriza-se por velocidade de crescimento normal na infância, mas menor surto de crescimento na puberdade.^{5,7} A sua etiologia não é clara uma vez que são poucos os que têm deficiência de hormona do crescimento.⁶ Tem por vezes associada má progressão ponderal.¹⁰

Apesar de raras podem ocorrer **anomalias da puberdade**, como atraso pubertário (1,5%) cuja causa é desconhecida e puberdade precoce (3%), habitualmente associada a glioma do quiasma ótico.^{6,7} Deve

existir atenção particular para uma aceleração linear muito precoce no crescimento estatural, um dos sinais mais prematuros da puberdade precoce, e ao desenvolvimento precoce de caracteres sexuais secundários.^{6,7} Deve ser confirmada através da idade óssea e de medições da hormona luteínica sérica.¹⁹

3.4.7 Anomalias neurológicas e neuro-comportamentais

O envolvimento do SNC é um paradigma do fenótipo heterogêneo da doença e da forma global como afeta o indivíduo.⁷

Os **défices neurocognitivos** estão entre as manifestações mais comuns da neurofibromatose.⁵ A maioria dos indivíduos apresenta inteligência normal, sendo a incidência de défice cognitivo 4-8%, apenas ligeiramente superior à da população geral (2-3%).^{6,7} Nestas crianças constata-se, contudo, com maior frequência atraso do desenvolvimento, dificuldades de linguagem e de aprendizagem (em, pelo menos, 50% dos indivíduos), alterações na percepção visuo-espacial, dificuldades no controlo motor, dificuldades na planificação e execução de tarefas e défice de atenção e hiperactividade (em 30-40% das crianças e adolescentes com NF1). Não está, no entanto, ainda estabelecido um perfil neurocognitivo específico e permanece por esclarecer se a Perturbação de Hiperactividade e Déficit de atenção é uma comorbilidade ou um fenótipo cognitivo-comportamental da NF1.^{6,7,10,19}

As alterações cognitivas específicas podem estar relacionadas com défices neurossensoriais provocados pelos tumores acima referidos.³ É consensual que não estão associadas a macrocefalia, as FASI ou outras anomalias orgânicas cerebrais.¹² Carecem de intervenção precoce mesmo na fase pré-escolar, pois podem persistir até à idade adulta.^{3,6}

Para além disso, doentes com NF1 têm aptidões sociais menos desenvolvidas, maior dificuldade no relacionamento interpares e maior expressão de alterações do comportamento e do sono.^{6,10} Um estudo populacional recente reportou uma prevalência de 30% de perturbações do espectro do autismo.¹¹

Existe risco aumentado de **epilepsia**, mas menor do que em outras síndromes neurocutâneas como a Esclerose Tuberosa ou a Hipomelanose de Ito. Nas séries pediátricas, cerca de 5% das crianças apresenta epilepsia, 40% antes dos 5 anos, com crises com características variadas e inespecíficas.¹⁰ A etiologia das convulsões é desconhecida mas pode estar relacionado com displasia cortical e, em poucos casos, com neoplasmas cerebrais, hidrocefalia e vasculopatia.¹² A maioria é benigna e podem ser negligenciadas uma vez que o eletroencefalograma de rotina pode ser normal.¹⁹

Cefaleias ocorrem em 80% dos doentes antes dos 10 anos.^{6,12}

No estudo do encéfalo por RMN, 50 a 75% das crianças e adolescentes com NF1 apresenta alterações designadas *unidentified bright objects (UBOs)* ou *focal areas of signal intensity (FASI)*, também

designadas por “hiperintensidades T2” ou “áreas focais de intensidade de sinal”.⁷ Constituem a lesão mais comum do SNC.¹²

Caracterizam-se por múltiplas áreas focais de aumento de intensidade do sinal em T2 no tronco cerebral, cerebelo, gânglios da base e substância branca subcortical, mas sem tradução em imagens ponderadas em T1 ou na tomografia computadorizada.

Parecem apresentar uma evolução temporal na idade pediátrica, com um desenvolvimento rápido em número e volume entre os 4 e os 10 anos de idade e regressão ulterior, sendo raros após os 20 anos.¹⁰

A sua natureza e benignidade são motivo de discussão.¹⁰ Alguns pensam que se tratem de hamartomas benignos da NF1¹¹ e outros sugerem que sejam causados por mielinização displástica ou gliose aberrante.^{4,12}

O seu significado clínico é incerto uma vez que não mostram evidência de efeito de massa, realce pós contraste ou edema nem parecem estar associadas a sinais neurológicos focais ou alterações cognitivas.^{8,15}

Mais de 1% dos doentes desenvolve, de forma indolente, uma neuropatia sensorial axonal simétrica. No entanto, alguns casos de polineuropatia ocorrem em associação com lesões difusas das raízes espinhosas ou TMBNP.¹¹

3.5 Seguimento e abordagem clínica

Logo que diagnosticada ou mesmo na suspeita do diagnóstico, deve ser feita uma avaliação inicial completa dos doentes para estabelecer a extensão da doença e a existência de complicações, através de anamnese e exame objetivo completo. É importante a observação pelo oftalmologista para deteção dos nódulos de Lisch e pode recorrer-se à radiografia dos ossos longos para deteção de displasia. Podem estar indicados outros estudos de imagem com base em sinais e sintomas clinicamente aparentes.⁸

Como não é possível prever o curso ou o prognóstico de cada doente individual após se estabelecer o diagnóstico, sobretudo em idade precoce, é imprescindível realizar uma vigilância clínica orientada, multidisciplinar e dinâmica, uniformizada por um **protocolo de seguimento pediátrico**, para detetar precocemente complicações potencialmente graves em crianças e adolescentes com NF1.^{1,6-8}

O seguimento destas crianças implica observações anuais, por um pediatra familiarizado com a patologia e com o indivíduo, para avaliação de sintomas sugestivos de complicações e vigilância específica de sinais de complicações em cada grupo etário. As recomendações globais para o seguimento periódico do lactente, criança e adolescente com NF1 encontram-se representadas no quadro III em Anexos.⁸

Nos casos de suspeita de complicações do SNC, do sistema esquelético e do sistema cardiovascular deve haver aumento da frequência das observações e referenciação atempada ao especialista apropriado.^{1,6,7}

O rastreio da hipertensão arterial (HTA) é fundamental, com medições periódicas da pressão arterial e se detetada deve ser extensamente avaliada, com particular ênfase para causas tratáveis como estenose vascular renal, coartação de aorta e feocromocitoma, e prontamente tratada.^{1,5,6}

A vigilância cutânea deve ser realizada em cada visita, procurando novos neurofibromas ou progressão de lesões pré-existentes. A avaliação clínica deve ser orientada para determinar a extensão do envolvimento e detetar evidências de erosão óssea ou compressão nervosa. Pequenas alterações no exame sensitivo-motor devem ser documentadas.¹¹

É necessário ter particular atenção às alterações audiovisuais e ósseas a fim de diagnosticar precocemente formações tumorais.³ O envolvimento do esqueleto, incluindo escoliose, hemihipertrofia, ou defeitos dos ossos longos, através do exame da coluna e das extremidades, devem ser documentados.¹¹ Em termos de rastreio oftalmológico, a exclusão e seguimento de gliomas óticos pode ser feita através de avaliação oftalmológica regular, anual até aos oito anos e subsequentemente a cada dois anos, incluindo avaliação da acuidade visual (a partir dos 3 anos), teste de visão de cores (a partir dos 5 anos) e campos visuais por confrontação (a partir dos 8 anos).^{6,7}

Será também importante considerar o desenvolvimento neuropsicológico e cognitivo, com avaliações regulares do desenvolvimento, discurso e linguagem, padrões de sono, capacidade de atenção e a integração da criança na sociedade. A alta suspeição e os cuidados antecipatórios adequados e individualizados são fundamentais para um melhor desempenho social e escolar.¹⁰

A informação e ensino do doente e da família são fundamentais, nomeadamente no que respeita à história natural, complicações da doença e necessidade de vigilância regular e quando surgem sintomas, prognóstico e aconselhamento genético. Periodicamente deverá rever-se o suporte psicológico familiar e as relações intra-familiares.^{4,7}

Os seguintes sintomas e sinais de alarme obrigam a uma observação urgente nos lactentes, crianças ou adolescentes com NF1:⁷

Dor de etiologia desconhecida
Dor persistente associada a um neurofibroma plexiforme pré-existente com duração superior a 1 mês ou que perturba o sono
Diminuição da força e/ou parestesias nos membros
Atrofia muscular
Incontinência de esfíncteres
Alteração no equilíbrio ou coordenação
Alteração visual
Alteração na intensidade ou frequência das cefaleias
Alteração no exame neurológico
HTA de início súbito
Desvio significativo do padrão de crescimento esperado para idade e género.
Perda de aquisições do desenvolvimento psico-motor ou regressão das capacidades cognitivas
Neurofibromas que alterem rapidamente de tamanho, textura e/ou cor

3.6 Exames complementares de diagnóstico

Os exames complementares de diagnóstico devem ser orientados pela clínica. Testes laboratoriais de rotina e outras investigações de rastreio em doentes assintomáticos são pouco úteis, uma vez que a maioria das complicações são reconhecidas pela história clínica e exame objectivo.^{1,4}

3.6.1 RMN e TACs

É consensualmente aceite que a TAC e a RMN são as modalidades de imagem diagnósticas mais sensíveis para revelar a verdadeira extensão da doença.⁵

As indicações para a realização de exames de imagem toraco-abdomino-pélvicos são alvo de discussão. Não estão preconizados para identificar tumores assintomáticos, uma vez que não influenciam a abordagem.⁴ São, no entanto, necessários para *follow-up* de clínica sugestiva de tumores internos, nomeadamente massas mediastínicas, tumores medulares, neurofibromas plexiformes profundos e lesões abdomino-pélvicas.^{6,11}

A RMN, pela sua capacidade de contraste de tecidos moles e pela ausência de exposição a radiação numa população sobretudo jovem, é considerado o exame *gold-standard* para deteção e *follow-up* de tumores de tecidos moles, nomeadamente neurofibromas plexiformes, em indivíduos com NF1.^{12,16} Avalia com precisão a localização e extensão local de tumores benignos e malignos, bem como a invasão dos tecidos envolventes. Para além disso, é superior na determinação da carga tumoral total, útil para estratificação de risco.^{5,6,13} Assim, a RMN é indispensável e costuma ser suficiente para decisão terapêutica e planeamento cirúrgico.¹⁶

Na RMN os neurofibromas plexiformes aparecem como imagens hipointensas em T1 e marcadamente hiperintensas em T2, com possíveis áreas de fraca intensidade do sinal, que realçam após contraste, devido à existência de zonas fibróticas. Têm um padrão septado e anelado que representa o complexo arranjo fascicular destes tumores.¹²

Embora não seja o método mais seguro e específico para distinguir entre lesões benignas e malignas dos nervos periféricos, a RMN constitui a abordagem inicial perante a suspeita de TMBNP, pois pode ajudar a caracterizar melhor a lesão e a identificar parâmetros associados a transformação maligna.⁵ Esta diferenciação diagnóstica de tumores das bainhas nervosas é difícil numa única avaliação mas RMNs seriadas podem facilitar a deteção de alterações no aspeto dos neurofibromas plexiformes, no padrão e dinâmica de crescimento tumoral, que possam sugerir transformação maligna. No entanto, tendo em conta a complexa e variável morfologia dos TMBNP, muitos destes achados não estão presentes em todos os tumores e pode haver sobreposição com tumores benignos.¹⁶

Ao contrário da atividade metabólica no FDG-PET, não existem um critério singular na RMN para diferenciação fidedigna e que decida a favor ou contra a realização de uma biopsia. ¹⁶ Para otimizar o diagnóstico de TMBNP devem ser empregues protocolos de avaliação especializados e torna-se necessário identificar características específicas e fidedignas, que permitam evitar resseções tumorais ou biopsias diagnósticas desnecessárias, com correspondente morbidade e possível mortalidade. ¹⁶ O valor de realizar ressonâncias magnéticas cerebrais de rotina em indivíduos com NF1, na altura do diagnóstico, é controverso. Os que são a favor argumentam que este estudo pode ser útil para estabelecer o diagnóstico, para identificar complicações antes de se tornarem clinicamente evidentes e que é difícil valorizar as queixas e os achados do exame oftalmológico nas crianças para excluir com segurança a presença de glioma. Os que se opõem argumentam a dificuldade em diagnosticar com confiança FASI; o custo destes exames; o risco da sedação; o facto de abordagem clínica não ser influenciada pela identificação de lesões intracranianas como FASI e espessamento do nervo ótico em indivíduos assintomáticos e o facto de condicionar exames repetidos de controlo apesar da ausência continuada de sintomas. ⁶

Conforme preconizado pela Children's Tumor Foundation e a Associação Francesa de Neurofibromatose, reserva-se a RMN cerebral e das órbitas para os casos em que tal é dificultado por falta de colaboração da criança, quando se observam alterações no exame oftalmológico ou se identificam sintomas de disfunção visual ou puberdade precoce. Não está, assim, recomendada no momento de diagnóstico nem como rotina, em crianças assintomáticas. ^{3,8}

A RMN constitui o método preferido para documentar o tamanho, forma e extensão dos gliomas óticos, já que a TAC é menos sensível na observação da extensão intracraniana do tumor. ¹ Aparece como espessamento focal ou difuso do nervo, iso ou hipointenso em T1 comparado com o parênquima cerebral envolvente e hiperintenso em T2. ¹² Após identificação de glioma ótico, as recomendações atuais incluem exame oftalmológico e RMN 4 vezes por ano no primeiro ano, seguido de intervalos progressivamente maiores nos próximos 2 a 3 anos. Uma diminuição de duas linhas de acuidade visual, medida em escalas *standard* como a tabela de Snellen, deve ser referenciada a um neuro-oncologista pediátrico para tratamento. ⁵

Também devem ser consideradas TAC ou RMN cerebral em casos de apresentação neurológica aguda sugestiva de hipertensão ou hemorragia intracranianas; para avaliar o tamanho ventricular quando existe aumento alarmante do perímetro cefálico num lactente ou criança jovem pois raramente pode reportar hidrocefalia e/ou malformação de Chiari tipo 1 e em doentes com cefaleias com cujo carácter mudou em qualidade, frequência ou intensidade. ^{11,12}

3.2 Tomografia por emissão de positrões com 18-fluordesoxiglucose (FDG-PET)

O diagnóstico diferencial entre neurofibromas plexiformes e TMBNP poderá fazer-se através de FDGPET. Este método facilita o diagnóstico precoce de uma possível transformação maligna, especialmente perante neurofibromas plexiformes sintomáticos.¹⁹

É altamente sensível e específico para deteção de TMBNP, devido ao seu elevado metabolismo glicídico.⁵ Em doentes com NF1 um PET sem alterações exclui, com grande probabilidade estatística, transformação maligna. A especificidade da PET, no entanto, não é completamente satisfatória para deteção de TMBNP, devido ao facto de, em alguns casos, os neurofibromas plexiformes exibirem metabolismo glicídico relevante, assim como outros tumores associados a NF1, nomeadamente feocromocitomas e ganglioneuromas. Estes devem fazer diagnóstico diferencial, sobretudo se a sua localização for sugestiva.¹⁶

Permite também estadiamento corporal completo de alta sensibilidade em casos de TMBNP e followup antes, durante e depois de terapêutica.^{5,11} Adicionalmente, a atividade metabólica é considerado um melhor preditor de sobrevivência do que o grau histológico.¹⁶

3.6.3 Biopsia

Nos casos de dúvida quanto a possível transformação maligna de um neurofibroma plexiforme preexistente, a diferenciação definitiva faz-se através de biopsia para avaliação histológica.^{6,7}

Embora os neurofibromas plexiformes possam atingir grandes dimensões, o seu componente maligno pode ser pequeno, o que dificulta a sua identificação por biopsia e pode produzir falsos negativos.²

Como tal são necessárias amostras de múltiplas regiões para confirmar a sua benignidade.¹¹

3.6.4 Outros ECDs

Cintigrafia com gallium-67 também pode ser usada como método de screening, especialmente de neurofibromas plexiformes de grandes dimensões em que existe preocupação acerca de uma ou mais áreas terem sofrido transformação maligna.¹¹

Radiografias devem ser obtidas quando os achados clínicos sugerirem possíveis defeitos dos ossos longos ou costelas, possível erosão óssea secundária a neurofibroma plexiforme adjacente, sinais de escoliose ou dor óssea.¹¹

A **radiografia dos ossos longos** poderá ser um complemento diagnóstico, e alguns autores sugerem radiografia dos joelhos na adolescência para rastreio de fibromas não-ossificantes dos ossos longos.⁷

3.7 Tratamento

Atualmente, o tratamento de doentes com NF1 centra-se, sobretudo, no diagnóstico precoce, vigilância das complicações e controlo sintomático.¹²

Apesar de existirem muitos modelos de abordagem terapêutica, dependentes da apresentação e extensão da doença, as opções terapêuticas devem ser pensadas individualmente. O tratamento cirúrgico de neoplasias da NF1 não é sempre óbvio, dada a diversidade de tipos tumorais, a agressividade de alguns tumores e a frequente multiplicidade de lesões.¹²

A decisão entre atitude de vigilância versus intervenção relativamente a neurofibromas plexiformes é questão de debate. A sua remoção deve ser guiada pelos sintomas e pela avaliação do risco-benefício.¹¹ Face à possibilidade de complicações debilitantes e tendo em conta o índice de suspeição de malignidade, deve-se pesar sempre os potenciais benefícios diagnósticos e terapêuticos contra os potenciais riscos de sequelas neurológicas a longo prazo.^{5,12,14}

Como o risco de degeneração maligna não pode ser calculado pré-operatoriamente, a abordagem conservadora é a habitual nas crianças, ocorrendo em mais de 2/3 dos casos.^{11,22} É preferível num neurofibroma assintomático que permanece estável em relação às suas características imagiológicas iniciais e pode ser optada mesmo naqueles que provocam compressão radiológica da medula, se não causarem défices motores.^{2,4}

No entanto, se existe suspeita de transformação maligna, se têm crescimento excessivo com efeito compressivo ou erosivo, se causam dor intratável, se existe compressão de estruturas vitais ou se causam défice neurológico significativo merecem atenção imediata e têm indicação para ressecção. Nestes casos, a melhor opção é a sua ressecção cirúrgica completa, sem défices residuais funcionais.^{11,12,14}

No entanto, recentemente, *Friedrich et al.* sugeriram que intervenções precoces podiam ser vantajosas em criança assintomáticas com neurofibromas plexiformes de pequenas dimensões, especialmente como estratégia de prevenção de progressão dos mesmos.²³

O tratamento cirúrgico de neurofibromas plexiformes é, muito frequentemente, não satisfatório, uma vez que têm tendência a recorrer (20%) e que, muitas vezes, as características do tumor podem determinar possibilidade apenas de ressecção parcial. Esta recorrência é consequência de coleções de células tumorais residuais nos tecidos moles já que a heterogeneidade tumoral dificulta a correta determinação dos diâmetros tumorais.^{6,11,17}

Está contra-indicada radioterapia de neurofibromas plexiformes pelo risco de induzir transformação maligna em indivíduos geneticamente predispostos.⁶

Várias terapêuticas médicas biológicas para neurofibromas plexiformes estão atualmente a ser avaliadas em ensaios clínicos, alguns, como o interferão alfa-2b peguilhado e o Imatinib, com resultados iniciais encorajadores.^{5,6}

Perante TMBNP, o único tratamento que oferece a possibilidade de cura é a excisão cirúrgica completa, quando esta é possível.⁶ Em alguns casos a quimioterapia pode ser usada de forma neoadjuvante para diminuir o estadió dos tumores pré-ressecção.⁵ Para além disso, deve ser considerada, sempre que possível, radioterapia adjuvante em lesões de grau intermédio a alto; tumores maiores que 5 cm e tumores de baixo grau após excisão marginal. Esta contribui para controlar localmente a doença e atrasar a recorrência, apesar de não alterar o tempo de sobrevivência.^{4,19} Estes tumores são extremamente agressivos e todas as opções terapêuticas atuais têm mostrado maus resultados.¹⁹ Em pacientes com doença metastática e tumores irressecáveis, o uso de quimioterapia tem sido alvo de debate durante vários anos, sendo a antraciclina a forma de cuidados paliativos mais aceite.⁵ Estão disponíveis ensaios clínicos de múltiplas abordagens terapêuticas com fármacos quimioterapêuticos promissores para estes tumores malignos da NF1.^{5,6}

O tratamento do glioma da via ótica é controverso. Obriga à intervenção de uma equipa multidisciplinar e deverá ser adequado de acordo com a idade do doente e a localização do tumor.⁷ A maioria das crianças, como tem doença não progressiva, não requiere tratamento. A quimioterapia é o tratamento de eleição para tumores progressivos, permitindo a redução do volume tumoral e preservação da visão residual, apesar das taxas de recorrência de 50%.¹⁹ A ressecção cirúrgica deve ser reservada para circunstâncias especiais, como massas orbitárias deformantes com proptose grave ou tumores grandes que estão a comprimir estruturas intracranianas adjacentes, uma vez que a diminuição da acuidade visual associada ao glioma ótico não é alterada pela intervenção e que esta pode levar a dano neurológico permanente.^{1,5}

O comportamento menos agressivo de outros tumores neurais deve ser tido em consideração na sua abordagem.⁶ Como tumores no SNC são frequentemente não ressecáveis só se faz cirurgia quando há aumento da pressão intracraniana ou distorção de estruturas vizinhas.¹

A desfiguração provocada por neurofibromas subcutâneos ou cutâneos pode beneficiar de intervenção precoce por cirurgia, laser CO² ou electrocateterismo para manutenção de função e para o bem-estar psicológico, embora possam voltar a desenvolver-se no mesmo local.^{1,6}

As complicações ortopédicas, como cifoesciose e arqueamento tibial, beneficiam de intervenção precoce e devem ser geridas por um ortopedista familiarizado com as complicações da NF1.^{1,5}

3.8 Prognóstico

O prognóstico da NF1 detém uma morbidade vitalícia dependente da extensão da doença.¹² Como, geralmente, é uma doença com um curso globalmente benigno e sem terapêutica específica, a sua morbidade e mortalidade estão diretamente relacionadas com o conhecimento e detecção precoce das complicações multi-sistêmicas passíveis de tratamento e orientação.⁸

As neoplasias malignas representam a complicação mais importante e constituem a principal causa de morte na NF1, em todos os grupos etários.^{6,19} Os TMBNP, as sequelas de lesões espinhais e a vasculopatia são as causas mais importantes de mortalidade em idade jovem.⁶ A vasculopatia é responsável pelo risco acrescido, na idade adulta, de enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral e é uma causa importante de morte súbita em doentes assintomáticos.^{8,19}

Apesar de menos de 40% dos indivíduos com NF1 ter complicações graves, a esperança de vida dos doentes com NF1 é cerca de 15 anos inferior à da população geral.⁶ Indivíduos jovens com apresentação clínica mais severa parecem sofrer mais impacto na esperança de vida.¹⁹

3.9 Aconselhamento genético

O diagnóstico molecular com testes genéticos está disponível e permite a identificação da mutação em cerca de 95% dos casos de NF1. Raramente é possível ou indispensável para o diagnóstico, estando reservado para apresentações atípicas; sobreposição com a síndrome de Legius ou para crianças mais pequenas que só apresentem um dos critérios de diagnóstico (como manchas café-com-leite isoladas) e história familiar negativa.^{3,5,6,15} De acordo com alguns autores, o estudo genético poderá estar indicado em crianças com determinados tumores, como glioma da via ótica, nas quais o diagnóstico de NF1 influencia a abordagem terapêutica.⁷ Pode ser também utilizado para diagnóstico pré-natal, por amniocentese ou por amostra de vilosidade coriônica, quando um dos progenitores tem NF1.^{3,7} Não obstante, exige metodologia complexa por implicar o estudo de um gene de grandes dimensões e por existir grande heterogeneidade de mutações. Além disso, não permite prever a evolução da doença, em termos de gravidade e complicações, pelo que os pais devem compreender os riscos e benefícios do estudo genético antes de ser realizado.⁷ Dada a grande variabilidade fenotípica intra-familiar, mesmo que o progenitor tenha pouca expressão, tem risco acrescido de ter uma criança com NF1 clássica.⁴

Nos casos em que nenhum dos progenitores cumpre os critérios clínicos de NF1, o risco de um outro filho com NF1 é inferior a 1%. Nos casos em que se observa recorrência, o motivo mais provável é a existência de mosaicismo da linha germinativa.⁷

4. Discussão

O caso apresentado refere-se a um jovem de 11 anos com NF1 do tipo plexiforme nodular. 30-50% dos indivíduos com NF1 têm neurofibromas plexiformes.⁵ Das variantes plexiformes, o tipo nodular é o mais raro, surgindo em cerca de 10-25% dos doentes.⁷

Estes tumores benignos podem ter localização superficial ou profunda. Os superficiais, externamente visíveis, surgem, normalmente, no primeiro ano de vida.^{7,10}

A maioria dos neurofibromas plexiformes internos manifesta-se na região para-espinhal, nos forames neurais da coluna, associados aos gânglios da raiz dorsal.¹⁷ Estes apresentam-se raramente na infância precoce e, habitualmente, só são identificados mais tarde no curso do seu crescimento. Como tal, constituem, sobretudo, patologia da idade adulta.^{6,10} Ainda assim, muitos mantêm-se assintomáticos ao longo da vida adulta e apenas são reconhecidos por exames de imagem.⁷

De acordo com a literatura, pode constatar-se que a apresentação do tipo plexiforme nodular no caso relatado foi muito precoce.

Os neurofibromas plexiformes têm história natural variável e imprevisível.

Na maioria das crianças e adolescentes, estes tumores mantêm-se estáveis por períodos de anos ou têm um crescimento continuado e lento.^{18,23} No entanto, também pode ocorrer um crescimento rápido em lesões benignas, seguido por períodos de relativa inatividade. Estes aumentos mais proeminentes assinalam-se, principalmente, na primeira década de vida e durante a puberdade e costumam estar associados a intensificação da dor e aumento da pigmentação da pele suprajacente.^{5,6,12}

No caso apresentado, no que foi possível apurar pela anamnese, as lesões nodulares tinham pelo menos 4 anos de evolução, registando-se nos últimos meses um crescimento mais rápido. Este condicionou uma grande extensão tumoral e sintomatologia exuberante, que são relativamente incomuns nesta faixa etária. De facto, a maior parte dos casos (65%) é assintomática e, quando apresentam sintomas, estes tendem a ser subtis e lentamente progressivos. Não obstante, estes NP nodulares profundos merecem especial atenção pois podem associar-se a disfunção neurológica por compressão medular ou radicular e a instabilidade da coluna ou escoliose por erosão das vértebras e costelas adjacentes.^{5-7,19,21,25} O envolvimento plexiforme das extremidades pode causar dor, estase venosa, disfunção sensitiva e motora, assimetria dos membros por hipertrofia, compressão de estruturas ósseas e tecidos moles e possível perda de deambulação.¹²

No nosso caso clínico, as dimensões eram de tal forma grandes que causavam deformação grave do abdómen e membro inferior direito e, devido à sua extrema capacidade invasiva e compressiva, eram responsáveis por dor de difícil controlo e comprometimento funcional importante. O doente tinha grande dificuldade na marcha, que condicionava restrição quase total ao leito.

Os neurofibromas para-espinais podem ocorrer em qualquer nível da medula espinhal, em raízes únicas ou múltiplas e podem afetar os plexos, seja a nível cervico-torácico ou lombo-sagrado.⁵ É raro envolverem longos segmentos dos nervos ou o próprio axônio e o envolvimento unilateral no retroperitôneo é menos comum do que o bilateral simétrico.^{14,25} Em 30% das lesões para-espinais está presente alargamento dos forames neurais adjacentes.¹³

O jovem apresentava neurofibromas nodulares do plexo lombo-sagrado, com distribuição bilateral desde L3 até ao cóccix. Estes tumores, contrariamente ao exposto anteriormente, representativo da forma de apresentação mais comum, cresciam ao longo do comprimento destes nervos, acompanhando o seu trajeto pelos membros inferiores. Apesar de não mostrarem sinais de remodelação óssea ao nível da coluna lombar, havia já algum compromisso lítico a nível do sacro.

Este crescimento rápido em lesões benignas, sobretudo na infância e adolescência, não significa necessariamente degenerescência maligna. Contudo, em casos de rápido aumento de tamanho do neurofibroma e presença de dor, a possibilidade de transformação maligna tem de ser considerada. Para além disso, neurofibromas com esta localização, principalmente os de maiores dimensões, apresentam maior risco de malignidade.^{11,26} As lesões foram, então, estudadas por FDG-PET e demonstraram pouca captação de F-18 fluorodesoxiglicose, indicando baixo nível de inflamação. Como este comportamento não é típico de tumores agressivamente proliferativos, foi considerada improvável uma transformação maligna.

O doente mostrava igualmente edema escrotal exuberante, tendo a ecografia escrotal excluído evidência de lesões focais. Um neurofibroma escrotal deve ser um diagnóstico a considerar como possível causa de massa escrotal potencialmente maligna em crianças com NF1.²

Torna-se essencial a identificação precoce de NP para-espinais sintomáticos para que a intervenção cirúrgica seja imediata de forma a evitar complicações graves relacionadas com a massa tumoral, como comprometimento funcional, paraplegia ou quadriplegia e dores intensas. Para maximizar o sucesso cirúrgico é necessário atuar prontamente quando os sintomas surgem.¹¹ No caso particular em estudo, o diagnóstico de NF1 foi feito tardiamente, levando a uma apresentação do tipo plexiforme já bastante evoluída e sintomática. Este quadro, prenunciador de uma morbilidade vitalícia, poderia ter sido evitado tivesse sido possível um seguimento mais próximo da criança ao longo do seu desenvolvimento, onde seriam detetadas outras manifestações da patologia que alertariam para o diagnóstico e permitiram uma referenciação mais precoce.

Até esta data, e excluindo ensaios clínicos, não existe tratamento específico para neurofibromas espinais. Estes doentes são, normalmente, tratados cirurgicamente quando é possível e necessário, o que se pode apresentar como decisões terapêuticas difíceis uma vez que a sua íntima relação com os nervos e o seu elevado grau de vascularização tornam difícil a sua ressecção total.¹⁹

Para além disso, muitas vezes, esta abordagem é tecnicamente impossível por serem múltiplos; de grandes dimensões; terem crescimento extensamente infiltrativo e serpiginoso e grande proximidade a estruturas anatómicas críticas. Assim, a excisão completa de um neurofibroma plexiforme sem défices funcionais residuais raramente é possível e a sua remoção parcial tem muitas vezes carácter paliativo, principalmente se o neurofibroma se localizar junto de estruturas nobres e/ou se antecipem consequências funcionais progressivas.^{2,4,5,21,26,27}

Num ensaio clínico recente de fase 1, foi administrado interferão alfa-2b peguilado (anti-citocina viral) em doentes com progressão radiográfica de neurofibromas plexiformes. Os efeitos reportados foram diminuição da dor, redução das dimensões da massa tumoral ou estabilização tumoral.⁵

No caso do paciente em estudo, optou-se por remoção parcial do neurofibroma envolvente do membro inferior direito, num contexto meramente paliativo, dado o elevado grau de disfunção de que era responsável. Os neurofibromas abdominais, pela sua proximidade de estruturas vitais, não eram passíveis de tratamento cirúrgico, pelo que foi decidida a instituição de terapêutica dirigida, nomeadamente interferão alfa-2 peguilado. Este tratamento tem permitido, até ao momento, redução da dor e prurido e estabilização das lesões.

Neste doente é necessário follow-up apertado dado que as lesões intra-abdominais podem afetar órgãos importantes e desenvolver complicações como obstrução gastro-intestinal ou genito-urinária e compressão medular. Além disso, a malignização, apesar de pouco provável, tem um elevado risco de mortalidade, sendo a puberdade um fator do seu desencadeamento, facto a considerar neste caso dado o grupo etário do paciente.

Este é um caso particular de NF1 com grande expressão a nível abdominal.

A interpretação de estudos de imagem abdominais em doentes com NF1 pode ser desafiante devido à natureza diversa dos tumores que ocorrem nesta doença. Podem ocorrer 5 tipos de tumores no abdómen na NF1: neurogénicos, neuroendócrinos, gastro-intestinais mesenquimatosos não-neurogénicos, embrionários e miscelâneos. No diagnóstico diferencial de NP abdominais devemos incluir ainda linfadenopatias, metástases e sarcomas de tecidos moles como TMBNP.²⁵

Muitos destes tumores têm um aparecimento relacionado com a idade, ocorrem em localizações anatómicas específicas e têm características imagiológicas únicas.

O envolvimento abdomino-pélvico na NF1 é primariamente neurogénico e extra-peritoneal. Embora também possa ocorrer crescimento tumoral na forma de neurofibroma no fígado, mesentério e trato gastro-intestinal, os neurofibromas presentes no território de distribuição do plexo lombo-sagrado constituem os neoplasmas abdominais mais comuns da NF1.^{13,17,28} O caso reportado demonstra a complexidade da NF1. Apesar do raro envolvimento nodular, neurofibromas nodulares para-espinais devem fazer parte do diagnóstico diferencial de extensas massas retroperitoneais.

5. Conclusão

A supressão tumoral alterada em doentes com NF1 resulta numa variedade de neoplasmas malignos e benignos de origem neuroectodérmica e mesenquimatosos.

Apesar do aumento do conhecimento científico sobre a NF1, através da biologia molecular e da neuroimagem, ter permitido uma melhor abordagem clínica, redução da morbilidade das complicações e melhor qualidade de vida dos doentes, a história natural da patologia permanece ainda bastante obscura. Desconhecem-se quais os fatores preditores de progressão da doença, tanto de aparecimento como de gravidade das diferentes complicações associadas a NF1, e permanecem pouco estudados quais os riscos locais para subsequente neoplasia maligna.

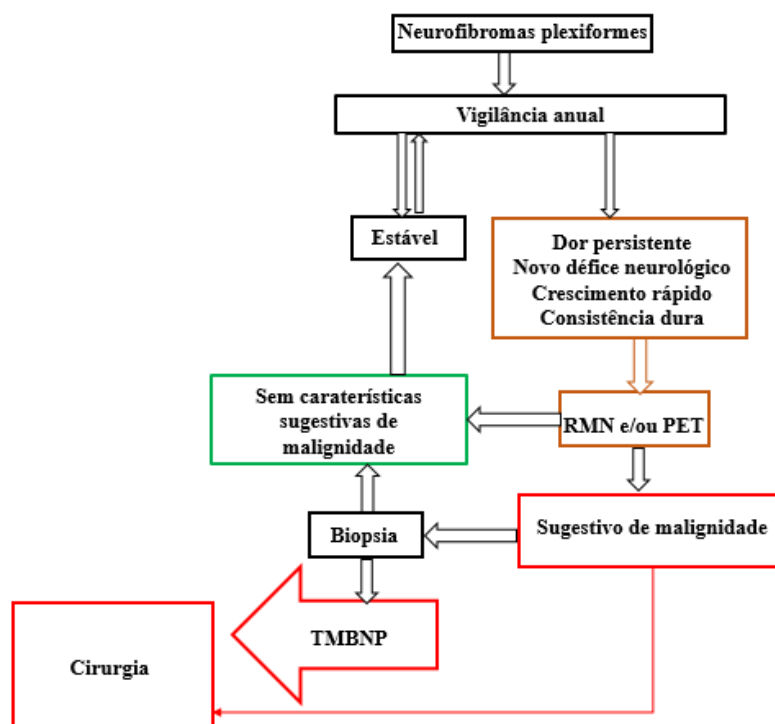
O tratamento é ainda sintomático e por vezes apenas paliativo. Deposita-se grande esperança nos avanços da genética e nos novos conhecimentos da patogénese molecular para encontrar uma abordagem mais satisfatória, que atrase e previna as múltiplas complicações associadas a NF1, como redução dos níveis de Ras-GTP em tecidos afetados derivados da crista neural, com efeitos desde as dificuldades de aprendizagem à susceptibilidade tumoral.

6. Anexos

	Neo natal	2 M	4M	6M	9M	1A	15M	18M	2A	3-5A (anual)	6-13A (anual)	13-18A (anual)
Crescimento	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Desenvolvimento psico-motor	+ o	+ o	+ o	+ o	+ o	+ o	+ o	+ o	+ o	+ o ¹	+	
Pressão arterial	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Exame da pele	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Exame osteoarticular	+ ³	+ ³	+ ³	+ ³	+ ³	+ ³	+	+	+	+	+	+
Exame neurológico	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Rastreio oftalmológico	+ o	+ o	+ o	+ o	+ o	+ o ⁴	o	o	+ o ⁴	+ o ⁴	+ o ⁴	+ o ⁴
Rastreio auditivo	o	o	o	o	o	+ o ⁵	o	o	o	+ o ⁵	+ o	+ o
Maturação sexual											+	+
Desempenho escolar											+ o ⁶	+ o ⁶
Integração psicossocial						o	o	o	o	o	o	o
Relações familiares	o			o		o	o	o	o	o	o	o

Quadro III: Orientações para o seguimento de doentes com NF1, de acordo com o grupo etário (adaptado).⁷

+ - avaliação com exame objetivo; o – avaliação por anamnese. 1. Avaliação da linguagem e capacidade motora, com avaliação formal do DPM se forem detetadas alterações no exame periódico. 2. Rever se indicação para tratamento cirúrgico de neurofibromas e referenciação se aumento do tamanho de um neurofibroma superficial ou se evidência de lesão interna ocupante de espaço. 3. Importante identificar displasia da tibia antes de o lactente começar a fazer apoio nos membros inferiores. 4.Referenciar à consulta de Oftalmologia. 5. Referenciar à consulta de Otorrinolaringologia. 6. Pesquisar sinais de dificuldade de aprendizagem e PHDA.



Quadro IV: Algoritmo proposto para abordagem de neurofibromas plexiformes. RMN: Ressonância Magnética Nuclear; PET: Tomografia por emissão de positrões; TMBNP: Tumor maligno da bainha dos nervos periféricos.¹⁹

7. Bibliografia

1. Neurofibromatosis. NIH Consensus Statement Online. *6(12):1-19*.
2. João Albuquerque, Miguel Pinto Duarte MG. Doença de Von Recklinghausen (Neurofibromatose Tipo I) com Neurofibroma Escrotal : Caso Clínico. 2010:69-73.
3. M.Barbosa, M.Manso LC. Neurofibromatose tipo 1- doença imprevisível? *Rev da Soc Port Med Interna*. 2011;18(1):47-54.
4. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. 2007:81-89. doi:10.1136/jmg.2006.045906.
5. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofi bromatosis type 1 : a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014;13(August):834-843. doi:10.1016/S1474-4422(14)70063-8.
6. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med*. 2010;12(1):1-11. doi:10.1097/GIM.0b013e3181bf15e3.
7. Couto C, Monteiro T, Araújo L, Temudo T. Neurofibromatose tipo 1 : diagnóstico e seguimento em idade pediátrica. *Acta Pediátrica Port*. 2012;43(2):75-83.
8. Anselmo M, Calado E, Vieira JP, Dias ANAI, Moreira ANA, Dias K. Neurofibromatose do Tipo 1 — Proposta de Protocolo de Seguimento. 2005;36:115-120.
9. Jouhilahti E, Peltonen S. The pathoetiology of Neurofibromatosis 1. *AJPA*. 2011;178(5):1932-1939. doi:10.1016/j.ajpath.2010.12.056.
10. Martins CL, Monteiro JP, Farias A, Fernandes R. NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 EM IDADE PEDIÁTRICA - O que vigiar? *Acta Med Port 2007*. 2007;20:393-400.
11. Hsieh DT. Neurofibromatosis Type 1. In: *Medscape*. ; 2015.
12. J Boesch R. NEUROFIBROMATOSIS TYPE I : CLINICAL AND IMAGING FEATURES OF VON R ECKLINGHAUSEN 'S DISEASE. *J Manip Ther*. 2015;(MARCH 2003). doi:10.1067/mmt.2003.7.
13. Halefoglul AM, Report C. Case Report Neurofibromatosis Type 1 Presenting with Plexiform Neurofibromas in Two Patients : MRI Features. 2012:3-5. doi:10.1155/2012/498518.
14. Do ENW, Do TPP, Gagliano RA, Kavolius J, Person DA. Diffuse Plexiform Neurofi broma of the Back : Report of a Case. 2010;69(August):191-193.
15. Behrooz A. Akbarnia, Muharrem Yazici GHT. *The Growing Spine: Management of Spinal Disorders in Young Children*. (Behrooz A. Akbarnia, Muharrem Yazici GHT, ed.). Springer; 2011.

16. Salamon J, Mautner VF, Adam G, Derlin T. Multimodal Imaging in Neurofibromatosis Type 1- associated Nerve Sheath Tumors. 2015. doi:10.1055/s-0035-1553505.
17. Brown RM, Klesse LJ, Le LQ. Cutaneous Features Predict Paraspinal Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1. 2010;2167-2169. doi:10.1038/jid.2010.206.
18. Nguyen R, Dombi E, Widemann BC, et al. Growth dynamics of plexiform neurofibromas : a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):1. doi:10.1186/1750-1172-7-75.
19. Cunha SG, Cunha-melo JR, Guilherme L, et al. Neurofibromatosis : part 2 – clinical management. 2015;(February):531-543. doi:10.1590/0004-282X20150042.
20. Deger AN, Bayar MA, Caydere M, Deger H, Tayfur M. Retroperitoneal Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumour : A Rare Case Report. 2015;9(9):25-27. doi:10.7860/JCDR/2015/14169.6481.
21. Rocha SM, Ferreira MB, Ribeiro R, Correia J. Von Recklinghausen disease (neurofibromatosis type 1): beyond skin involvement. 2013;(C):10-12. doi:10.1136/bcr-2013200033.
22. Rastogi R. Intra-abdominal manifestations of von Recklinghausen’s neurofibromatosis. *Saudi J Gastroenterol.* 2008;14(2):80-82. doi:10.4103/1319-3767.39623.
23. Geller M, Filho AB, Azulay DR. Prevalence of plexiform neurofibroma in children and adolescents with type I neurofibromatosis. 2007;83(6):571-573. doi:10.2223/JPED.1718.
24. Agaimy A, Vassos N, Croner RS. Gastrointestinal manifestations of neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen’s disease): Clinicopathological spectrum with pathogenetic considerations. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(9):852-862.
25. Bass C, Francis IR, Ellis JH. Retroperitoneal Plexiform Neurofibromas : CT findings. 1994.
26. Ghalayani P, Saberi Z, Sardari F. Neurofibromatosis type I (von Recklinghausen’s disease): A family case report and literature review. *Dent Res J (Isfahan).* 2012;9(4):483-488. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3491339&tool=pmcentrez&render type=abstract>.
27. Daher CM, Geller M. Clinical and radiological repercussions of plexiform neurofibroma in the pelvic region . 2014;47(5):326-328.
28. Levy AD, Patel N, Dow N, Abbott RM, Miettinen M, Sobin LH. From the archives of the AFIP: abdominal neoplasms in patients with neurofibromatosis type 1: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2005;25:455-480. doi:10.1148/rg.252045176.