

LAURA RECH GOMES GREGOL

**NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 RELATO DE CASOS E
ASPECTOS GENÉTICOS DAS APRESENTAÇÕES CLÍ-
NICAS.**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA

2000

LAURA RECH GOMES GREGOL

**NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 RELATO DE CASOS E
ASPECTOS GENÉTICOS DAS APRESENTAÇÕES CLÍ-
NICAS.**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Presidente do Colegiado do Curso: Prof. Dr. Edson José Cardoso

Orientador: Prof. Dra. Eliana Ternes Pereira

FLORIANÓPOLIS – SANTA CATARINA

2000

Gregol, L. R. G. *Neurofibromatose tipo 1 relato de casos e aspectos genéticos das apresentações Clínicas.* Florianópolis, 2000.
59p.

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, par conclusão do Curso de Graduação em Medicina - UFSC.

Título em inglês: Neurofibromatosis type 1: cases reports and genetic aspects of clinical features.

1. Neurofibromatose 2. Genética

Dedicatória:

Aos pacientes de Neurofibromatose tipo 1 e seus familiares, cuja colaboração foi imprescindível para execução deste trabalho. Desejando de coração que num futuro não muito distante, possamos oferecer mais do que aconselhamento genético e tratamento paliativo a estes pacientes.

AGRADECIMENTOS

A Deus por tudo.

A meus pais e irmãos pelo carinho e suporte emocional.

A Clarissa Granja por seus conselhos virtuais.

A minha orientadora Dra. Eliana Ternes Pereira por ter dividido um pouco de seu grande conhecimento.

A todos aqueles que colaboraram de alguma forma para execução deste trabalho: Dr. Alexandre Bortoli Machado, Dr. José Hermênio Cavalcante de Lima Filho, Dra. Fernanda Lima, Dra. Letícia Maria Furlanetto, Luísa Rech Gomes Gregol, Luiz Carlos Cunha, Raphael Alexandre Paiva Berterchini e Roberta Vergara da Silva.

Aos médicos que referenciaram pacientes para esta pesquisa: Alexandre B. Machado, Charles Nedel, Fernanda Rech Gomes Gregol, Leatrice Pigozzi Haro e Manoel Francisco Martins de Araújo.

Ao acadêmico de medicina Ademar Nienkoetter Carpes, por seu interesse, colaboração e desprendimento.

A Dra. Célia Alves de Queiroz, oftalmologista do Hospital Universitário-UFSC, que realizou os exames oftalmológicos incluídos neste trabalho com tanta boa vontade.

A minha dupla de internato Cassiana Mazon Fraga, pela presença constante, necessária e sempre bem vinda.

A todos os meus amigos, em especial a minha “revisora” Ana Claudia Duarte Rodrigues.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	01
OBJETIVOS.....	05
MÉTODOS.....	06
RESULTADOS.....	08
DISCUSSÃO.....	28
CONCLUSÕES.....	41
REFERÊNCIAS.....	42
NORMAS ADOTADAS.....	46
RESUMO.....	47
SUMMARY.....	48
APÊNDICES.....	49

1.INTRODUÇÃO

O termo Neurofibromatose (NF) representa achados de exame físico e anatomo-patológicos encontrados em várias desordens distintas que têm em comum a predisposição a desenvolver tumores a partir da bainha dos nervos. Neurofibromatose tipo 1 e Neurofibromatose tipo 2 são as nomenclaturas para os tipos principais de síndromes de NF sugeridas em 1987 por um consenso de instituições norte-americanas (National Institutes of Health Consensus Development Conference on Neurofibromatosis) ¹. A Neurofibromatose tipo 1 (NF1) é a mais comum atingindo 1:3500² ou 1:4000³ nascimentos e pode afetar tanto os sistemas derivados do ectoderma e do mesoderma quanto do tubo neural. Já a Neurofibromatose tipo 2 (NF2) atinge 1:100000 nascimentos e afeta apenas tecidos derivados do ectoderma⁴. Ambas são transmitidas como uma condição autossômica dominante. Cerca de 50% dos casos de NF1 são mutações novas. Por ser o tipo mais comum de Neurofibromatose, somente o tipo 1 de Neurofibromatose será focado neste trabalho.

Neurofibromatose tipo 1 (NF1) foi descrita pela primeira vez por Von Recklinghausen em 1822⁵, mas há autores que relatam que as características fenotípicas da NF1 podem ser encontradas em estátuas helenísticas⁶. Outros acreditam que a doença de Quasímodo (o Corcunda de Notre Dame) seria a NF1⁷. Devido a um erro de diagnóstico a NF está frequentemente associada à “Doença do Homem Elefante”, todavia o diagnóstico *postmortem* de John Merriots (o Homem elefante), foi de Síndrome de Proteus.⁸

O diagnóstico da Neurofibromatose tipo 1 é eminentemente clínico. De acordo com os critérios diagnósticos estabelecidos em 1988⁹, segundo os quais

para um indivíduo ser considerado afetado, ele deve preencher pelo menos dois dos critérios descritos no quadro I.

Quadro I: Critérios diagnósticos de NF1.

1. Seis ou mais manchas café-com-leite, maiores que 5mm na infância ou maiores que 15mm após a puberdade.
2. Efélides em região intertriginosa.
3. Alterações ósseas como displasia da asa do esfenóide ou afinamento da cortical de ossos longos.
4. Dois neurofibromas ou um neurofibroma plexiforme;
5. Dois ou mais Nódulos de Lisch (hamartomas de íris).
6. Glioma óptico.
7. Um parente de primeiro grau (pais, filhos ou irmãos) afetado preenchendo pelo menos dois dos critérios acima.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com Síndrome de Watson, Síndrome de Noonan, Síndrome de Múltiplas Manchas Café-com-leite Familiar.

A NF1 é uma doença autossômica dominante de penetrância completa mas de expressividade muito variável. Já se tentou correlacionar mutações de origem materna com os fenótipos mais desfavoráveis, entretanto relatos mostraram que os genes de origem paterna também podem ser associados a quadros clínicos severos.¹⁰ Deleções maiores podem ser de origem paterna¹¹⁻¹². Entretanto artigos mais recentes, referem que fenótipos mais desfavoráveis estariam mais relacionados aos alelos de origem materna.¹³

O gene da NF1 foi localizado próximo ao centrômero do cromossomo 17q11.2¹⁴⁻¹⁷. Foi identificado em 1990, sendo publicado dois artigos no mesmo dia (13 de julho), descrevendo os mesmos três pacientes, em duas revistas,^{18, 19} devido a uma ruptura no grupo de pesquisa. Assim a “paternidade” do gene da NF1 ainda é discutida. É um gene de 350 kb com 59 exons²⁰, ou seja um gene muito grande, o segundo maior gene conhecido na espécie humana

depois do gene da Distrofia Muscular de Duchene. As mutações são responsáveis pela produção deficiente de uma proteína chamada Neurofibronina.^{21, 22}

Clonado o gene da neurofibromatose, observou-se a homologia com uma seqüência da família de proteínas GTPase Ativadoras (GAPs). Sabe-se que as GAPs estão envolvidas na regulação da transdução de oncogenes da família ras, as quais estão envolvidos na proliferação celular. As GAPs hidrolisam a ras-GTP (forma ativa) para ras-GDP (forma inativa).

Assim, uma hipótese simples para explicar a ocorrência de múltiplos neurofibromas, seria a perda da atividade da neurofibronina, levando a uma preponderância da atividade da ras na forma ativa.^{23, 24} Essa hipótese é reforçada pela evidência do fenômeno descrito por Knudson²⁵ de homozigose das células que sofreram degeneração neurossarcomatosa. Assim pode-se fazer uma correlação com a fisiopatogenia dos retinoblastomas.

Entretanto, ainda não há outras teorias que expliquem outros achados da NF1 como, por exemplo, a dificuldade de aquisição da linguagem.

Também não há uma correlação clínica bem definida entre os vários tipos de mutações descritas no gene (deleções, tranlocações e outras) e o fenótipo do paciente. Porém há evidências de que deleções completas do gene são acompanhadas de um quadro clínico mais grave.¹

As principais complicações da NF1 estão descritas na Tabela 1. Muitas destas complicações são preveníveis e tratáveis. A criação de “Manuais de acompanhamento médico de pacientes com NF1” ou a adaptação dos existentes, publicados por associações de pacientes de outros países (por exemplo, a norte americana: National Neurofibromatosis Foundation - NNF), para a realidade brasileira e a divulgação das características da NF1 junto a comunidade médica são medidas necessárias para proporcionar um melhor tratamento e qualidade de vida aos pacientes acometidos por este agravo.

Tabela 1: Principais complicações da NF1.

Sistemas	Complicações
Sistema Nervoso Central	Dificuldade de aprendizado, Macroencefalia, Convulsões, Deficiências neurológicas devido a tumores e/ou compressões medulares.
Sistema Nervoso Periférico	Neuropatias, Swannomas malignos.
Cutâneo	Estéticas, Prurido.
Cardiovascular	Hipertensão.
Gastrointestinal	Hemorragias ou Obstruções devido a neurofibromas, Constipação.
Endócrino	Baixa estatura relativa, Distúrbios neuroendócrinos devido à tumores hipotalâmicos, Puberdade anormal, Feocromocitomas
Músculo-esquelético	Displasia da asa do Esfenóide, Escoliose, Pseudoartrose, Cistos ósseos, Crescimento exagerado de um membro.
Ópticos	Malformações das órbitas, Glioma óptico

Fonte: OMS, NNF, 1992.¹

2. OBJETIVO

- 1.** Demonstrar a variabilidade da expressão clínica da NF1, intra e inter-familiar, apresentando os principais critérios diagnósticos encontrados, tendo como base os dados obtidos com a descrição de pacientes com NF1;
- 2.** Elaborar um Manual de seguimento clínico com os critérios diagnósticos e as principais complicações para o acompanhamento médico de pacientes com NF1.
- 3.** Elaborar um Guia para o esclarecimento de dúvidas de paciente acometido pela doença.

3.MÉTODOS

3.1 Ambiente:

Este trabalho é um estudo descritivo, transversal e retrospectivo. Foi realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC), localizado em Florianópolis no Estado de Santa Catarina.

3.2 Pacientes:

Os prontuários de pacientes com NF1 foram localizados à partir da revisão das agendas dos pacientes atendidos nos ambulatórios de Genética Clínica, Dermatologia, Neurologia, Cirurgia Ambulatorial e Cirurgia Plástica, no período de janeiro à julho de 1999, através do Banco de Dados do Ambulatório de Genética e através de prontuários de pacientes que foram internados no HU-UFSC com o diagnóstico de NF1, entre 1980 e julho de 1999. Os prontuários foram consultados no serviço de arquivamento médico (SAME) do HU-UFSC. Foram também incluídos pacientes referidos ao Ambulatório de Genética Clínica no período de julho de 1999 à maio de 2000 pelo Serviço de Dermatologia do HU-UFSC ou por seus dermatologistas particulares.

3.3 Critérios de inclusão:

3.3.1 Os pacientes foram convidados à participar do presente trabalho através de carta-convite (Apêndice I) em envelope lacrado ou, num segundo momento, por telefonema.

3.3.2 Inicialmente os pacientes que responderam ao chamado assinaram um termo de consentimento esclarecido (Apêndice II), quanto a sua concordância em participar deste trabalho e ter seus dados publicados, desde que não fosse possível identificá-los. Foram incluídos apenas os que concordara em assinar o Termo de Compromisso.

3.4 Metodologia de Avaliação:

3.4.1 Os pacientes foram submetidos à anamnese e exame físico do paciente e foi realizado o heredograma da família. Foi preenchido o protocolo de pesquisa (Apêndice III). A partir dos achados positivos foram solicitados exames complementares para verificação de possíveis complicações da NF1 quando havia suspeita clínica de alguma destas.

3.4.2 Foram fotografados os principais achados, para ilustração do presente trabalho, bem como para orientar as futuras avaliações da evolução destes pacientes. O filme empregado foi Kodak Ultra 400 e a câmera fotográfica Nikon. Em todos os casos em que era possível o reconhecimento do paciente pelas fotografias, foram utilizadas tarjas escuras.

3.4.3 Foi realizado aconselhamento genético às famílias e entregue um Guia para pacientes de NF1 (Apêndice IV).

3.2.4 Finalmente foi elaborado um “manual” : Recomendações para o seguimento médico de pacientes com NF1”, adaptado pelo Núcleo de Genética Clínica HU-UFSC (Apêndice V).

4.RESULTADOS

Os principais resultados estão compilados na forma de quatro relatos de casos que seguem e na Tabela II:

4.1 Relato de caso 1:

4.1.1 Identificação: A.B., 22 anos(a), masculino, estudante de direito, natural e procedente de Porto Xavier, RS. Nenhuma internação anterior.

4.1.2 Motivo da consulta: Encaminhado para aconselhamento genético

4.1.3 História da doença atual (HDA): Paciente veio encaminhado para orientação e aconselhamento genético, por hipótese de NF1. Apresentava desde o nascimento manchas café-com-leite. Desde os 17 anos observou a presença de neurofibromas em face, tórax, períneo e membros. Negou outras alterações de saúde. Fora operado no dia anterior, por cirurgião plástico para retirada dos maiores neurofibromas.

4.1.4 História mórbida pregressa (HMP): Nada digno de nota.

4.1.5 História fisiológica e social (HFS): Nasceu de parto normal, aproximadamente 3 quilos, sem alterações. Puberdade iniciou aos 12-14 anos, bom desenvolvimento neuro-psico-motor (DNPM). Refere boa adequação social. Estudante de terceiro grau.

4.1.6 História Mórbita Familiar(HMF): Pai falecido aos 56 anos por complicações de cirurgia por Doença de Chagas em Intestino segundo informações colhidas (SIC).

Nega Diabete Melito (DM), Asma, Câncer, Cardiopatia, bem como outras doenças hereditárias e nega abortos de repetição na família.

4.1.7 Exame Físico:

4.1.7.1. Geral: Estava em bom estado geral não apresentava alterações na semiologia respiratória, cardio-vascular, gastro-intestinal e genito-urinárias. Pressão Arterial sentado: 120/70 mmHg

4.1.7.2. Muco-Cutâneo: Cicatriz de retirada de neurofibromas em face, membro superior direito (MSD) e pênis. Mais que dez manchas café-com-leite, acastanhadas ovóides de margens bem definidas, variando de 1 cm até 20 cm no seu maior diâmetro em tórax, abdome, região dorsal, região sacral e membros. Efêlides axilares e inguinais. Múltiplos neurofibromas em abdome, dorso, tórax, membros.

4.1.7.3 Músculo-esquelético: Perímetro cefálico (PC): 56 cm. Não apresentava deformidades ósseas aparentes, nem desvios patológicos de coluna.

4.1.7.4 Neurológico: Lúcido, orientado, contactuante, inteligência e vocabulário dentro da normalidade. Pares cranianos sem particularidades. Força e reflexos profundos preservados . Coordenação motora preservada.

4.1.7.5 Oftalmológico: Fez uma avaliação oftalmológica há 15 dias da data da consulta, onde foram observados pequenos nódulos esbranquiçados, sugestivos de lesão inicial de nódulos de Lisch.

4.1.8 Exames Complementares: Exame anatomo-patológico das lesões revelou tratar-se de Neurofibromas e cisto de inclusão dérmico na região do pênis.

(Solicitado e colhido estudo citogenético aguardando resultado.)

4.1.9 Heredograma:

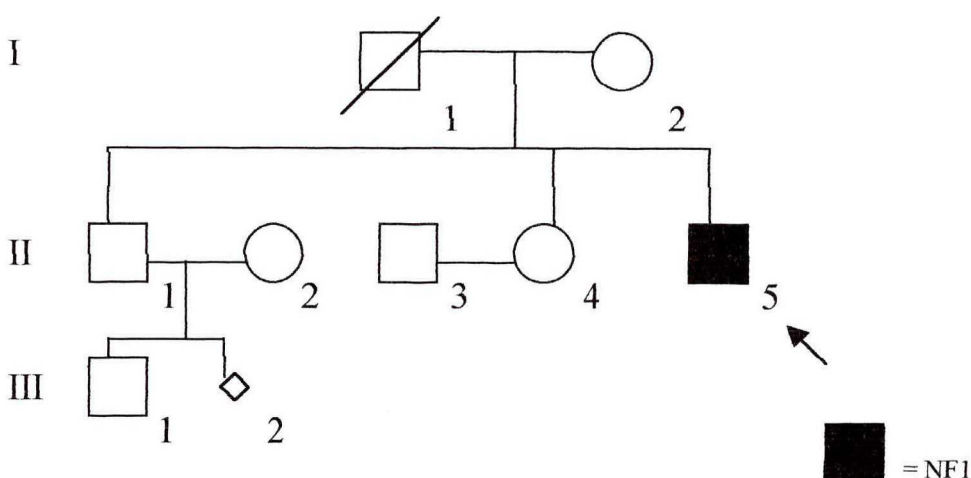


Figura 1: Heredograma relatode caso 1.

I-1: C.M., falecido aos 56 anos, por complicações de cirurgia por doença de Chagasno intestino.

I-2: N.M., 59 anos, nega alterações e nega abortos de repetição.

II-1: J.M., 35 anos, nega alterações.

II-2: D.M., 32 anos, nega alterações, nega história familiar, nega abortos de repetição.

II-3: J.S, 36 anos, nega alterações, nega história familiar.

II-4: J.M.S, 33 anos, nega alterações, nega história familiar, nega abortos de repetição.

II-5: A.B., 22 anos, probando.

III-1: F.M., 2 anos, duas manchas café com leite desde o nascimento: 3 X5 cm em face lateral do braço e 0,3X0,5 cm em dorso.

III-2: Gestação em curso.

4.2 Relato de caso 2

4.2.1 Identificação: C.D., 38 anos, branco, masculino, agricultor, solteiro, natural e procedente de Biguaçu, SC. Uma internação anterior.

4.2.2 Motivo da consulta: Aceitou participar da pesquisa sobre NF1.

4.2.3 HDA: Paciente refere que surgiram as primeiras manchas café-com-leite, aos sete anos de idade. Primeiros neurofibromas aos 10 anos. Apresentou dificuldade na aquisição da linguagem. Concluiu o primeiro grau aos 22 anos. Aos 30 anos (1992), foi internado por Hemorragia digestiva alta, permaneceu internado por 54 dias. Foi submetido a uma enterectomia onde foi retirada uma massa tumoral ulcerada sangrante, que na anatomia patológica revelou ser um leiomioma, sem sinais de malignização. Após a alta foi submetido a uma cirurgia ambulatorial, onde foi retirada uma massa retroauricular esquerda, que ao exame anatomo-patológico revelou ser um lipoma. Sem queixas relacionadas à outros aparelhos e sistemas.

4.2.4 HMP: Fraturou o MSD aos 15 anos. Aos 10 anos apresentou um episódio de doença bolhosa contagiosa, conhecida como “Bexiga”.

4.2.5 HFS: Nasceu de parto normal. A puberdade iniciou no “período habitual”. Apresenta dificuldade para se expressar. A adequação social é deficiente, vive

com os pais, refere que tem dificuldade para se relacionar socialmente apesar de ser considerado como uma pessoa muito calma e educada.

4.2.6 HMF: Nega DM, Asma, Câncer, Cardiopatia, bem como outras doenças hereditárias e nega abortos de repetição na família.

4.2.7 Exame Físico:

4.2.7.1 Geral: Estava em bom estado geral não apresentava alterações na semiologia respiratória, cardio-vascular, gastro-intestinal e genito-urinárias. Pressão Arterial sentado: 120/80 mmHg

4.2.7.2 Muco-Cutâneo: Hiperpigmentação irregular difusa, efélides axilares e inguinais. Múltiplos neurofibromas em abdome, dorso, tórax e membros. Pequeno neurofibroma plexiforme em hemiface direita. Uma mancha café-com-leite maior que 15 mm em região lateral direita do dorso e três em membro inferior direito (MID), 2 em MSD. Angioceratoma *corporis* circuscrito em ombro direito. Angiomas em região dorsal.

4.2.7.3 Músculo-esquelético: PC: 61 cm. Altura: 172 cm Peso: 63,600 kg. Sem deformidades ósseas aparentes, sem desvios patológicos de coluna.

4.2.7.4 Neurológico: Lúcido orientado contactuante, inteligência e vocabulário abaixo da normalidade. Pares cranianos normais, Força e reflexos profundos preservados. Coordenação motora preservada.

4.2.7.5 Oftalmológico(21/03/00): Pálpebras sem alterações a inspeção ; córneas claras; Íris normais; Pressão intra ocular (PIO)=15A.O.(normal). Papilas ópticas

dentro dos limites normais; Área retineana e máculas normais. Paciente portador de hipermetropia e astigmatismo

4.2.8 Exames Complementares:

Eletrocardiograma (ECG) em 1992 dentro dos limites da normalidade.

Radiografia de tórax sp.

(21/03/2000) Parcial de urina (PU) e hemograma cujos resultados foram normais.

(27/03/2000) Tomografia Computadorizada de crânio: Imagem sugestiva de Glioma, sugerido complementar estudo com Ressonância Nuclear Magnética (RNM). Solicitada RNM de Crânio, aguardando resultado

4.2.9 Heredograma:

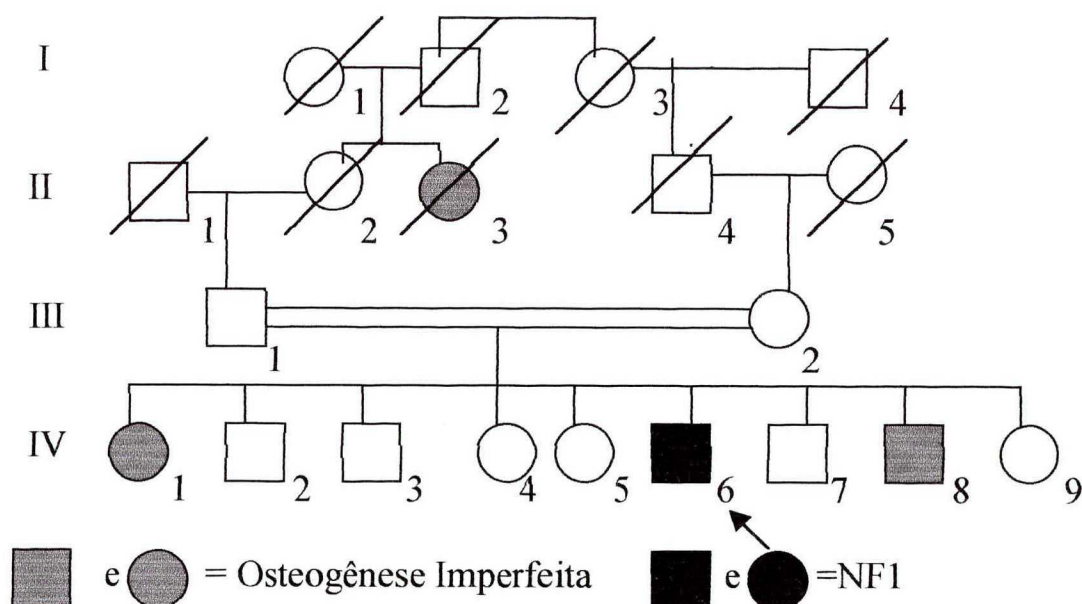


Figura 2: Heredograma da família do relato de caso 2

I-1 ,I-2, I-3, I-4, II-1, II-2: sp

II-3: B.A.,Osteogênese Imperfeita, falecida.

II-4, II-5: sp.

III-1:C.A., Apresenta manchas, Micose SIC. 76 anos.

III-2: D.A., 71 anos.

IV-1: M.G.A.,46 anos,Osteogênese Imperfeita. Baixa estatura. Inteligência Normal. Sem filhos.

IV-2: X.A.,45 anos, Hígido. 1 filho normal.

IV-3: J.C.A.,44 anos. Hígido.

IV-4: T.A.P., 42 anos. Hígida. Casada, 3 filhos, um apresentou fenda palatina e outro dificuldade na aquisição da linguagem.

IV-5: Z.A., 40 anos. Hígida. Casada, 2 filhos normais.

IV-6: C.D., 38 anos. É o probando. Neurofibromatose tipo 1.

IV-7: P.R.A., 37 anos. Hígido. Casado, 2 filhas normais.

IV-8: P.R.A., 32 anos. Osteogênese Imperfeita.

IV-9: M.A.A., 29 anos. Hígida.

4.3 Relato de caso 3:

4.3.1 Indivíduo número 1(Probando):

4.3.1.1: Identificação: E.F., 30 anos, masculino, branco, solteiro, aposentado, natural e procedente de Tijucas, SC. Inúmeras internações anteriores.

|

4.3.1.2: Motivo da Procura: Encaminhado.

4.3.1.3: HDA: Paciente gravemente afetado. Refere apresentar deformidade em face e MID desde o nascimento, não foi aceito na escola devido às suas deformidades. Não foi alfabetizado. Foi aposentado por invalidez e pede esmolas. Refere ter manchas café-com-leite, neurofibromas plexiformes, neurofibromas, efélides intertriginosas, assimetria cranio-facial, desde a infância com piora progressiva. Apresenta ainda, dificuldade na aquisição da linguagem. Fez inúmeras cirurgias corretivas.

4.3.1.4: HMP: Tem inúmeras internações anteriores, sendo cinco delas no Hospital Governador Celso Ramos (HGCR), no período de março de 1995 à setembro de 1997, para correção cirúrgica do neurofibroma plexiforme de face. Foram feitos exames anátomo-patológicos de todas as peças cirúrgicas cujos laudos foram sempre neurofibromas. Todos os seus exames pré-operatórios estavam dentro dos limites da normalidade. Em maio de 1995 realizou uma cirurgia de enucleação no olho direito no Hospital Regional de São José (HRSJ). Todos os fragmentos retirados foram submetidos ao exame anátomo-patológico, cujos laudos foram neurofibromas. Sua última intervenção cirúrgica foi suspensa, logo após a primeira incisão devido a intensa vascularização da lesão. Nunca procurou auxílio médico para correção das deformidades de MID.

4.3.1.5: HFS: Refere ter nascido de parto normal. Nega atraso ou precocidade puberal.

4.3.1.6: HMF: Nega DM, Asma, Câncer, Cardiopatia, nega também outras doenças hereditárias. Refere abortos de repetição na família. Vários membros afetados na família, em graus variáveis.

4.3.1.7: Exame Físico:

4.3.1.7.1: Geral: : Estava em bom estado geral não apresentava alterações na semiologia respiratória, cardio-vascular, gastro-intestinal e genito-urinárias. Pressão Arterial sentado: 120/70 mmHg

4.3.1.7.2: Muco-Cutâneo: Hiperpigmentação cutânea, Neurofibroma plexiforme, em Hemiface direita(D), caracterizado por uma massa pendular de aproximadamente 20 cm, com cicatrizes de incisão cirúrgica.. Grande neurofibroma em palato 3 cmX 2 cm.. Inúmeros neurofibromas distribuídos predominantemente em tronco e membros superiores (MMSS), manchas café-com-leite maiores que 15 mm, em região dorsal direita, região periumbilical e nádega direita. Efélides axilares e inguinais.

4.3.1.7.3: Músculo-esquelético: PC: 60cm Altura: 158cm Peso: 64kg
Assimetria crânio-facial, tórax em quilha, discreta escoliose à direita, pelve assimétrica. MID varo, com pseudo artrose de tornozelo.

4.3.1.7.4: Neurológico: LOC, vocabulário abaixo da normalidade, ansioso. Repetia frequentemente: “Eu não sou bicho sou uma pessoa”.

Pares Cranianos do lado esquerdo sp, do lado direito os pares cranianos: Óptico, Oculomotor, Abducente e Troclear, não puderam ser investigados devido à enucleação do olho direito. Apresentava ainda dificuldade motora na hemiface di-

reita, sem alteração na sensibilidade. Força e reflexos profundos preservados. Coordenação motora preservada.

4.3.1.7.5: Oftalmológico: Não realizado.

4.3.1.8: Exames Complementares: (abril/2000) Estudo radiológico: escoliose leve com convexidade a direita, cortical fina de tibia D, pseudo-artrose de tibia D.

4.3.2 Indivíduo 2 (II-8):

4.3.2.1: Identificação: G.H., 58 a, branco, masculino, divorciado, cozeiro aposentado, natural e procedente de Tijucas, SC. Uma internação anterior.

4.3.2.2: Motivo da consulta: Aceitou o convite de participar da pesquisa sobre NF1.

4.3.2.3: HDA: Paciente refere ter neurofibromas, manchas café-com-leite e efélides axilares desde a infância. É alfabetizado. Tem dificuldade em se expressar. Nega outras queixas.

4.3.2.4: HMP: Foi internado há “vários” anos, para tratamento de lesão de pé, não sabia descrever.

4.3.2.5: HFS: Nega atraso ou precocidade puberal..

4.3.2 6: HMF: Nega DM, Asma, Câncer, Cardiopatia e outras doenças hereditárias ,

4.3.2.7: Exame Físico:

4.3.2.7.1: Geral Estava em bom estado geral não apresentava alterações na semiologia respiratória, cardio-vascular, gastro-intestinal e genito-urinárias. Pressão Arterial sentado: 130/80 mmHg

4.3.2.7.2: Muco-Cutâneo: Hiperpigmentação cutânea. Seis manchas café-com-leite, forma ovóide, de cor homogênia e margens bem definidas, maiores que 15mm, localizadas em tronco e membros inferiores. Um neurofibroma maior em abdome, inúmeros pequenos neurofibromas difusos poupando apenas a face. Efélides axilares.

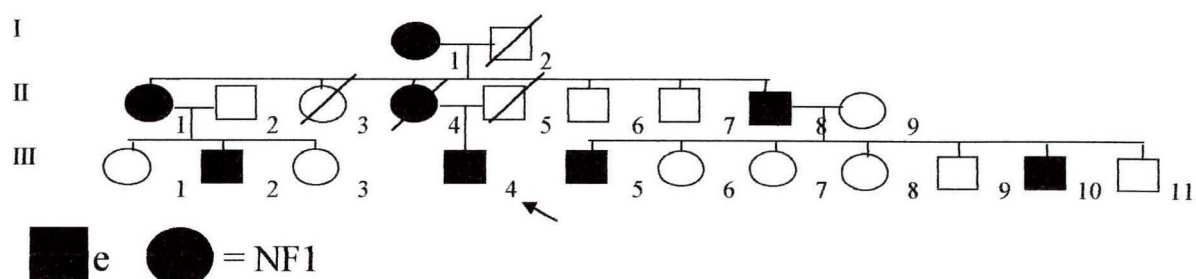
4.3.2.7.3: Músculo-esquelético: PC: 56 cm. Altura(referida) 169cm. Sem deformidades ósseas aparentes, sem desvios patológicos de coluna.

4.3.2.7.4: Neurológico: LOC, inteligência e vocabulário abaixo da normalidade, Pares Cranianos sp, Força e reflexos profundos preservados. Coordenação motora preservada.

4.3.2.7.5: Oftalmológico: Não teve interesse em investigar, Apresentava a córnea D opaca.

4.3.2.8: Exames Complementares: Não foram solicitados.

4.3.2.9: Heredograma:

Figura 3: Heredograma da família do relato de caso 3:

I-1: M.R.A., 84 a, Afetada.

I-2: A. , falecido, não afetado.

II-1: V.C.,62 a, Afetada, nove abortos.

II-2: C. , 64 a, Não afetado.

II-3: T.A., falecida aos 25 anos, apresentava epilepsia.

II-4: M.L.R., Falecida afetada. 1 filho afetado, 1 aborto.

II-5: D.R., falecido não afetado.

II-6: J. A., 60 a, não afetado. Casado, três filhas não afetadas.

II-7: L.A., 59 a, não afetado. Casado , filhos normais.

II-8: G.H., 58 a. Afetado

II-9: Não afetada.

III-1: S. C., 35 a. Não afetada, casada, filhos normais.

III-2: J.C., 34 a. Afetado (SIC), apresenta ainda pé torto congênito.

III-3: V.A.C.,27a. Não afetado SIC, apresenta ainda convulsões e baixa estatura.

III-4: E.F., 30 a. Afetado.

III-5:V.a.Afetado, apresentou Hidrocefalia, na infância.

III-6: A.A. , não afetada, (SIC).

III-7: L.A., Não afetada (SIC).

III-8: S.A., não afetada.

III-9: S.A., não afetado.

III-10: A.A., 17 a, afetado. Apresentou crises de Epilepsia.

III-11: P.A., não afetado.

4.1 Relato de caso 4:

4.1.1: Identificação: I.J., 19 anos, feminino, branca, estudante segundo grau técnico incompleto, natural e procedente de Florianópolis, SC. Uma internação anterior.

4.4.2: Motivo da Consulta: Aconselhamento genético.

4.4.3: HDA: A paciente apresenta angioma cutâneo localizado na região sacral desde o nascimento. Apresenta escoliose desde os 5 anos de idade. Apresenta manchas café-com-leite difusas desde os 7 anos de idade. Refere efélides em áreas intertriginosas neurofibromas difusos desde os treze anos de idade. Apresenta áreas de hipertricose em face, periaureolar e baixo ventre. Refere ritmo intestinal lento desde a adolescência. Nunca teve aconselhamento genético.

4.4.4: HMP: Refere ter nascido de parto normal, nega doenças próprias da infância. Uma internação anterior aos 13 anos para correção cirúrgica da escoliose com melhora de 90% do grau da escoliose.

4.4.5: HFS: Paciente refere boa adequação social. Refere ter tido a menarca aos 13 anos, com ciclos regulares normais. E aquisição de outros caracteres sexuais também no período habitual.

4.4.6: HMF: Nega DM, Asma, Cardiopatia, bem como doenças hereditárias e nega abortos de repetição na família. Refere mãe e tia materna afetadas por NF1.

4.4.7: Exame Físico:

4.4.7.1: Geral: ; Estava em bom estado geral não apresentava alterações na semiologia respiratória, cardio-vascular, gastro-intestinal e genito-urinárias. Pressão Arterial sentado: 120/70 mmHg

4.4.7.2: Muco-Cutâneo: Pele hiperpigmentada, apresentando inúmeras (mais que seis) manchas cor café-com-leite, ovóides de margens bem delimitadas variando de 1 à 15 cm de diâmetro, difusas. Apresentando 3 neurofibromas: em MSD, em membro superior esquerdo (MSE), e planta do pé direito. Efélides em áreas intertriginosas. Hemangioma plano em região sacral. Áreas de hipertricose em hemiface direita, região mental esquerda, periumbilical. Cicatrizes cirúrgicas em região para-vertebral e dorsal lateral direita.

4.4.7.3 : Músculo-esquelético: PC: 56 cm. Alt.: 155cm Peso: 63.9 kg

Sem deformidades ósseas aparentes, pequena escoliose de coluna dorso-lombar com convexidade à direita.

4.4.7.4 : Neurológico: LOC, inteligência e vocabulário dentro da normalidade. Pares cranianos sp. Força e reflexos profundos preservados. Coordenação motora preservada.

4.4.7.5 : Oftalmológico: (11/05/00): Pálpebras: sp; córneas claras; Íris apresentou pequenas lesões nodulares não sendo possível afirmar se lesões iniciais de nódulos de Lisch; PIO=15A.O.(normal). Papilas ópticas dentro dos limites normais; Área retineana e máculas sp.

4.4.8: Exames Complementares: (16/06/99) Eletroencefalograma(EEG): Dentro dos limites da normalidade.

(17/07/99) Tomografia Computadorizada (TC) de Crânio: Sem alterações patológicas.

(27/07/99) Anátomo-patológico de exérese de lesões de pele: Neurofibromas.

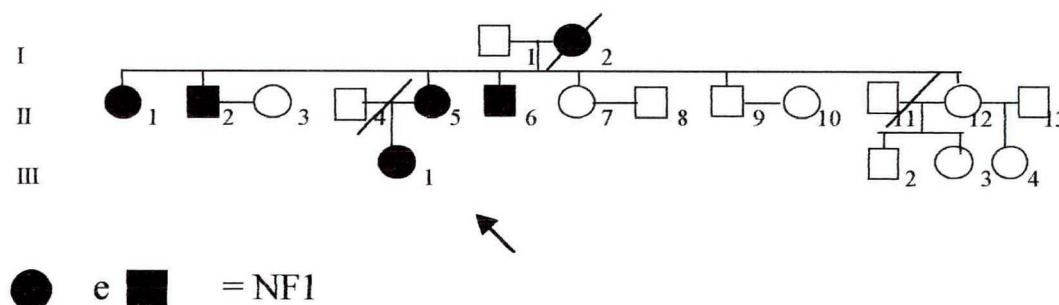
(12/04/2000) Hemograma, glicemia sérica, uréia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, fósforo séricos normais. Parcial de urina (PU) normal.

(12/04/2000) Radiografia de coluna 2 poses: Presença de aparelho metálico de sustentação localizado na coluna dorso-lombar. Escoliose dorso-lombar com convexidade à direita.

(11/05/2000) Solicitado exames complementares para investigação de Hirsutismo: Testosterona livre, D-hidroepiandrosterona (DHEA), Hormônio Luteinizante (LH), Hormônio Folículo Estimulante (FSH) e Ultra-sonografia Pélvica. Aguardando resultados.

4.4.9: Heredograma:

Figura 4: Heredograma da família do relato de caso 4.



I-1: O.J.D., 70a. Hipertensão arterial sistêmica (HAS).

I-2: E.F., falecida aos 56 anos por câncer no fígado. Apresentava manchas café-com-leite e múltiplos neurofibromas (SIC).

II-1: E.M.D., 48 anos, apresenta manchas café-com-leite. Sem filhos.

II-2: M.D., 47 anos, apresenta manchas café-com-leite. Sem filhos.

II-3: M.D., 45 anos, hígida.

II-4: R.O.C., 44 anos, hígido.

II-5: N.R.D., 44 anos, apresenta manchas café-com-leite.

II-6: J.D., 43 anos, hígido.

II-7: E.D., 38 anos, hígida, casada, 1 filho falecido por acidente de motocicleta.

II-8: G.S., 40 anos, hígido.

II-9: M.D., 35 anos, hígido, casado, uma filha não afetada.

II-10: E.A., 32 anos, hígida.

II-11: S.F, sp.

II-12: M.G.F., 2 manchas café-com-leite, casada 3 filhos.

II-13: A.A.F., hígido.

II-14: R.D., 30 anos, hígido.

III-1: G.H., 19 anos, probanda.

III-2: M.J.F., 15 anos, hígido.

III-3: F.F., 14 anos. Problemas de aprendizagem. Problemas de aquisição da linguagem.

III-4: T.F. , 4 anos, hígida.

4.5. Relato de Caso 5:

4.5.1 Identificação: L.M., 16 anos, branca, feminino, empregada doméstica, solteira, natural e procedente de Imaruí, SC. Nenhuma internação anterior.

4.5.2 Motivo da consulta: Encaminhada para aconselhamento genético.

4.5.3 HDA: Paciente refere que já tinha pelo menos 6 manchas café-com-leite com 1 ano de idade. Primeiros neurofibromas há dois anos. Apresentou dificuldade na aquisição da linguagem. E ainda hoje apresenta fala por vezes incompreensível. Sem queixas relacionadas à outros aparelhos e sistemas.

4.5.4 HMP: Nega doenças próprias da infância.

4.5.5 HFS: Nasceu de parto normal. Menarca aos 15 anos, ciclos menstruais irregulares, baixa estatura em relação à família. Atraso no Desenvolvimento Neuro-psico-motor, Não acompanhava a Educação física na escola. Reprovou duas vezes a 6^a série do ensino fundamental e desistiu de estudar. Apresenta dificuldade para se expressar. A adequação social é deficiente.

4.5.6 HMF: Nega DM, Asma, Câncer, Cardiopatia, bem como outras doenças hereditárias e nega abortos de repetição na família.

4.5.7 Exame Físico:

4.2.7.1 Geral: Estava em bom estado geral não apresentava alterações na semiologia respiratória, cardio-vascular, gastro-intestinal e genito-urinárias. Pressão Arterial sentado: 110/60 mmHg

4.5.7.2 Muco-Cutâneo: Hiperpigmentação irregular difusa, efélides axilares e inguinais. Aproximadamente 20 neurofibromas em abdome, dorso, tórax e membros.. Uma mancha café-com-leite, com margens bem definidas e formato

elíptico, maior que 15 mm. em região frontal. Uma em MSD e outra em MSE. Duas em região dorsal. Duas em região inguinal direita. Duas manchas café-com-leite em região posterior de MIE. E ainda Outra mancha café-com-leite em MID. Um Neurofibroma sub-cutâneo em nádega direita.

4.5.7.3 Músculo-esquelético: PC: 54 cm. Altura: 145 cm Peso: 45kg.

Sem deformidades ósseas aparentes, sem desvios patológicos de coluna.

4.5.7.4 Neurológico: Lúcida orientada, contactuante, inteligência e vocabulário abaixo da normalidade. Pares cranianos normais. Força e reflexos profundos preservados. Coordenação motora preservada.

4.5.7.5 Oftalmológico(22/05/00): Pálpebras sem alterações a inspeção ; córneas claras; Íris: Presença de três Nódulos claros arredondados em íris direita compatível com Nódulos de Lisch; Pressão intra ocular normal. Papilas ópticas dentro dos limites normais; Área retineana e máculas normais.

4.5.8 Exames Complementares:

Foram solicitados para a paciente pelo serviço de Dermatologia HU-UFSC, radiografias de crânio, coluna vertebral, e ossos longos. Tomografia de Crânio. Exames laboratoriais de controle de saúde: Hemograma, Parcial de Urina, Uréia e creatinina. Seus achados clínicos não indicaram mais exames complementares

4.2.9 Heredograma:

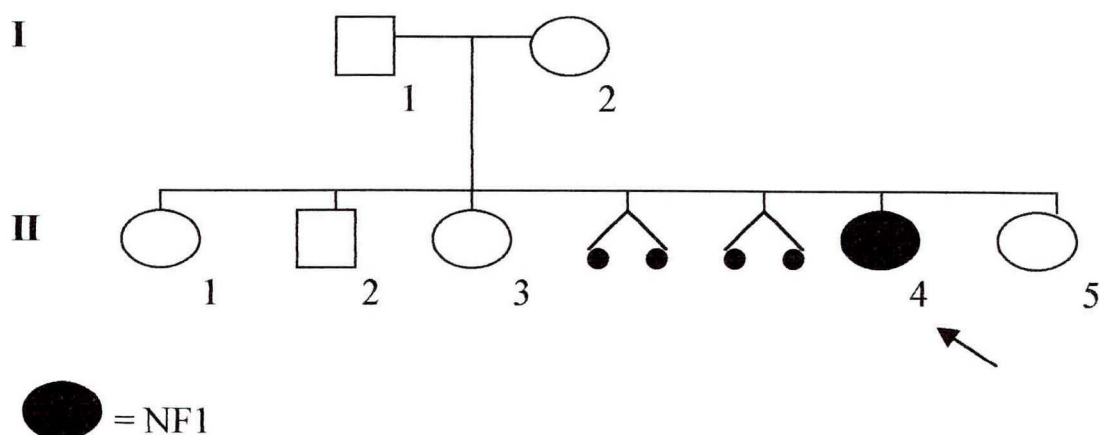


Figura 5: Heredograma da Família do relato de caso 5:

I-1 C.M., 52anos, agricultor, hígido.

I-2 M. M., 46 anos, tem lesão vegetante na cabeça, segundo informações colhidas, não tem interesse em consulta médica. Refere 7 gestações, abortou duas gemelares .

II-1 M. M., 21 anos, hígida, casada, uma filha normal.

II-2 M.F.M., 20 anos, hígido, solteiro.

II-3 J.M., 18 anos, hígida, casada, 1 filho normal.

II-4 L.M., 16 anos, probanda.

II-5 D.M., 12 anos, hígida, solteira.

Tabela II: Principais dados encontrados nos pacientes descritos.

Pacientes	A.B.	C.D.	E.F.	G.H.	I.J.	L.M.
Achados Clínicos						
Idade da avaliação	22	38	30	58	19	16
Sexo	M	M	M	M	F	F
Aconselhamento genético prévio	X				X	
Manchas "Café com Leite" (mais de seis)	X	X	X	X	X	X
Eférides Intertriginosas	X	X	X	X	X	X
Neurofibromas difusos	X	X	X	X	X	X
Neurofibromas plexiformes		X	X			
Hemangiomas		X			X	
Lipomas	X					
Hirsutismo					X	
Displasia do esfenóide						
Afinamento da cortical de ossos longos			X			
Pseudoartrose			X			
Escoliose			X		X	
Gliomas Ópticos						
Dificuldade de aprendizagem		X	X	X		X
Inteligência abaixo da Média		X	X	X		X
Nódulos de Lisch	X				X	X
História familiar			X	X	X	
Exames complementares solicitados						
Hemograma		X			X	X
Função renal		X			X	X
Eletrólitos		X			X	
Glicemia					X	
Investigação hormonal para hirsutismo					X	
Rx de ossos longos			X			X
Rx de crânio						X
Rx de coluna			X		X	X
USG de pelve					X	
TC de Crânio		X			X	X
RNM		X				

5.DISSCUSSÃO

A metodologia empregada permitiu localizar os prontuários médicos de 25 pacientes. À 19 foram enviadas cartas convites para participar deste trabalho. Apenas com 7 foi possível contato telefônico. Destes apenas 2 aceitaram o convite de participar deste trabalho. Os demais pacientes foram referidos ao ambulatório de Genética por médicos e também por estudantes de medicina que sabiam da existência desta pesquisa. Não sabemos porque tão poucos pacientes se mostraram interessados. Uma das hipóteses levantadas foi o baixo nível sócio-cultural dos mesmos que não permitiu a compreensão da importância de um acompanhamento médico periódico ou do aconselhamento genético na NF1.

Confirmando a afirmação feita Ponder em 1998²⁶ de que pelo menos um terço dos pacientes por ela analisados não receberam qualquer tipo de aconselhamento genético prévio, apenas 2 dos 6 pacientes descritos tiveram algum esclarecimento genético anterior sobre a sua condição. Apesar da pequena amostra foi possível exemplificar a grande variabilidade da expressão clínica da NF1 utilizando-se os critérios diagnósticos exemplificados no Quadro I.

Nesta amostra não foi encontrado nenhum paciente menor que 8 anos. Os critérios diagnósticos atuais de crianças estão em discussão,²⁷ sendo importante levantar a hipótese de NF1 quando se encontrar com crianças com mais de 1 mancha café-com-leite e realizar uma avaliação clínica dos pais deste paciente. Tendo como objetivos o diagnóstico precoce destes pacientes e o esclarecimento dos pais. Para que estes, sempre que possível, procurem proporcionar

um suporte multidisciplinar para estas crianças e com isso minimizar as possíveis complicações da NF1.

Os critérios diagnósticos da NF1 foram revisados neste trabalho para a avaliação dos pacientes e elaboração dos manuais. Levou-se em conta os dados descritos na literatura. A seguir serão descritas as características de cada sinal do exame físico que devem ser criteriosamente pesquisadas em cada paciente.

5.1 Achados Clínicos:

5.1.1 Muco-cutâneos:

5.1.1.1 Manchas café-com-leite:

Caracterizam-se por manchas acastanhadas, arredondadas ou ovaladas de margens bem definidas, variando de 10 à 30 cm de diâmetro. Sua localização pode ser difusa, mas geralmente poupa a face (Figura 6). Na histopatologia podemos encontrar um maior número de grânulos de melanócitos na microscopia eletrônica, mas a biópsia não adiciona nada ao diagnóstico não sendo necessária. Podem estar presentes desde o nascimento o que, em pacientes sem história familiar, leva a se fazer o diagnóstico diferencial com Neurofibromatose tipo 2, Síndrome Watson, Síndrome McCune-Albright, Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, Esclerose tuberosa. Síndrome de Maffucci e Síndrome das Múltiplas Manchas café-com-leite familiar.²⁸ Tal distinção pode ser difícil em crianças muito jovens assim o exame médico dos pais é de suma importância. Deve-se lembrar que 10% da população normal têm de 1 à 5 manchas café-com-leite . Antes do final da infância 99% dos pacientes com NF1 apresentam no mínimo 6 manchas café-com-leite.²⁹ Todos os pacientes descritos apresentavam no mínimo 6 manchas café-com-leite. Tratamento: as manchas não tem outra sintoma

matologia além da estética, assim deve-se pesar os custos/benéficos de intervenções peeling usando laser de rubi, ou laser YAG, descritos na literatura.³⁰

5.1.1.2 Neurofibromas:

Múltiplos neurofibromas são um achado distintivo da NF1. Eles são tumores benignos derivados da bainha dos nervos. Na histopatologia consistem em células de Schwann, fibras nervosas, fibroblastos, elementos vasculares, mastócitos e matrix mixóide. Não há como distinguir na histopatologia um neurofibroma solitário de um da neurofibromatose. São em pequeno número na infância, costumam aumentar em número e tamanho na puberdade, na gestação e com o uso de anticoncepcionais orais. Há quatro tipos de neurofibromas:²⁸

5.1.1.2.1 Neurofibromas cutâneos: podem aparecer entre os 4 e 5 anos de idade, sendo mais típico entre os 8 aos 12 anos. São macios, cor de carne, variando de vários milímetros até muitos centímetros. (Figura 7) Não são dolorosos, podem apresentar graus variáveis de prurido em 10% dos pacientes. Podem ser invaginados com uma pequena pressão que é chamado de sinal de “do botão” o que ajuda à distinguí-los de outros tumores como lipomas.

5.1.1.2.2 Neurofibromas Subcutâneos: São firmes, aderidos a derme profunda, geralmente dolorosos, podem ser pequenos com poucos milímetros de diâmetro ou chegar até 8 cm de diâmetro.

5.1.1.2.3 Neurofibromas Plexiformes nodulares: São uma rede encrustada de grandes neurofibromas nodulares. Eles podem ser palpados como um firme, por vezes macio, cordão de nódulos subcutâneos ao longo do trajeto de um nervo, geralmente dorsal. Pode levar a deformidade de vértebras, escoliose, ou ainda sintomas neurológicos por compressão do nervo envolvido.



Figura 6: Manchas café-com-leite. Paciente A.B., relato de caso 1.

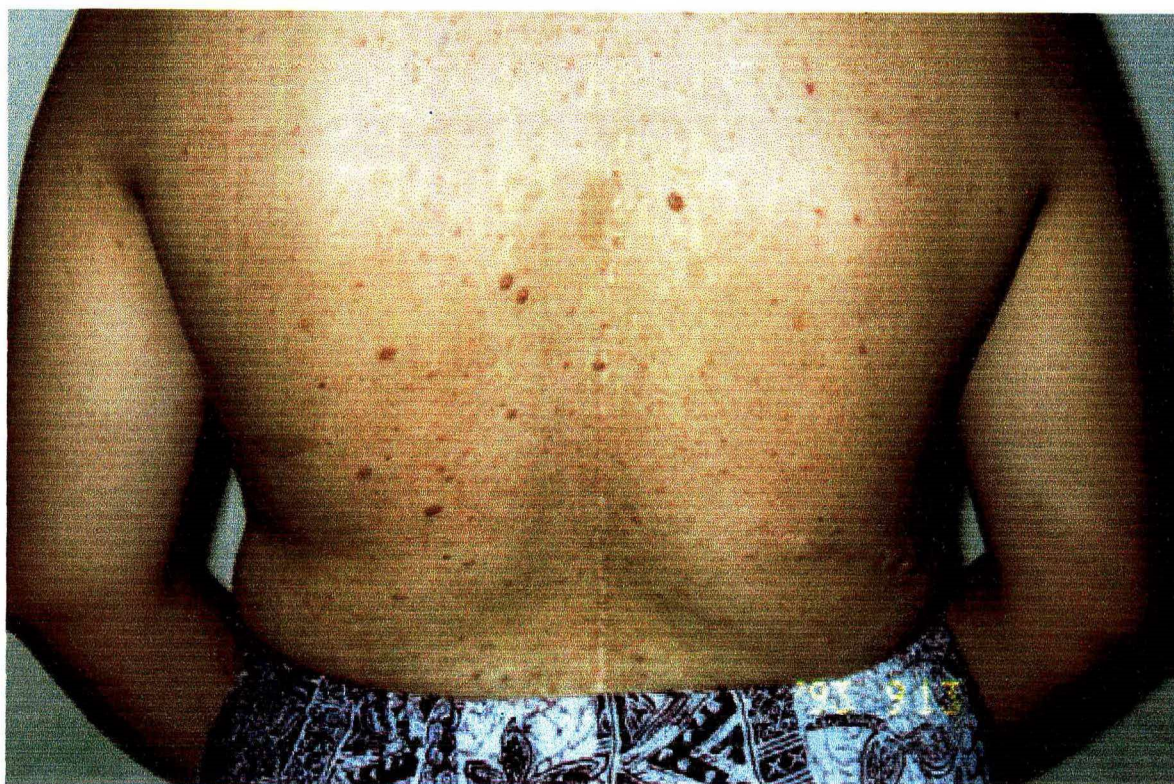


Figura 7: Múltiplos Neurofibromas, manchas café-com-leite, cicatrizes de incisões cirúrgicas. Paciente I.J. Relato de caso 4.

5.1.1.1.4 Neurofibromas Plexiformes difusos: Aproximadamente 5% dos pacientes apresentam um neurofibroma plexiforme difuso eles são virtualmente todos congênitos (Figura 8).²⁹ São altamente vascularizados e podem envolver todas as camadas da pele, a fascia adjacente e elementos profundos como músculos, ossos e infiltrar vísceras. Podem ser pequenos e superficiais, ou tão grandes que envolvem extensas regiões do retoperitônio ou mediastino. O acometimento visceral pode levar à constipação (por incoordenação), obstrução e até hemorragias como a relatada pelo paciente C.D. do relato de caso 2. Um achado comum é a hipertrofia de um segmento podendo levar a grande desfiguramento. Um dos pacientes descrito tinha muita inadequação social e era muito infeliz com a sua condição, sofreu preconceito desde a infância sendo segregado, como há um monstro, ou a personagem de Victor Hugo Quasímodo, não tendo sido aceito na escola. Dois pacientes descritos apresentavam em face um congênito o outro não. Quando em crânio ou próximo à coluna é um critério para se pedir uma Tomografia Computadorizada (TC), pois estão frequentemente associados à tumores de Sistema Nervoso Central e ainda têm grande chance de sofrer degeneração maligna ²⁸. O paciente descrito mais acometido, bem como o restante da sua família mostrou-se desinteressado ao perder a ilusão de que seu problema seria resolvido desta vez, não permitindo maior investigação. Já o paciente 2 concordou a se submeter a uma TC, na qual foi visualizado uma provável lesão, compatível com Glioma em região pontina e sugeriu-se um Ressonância Nuclear Magnética que foi solicitada.

Ainda não existe tratamento definitivo para prevenir o aparecimento de neurofibromas, o tratamento cirúrgico é geralmente paliativo e por vezes tecnicamente inviável como o caso o paciente com grande acometimento de face descrito. Uma tentativa que resta seria a radiologia invasiva fazendo-se uma embolização arterial e provocando necrose da área. A radioterapia não mostrou re-

sultados favoráveis e não deve ser usada como terapêutica. Pode-se usar Cetotifeno para aliviar o prurido quando presente.³⁰

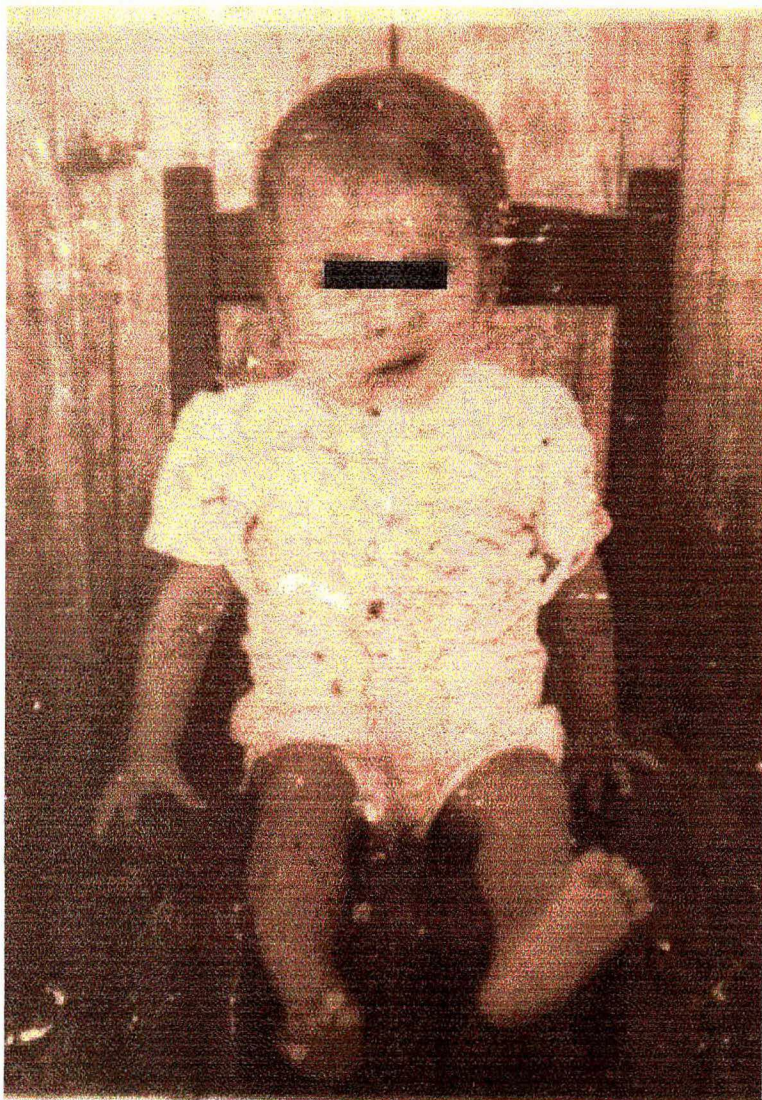


Figura 8: Neurofibroma plexiforme congênito, cedido pelo Paciente E.F., relato de caso 3.

5.1.1.3 Efélides intertriginosas ou sinal de Crowe:

São encontradas em 81% dos pacientes antes dos 6 anos de idade.²⁸ Em muitos pacientes recobrem todo o corpo e tem origem congênita e em outros somente áreas intertriginosas e aparecimento mais tardio²⁹. São inúmeras máculas acastanhadas(Figura 9).



Figura 9: Sinal de Crowe. Fonte paciente I.J. do relato de caso 4.

5.2 Alterações ósseas típicas:

5.2.1 Displasia da asa do esfenóide.

É um achado raro geralmente congênito. Caracteriza-se por má formação da órbita podendo levar à exoftalmia pulsátil, pode ser confundido com um tumor orbital.^{28, 31}

5.2.2 Cortical fina dos ossos longos:

Geralmente de Tíbia ou Ulna pode apresentar como complicação pseudo-artrose que caracteriza-se por uma imagem de descontinuidade óssea, como uma fratura que ao invés de formar um calo ósseo formou uma cápsula fibrosa, instável (Figura10) podendo ser muito dolorosa, 0.5 á 1,5% dos pacientes com

NF1 apresenta este achado²⁸ A NF1 é responsável por 50% de todas as pseudo artroses congênitas. Sua etiopatogenia não é conhecida, há autores que relatam que é mais comum em homens filhos de mães afetadas. Como o caso do nosso paciente.



Figura 10: Pseudoartrose e cortical fina de Tíbia, Radiografia de MID do paciente E.F. do relato de caso 3.

5.2.3 Costelas em fita torcida

Em nenhum paciente descrito foi observado. São costelas mal formadas com a parte distal mais fina.^{28, 31}

5.2.4 Escoliose ou alterações de coluna:

Ocorre em 2% dos pacientes com Neurofibromatose.²⁹ Costuma aparecer por volta dos 15 anos de idade e envolve geralmente as últimas vertebra cervicais e as primeiras torácicas. Pode evoluir inexoravelmente levando à compromisso neurológico e cardiorespiratório se não tratada precocemente.³⁰ A paciente descrita apresentava escoliose em região toraco-lombar já tratada cirurgicamente com resolução de 90% do seu problema.(Figura 11)

5.2.5 Baixa estatura relativa.

Baixa estatura em relação à média familiar. Mecanismo incerto, e não está bem correlacionada com a NF1.²⁹ Dois pacientes descritos apresentavam.

5.4. Manifestações Neurológicas Variadas:

5.4.1 Tumores do Sistema nervoso Central:

Podem ser astrocitomas, neuromas de acústico (unilaterais), Neurilemmomas, meningiomas, neurofibromas e mais raramente outros tipos.³¹ O Glioma óptico é o mais comum associado a NF1. Uma avaliação por oftalmologista pode dar subsídios para se pedir uma TC de crânio^{28, 30}. Para afastar uma possível lesão. Para um paciente descrito foi solicitada uma TC de crânio porque o paciente apresentava um Neurofibroma Plexiforme em região de face, se encontrou uma imagem de provável glioma em localização pontina. Gliomas nesta localização costumam dar sintomatologia de Hipertensão craniana precocemente por comprimir o aqueduto de Silvio.³¹ Foi solicitada uma RNM, se aguarda o laudo do radiologista. A Ressonância Nuclear magnética, pode mostrar pontos brilhantes que tem sido associados à NF1. Mas não deve ser pedida de rotina para os pacientes apenas se houver indícios clínicos.¹⁻³⁰

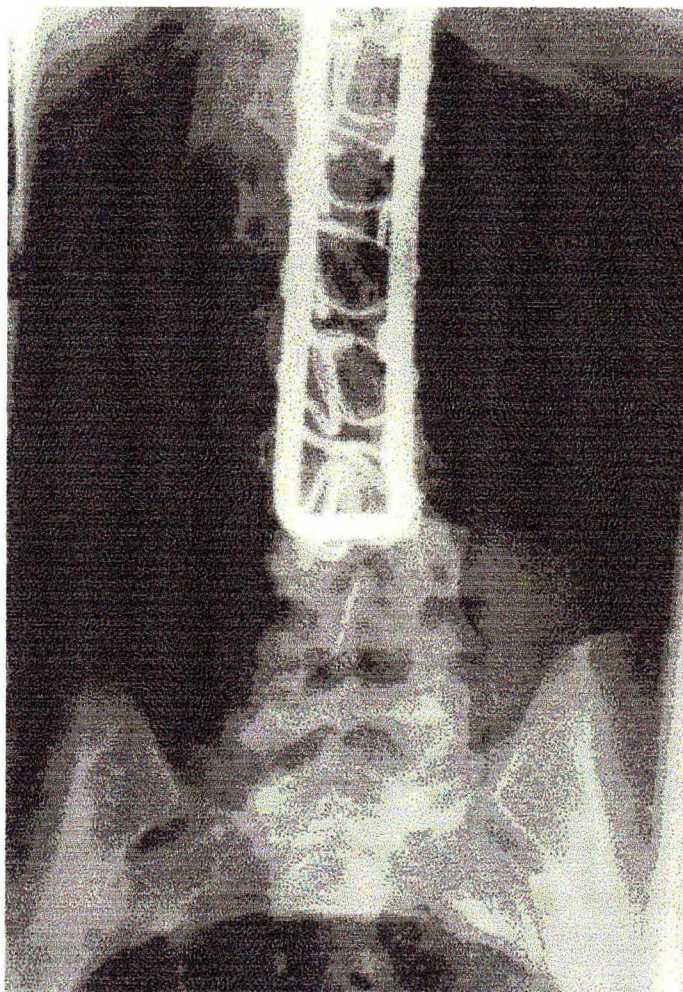


Figura 11: Escoliose residual após tratamento cirúrgico. Radiografia de coluna lombo-sacra da paciente I.J. do relato de caso 4.

5.4.2 Dificuldade na aquisição da linguagem.

Pode ser encontrada associada à NF1.^{29, 30} Metade dos pacientes apresentou. Pode estar associada à outras manifestações neurológicas. Entretanto não têm um mecanismo fisiopatológico bem definido.

5.4.2.1 Retardo mental: Muito variável foram descritos pacientes não alfabetizado até estudante de terceiro grau.

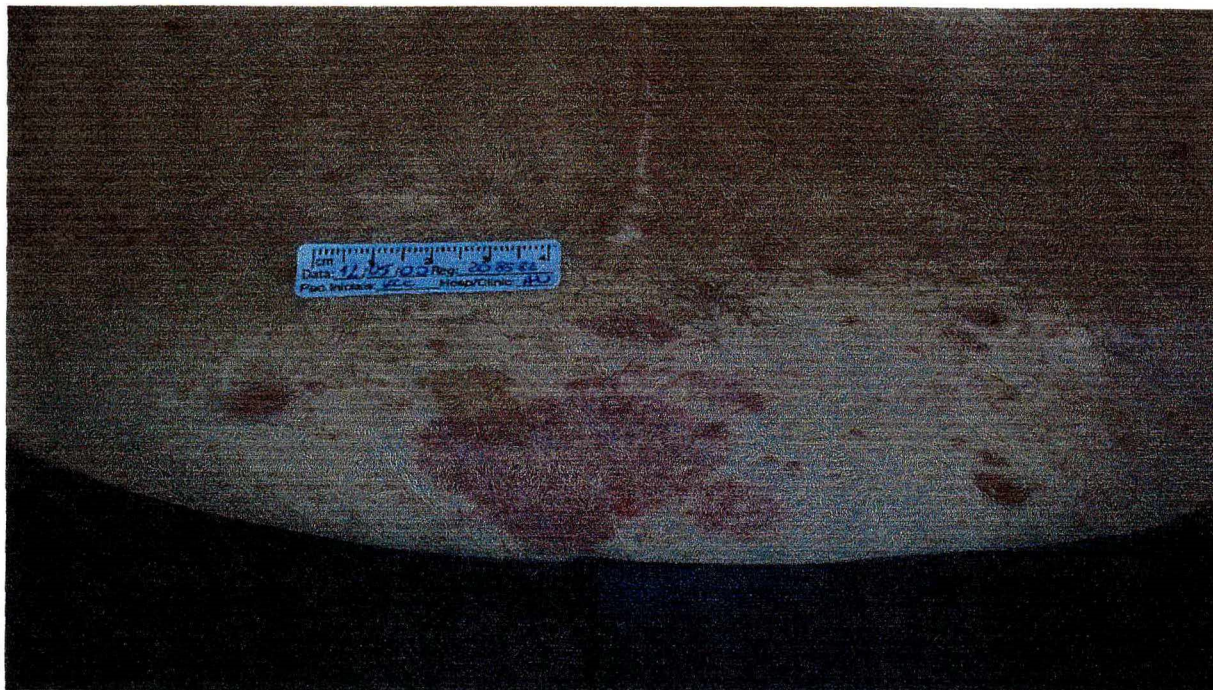


Figura 12 Hemangioma Plano. Paciente I.J. do relato de caso 4.

5.4.2.2 Dificuldade em aprendizagem.

5.4.2.3 Incoordenação motora.

5.4.6 Convulsões.

5.4.7 Regiões mais brilhantes em Ressonância nuclear Magnética de Crânio. Não foram associadas ainda de modo consistente à qualquer sinal neurológico.³²

5.5 Nódulos de Lisch

São hamartomas de íris. Caracterizados por pequenos nódulos castanho-amarelados. Segundo a literatura estão presentes em 94% dos pacientes com mais de 6 anos de idade.²⁹ Dos pacientes descritos 4 aceitaram ser investigados por oftalmologista. Em três foram encontrados lesões iniciais.

5.6 Outros achados :

Não fazem parte dos critérios diagnósticos, mas são frequentemente associados a NF1 e foram encontrados nos pacientes descritos.

5.6.1 Angioceratoma Corporis.

5.6.2 Hemangioma Plano.(Figura12)

5.6.3 Hipertricose(Figura 13 e 14).²⁸ Uma paciente apresentou está sendo investigada segundo a rotina de hirsutismo.

5.6.4 Cisto de Inclusão Dérmico. Foi encontrado no paciente A.B. do relato de caso 1.

5.7 Outros sinais e possíveis complicações no paciente com NF 1 que não foram encontrados nos pacientes descritos

5.7.1 Hipertensão Arterial, geralmente desde a infância por Feocromocitoma ou Hipertensão reno-vascular. Nenhum paciente apresentou. Os pacientes foram orientados a aferir a pressão arterial 2 a 3 vezes por ano.³⁰

5.7.2.Alterações endócrinas.

Retardo ou precocidade puberal são descritas. E quando presentes devem ser investigadas.¹

5.7.3 Macrocefalia:

Tem sido descrita devido à varias causas: hidrocefalia, tumores do parênquema cerebral, ou idiopáticas. Deve ser sempre investigada.²⁹

5.7.7 Carcinogênese:

Os pacientes que têm Neurofibromatose têm um risco aumentado de carcinogênese do que a população normal. Pois produzem uma neurofibronina que tem função de supressão tumoral deficiente. Podem ser desde degenerações neurossarcomatosas de neurofibromas, passando por vários tipos de tumores que acometem Sistema Nervoso Central , até mesmo Leucemias. O que reafirma a importância do seguimento médico periódico.¹

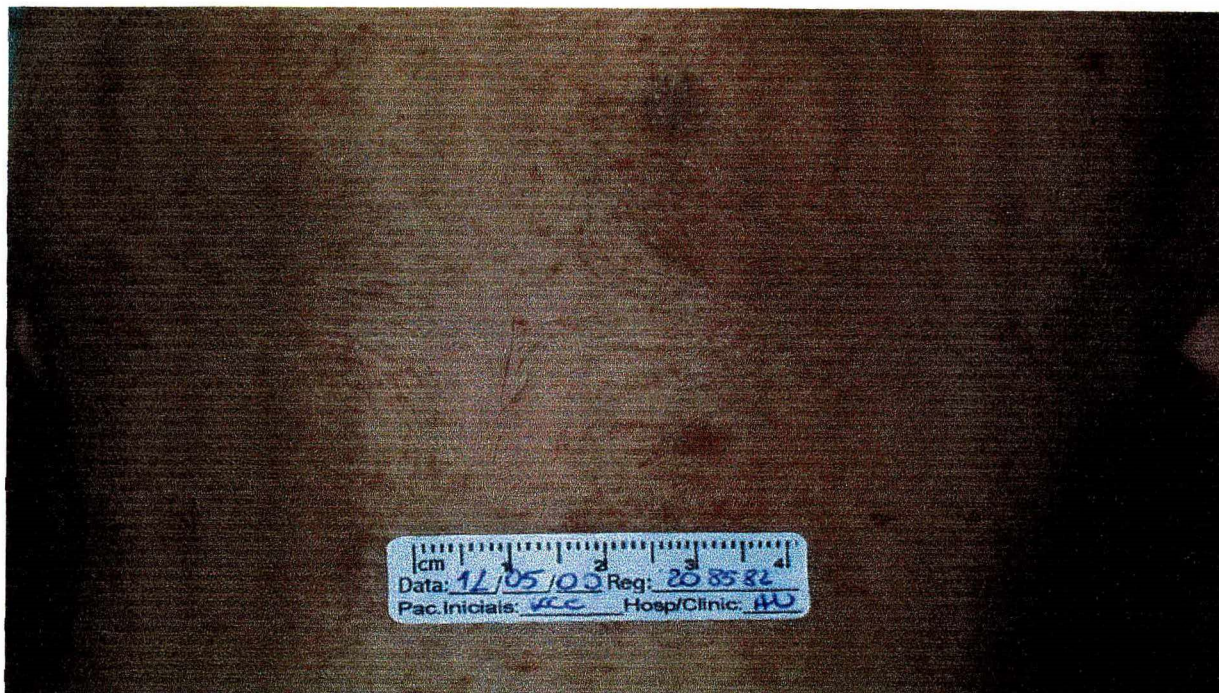


Figura 13: Hipertricose. Paciente I.J. relato de caso 4.

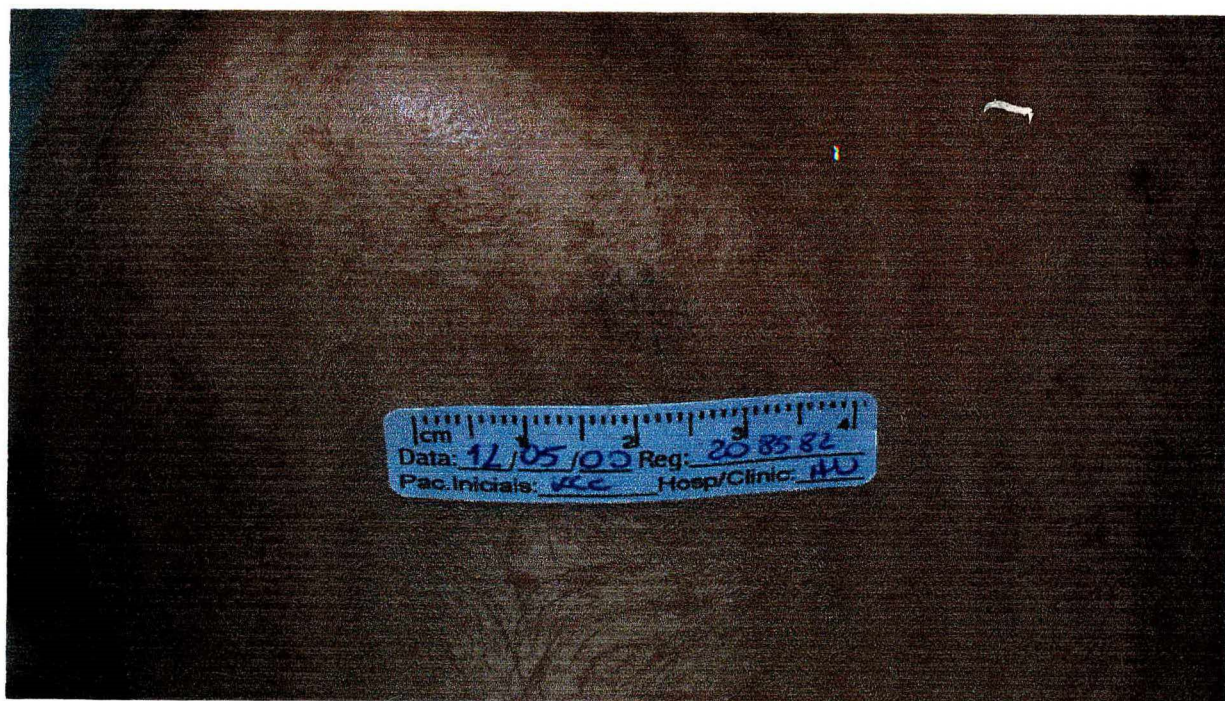


Figura 14: Hipertricose. Paciente I.J. do relato de caso 4.

6. CONCLUSÕES:

1. O trabalho possibilitou o aprendizado do manuseio clínico do paciente com NF1;
2. Permitiu a identificação da heterogenicidade clínica inter e intrafamiliar;
3. Permitiu o treinamento do aconselhamento genético em condições monogênicas;
4. O conhecimento da origem molecular da doença;
5. Não foi possível propor uma rotina fixa de acompanhamento dos pacientes com NF1, já que a variabilidade da expressão clínica nestes pacientes é muito grande. Entretanto deve-se ressaltar que uma boa anamnese e exame físico que inclua um exame neurológico sucinto e a aferição da pressão arterial, sugerem os exames complementares necessários para cada paciente.
6. O médico generalista tem como obrigação enfatizar a importância do acompanhamento médico anual e de uma consulta anual ao oftalmologista. Também deve dar o mínimo aconselhamento genético a estes pacientes e seus familiares, ou então encaminhá-los à centros de referência.

7.REFERÊNCIAS

- 1.Prevention and control of neurofibromatosis: memorandum from a joint WHO/NNFF meeting. Bull World Health Organ 1992;70(2):173-82.
- 2.Lazaro C, Ravella A, Gaona A, Volpini V, Estivill X. Neurofibromatosis type 1 due to germ-line mosaicism in a clinically normal father [see comments]. N Engl J Med 1994;331(21):1403-7.
- 3.Littler M, Morton NE. Segregation analysis of peripheral neurofibromatosis (NF1). J Med Genet 1990;27(5):307-10.
- 4.Management of neurofibromatosis [news]. Bull World Health Organ 1994;72(3):511-2.
- 5.Crump T. Translation of case reports in Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen by F. v. Recklinghausen. Adv Neurol 1981;29:259-75.
- 6.Ragge NK, Munier FL. Ancient neurofibromatosis [letter] [see comments]. Nature 1994;368(6474):815.
- 7.Solomon LM. Quasimodo's Diagnosis. JAMA 1968;204:190.*In*: Pivnick EK, Riccardi VM. The Neurofibromatosis. In: Wonsiewicz M, Englis MR, Bauer L, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5 ed: Mc-Graw-Hill; 1999. p. 2152-2157.
- 8.Cohen MM, Jr. Understanding Proteus syndrome, unmasking the elephant man, and stemming elephant fever [see comments]. Neurofibromatosis 1988;1(5-6):260-80. *In*: Pivnick EK, Riccardi VM. The Neurofibromatosis. In: Wonsiewicz M, Englis MR, Bauer L, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5 ed: Mc-Graw-Hill; 1999. p. 2152-2157.

9. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987. *Neurofibromatosis* 1988;1(3):172-8.
10. Riccardi VM, Wald JS. Discounting an adverse maternal effect on severity of neurofibromatosis. *Pediatrics* 1987;79(3):386-93.
11. Jadayel D, Fain P, Upadhyaya M, Ponder MA, Huson SM, Carey J, et al. Paternal origin of new mutations in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Nature* 1990;343(6258):558-9.
12. Stephens K, Kayes L, Riccardi VM, Rising M, Sybert VP, Pagon RA. Preferential mutation of the neurofibromatosis type 1 gene in paternally derived chromosomes. *Hum Genet* 1992;88(3):279-82.
13. Rasmussen SA, Colman SD, Ho VT, Abernathy CR, Arn PH, Weiss L, et al. Constitutional and mosaic large NF1 gene deletions in neurofibromatosis type 1. *J Med Genet* 1998;35(6):468-71.
14. Fain PR, Barker DF, Goldgar DE, Wright E, Nguyen K, Carey J, et al. Genetic analysis of NF1: identification of close flanking markers on chromosome 17. *Genomics* 1987;1(4):340-5.
15. 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(4805):1100-2.
16. Sarfarazi M, Huson SM, Edwards JH. An exclusion map for Von Recklinghausen neurofibromatosis. *J Med Genet* 1987;24(9):515-20.
17. Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1. *Am J Epidemiol* 2000;151(1):33-40.
18. Cawthon RM, Weiss R, Xu GF, Viskochil D, Culver M, Stevens J, et al. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence,

- genomic structure, and point mutations [published erratum appears in Cell 1990 Aug 10;62(3):following 608]. Cell 1990;62(1):193-201.
19. Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, Letcher R, Odeh HM, Saulino AM, et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients [published erratum appears in Science 1990 Dec 21;250(4988):1749]. Science 1990;249(4965):181-6.
 20. Li Y, O'Connell P, Breidenbach HH, Cawthon R, Stevens J, Xu G, et al. Genomic organization of the neurofibromatosis 1 gene (NF1). Genomics 1995;25(1):9-18.
 21. DeClue JE, Cohen BD, Lowy DR. Identification and characterization of the neurofibromatosis type 1 protein product. Proc Natl Acad Sci U S A 1991;88(22):9914-8.
 22. Gutmann DH, Wood DL, Collins FS. Identification of the neurofibromatosis type 1 gene product. Proc Natl Acad Sci U S A 1991;88(21):9658-62.
 23. Xu GF, Lin B, Tanaka K, Dunn D, Wood D, Gesteland R, et al. The catalytic domain of the neurofibromatosis type 1 gene product stimulates ras GTPase and complements ira mutants of *S. cerevisiae*. Cell 1990;63(4):835-41.
 24. Xu GF, 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(3):599-608.
 25. Knudson AG. Antioncogenes and human cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90(23):10914-21.
 26. Ponder BA. Neurofibromatosis: from gene to phenotype. Semin Cancer Biol 1992;3(3):115-20.
 27. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. Pediatrics 2000;105(3 Pt 1):608-14.

28. Pivnick EK, Riccardi VM. The Neurofibromatosis. In: Wonsiewicz M, Englis MR, Bauer L, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5 ed: Mc-Graw-Hill; 1999. p. 2152-2157.
29. Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981;305(27):1617-27.
30. Eichenfield LF, Levy ML, Paller AS, Riccardi VM. Guidelines of care for neurofibromatosis type 1. American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. *J Am Acad Dermatol* 1997;37(4):625-30.
31. Gold A. Neurofibromatose. In: Bussy K, editor. Merrit Tratado de Neurologia. 10 ed. Rio de Janeiro; 1997. p. 496-500..
32. Moore BD, 3rd. NF1, cognition, and MRI [letter; comment]. *Neurology* 1995;45(5):1029-30.

NORMAS ADOTADAS

O presente trabalho foi realizado conforme Convenção de Vancouver, de acordo com a 5^a edição dos “Requisitos Uniformes para originais submetidos a Revistas Médica”, com algumas adaptações exigidas na segunda edição das “Normas para realização de Trabalhos Científicos” aprovadas pelo Colegiado do Curso de Graduação em Medicina no ano de 1999

RESUMO

Neurofibromatose tipo 1 (NF1), também conhecida como Doença de Von Recklinghausen, é uma doença autossômica dominante causada por mutações no gene da NF1, o qual fica localizado do cromossômo 17q11.2. Sabe-se que a NF1 tenha penetrância completa, mas uma importante variabilidade na expressão dos achados clínicos pode ocorrer. O diagnóstico da NF1 é baseado nos critérios diagnósticos estabelecidos pela NNF em 1988. A NF1 deve ser considerada se dois dos achados que se seguem forem encontrados em um mesmo indivíduo: 1. Presença de pelo menos 6 manchas café-com-leite maiores que 5mm no pré-púbere ou 6 maiores que 15mm no pós-púbere; 2. Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme; 3. Efélides em região intertriginosa; 4. Displasia da asa do esfenóide ou cortical fina de ossos longos com ou sem pseudoartrose congênita; 5. Glioma de nervo óptico; 6. Dois ou mais Nódulos de Lisch no exame oftalmológico com lâmpada de fenda; 7. Parente de primeiro grau afetado (pais ou filhos). Este é um estudo trasversal, retrospectivo e descritivo, foi desenvolvido na Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil. No qual foram descritos seis pacientes que apresentavam diversos achados típicos da NF1. Com base nestes dados e na revisão de literatura foi proposto um manual para seguimento médico destes pacientes. Foi oferecido aos pacientes um guia com as respostas para a mais frequentes dúvidas destes pacientes

SUMMARY

Neurofibromatosis 1 (NF1), also known as von Recklinghausen disease, is an autosomal dominant condition caused by mutations of the NF1 gene, which is located at chromosome 17q11.2. NF1 is believed to be completely penetrant, but substantial variability in expression of features occurs. Diagnosis of NF1 is based on established clinical criteria for NNFF at 1988. NF1 should be considered if two of the following are present in an individual, provided no other disease accounts for the findings. 1. Presence of at least 6 café-au-lait macules (over 5 mm in greatest diameter), if prepubertal, or 6 café-au-lait macules (over 15 mm in greatest diameter), if post-pubertal; 2. Two or more neurofibromas of any type, or 1 plexiform neurofibroma; 3. Multiple freckles in the axillary or inguinal regions; 4. Sphenoid wing dysplasia or congenital bowing or thinning of long bone cortex, with or without pseudoarthrosis; 5. Optic nerve glioma; 6. Two or more iris Lisch nodules on slit-lamp examination; 7. A first-degree affected relative (parent, sibling or offspring)

This is a transversal, retrospective and descriptive study developed at the “Universidade Federal de Santa Catarina”, Florianopolis, Brazil. Six patients with the several features of NF1 are described. It is proposed a medical guideline to follow up the NF1 patients, and notes about the disease to offer to the patients.

APÊNDICES

Apêndice I:

Sr.(a)XXXXXXXXXXXXXXXXXX

Convite

Estamos realizando uma pesquisa sobre pacientes com Neurofibromatose, no Núcleo de Genética Clínica do Hospital Universitário. Vimos através desta convidar senhor(a) para participar e assim realizar um controle de saúde e esclarecer quaisquer dúvidas a respeito da Neurofibromatose.

Desde já com a sua colaboração,

Laura Rech Gomes Gregol
Ac. do curso de Medicina

Prof.a. Dra. Eliana Ternes Pereira
Chefe do NPGC

Obs. Caso o Sr(a) aceite, gostaríamos que entrasse em contato com o Núcleo de Pesquisa em Genética Clínica pelo telefone: (0xx48) 3319154, ou gratuitamente pelo telefone(9xx48) 2341886.

Apêndice II:

_____ de 2000.

Termo de Consentimento Esclarecido

Eu, _____, abaixo assinado, declaro que aceito de livre e espontânea vontade participar da pesquisa intitulada: “*Neurofibromatose relato de casos e aspectos genéticos das apresentações clínicas*” sabendo que meus dados poderão vir a ser publicados como ilustração, sabendo que os mesmos serão mantidos confidenciais, usando-se apenas iniciais fictícias de meu nome para identificar a fonte dos dados, bem como usar-se-ão tarjas negras, em fotos, para impedir a identificação.

Trabalho de Conclusão de Curso

Título: Neurofibromatose relato de casos e aspectos genéticos das apresentações clínicas

Autora: Laura Rech Gomes Gregol

Nome:
Data de Nascimento: _____ Sexo: _____
Endereço:
Telefone:
Família:
Médico/Serviço/Instituição de Origem:

Manifestações Cutâneas:	Presente	Idade de início	Ausente
Manchas "Café com leite":			
Mais que seis > 5mm			
Mais que seis > 15mm			
Eférides axilares:			
Eférides Inguinais:			
Eférides intertriginosas:			
Angioma cutâneo:			
Áreas de hipertricose:			
Hipopigmentação puntiforme:			
Máculas Melanocíticas pamares:			
Máculas pseudo-atróficas:			
Neurofibromas (mais que dois):			
Neurofibromas Plexiformes:			
Xantogranulomas:			
Manifestações Neurológicas:			
Alterações no comportamento:			
Anomalias no EEG:			
Convulsões:			
Deficiência Mental (Q.I. < 70):			
Dificuldade de aprendizagem:			
Hemimegalencefalia Neonatal:			
Hemiplegia Aguda			
Hidrocefalia:			
Hiperatividade:			
Incordenação Motora-visual:			
Linguagem e Vocabulário Deficientes:			
Macrocefalia após período Neonatal:			
Achados de Imagem:			
Distorção da Arquitetura Neuronal:			
Dilatação Ventricular:			
Ectopias Neurais:			
Manifestações Oculares:			
Atrofia Óptica:			
Cornea Opaca:			
Exoftalmia Pulsátil:			

Facoma:			
Glaucoma:			
<u>Glioma Óptico:</u>			
MM de Íris:			
Proptose:			
Ptose:			
<u>Nódulos de Lisch:</u>			
Um:			
Dois ou Mais:			
Sistema Músculo-esquelético:			
Alterações cervicais:			
Baixa Estatura Moderada:			
Cifose:			
<u>Cortical dos Ossos Afinada:</u>			
Destrução óssea:			
Escápula elevada: Pé Torto equinovarus:			
Escoliose:			
Espinha Bífida:			
Espongilostese:			
Má formação de Vertébras:			
Má formação de Pelve:			
Polidactilia pós-axial:			
Sindactilia:			
Ausência de Ossos nos Membros:			
Parcial:			
Completa:			
Assimetria craneo-facial:			
Hipertelorismo:			
Maxilo-zigomático-temporal:			
Hipoplasia:			
<u>Displasia da asa do esfenóide:</u>			
Luxações Congénitas:			
Ulna:			
Rádio:			
Ombro:			
Hemi-hipertrofia:			
MMII:			
MMSS:			
Dedos:			
Pseudo-artrose:			
Tíbia:			
Fíbula:			
Outro:			
Pseudo-fratura:			
Tíbia:			
Fíbula:			
Outro:			
Meningocele Torácica:			

Manifestações Oraís:			
Macroglosia:			
Neurofibromas:			
Sistema Edócrino:			
Acromegalia:			
Bócio:			
Gigantismo:			
Hiperparatireoidismo:			
Hipoglicemia:			
Hipogonadismo:			
HipoPituitarismo:			
Mal de Addison:			
Mixedema:			
Obesidade:			
Puberdade Precoce:			
Retardo do Desenvolvimento sexual:			
Sistema Cardio-vascular:			
ASD			
Bloqueio Cardíaco Congenito:			
Coartação da Aorta:			
Estenose Aórtica Supra_valvular:			
Estenose da Válvula Pulmonar:			
Estenose de Arteria Renal:			
Hipertensão:			
Microaneurismas:			
Neoplasias:			
Transformação Neurosarcomatosa:			
Leucemias:			
Meningiomas:			
Schwannomas:			
Ependimomas:			
Meduloblastoma:			
Tumor de Wilms:			
Feocromocitoma:			
Rabdomiosarcoma:			
Retinoblastoma:Neurilemonas:			
Adenocarcinoma de Pancreas:			
Leiomiomas Subcutâneos			
Liposarcomas:			
Hamartomas:			
Neurofibromatose de Estômago:			
Neurofibromatose de Coração:			
Neurofibromatose de Bexiga:			
Neurofibromatose de Rim:			
Neurofibromatose de Laringe:			
Neurofibromas Subcutâneos:			

Manifestações Gastro-intestinais:			
Constipação:			
Angina Abdominal:			
Dor Abdominal:			
Megacolon:			
Obstrução:			
Isquemia c/ s/ Perfuração Intestinal:			
Dispepsia:			
HDA:			
Outros:			
<u>Parente de primeiro grau afetado:</u>			

Apêndice IV:

Por exemplo um pai fortemente afetado ter um filho levemente afetado. A frequência da neurofibromatose tipo 1 é de 1:3500 nascimentos.

O diagnóstico é eminentemente clínico, sendo confirmado quando um indivíduo tiver pelo menos duas das seguintes características:

1. Seis ou mais Manchas café com leite, maiores que 5mm na infância ou maiores que 15mm após a puberdade.
2. Efélides em região intertriginosa.
3. Alterações ósseas como displasia da asa do esfenoide ou afinamento da cortical de ossos longos.
4. Dois neurofibromas ou um neurofibroma plexiforme;
5. Dois ou mais Nódulos de Lisch (hamartomas de íris).
6. Glioma Óptico.
7. Um parente de primeiro grau (pais, filhos ou irmãos) afetado preenchendo pelo menos dois dos critérios acima.

Deve ser feito o diagnóstico diferencial com outras síndromes, tais como: Síndrome de McCune-Albright, Síndrome de Watson, Síndrome de Bannayan-Ridley-Ruivalcaba, Síndrome do Nevo Epidérmico, Síndrome de Proteus, Múltiplas manchas Café-com-leite, entre outras.

A neurofibromatose pode trazer complicações que devem ser prevenidas e tratadas.

Manejo Clínico

O paciente deve ser visto pelo menos uma vez ao ano. Deve-se sempre fazer um exame minucioso da pele do paciente, procurando por novos neurofibromas e acompanhando a evolução dos mais antigos, verificando possíveis compressões e/ou infiltrações de estruturas. Avaliar o Desenvolvimento

Neuro-psico-motor (DNPM) das crianças afetadas bem como o crescimento, escoliose, crescimento desproporcional de membros, ou da cabeça dos pacientes, caso se encontre alguma alteração referenciar a um especialista. Alguns pontos devem ser vistos em todas as consultas médicas durante toda a vida do paciente, como por exemplo a medida da pressão arterial, a hipertensão na infância é geralmente devido a estenose da artéria renal e mais raramente a feocromocitoma

Do nascimento ao primeiro mês de vida

Exame:

1. Confirmar o diagnóstico pela presença de manifestações cutâneas. O uso de lâmpada de Wood pode ser útil para identificar manchas café com leite (MCL). Efélides Axilares, às vezes estão presentes desde o nascimento.
2. Advertir os pais que um exame físico normal neste período não exclui o diagnóstico de NF1.
3. Aconselhar que todos os parentes de primeiro grau devem ser examinados, inclusive por um oftalmologista usando lâmpada de fenda em busca de hamartomas de íris (nódulos de Lisch) (90% dos adultos os apresentam mas é incomum em crianças abaixo de 3 anos de idade).
4. Alguns especialistas sugerem um estudo por imagem, tomografia computadorizada(TC) ou Ressonância Nuclear Magnética(RNM) em busca de gliomas Ópticos. Os atuais consensos sobre NF1 sugerem que se use métodos de imagem apenas em pacientes sintomáticos ou com alguma alteração de exame físico.

Aconselhamento:

1. Explicar aspectos clínicos e genéticos da NF1.
2. Pedir aos pais que refiram qualquer sintoma novo ou incomum apresentado pelo paciente.
3. Ressaltar a importância de um acompanhamento médico periódico, que inclua avaliação neurológica e medida da pressão arterial.

Do primeiro mês ao primeiro ano de vida:

Exame:

1. Acompanhar o crescimento e desenvolvimento das crianças. Observar que em média os pacientes com NF1 são mais baixos e têm a cabeça maior que a sua faixa etária.
2. Procurar novas manchas Café com leite (MCL), e acompanhar o crescimento das preexistentes. Reafirmar aos pais que as MCL não tem significado Clínico.
3. Checar a existência de proptose, rápido aumento da cabeça e sintomas neurológicos focais.
4. Proceder um exame minucioso do esqueleto, especialmente coluna vertebral e pernas. Principalmente antes de que a criança inicie a sustentar seu próprio peso.
5. Referenciar o paciente para os especialistas apropriados, quando indicado.
6. Verificar o DNPM da criança a cada consulta médica.

Aconselhamento:

1. Dar suporte psicológico para família e se necessário referenciar a um psicólogo.
2. Aconselhar os pais quanto à proteção solar na infância considerando que a pigmentação das MCL depende do sol e que melanomas e carcinomas baso-



Recomendações para seguimento de pacientes com Neurofibromatose tipo 1(NF1):

O que é neurofibromatose?

É uma desordem neuro-cutânea que se caracteriza pela presença de neurofibromas, manchas café com leite, efélides intertriginosas (sardas em regiões de dobras). Neurofibromas Plexiformes (neurofibromas grandes) que podem crescer rápido, podendo ser acompanhados de dor, prurido além de problemas estéticos que justificam intervenções cirúrgicas, ou ainda: alterações ósseas como escoliose e ossos finos, alterações visuais, problemas de aprendizagem e mais raramente risco para alguns tipos de câncer (incluindo gliomas, neurofibrosarcomas, leucemia e feocromocitomas).

É uma doença genética autossômica dominante, ou seja uma pessoa afetada tem 50% de risco de ter um filho afetado mas necessariamente não precisa ter pais afetados, porque 50% dos casos são mutações *de novo*. O gene da neurofibromatose transcreve uma proteína chamada neurofibronina com função de supressão tumoral, seu *locus* está no cromossomo 17. Este é um gene muito grande, o que explica a variabilidade das mutações e expressões fenotípicas. Ainda não se sabe porque pessoas de uma mesma família podem ser afetadas de modo tão desigual e em intensidades tão diferentes.

Apêndice V:



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
NÚCLEO DE GENÉTICA CLÍNICA

Guia para pacientes com NF1:

O que é Neurofibromatose?

É uma doença que afeta pele e nervos. Apresenta-se como manchas cor de café-com-leite, geralmente grandes, na pele de qualquer parte do corpo. Ainda podem aparecer sardas em áreas de dobras e ‘caroços’ (neurofibromas) em qualquer parte do corpo. Os neurofibromas são tumores benignos, que crescem na pele ou no tecido fibroso que rodeia os nervos. Quando superficiais, podem ser vistos como nódulos sob a pele, quando mais profundos podem não ser notados até que tenham crescido o suficiente.

Quais são os sintomas da Neurofibromatose?

Depende da gravidade do envolvimento dos nervos. Quando são afetados apenas os nervos periféricos podem não existir sintomas. Quando são afetados outros nervos (cranianos ou espinhais), podem levar a diminuição da visão, audição e outras deficiências.

A pressão alta é uma alteração que pode ser encontrada desde a infância.

Raramente, os neurofibroma (benignos) podem sofrer degeneração para câncer e por isso devem ser observados.

Nas crianças podem ser observadas alterações ósseas na colna, crescimento desigual de uma parte do corpo ou da cabeça.

Pode se pegar a Neurofibromatose quando se entra em contato com pacientes que a tenham?

Não, a neurofibromatose é uma doença hereditária (autossômica dominante) e pode ter gravidade diferente entre os pacientes mesmo dentro de uma mesma família.

Como é o tratamento?

Ainda não existe tratamento para curar a doença. É possível retirar, por cirurgias, os nódulos e prevenir as complicações.

O paciente deve ser avaliado por um médico pelo menos uma vez ao ano. O médico irá procurar novos neurofibromas e fazer o acompanhamento dos mais antigos para verificar se está havendo crescimento que pode levar a compressão de outros órgãos.

O paciente deve medir a pressão arterial ao menos 2 vezes ao ano e deve consultar um oftalmologista 1 vez por ano.

No caso de crianças deverá ser observado o crescimento e o seu desenvolvimento mental.

Como se pode prevenir a doença?

Através de aconselhamento genético em serviço especializado.

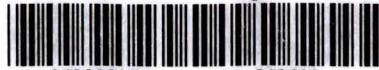
Para maiores informações procure o serviço de genética clínica mais próximo da sua localidade.

**TCC
UFSC
CM
0441**

N.Cham. TCC UFSC CM 0441

Autor: Gregol, Laura Gome

Título: Neurofibromatose tipo 1 : relat



972809074

Ac. 253590

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM