

Neurofibromatose tipo 1: relato de caso na primeira infância

Neurofibromatosis type 1: case report in early childhood

Larissa Feitosa de Albuquerque Lima Ramos

Acadêmica do curso de Medicina do UniCEUB

Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

Endereço: SEPN 707/709 - Campus Universitário - Asa Norte, Brasília - DF.

Email: larissafeitosa@gmail.com

Amanda Ribeiro Alves

Acadêmica do curso de Medicina do UniCEUB

Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

Endereço: SEPN 707/709 - Campus Universitário - Asa Norte, Brasília - DF.

E-mail: amandazzz@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8891-4012>

Julia Milhomem Mosquéra

Acadêmica do curso de Medicina do UniCEUB

Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

Endereço: SEPN 707/709 - Campus Universitário - Asa Norte, Brasília - DF.

E-mail: j.milhomemmosquera@gmail.com

Andrea Lopes Ramires Kairala

Docente do curso de Medicina do UniCEUB

Instituição: Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

Endereço: SEPN 707/709 - Campus Universitário - Asa Norte, Brasília - DF.

E-mail: kairalak@gmail.com

RESUMO

Introdução: A neurofibromatose é uma síndrome neurocutânea de padrão autossômico dominante com padrão clínico variável, podendo ser classificada em neurofibromatose 1, neurofibromatose 2 e neurofibromatose 3, também conhecida como Schwannomatose.

Objetivo: Descrever o caso de um paciente na primeira infância com hipótese diagnóstica de neurofibromatose do tipo 1. **Relato de caso:** Paciente de 2 anos e 4 meses, sexo masculino, com queixa de roncos e desconforto respiratório e deformidade torácica de aumento progressivo. O exame clínico revelou roncos de transmissão em todas as regiões torácicas, presença de mais de 20 manchas café com leite disseminadas pelo corpo e esterno com deformidade em *pectus carinatum* acentuada. Exame de endoscopia respiratória identificou presença de tumoração em prega faringoepiglótica direita e região aritenóidea direita, deslocando a epiglote à esquerda, obstruindo parcialmente o introito laríngeo, interrogando-se hipótese diagnóstica de neurofibroma supraglótico. Submetida a tratamento cirúrgico com ressecção parcial da tumoração. Exame histopatológico conformou o diagnóstico de neurofibroma sem sinais de malignidade. **Discussão:** Apesar de a neurofibromatose ser considerada rara em crianças menores que de 5 anos e os neurofibromas laríngeos surgirem em apenas 25% dos casos, há de se considerar entre os diagnósticos diferenciais em pacientes com neurofibromas tendo em vista a probabilidade de transformação maligna e de afetar de forma prejudicial a qualidade de vida. O

acometimento multissistêmico justifica conduta precoce e o seguimento longitudinal por equipe multiprofissional. No caso dos neurofibromas, devido ao crescimento acelerado, a conduta cirúrgica precoce é considerada no sentido de aumentar a expectativa de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Neurofibromatose 1, Fibroma, Neurofibroma laríngeo

ABSTRACT

Introduction: Neurofibromatosis is an autosomal dominant neurocutaneous syndrome with variable clinical pattern, which can be classified into neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2 and neurofibromatosis 3, also known as Schwannomatosis. **Objective:** To describe the case of a patient in early childhood with a diagnostic hypothesis of neurofibromatosis type 1. **Case report:** A 2-year-old male patient, complaining of snoring and respiratory distress and progressively increasing chest deformity. Clinical examination revealed transmission snores in all thoracic regions, the presence of more than 20 stains spread throughout the body and sternum with marked *pectus excavatum* deformity. A respiratory endoscopy exam identified the presence of a tumor in the right pharyngoepiglottic fold and the right arytenoid region, displacing the epiglottis to the left, partially obstructing the laryngeal introitus, and the diagnostic hypothesis of supraglottic neurofibroma was questioned. Undergoing surgical treatment with partial resection of the tumor. Histopathological examination confirmed the diagnosis of neurofibroma without signs of malignancy. **Discussion:** Although neurofibromatosis is considered rare in children under 5 years of age and laryngeal neurofibromas appear in only 25% of cases, it must be considered among the differential diagnoses in patients with neurofibromas because of the likelihood of malignant transformation and adversely affect quality of life. Multisystemic involvement justifies early conduct and longitudinal follow-up by a multidisciplinary team. In the case of neurofibromas, due to accelerated growth, early surgical management is considered to increase the life expectancy of patients.

Keywords: Neurofibromatosis 1, Fibroma, Laryngeal neurofibroma.

INTRODUÇÃO

A neurofibromatose (NF) é uma síndrome neurocutânea de padrão autossômico dominante com padrão clínico variável², pois pode afetar pele, sistema nervoso, ossos, olhos e outros locais, variando até em membros da mesma família^{2,3}, compartilhando algumas características, como a origem neural dos tumores e sinais cutâneos. Por sua variabilidade clínica, pode ser dividida em subgrupos. A Neurofibromatose do tipo 1 (NF-1), também chamada de doença de Von Recklinghausen, tem prevalência de 1 a cada 3.000 nascidos vivos^{1,4} e se trata de mutação genética no braço longo do cromossomo 17, responsável por codificar uma proteína denominada neurofibromina, predominantemente

expressa em neurônios, células de Schwann, oligodendrócitos, astrócitos, leucócitos e na medula das suprerrenais que atua modulando a atividade de crescimento e diferenciação das células desde a vida intrauterina⁴.

A Neurofibromatose do tipo 2 (NF-2) conhecida por neurofibromatose acústica ou central, é incluída em enfermidades raras com incidência de 1/33.000 nascidos vivos e prevalência de 1/60.000⁴. Este tipo é determinado por uma alteração no gene NF2, localizado no cromossomo 22q12.2, responsável por codificar a neurofibromina-2 provocando a diminuição da produção ou redução da função de uma proteína supressora tumoral, a merlina⁷, ainda que 50% dos casos são mutações *de novo* (mutações esporádicas).

A Neurofibromatose do tipo 3, mais conhecida como Schwannomatose, é considerada uma doença rara com prevalência de 1/126.000 nascidos vivos, em que há superposição dos sinais e sintomas dos tipos NF1 e NF2^{1,2,4,5}

Quanto às características clínicas, a NF-1 apresenta manchas cutâneas descritas como “café-com-leite”, sardas axilares ou inguinais, nódulos Lisch (hamartomas na íris) e os neurofibromas dérmicos e plexiforme, que são tumores da bainha do nervo periférico^{1,2,3,4}. De forma menos frequente, pode afetar múltiplos sistemas ocorrendo manifestações mais graves que compreendem: gliomas ópticos; meningiomas, neurofibromas malignos, displasia arterial, tumores cerebrais, macrocefalia e as consequentes dificuldades de aprendizagem, o retardo mental, a cefaleia e a epilepsia; nos ossos, a escoliose, o peito escavado, os tumores paraespinhais, a pseudoartrose, os genos valgo e varo, além de outras alterações como problemas da fala, puberdade precoce ou atrasada, hipertensão arterial, neurofibromas intestinais e distúrbios da sua função^{1,3,4,9}.

Em contraste com a NF-1, a NF-2 é caracterizada pelo aparecimento de diversos tumores do sistema nervoso central, com baixo risco de malignização, predominando os schwannomas, meningiomas, ependimomas e gliomas, porém, a maioria dos doentes apresenta o schwannoma bilateral do nervo vestibular superior^{1,2}. Entre outras manifestações, ocorrem alterações oculares como catarata precoce, tumores da bainha do nervo óptico, hemartomas e membranas retinianas⁴. Possui tendência a complicações, por ser uma condição progressiva onde há recorrente crescimento dos tumores. As lesões dermatológicas são sutis e não contribuem para o diagnóstico mais precoce da doença⁷.

Em geral, é diagnosticada na 2ª ou 3ª década de vida, podendo variar desde os primeiros meses de vida até uma idade avançada⁷.

Considerados tumores benignos que se originam da bainha dos nervos periféricos, os neurofibromas podem ocorrer de forma isolada ou múltipla e ocorrem em qualquer parte do corpo. Estudos mostram que quase 25% dos neurofibromas ocorrem em região de cabeça e pescoço¹⁰. No caso de acometimento da laringe, são raros, surgindo de forma de um neuroma solitário ou plexiforme sendo referidos sintomas como dispneia, estridor, disfonia e disfagia, estando associado em 59% dos casos com a NF1⁶. Assim, este relato busca discutir um caso clínico de Neurofibromatose tipo 2 na pediatria.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente de 2 anos e 11 meses, do sexo masculino, compareceu ao pronto socorro acompanhado pelo pai, com queixas de roncos e desconforto respiratório desde o nascimento com piora ao dormir a partir dos 6 meses de idade e deformidade torácica com aumento progressivo.

Ao exame físico, notou-se roncos de transmissão em todas as regiões torácicas, presença de mais de 20 manchas café com leite disseminadas pelo corpo (1mm em face e membros e 3mm de diâmetro em tronco), ausência de fibromas visíveis e esterno com deformidade em *pectus carinatum* acentuado. A rinoscopia revelou a presença de adenoide grau IV à direita e III à esquerda. Foram levantadas hipóteses diagnósticas de neurofibromatose do tipo 2 e estreitamento de traqueia.

A tomografia computadorizada de tórax que constatou sinais sugestivos de pequeno segmento de estenose traqueal proximal ao nível de C6-C7, ocluindo em torno de 70% da luz. Durante o exame, apresentou crise convulsiva tônico clônica. A tomografia de crânio não revelou alterações. A endoscopia respiratória identificou presença de tumoração em prega faringoepiglótica direita e região aritenóidea direita, deslocando a epiglote à esquerda, obstruindo parcialmente o introito laríngeo, interrogando-se hipótese diagnóstica de neurofibroma supraglótico. Na tomografia computadorizada de pescoço foi evidenciado aumento assimétrico das partes moles na hipofaringe/laringe logo abaixo da epiglote a direita, em projeção da prega aritenóidea/seio piriforme a direita, obliterando essas estruturas.

Após 20 dias de internação, a criança foi submetida à exérese de tumor em laringe à direita, via endoscópica. Neste procedimento foi identificada a lesão com consistência amolecida e enovelamento de feixes e vasos de extensão profunda só sendo possível retirada subtotal. Após, foi realizada videolaringoscopia para avaliação pós operatória, evidenciando-se presença de edema intenso em sítio cirúrgico, sem aspiração. Foi realizada fibronasolaringoscopia, que revelou abaulamento importante de região de paraventricular a direita, prega ariepiglótica e seio piriforme à direita que rechaçava a epiglote diminuindo a luz glótica, com indicação de nova intervenção cirúrgica. Além disso, foi retirada amostra para exame anatomopatológico, o qual confirmou o neurofibroma em laringe.

O paciente foi submetido a nova exérese de tumor recorrente em laringe a direita por via endoscópica e retirada subtotal devido a extensão profunda em estruturas cervicais, e o resultado do anatomopatológico descreveu proliferação fusocelular compatível com neurofibroma de laringe.

A criança evoluiu bem, com liberação de dieta via oral e acompanhamento pela fonoaudiologia e segue com acompanhamento semestral na Unidade de Endoscopia Respiratória com programações cirúrgicas futuras a depender da sintomatologia respiratória.

DISCUSSÃO

A Neurofibromatose, descrita por Dr. Friedrich von Recklinghausen em 1982, é uma alteração genética autossômica dominante que dá origem a três doenças a depender da variação da mutação.

No caso da Neurofibromatos do tipo 1 ou NF periférica, o diagnóstico é clínico, adotando-se os critérios estabelecidos pelo NIH (National Institutes of Health), considerados os mais específicos e com maior sensibilidade para a doença^{4,15}. No entanto, há restrições para abranger todos os casos, em especial, as crianças por não apresentarem muitas evidências nas manifestações clínicas^{4,7,10,12}. Outra forma de diagnóstico é o estudo genético que se torna útil para os casos duvidosos, no diagnóstico pré-natal ou quando há outros familiares de primeiro grau a fim de identificar a mutação, tendo em vista que 50% dos casos de NF1 são herdados dos pais^{4,6,14}. A sensibilidade e a

especificidade dos critérios clínicos elencados pelo NIH são consideradas efetivas no caso de adultos e apenas 45% dos diagnosticados com idade inferior a um ano se enquadram nos critérios, devido ao aparecimento tardio dos sintomas^{4,6}, chegando a 95% de diagnóstico definitivo em crianças acima de onze anos⁴.

Segundo o NIH, os critérios para o diagnóstico da NF1 necessitam da presença de dois ou mais dos seguintes sintomas: seis ou mais manchas "café com leite", de 5 mm ou mais, em pacientes pré-púberes, ou maiores que 15 mm em pacientes pós-púberes; dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou plexiforme; presença de sardas nas axilas ou virilhas; glioma do nervo óptico; dois ou mais nódulos de Lisch; displasia da asa do esfenoide ou afilamento da cortical dos ossos longos, com ou sem pseudoartrose; dois ou mais nódulos de Lisch e um familiar de primeiro grau com a mutação, seja pai, mãe ou irmão^{4,12}. Problemas clínicos associados podem ser encontrados, tais como: assimetrias corporais, cefaléia crônica, dificuldades de aprendizagem e no crescimento, alterações ósseas como *pectus escavatum* e escoliose idiopática¹⁵.

Apesar de ser uma síndrome característica da vida adulta, 18% desenvolve quadro clínico antes dos 15 anos de idade e raramente na primeira infância^{3,8,13}. Por ser uma síndrome de caráter progressivo, sugere-se seguimento clínico com reavaliações a cada três a seis meses, com exame completo aliado aos exames complementares, como a ressonância magnética^{3,11,14}.

Para o tratamento, a equipe visa o manejo dos sintomas e de suas complicações cujo principal objetivo é a melhoria da qualidade de vida do paciente. A opção cirúrgica definitiva está vinculada à natureza infiltrativa da lesão, no entanto, ressalta-se a alta taxa de recidiva tumoral e sua malignização^{4,7,11}. O acompanhamento e o seguimento ambulatorial tem o objetivo de detectar e tratar precocemente as complicações⁴.

O prognóstico é diretamente afetado pelo início de surgimento das manifestações clínicas, quantidade e localização de meningiomas e tipo de mutação⁹. No que se refere à sobrevida média após o diagnóstico, estudos trazem que as pessoas que nasceram com NF1 tem redução de cerca oito anos da expectativa de vida⁴. Porém, considera-se variável, pois a sobrevida dependerá da precocidade dos primeiros sinais e sintomas, bem como do tamanho e da localização dos neurofibromas^{4,15}, o que corrobora a necessidade de um rápido diagnóstico e de sua inclusão nos diagnósticos diferenciais.

Portanto, o caso apresentado enfatiza a relevância do conhecimento acerca da afecção, a necessidade de abordagem sistêmica do paciente tendo em vista as diferentes formas de apresentações clínicas e idade de início dos sintomas. Com esse relato, ressalta-se que o sintoma inicial reduz a qualidade de vida, podendo impactar na expectativa de vida, principalmente nos casos de diagnóstico tardio. Como essa afecção possui tendência a ser progressiva e ter, em sua maioria, prognósticos reservados, o acompanhamento deve ser contínuo e multidisciplinar.

REFERÊNCIAS

1. Antonio Joao Roberto, Goloni-Bertollo Eny Maria, Tridico Livia Arroyo. Neurofibromatosis: chronological history and current issues. An. Bras. Dermatol. 2013; 88(3): 329-343.
2. Batista Pollyanna Barros, Bertollo Eny Maria Goloni, Costa Danielle de Souza, Eliam Lucas, Cunha Karin Soares Gonçalves, Cunha-Melo José Renan et al . Neurofibromatosis: part 2 – clinical management. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2015; 73(6): 531-543.
3. Carraro DS, Pires PP, Kiesewetter A, Bueno C, Nery SB, Horigoshi NK. Neurofibromatose tipo 2: relato de caso na infância. - Revista de Pediatria SOPERJ. 2018;18(1):28-33.
4. Correa MF, Pasik N.I. Neurofibromatosis tipos 1 y 2. Revista do Hospital Italiano de Buenos Aires. 2019; 39 (4):115-127.
5. Evans DG. Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review. Orphanet journal of rare diseases. 2009;4(16):1-11.
6. Esquivel-Enríquez S, Mera-Torres AJ, Rodríguez-Araiza DA. Neurofibroma laríngeo . Otorrinolaringología. 2019;64(1):33-36.

7. Lehoczki Clarissa L. Buono, Tah Yen Ng Ronny, Gusmão Reinaldo Jordão. Neurofibromatose cervical: aspectos clínicos e cirúrgicos. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2007; 73(2): 284-284.
8. Mautner VF, Tatagiba M, Guthoff R, Samii M, Pulst SM. Neurofibromatosis 2 in the pediatric age group. *Neurosurgery*. 1993;33(1):92-6.
9. Lopes FA, Campos Jr. D. *Tratado de Pediatria*. Sociedade Brasileira de Pediatria – 4ª Ed – Editora Manole – 2017.
10. Packer RJ, Gutmann DH, Rubenstein A, Viskochil D, Zimmerman RA, Vezina G, Small J, Korf B. Plexiform neurofibromas in NF1: toward biologic-based therapy. *Neurology*. 2002; 58 (10): 1461-1470.
11. Tavares-Bello, R., Marcelino, M., Nobre, E. L., Lopes, L., Lopes, C., & Jácome de Castro, J. (1). Pheochromocytoma and Neurofibromatosis 1. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*. 2013;71(2), 205-211.
12. Riccardi VM, Kleiner B. Neurofibromatosis: a neoplastic birth defect with two age peaks of severe problems. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1977;13:131-8.
13. Ruggieri Martino et al. Natural history of neurofibromatosis type 2 with onset before the age of 1 year. *Neurogenetics*. 2013; 14(2): 89-98.
14. Silva, M., Romão, J., & de Paiva, A. D. Neurofibromatose tipo II: a propósito de casos clínicos. *Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço*. 2016; 54(3), 187-191.
15. Smith Mirian J et al. Revisiting neurofibromatosis type 2 diagnostic criteria to exclude LZTR1-related schwannomatosis. *Neurology*. 2017; 88(1), 87–92.
16. Souza Juliana Ferreira de, Toledo Luana Lopes de, Ferreira Maria Clara Magni, Rodrigues Luiz Oswaldo Carneiro, Rezende Nilton Alves de. Neurofibromatose

tipo 1: mais comum e grave do que se imagina. Rev. Assoc. Med. Bras. [Internet].
2009 [cited 2021 Mar 06]; 55(4): 394-399.