

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PEDIATRIA

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DE UMA AMOSTRA DE  
PACIENTES COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 EM  
UM CENTRO DE REFERÊNCIA

DENISE ISABEL ZANDONÁ

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil 2007

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PEDIATRIA

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DE UMA AMOSTRA DE  
PACIENTES COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 EM  
UM CENTRO DE REFERÊNCIA

**Orientador: Prof. Dr. Roberto Giugliani**  
**Co-orientadora: Prof. Dra. Patrícia Ashton-Prolla**

DENISE ISABEL ZANDONÁ

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil 2007

**Z27c** Zandoná, Denise Isabel

Caracterização clínica de uma amostra de pacientes com neurofibromatose tipo 1 em um centro de referência / Denise Isabel Zandoná ; orient. Roberto Giugliani ; co-orient. Patrícia Ashton-Prolla. – 2007.

100 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria. Porto Alegre, BR-RS, 2007.

1. Neurofibromatose 1 2. Criança 3. Adolescente 4. Epidemiologia 5. Sinais e sintomas I. Giugliani, Roberto II. Ashton-Prolla, Patrícia III. Título.

NLM: QZ 380

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

## AGRADECIMENTOS

Ao professor, Dr. Roberto Giugliani, orientador deste trabalho, pela confiança em mim depositada e pela orientação clara e objetiva e a professora, Dra. Patrícia Ashton-Prolla, coorientadora deste trabalho, pela sua orientação, apoio e dedicação.

Aos professores, Dr. Marcelo Zubaran Goldani e Dr. Paulo Roberto Antonacci Carvalho e a secretária, Rosane Blanguer do Programa de Pós-Graduação da Pediatria UFRGS, pela compreensão e carinho.

Aos médicos e profissionais da área da saúde que colaboraram de alguma maneira com este estudo: Luciane Kalakun, Natalia Soncini Kapczinski, Viviane Ziebell Oliveira, Marcelo Maestri, Todeschini, Daniela Benzano, Fernanda Lenara Roth, Fabiana Hauser, Osvaldo Artigalás, Hector Yuri Conti Wanderley, Tatiana Falcão Eiff.

Aos colegas e amigos do Serviço de Genética Médica pelo convívio alegre e amizade.

Aos pacientes e seus familiares pela colaboração.

Ao CNPQ pelo financiamento deste trabalho.

À minha família e amigos pelo incentivo e apoio, e, especialmente ao meu namorado, Nilo Eduardo, pela confiança, amor e também por ter sido incentivador da realização de mais este projeto de vida.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>vi</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>vii</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>viii</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>ix</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>2</b>
2.1. NEUROFIBROMATOSE TIPO1.....	2
2.2. PERSPECTIVA HISTÓRICA.....	3
2.3. DEFINIÇÃO.....	4
2.4. EPIDEMIOLOGIA.....	4
2.5. ASPECTOS GENÉTICOS.....	5
2.6. CLASSIFICAÇÃO.....	6
2.7. DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....	7
2.7.1. CARACTERÍSTICAS MAIORES.....	9
2.7.2. CARACTERÍSTICAS MENORES.....	11
2.8. COMPLICAÇÕES.....	12
2.9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	16
2.10. DIAGNÓSTICO MOLECULAR.....	16
2.11. MANEJO E ACOMPANHAMENTO CLÍNICO.....	19
2.12. ACONSELHAMENTO GENÉTICO.....	22
2.13. GRUPOS DE APOIO.....	24
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	26
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
<b>4. METODOS.....</b>	<b>26</b>
4.1. DELINEAMENTO.....	26
4.2. AMOSTRA ESTUDADA.....	27
4.3. PROCEDIMENTO DE ESTUDO.....	28
4.4. VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	29
4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	32
4.6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	33
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>33</b>
5,1. CARACTERIZAÇÃO GERAL DA AMOSTRA.....	34
5.1.1. TAMANHO DA AMOSTRA.....	34

5.1.2. SEXO.....	34
5.1.3. IDADE.....	34
5.1.4. IDADE NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO.....	34
5.1.5. IDADE AO APARECIMENTO DOS PRIMEIROS SINTOMAS.....	34
5.1.6. IDADE AO DIAGNÓSTICO DE NF1.....	35
5.1.7. ESCOLARIDADE.....	36
5.2. CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DA AMOSTRA.....	36
5.2.1. DADOS ATROPOMÉTRICOS.....	36
5.2.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA NF1.....	37
5.3. CARACTERIZAÇÃO DA HISTÓRIA FAMILIAR.....	38
5.4. CARACTERIZAÇÃO DAS FUNÇÕES COGNITIVAS.....	39
5.5. CARACTERIZAÇÃO DAS ALTRAÇÕES RADIOLÓGICAS.....	40
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>42</b>
6.1. EM RELAÇÃO AO DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	42
6.2. EM RELAÇÃO À CARACTERIZAÇÃO GERAL DA AMOSTRA.....	42
6.3. EM RELAÇÃO A CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DA AMOSTRA.....	45
6.4. EM RELAÇÃO À CARACTERIZAÇÃO FAMILIAR DA AMOSTRA.....	49
6.5. EM RELAÇÃO À CARACTERIZAÇÃO DAS FUNÇÕES COGNITIVAS DA AMOSTRA.....	51
6.6. EM RELAÇÃO À CARACTERIZAÇÃO DOS ACHADOS RADIOLÓGICOS DA AMOSTRA.....	53
<b>7. CONCLUSÕES.....</b>	<b>56</b>
<b>8. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>58</b>
<b>9. ARTIGO SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO (VERSÃO EM PORTUGUÊS).....</b>	<b>64</b>
<b>10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>65</b>
<b>11. ANEXOS.....</b>	<b>66</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

1. MCL: Manchas café-com-leite
2. NF: Neurofibromas
3. NF1: Neurofibromatose Tipo 1
4. NF2: Neurofibromatose Tipo 2
5. NL: Nódulos de Lisch
6. HF: História Familiar
7. NIH: *National Institutes of Health*
8. DNPM: Desenvolvimento Neuropsicomotor
9. AG: Aconselhamento Genético
10. HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre
11. GPPG-HCPA: Grupo de Pesquisas e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
12. SGM-HCPA: Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
13. TC: Tomografia Computadorizada
14. RNM: Ressonância Nuclear Magnética
15. US: Ultra-sonografia
16. WISC III: Escala de Inteligência de Wechsler-Terceira Edição
17. WPPSI-R: Escala de Inteligência de Wechsler for Children-Terceira Edição Revisada
18. QI: Quociente de Inteligência

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação das Neurofibromatoses- pág. 6

Tabela 2: Freqüência das características clínicas da NF1- pág. 7

Tabela 3: Critérios necessários para o diagnóstico clínico de NF1- pág. 8

Tabela 4: Idade de início das maiores manifestações clínicas de NF1- pág. 9

Tabela 5: Diagnóstico diferencial de NF1- pág. 16

Tabela 6: Guia de supervisão para pacientes com NF1- pág. 22

Tabela 7: Grupos de apoio de NF1 no Brasil- pág. 25

Tabela 8: Freqüência das características clínicas dos 89 pacientes com NF1- pág.35

Tabela 9: Freqüência dos principais exames de imagem e alterações encontradas nos 89 pacientes com NF1- pág. 41

Tabela 10: Comparação das freqüências (%) de três estudos brasileiros de NF1- pág. 44

Tabela 11: Perfil cognitivo e dificuldades de aprendizagem: análise comparativa de estudos prévios- pág. 54

Tabela 12: Avaliação psicométrica e dificuldade cognitiva relatada- pág. 55



## RESUMO

Foi realizado um estudo de prevalência em uma amostra de pacientes com neurofibromatose tipo 1, de um centro de referência do sul do Brasil localizado em um hospital público de atendimento terciário. O objetivo deste estudo foi criar um registro e caracterizar os pacientes clinicamente, determinando sua epidemiologia para servir de base para futuros estudos de correlação genótipo-fenótipo e protocolos clínicos. De acordo com os critérios de inclusão, os pacientes poderiam ter qualquer idade e ser de ambos os sexos, mas deveriam preencher critérios clínicos diagnósticos de NF1 de acordo com *National Institutes of Health (NIH) Consensus Conference* de 1988, estar clinicamente estáveis para participar do estudo e assinar termo de consentimento livre e esclarecido. Uma amostra consecutiva de pacientes com neurofibromatose tipo 1, atendidos entre janeiro de 2000 e maio de 2007 num hospital público terciário, foram avaliados. As avaliações incluíram: anamnese, heredograma, exame físico e colheita de dados do prontuário acerca dos exames rotineiramente realizados durante atendimento clínico (avaliação radiológica do crânio e esqueleto, tomografia computadorizada de crânio, ultra-sonografia de abdômen) e de dados históricos dos prontuários. De um total de 89 pacientes (provenientes de 62 famílias) incluídos no estudo, 37 (41,6%) eram do sexo masculino e 52 (58,4%) do sexo feminino. A idade média na avaliação foi 14,5 anos (DP 12,0; variação 0-47 anos), a idade média ao aparecimento do primeiro sintoma 2,9 anos (DP 5,1; variação 0-18 anos) e a idade média ao diagnóstico da doença foi 13,0 anos (DP 11,6; variação 0-47 anos). Dos 62 probandos, 44 (72,6%) tinham história familiar positiva para NF1. Avaliação psicométrica mostrou que dos 26 pacientes pediátricos submetidos a testes de QI 6 (23,1%) apresentavam algum déficit cognitivo e 11(43,3%), retardo mental. Em relação aos achados clássicos da síndrome observou-se que as freqüências de manchas café-com-leite, efélides, alterações esqueléticas, neurofibromas e nódulos de Lisch foram 98,9%, 79,8%, 10,1%, 51,7% e 34,1% respectivamente. Apesar de uma idade precoce ao reconhecimento do primeiro sintoma de NF1, o diagnóstico de indivíduos afetados na amostra, bem como a primeira avaliação em serviço de genética clínica, se deram muitos anos após. A literatura corrente registra diversos estudos nacionais e internacionais com diferentes metodologias e delineamentos relatando a freqüência de achados clínicos diagnósticos e complicações de NF1. Observa-se que a prevalência das manifestações da doença pode variar em diferentes populações e sua caracterização é importante para determinar as prioridades de avaliação em diferentes serviços de atendimento a estes pacientes. As diferenças encontradas neste estudo em relação à literatura poderão ser verificadas com maior precisão em estudos complementares com maior número de pacientes. A confirmação do fenótipo cognitivo da síndrome, através de teste psicométrico, sugere que todas as crianças afetadas pela doença sejam submetidas a este tipo de avaliação precocemente. Por fim, exames de imagem do tórax, crânio e abdômen para acompanhamento do surgimento de lesões em pacientes assintomáticos provavelmente não se justificam, devendo ser solicitados somente se houverem manifestações clínicas sugestivas de complicações específicas da NF1.

## SUMMARY

An prevalence study from a reference center of Southern-Brazilian localized in a tertiary care public hospital, of the neurofibromatosis type 1 patients was carried out. The goal of this study was to create a registry, clinically characterize patients at determining their epidemiological so that it can serve as basis for future studies of the genotype-phenotype correlation and for protocols of future clinical studies. Each individual needed to meet the inclusion criteria: any age of years and any gender, to have a diagnosis of neurofibromatosis type 1, defined by standard clinical criteria defined internationally (*National Institutes of Health Consensus Conference* de 1988) and the signing of an informed term consent. A consecutive sample of patients with the suspicion or diagnosis of neurofibromatosis type 1, defined by standard clinical criteria defined internationally was invited for this study and evaluated after signature of informed consent. Patients had been seen in the outpatient clinic of the Medical Genetics Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre between January 2000 and May 2007. The assessment included: anamnesis, physical examination, family history, cranium and spine X-rays, brain CT scan, abdominal sonogram, IQ testing and in some cases retrospective review of information recorded in medical records. A total of 89 patients (from 62 families) were included in this study; 37 (41.6%) were male and 52 (58.4%) female. The mean age at evaluation was 14.5 years (SD 12.0: range 0-47 years), the mean age at the diagnosis of the first NF1 symptom was 2.9 years (SD 5.1; range 0-18 anos) and the mean age at NF1 diagnosis was 13.0 years (SD 11.6: range 0-47 anos). Of the 62 probands, 44(72.6%) had a positive family history of NF1. Cognitive evaluation of a subset of 26 pediatric patients showed that 6(23.1%) had a cognitive deficit and 11 (43.3%) were mentally retarded. Regarding classic NF1-related clinical findings, cafe-au-lait spots, freckling, skeletal dysplasia, neurofibromas, Lisch nodules occurred in 98.9%, 79.8%, 10.1%, 51.7% and 34.1% of the patients, respectively. Although the first sign of NF1 was recognized very early in life in most patients of this study, the diagnosis of the disease and first evaluation in a medical genetics service occurred many years after. Current literature cites several national and international studies reporting the frequency of clinical manifestations and complications of the disease that were conducted with distinct design and methodological strategies. The observed prevalence of disease manifestations is variable in these studies and its characterization is important to determine priorities in the routine clinical follow-up of such patients. Differences encountered in this study, in relation to the literature will have to be confirmed in a larger sample. The confirmation of the NF1 cognitive profile in a subset of pediatric patients suggests that all patients diagnosed with this condition should be evaluated early in their development. Finally, imaging studies of the chest, skull and abdomen for routine screening of disease complications in asymptomatic patients is probably not justified. Such evaluations should be reserved for patients manifesting symptoms associated to specific complications of NF1.

# NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 (NF1): ANÁLISE DESCRITIVA DA DOENÇA EM 89 PACIENTES DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA DO SUL DO BRASIL

## 1. INTRODUÇÃO

Este trabalho resultou da necessidade de caracterizar clinicamente o grande número de pacientes diagnosticados com Neurofibromatose tipo 1 (NF1) e acompanhados no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (SGM-HCPA) e foi facilitado pela existência de um grupo de pesquisa multidisciplinar de oncologia e genética que passou a atender esses pacientes em ambulatório específico. O SGM-HCPA é um centro de referência para tratamento e acompanhamento de doenças genéticas no sul do Brasil, onde estudos sobre Neurofibromatose tipo 1 (NF1) são ainda escassos. O Brasil, em especial, concentra um número importante de pacientes, nos quais a apresentação da doença parece ser semelhante à de outros países (detalhado a seguir, no tópico epidemiologia), sendo encontrados apenas dois estudos nacionais prévios especificamente sobre o assunto.

No contexto descrito anteriormente, vimos uma oportunidade e reconhecemos a importância de caracterizar clinicamente o grupo de pacientes com NF1 acompanhados em um centro de referência. Essa caracterização deverá contribuir para um melhor entendimento da evolução natural da doença em pacientes de nosso meio. Além disso, poderá contribuir para a otimização do manejo dos pacientes, auxiliar na previsão e prevenção de complicações que podem comprometer o desenvolvimento, qualidade de vida e longevidade destes indivíduos. Por fim, estudos como estes poderão servir de base para correlações genótipo-fenótipo na nossa população assim como para investigações futuras sobre a eficácia de protocolos terapêuticos.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença multissistêmica, progressiva e com características clínicas bem estabelecidas (Friedman e Birch, 1997; Gutmann, Aylsworth *et al.*, 1997a; Ruggieri e Huson, 1999; Debella, Szudek *et al.*, 2000). A NF1 caracteriza-se pela presença de alterações pigmentares cutâneas típicas (múltiplas manchas café-com-leite, efélides axilares e inguinais), neurofibromas cutâneos e nódulos de Lisch. Com frequência, os indivíduos afetados apresentam distúrbios de aprendizagem. Manifestações menos comuns e potencialmente mais sérias incluem neurofibromas plexiformes, tumores ópticos e outras neoplasias do sistema nervoso central, tumores malignos de nervos periféricos, lesões ósseas e vasculopatias (Riccardi, 1992b; Eichenfield, Levy *et al.*, 1997; Ruggieri e Huson, 1999).

A NF1 se distribui mundialmente em indivíduos de todas as idades e não há evidência de diferenças significativas de incidência entre grupos étnicos específicos. Estima-se que a NF1 afeta 1: 4000 indivíduos (Friedman, 1999).

Desde a descrição inicial desta patologia em 1882, observou-se grande progresso no conhecimento das bases genéticas da doença, incluindo mapeamento e localização do gene NF1 no cromossomo 17 e descrição da proteína codificada por este gene, a neurofibromina. No entanto, o diagnóstico molecular da doença, através da identificação de mutações no gene NF1, é dispendioso e tecnicamente difícil, estando disponível em apenas poucos centros internacionalmente. Sendo assim, o diagnóstico da doença geralmente é feito com base nos achados clínicos. A NF1 é herdada de forma autossômica dominante e em cerca de metade dos indivíduos afetados não há relato de história familiar da doença e se identificam mutações de novo.

Apesar de significativos avanços no entendimento das bases moleculares da doença, o conhecimento das bases biológicas de todas as suas manifestações fenotípicas e de suas complicações ainda tem muito a expandir. Enquanto esperamos por protocolos específicos de investigação temos razões claras para buscar a identificação precoce de afetados e promover aconselhamento genético destes indivíduos e seus familiares.

Revisamos abaixo os aspectos mais relevantes do diagnóstico clínico e molecular da NF1 resumizando as recomendações correntes de acompanhamento clínico, prevenção e aconselhamento genético em indivíduos e famílias acometidas por esta doença.

## 2.2. PERSPECTIVA HISTÓRICA

Possíveis ilustrações de indivíduos com neurofibromas plexiformes foram identificadas no século II. No século XIII esboços de um homem com nódulos de pele feitos por um monge Cisterciano, chamado Heinricus, assemelham-se em muito a pacientes com NF1. No entanto, a primeira descrição clínica de um caso é atribuída a Ulisse Aldovrandi, um médico italiano, que no século XVI, descreveu um homem com baixa estatura e amplos tumores no lado esquerdo da cabeça e tronco superior, lembrando neurofibromas plexiformes.

Desenhos de crianças com tumores de pele e lesões pigmentadas, datando do século XVIII, podem ser vistas em Buffon's *Histoire Naturelle*. Ilustrações de estudos anátomo-patológicos em pacientes com NF1 são encontradas em Curveillier's *Anatomie Pathologique du Corpus Human*. (Ruggieri e Huson, 1999; Ruggieri e Polizzi, 2003).

O primeiro relato clínico em língua inglesa é o de Akenside em 1768, quando a classificação de Virchow para neuromas e fibromas com bases patológicas foi o trabalho de referência para um de seus estudantes e jovem assistente, Friedrich Daniel Von Recklinghausen, que em 1822 em seu relato intitulado "On Multiple Cutaneous Fibromas and Their Relationship to

Multiple Neuromas”, foi o primeiro a confirmar a origem dos tumores de pele, denominando-os neurofibromas (Riccardi, 1992b; Pearce, 2003; Ruggieri e Polizzi, 2003). O conceito da NF1 como doença hereditária foi postulado inicialmente por Preiser and Davenport em 1918.

Em 1987, Barker e colaboradores, localizaram o gene associado à NF1 no cromossomo 17. Este gene foi clonado em 1990 e caracterizado três anos depois (Friedman, 1998).

### 2.3. DEFINIÇÃO

A NF1 é uma doença genética com herança autossômica dominante, acomete múltiplos sistemas, é progressiva e tem suas características clínicas bem estabelecidas.

Uma grande variedade de termos é usada para denominar a NF1, incluindo neurofibromatose, doença de Von Recklinghausen, facomatose (derivado da palavra grega “phakos” que significa objeto com formato de lentilha), genodermatose e/ou simplesmente doença genética neurocutânea (Braafman e Naidich, 1994; Pearce, 2003).

### 2.4. EPIDEMIOLOGIA

A NF1 é uma das doenças genéticas autossômicas dominantes mais comuns, acometendo cerca de 1 em cada 3.000 ou 4.000 indivíduos (Lindor e Greene, 1998; Friedman, 1999; Rasmussen e Friedman, 2000). Esta, a NF1, foi descrita em todos os grupos étnicos, não apresentando predileção por nenhum deles.

Algumas manifestações da doença, porém, parecem ser mais comuns em indivíduos de certos grupos étnicos, como por exemplo, o glioma óptico, mais comum em pacientes brancos do que negros e os tumores carcinóides, mais comuns em negros do que brancos.

A prevalência é mais alta em crianças (por volta dos 9 anos de idade) do que em adultos, o que deve ser resultado, pelo menos em parte, das complicações letais da doença em lactentes e crianças em idade pré-escolar (Friedman, 1999).

## 2.5. ASPECTOS GENÉTICOS

A penetrância de mutações patogênicas do gene NF1 é completa em adultos, mas muitos achados característicos aumentam em frequência e gravidade com o avançar da idade. A NF1 é aparente na maioria dos indivíduos afetados em torno dos oito anos e em todos os indivíduos adultos.

A taxa reprodutiva é reduzida pela metade em pacientes afetados e em cinquenta por cento se observa uma mutação de novo no gene NF1. A taxa estimada de mutações novas varia entre 1:7.800 a 1:23.000, e é uma das maiores encontradas em seres humanos. As razões para esta alta taxa ainda são desconhecidas, mas há uma explicação parcial de que o grande tamanho do gene seria o responsável por essa alta taxa de mutação associada (Friedman, 1999).

A expressividade variável é a maior característica da NF1, pois em uma mesma família podem ser observados diferentes fenótipos (formas de apresentação clínica). A variabilidade foi descrita tanto em indivíduos da mesma família (intrafamiliar) quanto entre diferentes famílias (interfamiliar). Este conceito é bem exemplificado por múltiplos relatos de fenótipos distintos, com apresentações clínicas moderadas a graves em indivíduos de uma mesma família portadores da mesma mutação patogênica em NF1 (Gutmann, Aylsworth *et al.*, 1997b; Carey e Viskochil, 1999; Viskochil, 1999).

## 2.6. CLASSIFICAÇÃO

As neurofibromatoses são um grupo de doenças heterogêneas que exibem manifestações clínicas associadas e classicamente são conhecidas como neurofibromatose do tipo 1 e do tipo 2.

A primeira classificação de neurofibromatoses foi proposta por Riccardi (Riccardi, 1992a), posteriormente, Viskochil e Carey (Viskochil e Carey, 1994) ofereceram uma abordagem diferente para esta classificação, influenciada por novas informações acerca dos mecanismos moleculares associados a fenótipos clinicamente reconhecíveis (Viskochil e Carey, 1999).

A tabela 1 apresenta uma classificação atualizada das neurofibromatoses, dividindo a NF1 e NF2 em formas variantes e formas relacionadas. As formas variantes são condições que mostram características da condição clássica, mas de forma incompleta ou atípica. As formas relacionadas são condições que apresentam algumas características clínicas típicas associadas a outras não típicas (adicionais) da doença (Ruggieri, 1999; Ruggieri e Huson, 1999; Viskochil e Carey, 1999).

**Tabela 1- Classificação das Neurofibromatoses\***

---

1-Neurofibromatose tipo 1 (NF1)
1.1- NF1 Forma Clássica (Completa deleção do gene)
1.2-Variantes de NF1
1.2.1- Neurofibromatose mista
1.2.2- Neurofibromatose localizada
-Segmentar
-Gastrointestinal
-Espinal familiar
-Mancha café-com-leite familiar
1.3-Condições relacionadas à NF1
1.3.1- NF/Síndrome de Noonan
1.3.2- Síndrome de Watson
2- Neurofibromatose tipo 2 (NF2)
2.1-NF2 Forma Clássica
2.2-Variante de NF2
2.2.1-Schwannomatose

---

\*Adaptado de Carey e Viskochil, 1999.



## 2.7. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

As características clínicas da NF1 são variadas e a doença geralmente afeta muitos órgãos e sistemas do corpo humano. Apesar da penetrância da NF1 ser completa, a manifestação clínica é de expressão extremamente variável e aparece em épocas referenciais em relação à idade. Muitos indivíduos com NF1 desenvolvem apenas as manifestações cutâneas da doença e os nódulos de Lisch, mas a frequência das manifestações mais graves tende a aumentar com a idade (Tabela 2) (Riccardi, 1993).

A expectativa média de vida é reduzida em aproximadamente 15 anos (Friedman, 1998) em relação à população geral, sendo as vasculopatias e os tumores malignos causas de morte precoce em pacientes com NF1.

**Tabela 2- Frequência das características clínicas da NF1\***

Manifestações clínicas	Frequência (%)
Manchas café-com-leite	> 99
Efélides	85
Nódulos de Lisch	90-95
Neurofibromas cutâneos	> 99
Neurofibromas plexiformes	30 (visíveis)- 50(visíveis em exames de imagem)
Neurofibroma plexiforme facial deformante	3-5
Tumores malignos do envoltório dos nervos periféricos	2-5 (8-13% risco ao longo da vida)
Escoliose	10
Escoliose que requer cirurgia	5
Pseudoatrose de tíbia	2
Estenose da artéria renal	2
Feocromocitoma	2
Comprometimento cognitivo grave (QI<70)	4-8
Problemas cognitivos	30-60
Problemas de aprendizagem	6-7
Epilepsia	15 (somente 5% sintomáticos)
Glioma de nervo óptico	2-3
Displasia da asa do osso esfenoide	<1
Estenose de aqueduto	1,5

\*Adaptado de Ferner, 2007(Ferner, Huson *et al.*, 2007)

Um conjunto-padrão de critérios diagnósticos foi desenvolvido pelo *National Institutes of Health (NIH) Consensus Conference* de 1988 para definir e/ou diagnosticar a NF1. Estes critérios são rotineiramente aceitos para uso clínico desde 1997 (Eichenfield, Levy *et al.*, 1997; Gutmann, Aylsworth *et al.*, 1997a). Segundo este consenso, o diagnóstico da NF1 requer dois ou mais dos aspectos descritos (Tabela 3).

Considerando que um dos critérios clínicos diagnósticos é a presença ou ausência de história familiar e que as manifestações clínicas da NF1 obedecem uma ordem temporal de aparecimento (Tabela 4), os casos esporádicos tendem a ser confirmados em idade superior aos casos familiares. E relação apenas aos casos esporádicos, os critérios do NIH podem identificar 46% dos pacientes com NF1 aos 12 meses, 97% aos 8 anos e 100% aos 20 anos de idade (Riccardi, 1992a; Debella, Szudek *et al.*, 2000). O diagnóstico definitivo pode ser realizado em crianças de 4 anos, se estas preencherem os critérios diagnósticos (Debella, Szudek *et al.*, 2000; Stoll, 2002). Os critérios diagnósticos têm alta especificidade e sensibilidade em adultos com NF1 (Gutmann, Aylsworth *et al.*, 1997a).

Em 1999, Rugeri e Huson, sugeriram a descrição dos achados clínicos da seguinte forma: características maiores, menores e complicações de NF1 (Ruggieri e Huson, 1999).

**Tabela 3- Critérios necessários para diagnóstico clínico de NF1.**

<b>Para que um paciente receba o diagnóstico clínico de NF1 é necessária presença de 2 ou mais dos critérios abaixo.</b>
1- Seis ou mais manchas café-com-leite: - maiores que de 0,5 cm no maior diâmetro em indivíduos pré-puberais, ou - maiores que 1,5 cm no maior diâmetro em indivíduos pós-puberais
2- Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibromas plexiformes
3- Efélides na região axilar ou inguinal
4- Glioma óptico
5- Dois ou mais nódulos de Lisch (hamartomas de íris)
6- Lesão óssea distinta, como a displasia do esfenóide ou adelgaçamento do córtex dos ossos longos com ou sem pseudoartrose.
7- Familiar de primeiro grau (pai/mãe, irmão/irmã, filho/filha) com NF1 diagnosticado pelos critérios acima.

\*NIH: *National Institutes of Health Consensus Conference*, 1988 (Debella, Szudek *et al.*, 2000)

**Tabela 4- Idade de início das maiores manifestações clínicas de NF1.**

<b>Manifestações clínicas</b>	<b>Idade de início</b>
Manchas café-com-leite	Nascimento aos 12 anos
Eférides	3 anos até adolescência
Nódulos de Lisch	> 3 anos
Neurofibromas cutâneos	> 7 anos (geralmente adolescência tardia)
Neurofibromas plexiformes	Nascimento aos 18 anos
Neurofibroma plexiforme facial deformante	Nascimento aos 5 anos
Tumores malignos do envoltório dos nervos periféricos	5-75 anos
Escoliose	Nascimento aos 18 anos
Escoliose que requer cirurgia	Nascimento aos 18 anos
Pseudoatrose de tibia	Nascimento aos 3 anos
Estenose da artéria renal	Ao longo da vida
Feocromocitoma	> 10 anos
Comprometimento cognitivo grave (QI<70)	Nascimento
Problemas cognitivos	Nascimento
Epilepsia	Ao longo da vida
Glioma de nervo óptico	Nascimento aos 7 anos (> dos 30 anos)
Displasia do osso esfenóide	Congênita
Estenose de aqueduto	Ao longo da vida

\*Adaptado de Ricardi, 1992; DeBella, 2000 e Ferner 2007

### 2.7.1. Características Maiores da NF1

As características clínicas maiores da NF1 são as manchas café-com-leite, as eférides em lugares específicos (axilas, região inguinal e peri-oral), os neurofibromas periféricos e os nódulos de Lisch. Estes achados estão presentes na grande maioria dos indivíduos e formam a base dos critérios diagnósticos. Por sua vez, eles tornam o diagnóstico da NF1 essencialmente clínico (Gutmann, Aylsworth *et al.*, 1997a; Ruggieri e Huson, 1999).

#### Manchas café-com-leite:

As manchas café-com-leite variam de diâmetro de 0,5 a 50,0 cm, têm bordos lisos e regulares (ou irregulares, quando muito grandes), são hiperpigmentadas, geralmente são múltiplas, de distribuição mais centrípeta, não sendo encontradas no escalpo, pálpebras, palma das mãos e sola dos pés. As manchas café-com-leite ocorrem em quase todos os indivíduos com NF1, freqüentemente estão presentes ao nascimento e aumentam em número durante os primeiros anos

de vida, estando presentes em 95-99% dos pacientes até os 12 anos de idade. Manchas café-com-leite não ocorrem apenas em pacientes com NF1, pelo menos 10% de indivíduos da população em geral têm uma ou duas manchas hiperpigmentadas na pele (Riccardi, 1992b; Clerucuzio, 1999; Ruggieri e Huson, 1999; Schepper, Boucneau et al., 2004).

#### Efélides:

As efélides são máculas hiperpigmentadas, medem aproximadamente 1 a 3 mm de diâmetro, são encontradas nas axilas, virilhas e base do pescoço e podem ocorrer em regiões de reação inflamatória e sobre o tronco. Não estão relacionadas com a exposição solar. As efélides axilares ocorrem em 90% dos indivíduos com NF1 e aparecem em 90% dos pacientes até os sete anos de idade (Riccardi, 1992b; Ruggieri e Huson, 1999; Schepper, Boucneau *et al.*, 2004).

#### Nódulos de Lisch:

Os nódulos de Lisch são hamartomas de íris assintomáticos (Ruggieri e Huson, 1999; Schepper, Boucneau *et al.*, 2004). No exame oftalmológico com lâmpada de fenda, eles aparecem como nódulos planos e de coloração marrom. São patognomônicos da NF1 e estão presentes em 90% dos adultos, em mais de 70% dos pacientes aos 10 anos, em 50% até os 29 anos e em 100% dos pacientes com a doença de 60 anos de idade (Riccardi, 1992b; Friedman e Birch, 1997; Friedman, 1999; Ruggieri e Huson, 1999; Nichols, Amato *et al.*, 2003).

#### Neurofibromas:

São tumores benignos dos nervos periféricos, formados por células de Schwann associados ou não a axônios ou a outros tipos celulares. Podem assumir várias formas: neurofibromas cutâneos localizados, intraneurais localizados, plexiformes, difusos e associados com infiltração maciça de tecido conjuntivo. Os neurofibromas cutâneos localizados (nódulos discretos, moles, de

cor violácea e às vezes de consistência gelatinosa, raramente são dolorosos, algumas vezes são pruriginosos e são encontrados principalmente no tronco, podendo ocorrer em qualquer parte do corpo ou polipóides da pele, tipo mais encontrado). São raros em crianças antes dos cinco anos de idade, estão presentes em 48% dos pacientes aos 10 anos e em 84% dos pacientes aos 20 anos. Os neurofibromas podem afetar todos os órgãos do corpo. Continuam a aparecer ao longo da vida. Muitas mulheres apresentam aumento do número e tamanho de neurofibromas durante a gestação (Woodruff, 1999). Os neurofibromas plexiformes são a segunda complicação mais comum da NF1, depois de dificuldade de aprendizagem e podem causar problemas estéticos e comprometer a vida social. Muitos são internos, assintomáticos e não aparecem no exame físico. Neurofibromas plexiformes difusos na face e pescoço raramente aparecem após 1 ano de idade e em outras partes do corpo raramente aparecem após adolescência. Em contraste, os neurofibromas plexiformes nodulares (5% dos pacientes) e pedunculados, geralmente não são vistos antes da adolescência e muitos permanecem assintomáticos na vida adulta (Riccardi, 1992b; Tonsgard, Kwak *et al.*, 1998; Korf, 1999).

#### 2.7.2. Características Menores da NF1

As características descritas a seguir estão presentes em um número significativo de pacientes, mas não são específicas o suficiente para inclusão nos critérios diagnósticos.

O hipertelorismo e as anormalidades torácicas, incluindo pectus excavatum e pectus carinatum, podem ocorrer em 63 e 37% dos pacientes respectivamente.

A macrocefalia é de etiologia desconhecida e é encontrada em 50% dos pacientes com NF1 (Riccardi, 1992b; Clementi, Milani *et al.*, 1999).

Indivíduos com NF1 tendem a ter estatura abaixo do percentil 3 para idade em 15 a 20% dos casos. Aproximadamente 30% dos pacientes apresentam altura abaixo do percentil 3, quando

comparados com familiares não afetados. A causa da baixa estatura é desconhecida (Riccardi, 1992b; Clementi, Milani *et al.*, 1999).

O desenvolvimento puberal geralmente é normal, mas pode ocorrer atraso em alguns casos. Puberdade precoce pode ocorrer em pacientes com tumores de quiasma óptico (Friedman, 1998).

## 2.8. COMPLICAÇÕES DA NF1

Foram definidas como qualquer condição que aumenta de freqüência em indivíduos com NF1. As maiores complicações associadas com a NF1 são:

Gerais:

A hipertensão arterial sistêmica é freqüente e pode se desenvolver em qualquer idade, geralmente secundária ao aumento da incidência de feocromocitoma e estenose da artéria renal. Em muitos casos a hipertensão é “essencial”, mas uma vasculopatia característica da NF1 pode produzir estenose da artéria renal, coarctação da aorta, estenose da válvula pulmonar (mais comum) e outras lesões vasculares.

As anormalidades cerebrovasculares em NF1 se apresentam tipicamente como estenoses ou oclusões da carótida interna, cerebral média e cerebral anterior (Riccardi, 1992b).

Dor, dispepsia, melena, e hematêmese, distensão abdominal, desconforto e constipação podem estar associados com tumores gastrintestinais.

Neurológicas:

A cefaléia é freqüente em indivíduos com NF1 (Gutmann, Aylsworth *et al.*, 1997b). As convulsões (3-5%) e a hidrocefalia ocorrem ocasionalmente.

A presença de convulsões e epilepsia (3-5% dos indivíduos) pode ser um sinal da existência de tumores, hidrocefalia e doença cerebrovascular, mas também pode ser idiopática e não relacionada à neurofibromatose (Kulkantrakorn e Geller, 1998).

Cerca 25 a 40% dos indivíduos com NF1 apresentam dificuldade de aprendizagem, com retardo mental franco em 5-10% dos casos (North, Riccardi et al., 1997; Ozonoff, 1999). Déficit da performance visual-espacial e déficits de atenção são vistos com muita frequência. Os problemas com aprendizagem associada com NF1 persistem na vida adulta (North, Riccardi et al., 1997; Johnson, Saal et al., 1999).

O significado clínico dos “objetos não identificados”, visualizados em RMN do cérebro, em torno de 60% das crianças com NF1, ainda é incerto (Ruggieri e Huson, 1999; Szudek e Friedman, 2002). Imagens hiperintensas em T2 na ressonância nuclear magnética (RNM) de encéfalo são muito características de NF1, ocorrem mais comumente entre 8-16 anos e tendem a desaparecer com a idade. Parece haver uma tênue associação da presença destas imagens e déficit cognitivo.

Uma frequência aumentada do diagnóstico de esclerose múltipla ocorre em pacientes com NF1. Raramente ocorre um tipo de neuropatia periférica sensitivo-motora em pacientes com NF1, chamada neuropatia neurofibromatosa.

#### Oftalmológicas:

É importante lembrar que além dos nódulos de Lisch e do glioma óptico (Listernick, Charrow et al., 1994) há outras complicações oftalmológicas que devem ser monitoradas (Riccardi, 1992b; Listernick, Louis et al., 1997; Listernick, Charrow et al., 1999; Ruggieri e Huson, 1999). Essas incluem: neurofibromas envolvendo os olhos ou a órbita, displasia da asa do esfenóide, associada com disrupção posterior e superior da parede da órbita, levando a herniação do lobo temporal para dentro da órbita e exoftalmia pulsátil, ptose palpebral congênita, glaucomas

adquiridos e congênitos, hamartomas da coróide e alargamento nodular ou difuso dos nervos corneanos.

#### Ortopédicas:

Escoliose (10%), displasia de coluna vertebral, pseudoartrose de tíbia ou fíbula e hiper crescimento são as manifestações ósseas mais graves (Stevenson, Birch *et al.*, 1999).

Algumas manifestações ósseas (lesões ósseas típicas), como adelgaçamento de ossos longos, são congênitas. Uma forma rapidamente progressiva de escoliose se desenvolve entre seis e 10 anos de idade em alguns pacientes.

No entanto, formas moderadas de escoliose ocorrem, na adolescência, sem anomalias típicas da coluna (Riccardi, 1992b; Schorry e Crawford, 1999; Gauzy e Knorr, 2004).

#### Oncológicas:

Os tumores malignos ocorrem quatro vezes mais nos pacientes com NF1 do que na população em geral (Ruggieri e Huson, 1999). O prognóstico desses tumores não muda nos pacientes com NF1 em relação à população em geral. Indivíduos afetados podem ter múltiplos cânceres primários (Lindor e Greene, 1998; Ruggieri e Huson, 1999). Nos pacientes pediátricos com NF1 a neoplasia mais comum (exceto os neurofibromas) são o glioma do nervo óptico e os tumores cerebrais. As leucemias são pouco frequentes, mas muito mais frequentes do que nas crianças que não têm NF1.

Várias neoplasias malignas estão associadas à NF1. Os neurofibrossarcomas (schwannomas malignos ou tumores malignos da bainha do nervo) se desenvolvem em 3 a 15% dos pacientes e estão associados frequentemente com neurofibromas plexiformes. Ocorrem geralmente em adultos jovens, são difíceis de diagnosticar e tem amplo potencial metastático sendo frequentemente disseminados no momento do diagnóstico. Por este motivo, a ocorrência de



sinais e sintomas de malignização de um neurofibroma plexiforme deve ser tratada como uma urgência. Pacientes e familiares devem ser orientados a procurar atendimento imediatamente se houver dor persistente ou importante (por mais de um mês ou que cause interferência com o sono), endurecimento e/ou aumento súbito de tamanho de um neurofibroma.

Há também um aumento de risco para: astrocitomas (gliomas de via óptica), carcinóides (especialmente duodenais), neuroblastomas, ependimomas, neuroectodermicos primitivos, rabdomiosarcomas (trato geniturinário especialmente), sarcomas não diferenciados, tumor de Wilms, leucemias (mielóide crônica juvenil), carcinoma de pâncreas (Riccardi, 1992b; Lindor e Greene, 1998). Neurofibrossarcomas (tumores malignos do envoltório dos nervos periféricos) podem ocorrer na adolescência e na vida adulta, são os mais comuns e ocorrem em 10% dos casos.

As neoplasias benignas associadas a NF1 são: neurofibromas, feocromocitomas (risco de 0,1% a 1,0%), meningiomas e neuromas acústicos ou ópticos. Os xantogranulomas múltiplos juvenis podem se desenvolver em 1 a 2% das crianças com NF1, no tronco, na cabeça e nas extremidades. Angiomas são mais comuns que na população em geral. Os gliomas ópticos (15% dos indivíduos com NF1) são astrocitomas pilocíticos que causam expansão do nervo óptico, podem se estender até o quiasma e depois ao nervo contra lateral, tálamo e cápsula interna. Eles podem causar obstrução da circulação do líquido e levar a hidrocefalia. A idade de aparecimento da lesão nos exames de imagem é em torno de 4,9 anos e os sintomas aparecem em torno dos 6 anos (Listernick, Louis *et al.*, 1997; Lindor e Greene, 1998; Listernick, Charrow *et al.*, 1999).

Por fim, múltiplos tumores de glomus (pequenas anastomoses arteriovenosas dérmicas encapsuladas localizadas preferencialmente nas extremidades digitais) podem ser observados em pacientes com NF1. As lesões geralmente se localizam sob as unhas e causam sensibilidade extrema ao toque e ao frio.

## 2.9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial de NF1 inclui outras formas de neurofibromatose, doenças com manchas café-com-leite ou com mudanças pigmentares que parecem manchas café-com-leite. E, da mesma forma, os tumores localizados podem mascarar neurofibromas (Ferner, Huson *et al.*, 2007).

Existem mais de 100 doenças e síndromes de anomalias congênitas múltiplas que se apresentam com manchas café-com-leite, mas poucas destas, no entanto, se confundem com NF1 (Friedman, 1998; Clerucuzio, 1999; Ruggieri, 1999).

As doenças que podem se apresentar com fenótipo semelhante ao da NF1 são descritas na tabela 5 (Friedman, 1998; Ruggieri e Huson, 2001; De Luca, Bottillo *et al.*, 2005; Evans, Baser *et al.*, 2005; Maccollin, Chiocca *et al.*, 2005; Korf e Huson, 2006; Ferner, Huson *et al.*, 2007).

## 2.10. DIAGNÓSTICO MOLECULAR

O gene da NF1 localiza-se no cromossomo 17q11.2. É um gene grande de 350 kb e compreende 60 éxons. O transcrito processado tem aproximadamente 12kb e codifica a neurofibromina, uma proteína de 2818 aminoácidos que atua como um supressor tumoral (Cichowski e Jacks, 2001; Zhu e Parada, 2001).

A alta prevalência de tumores e de problemas esqueléticos e de aprendizado entre os pacientes com NF1 sugere que o gene *NF1* esteja envolvido na supressão de tumores e que a neurofibromina exerce uma função importante no desenvolvimento embrionário.

Até o momento, a única função conhecida da neurofibromina é a sua interação com proteínas envolvidas no crescimento e diferenciação celular (proteínas Rãs). Um segmento de DNA complementar do gene NF1 é altamente homólogo a proteínas ativadoras de GTPases de membros da família Ras (GTPs). As GAPs aceleram a conversão de proteínas Ras ativas (ligadas

a GTP) em formas inativas (ligadas a GTP) em formas inativas (ligadas a GDP). A inativação do domínio GAP-relacionado, presente na neurofibromina, explicaria a alta frequência de tumores encontrados em NF1. A análise de tumores de pacientes com NF1 evidencia a presença de proteína Ras hiperativa e a perda do aleloNF1 normal consistente com o fato do gene NF1 estar envolvido com supressão tumoral (Weiss, Bollag *et al.*, 1999). Os níveis de expressão da neurofibromina são particularmente elevados no sistema nervoso central, sendo esta uma das possíveis explicações para a alta frequência de disfunção cognitiva entre os pacientes com NF1 (Nordlund e Al., 1993).

Mutações são encontradas em 85-95% dos casos. Já foram descritas aproximadamente 500 mutações diferentes no gene da NF1, a mais comum é a C5830T (Viskochil, 1999). Apesar de mais de 80% das mutações serem de origem paterna (excluindo deleções grandes, de origem frequentemente materna), o risco de um pai com idade avançada ter um filho com NF1 parece ser, somente um pouco maior que o da população em geral (Friedman e Birch, 1997; Viskochil, 1999; Weiss, Bollag *et al.*, 1999).

O teste mais utilizado para comprovação da existência das mutações no gene da NF1 é o teste de truncagem de proteínas. Este método confirma a maioria dos casos de NF1, uma vez que 80% das mutações do gene são associadas à síntese de um produto gênico de tamanho reduzido (Shen, Harper *et al.*, 1996).

Os outros testes (FISH, seqüenciamento direto da região codificadora do gene NF1, RT-PCR e Southern blot, citogenética e estudos de ligação) habitualmente utilizados para detecções de mutações são menos eficientes uma vez que este gene exhibe grande heterogeneidade alélica (Friedman, 1998).

**Tabela 5- Diagnóstico diferencial NF1\***

Classificação	Doenças	Características
Outras formas de Neurofibromatose	Segmentar/Mosaico NF1	Sinais cutâneos (algumas vezes somente manchas café-com-leite) são limitados a uma ou mais áreas do corpo. O comprometimento dos órgãos internos é raro. Os casos, em sua maioria são esporádicos e provavelmente resulta de mosaicismo somático para mutações no gene <i>NF1</i> .
	NF2	Schwannomas vestibular bilateral, Schwannomas de outros nervos craniais e periféricos, Schwannomas cutâneos, meningiomas e catarata subcapsular posterior e juvenil.
	Schwannomatose	Schwannomas múltiplos de crânio, espinha e nervos periféricos, exceto vestibular e sem manifestação ocular e cutânea da NF2.
	Síndrome de Watson	Os pacientes costumam apresentar estenose pulmonar, manchas café-com-leite, dificuldade de aprendizado e história familiar positiva, compatível com herança autossômica dominante. Podem ocorrer neurofibromas e nódulos de Lisch
	Mancha café-com-leite Autossômica Dominante ou apenas mancha café-com-leite (algum alelo de NF1)	Os pacientes apresentam múltiplas manchas café-com-leite e história familiar positiva, compatível com herança autossômica dominante. Não é relatada associação com neurofibromas , efélides e nódulos de Lisch.
Outras doenças com manchas café-com-leite	Síndrome de Noonan	Baixa estatura, retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, defeitos cardíacos congênitos e dismorfias faciais
	Síndrome de McCune-Albright (Osteíte Fibrosa Cística)	Displasia Fibrosa Poliostótica, pigmentação cutânea irregular (manchas café-com-leite) e puberdade precoce.
	Síndromes de Reparo do DNA	
	Homozigosidade para um dos genes que causa HNPCC	Mutações recessivas no gene de reparo mismatch PMS2 e MLH1 podem causar o fenótipo de manchas café-com-leite, efélides axilares, hiperpigmentação da pele, tumores primitivos neuroectodérmicos (PNETS), linfomas não Hodgkin, predisposição a pólipos intestinais e câncer de intestino. Condição NF1-like com fenótipo altamente maligno e de herança recessiva.

**Tabela 5- Diagnóstico diferencial NF1\*** (continuação)

Doenças com máculas pigmentadas que se confundem com NF1	Síndrome de LEOPARD	Lentiginose múltipla, estenose pulmonar, hipertelorismo e surdez
	Melanose Neurocutânea	
	Síndrome de Peutz-Jeghers	Síndrome autossômica dominante rara caracterizada por múltiplos pólipos hamartomatosos distribuídos no trato gastrintestinal e mucosa melanótica e pigmentação cutânea nos lábios, mucosa oral, face, genitália e superfícies palmares; pacientes tem risco aumentado para tumores de pâncreas, mama, pulmão, ovário, útero, malignização de pólipos do intestino, câncer de cólon.
	Piebaldismo	Área de pigmentação e despigmentação cutânea, áreas despigmentadas com bordos pigmentados, cabelo com topete branco.
	Síndrome de Jaffe-Campanacci	Fibroamas múltiplos não-ossificantes e manchas café-com-leite
Síndrome de Hiper Crescimento Localizado	Síndrome de Silver Russel	Baixa estatura pré-natal, assimetria esquelética, quinto quirodáctilo curto e manchas café-com-leite
	Síndrome Klippel-Trenauny-Weber	Hipertrofia simétrica dos membros e hemangiomas
	Síndrome de Proteus	Hemi hipertrofia, tumores subcutâneos e macrodactilia
Doenças que causam tumores que se confundem com NF1	Lipomatose Múltipla	Lipomas cutâneos múltiplos
	Banayan-Riley-Ruvalcuba	Lipomas e hemangiomas múltiplos, macrocefalia e máculas pigmentares no pênis
	Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2B	Neuromas múltiplos na língua e lábios com ou sem carcinoma medular de tireóide, com ou sem neurofibromas.
	Síndrome de Von Hippel-Lindau	Angioma retiniano e hemngioblastoma cerebelar.

**Tabela 5- Diagnóstico diferencial NF1\*** (continuação)

Síndrome de Gardner	Pólipos adenomatosos familiares
Fibromatose Hialina Juvenil	Tumores subcutâneos múltiplos, fibromatose gengival
Fibromatose Congênita Generalizada	Tumores múltiplos de pele, subcutâneo, músculo esquelético, ossos e vísceras
Ataxia-Telangiectasia (Louis-Bar)	Ataxia, telangiectasiaas, linfopenia, déficit imunológico e tumores

Legenda: NF1: Neurofibromatose tipo 1; NF2: Neurofibromatose tipo 2; HNPCC: Hereditary Non-Poliposis Cancer of the Colon; DNA: ácido dexoxirribonucleico

## 2.11. MANEJO E ACOMPANHAMENTO CLÍNICO

O diagnóstico da NF1 pode ser feito através do exame físico cuidadoso e de uma história familiar detalhada. O exame físico é dirigido para a busca dos sinais e sintomas descritos nos critérios diagnósticos para NF1; o exame físico de acompanhamento em diferentes idades deve ser direcionado à identificação de complicações clínicas relacionadas à doença.

Os exames de laboratório e os testes de imagem são indicados somente para confirmação de achados do exame físico (Ruggieri e Huson, 1999; Viskochil, 2001). A história familiar deve, no mínimo, incluir informações sobre tumores e lesões de pele em familiares de 1º e 2º graus.

A história familiar às vezes pode parecer negativa devido a falha no reconhecimento da NF1 ou pela morte precoce dos pais, antes do reconhecimento dos sintomas (Friedman, 1998).

A avaliação, o manejo e o acompanhamento de indivíduos com NF1 devem incluir as seguintes etapas:

- 1) Em relação à história familiar: revisão e busca de informações sobre história pessoal e familiar de NF1 com ênfase nas características clínicas (manchas e tumores).
- 2) Em relação ao exame físico geral: Anualmente deve ser realizados:
  - (a) mensuração do perímetro cefálico (rápido aumento pode indicar tumor ação ou hidrocefalia);
  - (b) mensuração da estatura e do peso (anormalidade do desenvolvimento puberal);
  - (c) mensuração da pressão arterial (considerar estenose da artéria renal e feocromocitomas);

(d) avaliação do desenvolvimento puberal (atraso e/ou precocidade devida lesão hipotálamo/hipófise);

(e) exame cardiovascular (doença cardíaca congênita especialmente estenose pulmonar);

(f) avaliação da coluna (escoliose e neurofibromas plexiformes);

(g) avaliação da pele (cutâneo, subcutâneo e neurofibromas plexiformes), crianças com 6 manchas café-com-leite apenas e sem história familiar de NF1 devem ser acompanhadas como afetados, já que 95% vão desenvolver a doença, crianças com menos de seis manchas café-com-leite devem ser acompanhadas em clínicas de genética especializadas já que podem ter NF2 ou forma mosaica da doença;

(h) realizar exame físico sistemático se houver sintomas específicos.

3) Em relação à avaliação oftalmológica: a avaliação deve ser realizada no momento da primeira consulta e anualmente, até os 7 anos. Devem incluir sintomas visuais, acuidade visual, fundoscopia e exame da íris com lâmpada de fenda para avaliação de aparecimento de nódulos de Lisch. O tratamento da deterioração visual progressiva devido aos gliomas ópticos não está bem determinado. Estes podem permanecer assintomáticos por muitos anos.

4) Em relação à capacidade cognitiva: devem ser realizadas avaliações anuais do desenvolvimento neuropsicomotor e progressão escolar em crianças e adolescentes. Não há limitações para pacientes com diagnóstico de NF1. As limitações são determinadas por complicações específicas, mas não pelo diagnóstico em si.

5) Em relação aos exames de imagem: a avaliação com ultra-som abdominal/renal e outros exames de imagem devem ser realizadas somente se houverem sintomas ou queixas persistentes. A realização de exames de imagem do SNC (tomografia computadorizada de crânio e/ou ressonância magnética de crânio) como estratégia de



rastreamento no momento do diagnóstico permanece controversa, ela deve ser realizada na presença de sintomas ou para confirmação diagnóstica de lesão do SNC.

7) Em relação aos neurofibromas: (a) neurofibromas cutâneos e subcutâneos podem ser removidos cirurgicamente se causarem problemas estéticos e estiverem em locais inconvenientes. Biópsias de neurofibromas para fins de diagnóstico não deve ser feitas se o diagnóstico clínico já estiver estabelecido por outros critérios; (b) Neurofibromas plexiformes podem crescer em tamanho e causar grave desfiguração da imagem, super crescimento local, ou invasão dos tecidos normais adjacentes. A remoção cirúrgica destas lesões é insatisfatória, pois são envolvidos profundamente com os nervos e tendem a crescer novamente no sítio de onde foram removidos.

8) Os tumores cerebrais, especificamente astrocitomas de SNC e cerebelo, são menos agressivos em indivíduos com NF1 e devem ser manejados como outros tumores.

9) A investigação de tratamentos com medicações específicas para alguns sinais/sintomas da NF1 está sendo desenvolvida no contexto de pesquisa clínica e laboratorial. Um exemplo de intervenção que está sendo avaliada é o uso de estatinas e vigabatrina para o tratamento de déficit de atenção e dificuldades de orientação visuo-espaciais.

10) Os indivíduos com complicações envolvendo olhos, SNC, SNP, coluna ou ossos longos e alteração de comportamento devem ser encaminhados aos especialistas que se fizerem necessários (pediatra, neurocirurgião, cirurgião plástico, psiquiatra, dermatologista, radiologista, patologista, oftalmologista, ortopedista, neurologista, geneticista, psicóloga, grupos de suporte e outros que se fizerem necessários). A ocorrência de neurofibromas em múltiplos órgãos e suas complicações, freqüentemente também indica cuidado multidisciplinar. O pediatra deveria coordenar os cuidados da equipe multidisciplinar.

11) A supervisão médica da criança com NF1 requer revisão periódica ao longo da vida, os detalhes sugeridos para esta avaliação estão na tabela 6.

## 2.12. ACONSELHAMENTO GENÉTICO

O aconselhamento genético é um processo de comunicação que oferece aos pacientes e familiares informações sobre a natureza, herança e implicações das doenças genéticas para que estes possam tomar decisões médicas e pessoais.

As informações que seguem sobre o risco genético da NF1 servem para auxiliar e definir o estado genético da família. O melhor momento para aconselhamento genético e cálculo de risco é pré-gestacional. Estas informações não incluem achados étnicos, culturais e pessoais de todos os indivíduos e por isso não substituem a avaliação com geneticista (Friedman, 1998).

**Tabela 6- Guia de supervisão para pacientes com NF1.**

	Período de avaliação				
	Pré-natal	1 - 12 meses	1 - 5 anos	5 - 13 anos	13 - 21 anos
Diagnóstico		X	X	X	X
História Familiar	X	X	X	X	X
Avaliação clínica					
Antropometria	X	X	X	X	X
PA	X	X	X	X	X
DNPM*	X	X	X	X	X
DP†	X	X	X	X	X
Pele	X	X	X	X	X
Ossos	X	X	X	X	X
Oftalmologista/visão	X	X	X	X	X
Fonoaudiologia/audição	X	X	X	X	X
Intenções e opções reprodutivas	X				X
Avaliação Psicológica				X	
Aconselhamento Genético	X	X	X	X	X

(\*) DNPM: desenvolvimento neuropsicomotor

(†) DP :desenvolvimento puberal

A NF1 é uma doença herdada de forma autossômica dominante (Friedman, 1998; Friedman, 1999). Cerca de 50% dos indivíduos afetados herda a mutação de um dos genitores e os outros 50% apresentam mutações *de novo*. Isto é, o gene transmitido por um dos genitores sofreu uma mudança no DNA, resultando em uma mutação de um alelo normal para um alelo causador da doença. Os genes nesse locus nas outras células germinativas dos pais ainda seriam normais. Nesse caso, o risco de recorrência para a prole subsequente dos pais não estaria elevado acima daquele da população em geral. No entanto, a prole da criança afetada tem um risco de 50% de ser igualmente afetada (Nussbaum, Mcinnes *et al.*, 2001). Isto posto, os riscos reprodutivos ou de recorrência para os membros da família podem ser definidos da seguinte maneira (Friedman, 1998):

- Pais: A cada novo diagnóstico de um indivíduo afetado (geralmente na infância) é recomendada a avaliação dos pais (história clínica, exame físico, avaliação radiológica e avaliação oftalmológica com lâmpada de fenda). Se nenhum dos pais tem características clínicas da NF1 e estes têm um filho com critérios para a doença, sugere-se que o probando tenha uma mutação *de novo*. No entanto, deve-se considerar a possibilidade de condições não médicas para explicar a situação, incluindo falsa paternidade e adoção.

- Irmãos do propósito: em casos claramente autossômicos dominantes (um dos genitores é igualmente afetado) o risco para irmãos biológicos do propósito é de 50%; Se nenhum dos pais é afetado clinicamente o risco é baixo, considerando a hipótese de mutação *de novo*. No entanto, raros casos podem ser explicados por mosaïcismo germinativo (mosaicismo descreve a presença de mais de uma linhagem celular geneticamente distinta no corpo). Durante o desenvolvimento embriológico de um dos pais, ocorreu uma mutação que afetou toda ou parte da linhagem germinativa, mas poucas ou nenhuma das células somáticas do embrião. Assim o genitor é portador da

mutação na sua célula germinativa, mas de fato, não expressa a doença porque a mutação está ausente em outras células do corpo. Como resultado o genitor pode transmitir a mutação para diversos filhos (Nussbaum, Mcinnes *et al.*, 2001). Considerando as complicações mais graves vitais e que aumentam a mortalidade precoce de NF1 o risco empírico para um casal com um filho já diagnosticado com NF1 ter outro filho severamente afetado é de 1 em 12% (Ferner, Huson *et al.*, 2007).

- Prole de um indivíduo afetado: filhos e filhas de um indivíduo com NF1 têm 50% de chance de herdar o gene mutado. A penetrância do gene da NF1 é de 100% e isso significa que as crianças que herdam a mutação sempre vão desenvolver alguma característica da doença. Essas características podem ser consideravelmente mais ou menos graves na criança do que nos seus genitores (Carey e Viskochil, 1999; Friedman, 1999; Ruggieri e Huson, 1999)

- Outros membros da família: depende da situação dos pais do probando. Se um dos pais é afetado, seus próprios pais e outras crianças estão em risco.

### 2.13. Grupos de apoio à NF1 no Brasil:

Os grupos de apoio às doenças genéticas funcionam como suporte para famílias afetadas e auxiliam no aconselhamento genético. O Grupo Gaúcho de Apoio a Neurofibromatose (G.G.A.N.) de Porto Alegre do Rio Grande do Sul, por exemplo, formulou os seguintes objetivos: (a) construir um espaço de solidariedade e cooperação entre os portadores de Neurofibromatose, seus familiares e cuidadores; (b) Divulgar a Neurofibromatose na comunidade em geral, tendo objetivo aumentar o conhecimento da sociedade sobre a Neurofibromatose, procurando reduzir o preconceito gerado pela desinformação; E, (c) apoiar pacientes de Neurofibromatose, seus familiares e

cuidadores através da divulgação de informações médicas e do acompanhamento e divulgação das pesquisas para tratamento e cura da Neurofibromatose realizadas no mundo. Na tabela 7 listamos alguns endereços eletrônicos, sobre neurofibromatose, disponíveis no Brasil.

**Tabela 7- Grupos de apoio a NF1 no Brasil**

<b>Grupos de Apoio</b>	<b>Endereços Eletrônicos</b>
Grupo Gaúcho de Apoio a Neurofibromatose	<a href="http://www.aganf.kit.net">www.aganf.kit.net</a>
G.G.A.N. - Porto Alegre/RS	<a href="mailto:rmila@cpovo.net">rmila@cpovo.net</a>
Centro Nacional de Neurofibromatose	<a href="http://www.cnnf.org.br">www.cnnf.org.br</a>
C.N.N.F. - Rio de Janeiro/RJ	<a href="mailto:elane@barralink.com.br">elane@barralink.com.br</a>
Associação Catarinense de Apoio à Neurofibromatose	<a href="http://www.acanf.org.br">www.acanf.org.br</a>
ACNF - São José/SC	<a href="mailto:acanf@acanf.org.br">acanf@acanf.org.br</a>
Grupo de Apoio à Neurofibromatose	<a href="http://www.ganf.hpg.com.br">www.ganf.hpg.com.br</a>
GANF - Curitiba/PR	<a href="mailto:deise.cristina@uol.com.br">deise.cristina@uol.com.br</a>
Associação de Neurofibromatose	<a href="http://www.nf.org.br">www.nf.org.br</a>
NF - São Paulo/SP	<a href="mailto:presidente@nf.org.br">presidente@nf.org.br</a>
Associação Mineira de apoio à Neurofibromatose	<a href="http://www.amanf.org.br">www.amanf.org.br</a>
AMNF – Belo Horizonte	<a href="mailto:andrebbelo@bol.com.br">andrebbelo@bol.com.br</a>

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO PRINCIPAL**

Delinear o perfil clínico, cognitivo e familiar de uma amostra de pacientes com diagnóstico de NF1.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

a) Correlacionar os achados clínicos dos pacientes estudados com demais familiares em risco e/ou afetados pela doença, sempre que possível;

b) Correlacionar as alterações cognitivas observadas e/ou relatadas e o resultado da avaliação psicométrica;

c) Avaliar a importância de realizar exames complementares periódicos na rotina de avaliação dessa condição;

### **4. MÉTODOS**

#### **4.1. DELINEAMENTO**

Este é um estudo de prevalência das manifestações clínicas, da história familiar e do fenótipo cognitivo em pacientes com diagnóstico de NF1.

O Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, localizado em um hospital terciário do sistema público de saúde do Rio Grande do Sul, foi selecionado para realizar este estudo por tratar-se de um serviço de referência com

reconhecimento nacional e internacional para o diagnóstico e tratamento de doenças genéticas além de estar localizado em um país onde há poucos dados sobre a prevalência e incidência da doença em estudo, em comparação com números observados em outros países.

#### 4.2. AMOSTRA ESTUDADA

A amostra foi selecionada a partir de contato com o próprio paciente ou com seus familiares e apenas para os casos de pacientes acompanhados no serviço. Todos os pacientes com suspeita ou diagnóstico de NF1 atendidos no Serviço de Genética Médica da instituição entre os anos de 2000 e 2007 foram convidados a participar do estudo por carta, telefonema ou diretamente após seus atendimentos clínicos nos ambulatórios do referido serviço entre março de 2005 e fevereiro de 2007. Para ser elegível ao estudo, cada indivíduo devia preencher todos os critérios de inclusão e não apresentar o critério de exclusão durante o período da seleção. O estudo foi realizado no período de março de 2005 a fevereiro de 2007.

Os critérios de inclusão foram definidos como segue:

- Ambos os sexos;
- Todas as idades;
- Preenchimento de critérios diagnósticos de NF1 de acordo com *National Institutes of Health (NIH) Consensus Conference* de 1988 (Debella, Szudek *et al.*, 2000);
- Assinatura voluntária de termo de consentimento livre e esclarecido, após todos os aspectos relevantes do estudo ter sido explicados e discutidos (Vide “ANEXO

1”). No caso de pacientes menores de idade, os pais do paciente e/ou o responsável legal assinaram o termo.

Os critérios de exclusão foram definidos como segue:

- Apresentar complicações e quadro clínico grave e não estável para participar do estudo (conforme julgamento do investigador);

#### 4.3. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Foram realizados os seguintes procedimentos:

- Anamnese semi-estruturada abordando principalmente as manifestações clínicas mais relacionadas à doença (Especificadas no item “VARIÁVEIS ESTUDADAS”);

- Exame físico formal, com ênfase principal na antropometria, manifestações clínicas e complicações da doença (Especificadas no item “VARIÁVEIS ESTUDADAS”);

A anamnese e o exame físico constam em ficha clínica elaborada para atendimento de pacientes com NF1 (Vide “ANEXO 2”);

- Avaliação oftalmológica: realizada pelo mesmo especialista incluindo fundoscopia e exame com lâmpada de fenda;

- Avaliação psicométrica: realizada pelas psicólogas do Serviço de Psicologia-HCPA incluindo a aplicação de testes de Quociente de Inteligência (Especificadas no item “VARIÁVEIS ESTUDADAS”);

- Registro de resultado de exames realizados durante acompanhamento clínico (Especificado no item “VARIÁVEIS ESTUDADAS”);



#### 4.4. VARIÁVEIS ESTUDADAS

SEXO: masculino ou feminino.

IDADE: quantificada em anos.

IDADE DA PRIMEIRA AVALIAÇÃO NO SGM/HCPA: foi considerada como sendo aquela em que a primeira consulta médica no SGM/HCPA está registrada no prontuário médico-hospitalar.

IDADE DE INÍCIO DOS SINTOMAS: foi considerada a idade relatada pelos pacientes ou familiares. Devido à imprecisão da informação, foi realizada a seguinte estratificação: informação não disponível: 1, manchas café-com-leite: 2. O dado foi baseado apenas na informação dos pacientes ou familiares.

IDADE DE DIAGNÓSTICO: foi considerado como sendo aquela em que os pais relataram o diagnóstico específico de NF1 ou a idade que o diagnóstico clínico estava registrado no prontuário médico-hospitalar pelos critérios clínicos diagnósticos definidos pelo *National Institutes of Health (NIH) Consensus Conference* de 1988 (Debella, Szudek *et al.*, 2000). Quando dado era impreciso, por exemplo “mais ou menos com 3 anos”, foi considerada a menor idade aproximada, quantificada em anos.

CRITÉRIOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICOS: foi considerada a presença de 2 ou mais dos sinais clínicos de NF1, de acordo com *National Institutes of Health (NIH) Consensus Conference* de 1988, avaliados pelos autores do projeto. Estes incluíram: seis ou mais manchas café-com-leite maiores que 0,5 cm no maior diâmetro em indivíduos pré-púberes, ou maiores que 1,5 cm no maior diâmetro em indivíduos pós-púberes; dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme; efélides na região axilar ou inguinal; glioma óptico; dois ou mais nódulos de Lisch (hamartomas de íris); lesão óssea distinta, como a displasia do esfenoide ou adelgaçamento da córtex dos

ossos longos com ou sem pseudoartrose; familiar de primeiro grau (pai/mãe, irmão/irmã, filho/filha) com NF1 diagnosticada pelos critérios anteriormente citados.

**HISTÓRIA FAMILIAR:** foi questionado ao (s) familiar (es) o número de irmãos, o número de familiares afetados de primeiro e segundo graus, a linhagem familiar afetada: materna ou paterna, a presença de consangüinidade (sendo considerada como presente quando havia qualquer ascendente em comum entre o pai e a mãe). Esses dados foram registrados em heredograma com simbologia específica.

**IMPRESSÃO DO DESENVOLVIMENTO COGNITIVO:** foi questionada ao (s) familiar (es) ou acompanhante (s) se o paciente apresentava: dificuldade da fala, dificuldade motora, repetição de ano escolar, dificuldade de aprendizagem. Quando paciente acima de 18 anos e sozinho na consulta foi considerado a impressão dele próprio.

**ESCOLARIDADE:** foi considerada como sendo adequada ou inadequada em relação à idade do paciente.

**IDADE DA ANTROPOMETRIA:** foi considerada como sendo aquela em que o paciente teve suas aferições de peso (g), estatura (cm) em pé e deitada e perímetro cefálico (cm) realizadas e registradas.

**ANTROPOMETRIA ATUAL:** foram aferidos peso (g), estatura (cm) de pé e deitada e perímetro cefálico (cm). Para estes dados foram usadas as seguintes curvas padrão da população em geral (Vide “ANEXO 3”):

- Curvas do *Center for Diseases Control* (CDC) para peso e estatura;
- Curva do *Practical composite international and interacial graphs (head circumference from birth to eighteen years)* (Nehaus, 1968) para perímetro cefálico (Hay, Hayward *et al.*, 2003);

E para pacientes com diagnóstico clínico de NF1, foram usadas curvas específicas de NF1 do *Neurofibromatosis Type 1 Growth Charts* (Clementi, Milani *et al.*, 1999) (Vide “ANEXO 3”).

**SINAIS E SINTOMAS MAIS FREQUENTES:** foram pesquisados por anamnese os sinais e sintomas mais frequentes nos pacientes com NF1. Foram eles: manchas café-com-leite, neurofibromas (cutâneo, subcutâneo, nodular, plexiforme), nódulos de Lisch, efélides (axilares e inguinais), glioma nervo óptico, deformidade de ossos longos, pseudoartrose, prurido, acuidade auditiva, convulsões, cefaléia, hidrocefalia, cardiopatia congênita, hipertensão, acidente vascular cerebral, estenose de artéria renal, neoplasias, idade óssea, *pectus escavatum*, convulsões, hidrocefalia, escoliose, hemangiomas, xantogranulomas, despigmentação da pele, proptose, catarata, estrabismo, desenvolvimento puberal, desenvolvimento neuropsicomotor, assimetria de face e desvios de coluna (cifose, escoliose, cifo escoliose).

**ALTERAÇÕES RADIOLÓGICAS:** foram revisadas, sempre que existentes, radiografias de crânio (incidências antero-posterior e perfil, *Caldwell* e *Vater-Hirtz*), para avaliar presença de displasia da asa do osso esfenóide. Radiografias de tórax, crânio, coluna e membros superiores e inferiores foram revisadas para detectar anormalidades ósseas. Dados existentes em relação a exames de a tomografia computadorizada de crânio e ultra-sonografia abdominal realizadas durante o acompanhamento clínico foram registrados.

**ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS:** foram pesquisadas por oftalmologista treinado do Serviço de Oftalmologia do HCPA. Os registros de exames oftalmológicos (incluindo fundoscopia e exame com lâmpada de fenda) foram registrados quando determinavam a presença de hamartomas de íris (nódulos de Lisch).

**ALTERAÇÕES PSICOLÓGICAS:** as alterações cognitivas foram pesquisadas em pacientes entre 3 e 12 anos. Esses foram encaminhados para avaliação psicométrica no Serviço de Psicologia do HCPA e realizados por psicóloga treinada na aplicação dos testes. Os testes *Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WPPSI-R)* e *Wechsler Intelligence Scale (WISC III)* foram aplicados para crianças de até 5 anos de idade e de 5 a 12 anos de idade, respectivamente. Os resultados foram descritos utilizando as seguintes definições: retardo mental (QI abaixo de 70), déficit cognitivo (QI entre 70 a 85). Pacientes com QI total de 85 ou mais foram considerados como tendo desempenho adequado no teste (inteligência dentro da faixa de normalidade).

#### 4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações foram digitadas em planilha eletrônica utilizando-se o programa EXCEL®.

Os resultados estão expressos da seguinte forma: as variáveis quantitativas são descritas pela média e desvio padrão quando a sua distribuição foi simétrica e mediana e amplitude interquartil quando a distribuição foi assimétrica.

As variáveis categóricas foram usadas em frequências absolutas percentuais.

A significância estatística, para análise dos dados, foi de 5% ( $p=0,05$ ).

O teste *t* de Student foi utilizado para comparação de variáveis quantitativas.

O pacote estatístico SPSS v.14.0 foi utilizado para construção de base de dados e obtenção dos resultados.

#### 4.6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto foi executado pela sua autora em conjunto com uma equipe multidisciplinar, que realiza o acompanhamento de pacientes com propensão ao desenvolvimento de câncer hereditário de diversos tipos (mama, cólon e pele, entre outros) no ambulatório de genética e câncer do SGM-HCPA.

A amostra foi composta por pacientes de diversas regiões do estado do Rio Grande do Sul, acompanhadas por diversos serviços médicos, desde que também acompanhados no SGM-HCPA.

Quando necessário, foi realizado contato direto com os médicos assistentes, posteriormente à revisão/obtenção dos resultados dos exames.

Qualquer procedimento do estudo só teve início após a aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), mostrado na íntegra no Anexo 1.

O projeto de pesquisa que envolve essa dissertação foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG-HCPA) e registrado sob protocolo de número 05-351.

### **5. RESULTADOS**

Para facilitar o entendimento, os resultados foram subdivididos em caracterização geral da amostra, caracterização clínica da amostra, caracterização da história familiar, caracterização das funções cognitivas e caracterização dos achados radiológicos.

## 5.1. CARACTERIZAÇÃO GERAL DA AMOSTRA

A caracterização da amostra foi descrita através de: tamanho, sexo, idade, idade da primeira avaliação, idade de início dos sintomas, idade de diagnóstico e escolaridade. A frequência das principais manifestações clínicas da doença na amostra (dos 89 pacientes) estão descritas na tabela 8.

### 5.1.1. TAMANHO DA AMOSTRA

De um total de 109 pacientes com suspeita ou diagnóstico de NF1 atendidos no SGM-HCPA no período, 16 pacientes não compareceram após diversos convites para o estudo e 4 não apresentavam critérios suficientes para a confirmação do diagnóstico de NF1, sendo excluídos (total 20 perdas, 18,3%). Os demais, 89 pacientes (81,7%) provenientes de 62 famílias foram incluídos (recrutados) para este estudo 89 pacientes.

### 5.1.2. SEXO

A amostra analisada (89 pacientes) consistiu de 37 (41,6%) pacientes do sexo masculino e 52 (58,4%) pacientes do sexo feminino. Apesar do predomínio do sexo feminino não houve diferença estatisticamente significativa para os dois grupos.

### 5.1.3. IDADE

A média da idade no momento da avaliação foi de 14,4 anos (DP  $\pm$  12,0 anos) com variação de 0 a 47 anos, mediana de 10 anos.

### 5.1.4. IDADE DE INÍCIO DOS SINTOMAS

A média da idade no início dos sintomas foi de 2,9 anos (DP  $\pm$  5,1 anos) com variação de 0 a 18 anos, mediana de 0,1 anos. Na maioria dos pacientes o reconhecimento do primeiro sintoma clínico foi (geralmente manchas café-com-leite) foi abaixo dos 5 anos de idade.

**Tabela 8- Frequências das características clínicas dos 89 pacientes com NF1.**

Características	n (%)	Media (DP)
Sexo (n= 89)		
M	37 (41,6)	
F	52 (58,4)	
Idade na primeira avaliação (n= 89)		14,4(12,0)
< 5 anos	19 (21,3)	
> 5 anos	78 (78,7)	
Idade ao diagnóstico de NF1 (n= 89)		13,0(11,6)
< 5 anos	23 (25,8)	
5-18 anos	44 (49,4)	
>18 anos	22 (24,7)	
Idade aparecimento MCL†		
< 5 anos	54 (85,7)	2,9(5,1)
>5 anos	9 (14,3)	
Idade aparecimento NF‡		
<5 anos	8 (25,0)	12,0(7,1)
>5 anos	24 (75,0)	
MCL	88/89 (98,9)	
NF	46/89 (51,7)	
Eférides	71/89 (79,8)	
Nódulos de Lisch	30/88 (34,1)	
Glioma óptico	7/89 (7,9)	
Displasia Óssea	10/89 (11,2)	
Displasia de Esfenóide	3/10	
Pseudoartrose de tibia	5/10	
Outras (*)	2/10	

Legenda. M: masculino; F: feminino; NF1: neurofibromatose do tipo 1; MCL: manchas café-com-leite; NF: neurofibromas

(\*) outras alterações esqueléticas identificadas incluíram: escoliose/cifose, displasia de vértebras, fusão de arcos costais.

(†) Informação conhecida pelo paciente e/ou seus responsáveis em 63/88 indivíduos com MCL.

(‡) Informação conhecida pelo paciente e/ou seus responsáveis em 32/46 indivíduos com NF.

### 5.1.5. IDADE AO DIAGNÓSTICO

A média de idade de diagnóstico foi de 13,0 anos (DP  $\pm$  11,6 anos) com uma variação de 0 a 47 anos, mediana de 10 anos e variação interquartil 5 a 18,5 anos (dados obtidos dos 89 pacientes). Apenas 4% dos pacientes tinham menos de 5 anos no momento do diagnóstico sendo a maioria diagnosticada dos 5 aos 18 anos de idade. Em 24,7% dos casos o diagnóstico foi na idade adulta (acima 18 anos).

### 5.1.6. ESCOLARIDADE

O desempenho escolar foi avaliado considerando a adequação da idade e série escolar bem como a percepção do paciente ou responsável em relação ao desempenho escolar do paciente. Dos 78 pacientes que responderam a indagação sobre rendimento escolar, 59 (66,3%) consideravam que o rendimento do probando era adequado.

Em 20 de 79 avaliados (25,6%), houve relato de repetição escolar em pelo menos 1 ano.

A aprendizagem foi considerando: fala (86 pacientes), escrita (79 pacientes) e habilidades motoras em relação à idade do paciente (87 pacientes).

## 5.2. CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DA AMOSTRA

A caracterização clínica da amostra compreende: dados antropométricas e manifestações clínicas da doença.

### 5.2.1 DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Utilizando curvas de crescimento padronizadas para população em geral (usando os percentis 3, 50 e 95) segundo a *Center for Diseases Control (CDC)* (Hay, Hayward *et al.*, 2003) o exame físico revelou que dos 84 pacientes com a estatura documentada adequadamente, 23 (27,3%) apresentavam baixa estatura (estatura abaixo do percentil 3). E, utilizando curvas de perímetro cefálico padronizadas para população em geral (usando os percentis 5, 50 e 98), segundo a curva do *Practical composite international and interacial graphs (head circumference from birth to eighteen years)*, (Nehaus, 1968) (Hay, Hayward *et al.*, 2003), o exame físico revelou que de 83 pacientes que tinham o



perímetro cefálico documentado adequadamente, 23 (27,7%) tinham macrocefalia (acima percentil 98).

Por outro lado, as mesmas medidas antropométricas foram utilizadas e analisadas em relação a curvas de crescimento específicas para pacientes com NF1 do *Neurofibromatosis Type 1 Growth Charts* (Clementi, Milani *et al.*, 1999). O exame físico relevou que apenas 10 (12%) dos pacientes que tinham o perímetro cefálico documentado adequadamente apresentavam macrocefalia e 3 (3,6%) dos pacientes que tinham estatura e ou comprimento documentados adequadamente, apresentavam baixa estatura (abaixo do percentil 3).

## 5.2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA NF1

Foram divididas em frequência de manifestações que fazem parte dos critérios clínicos diagnósticos e outros achados menos comuns e complicações. E, ficaram distribuídas conforme descrito abaixo.

### CRITÉRIOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICOS

Seis ou mais MCL e 2 ou mais neurofibromas foram encontrados em 98,9% e 51,7% da amostra, respectivamente. Os neurofibromas divididos em cutâneos e ou subcutâneos e plexiformes nodular/difuso foram encontrados em: cutâneos e ou subcutâneos focais 33/46 casos (84, %) e plexiformes nodulares ou difusos 19/46 casos (41,6%). As efélides foram encontradas em 79,8% dos casos. Os gliomas ópticos foram encontrados em 7,9% dos casos. Os nódulos de Lisch em 34,1% dos casos e a displasia esquelética ocorreram em 10/89 casos.

## OUTROS ACHADOS COMUNS E COMPLICAÇÕES EM NF1

Outros achados comuns e complicações em NF1, mas menos comuns na amostra deste estudo, incluíram: escoliose/cifose (8 casos), assimetria de face (2 casos), atraso de idade óssea (2 casos), displasia de vértebras (2 casos), convulsões (5 casos), cefaléia (3 casos), hidrocefalia (4 casos), puberdade precoce (3 casos), ptose palpebral (4 casos), estrabismo (2 casos).

Os seguintes achados e complicações clínicas foram observados em casos isolados: hemangioma plano, catarata, exoftalmia, glaucoma, hipermetropia, neurofibroma de órbita, braquidactilia, osteopenia, luxação congênita de quadril, fusão de ossos costais, cisto aracnóide, hiperatividade e déficit de atenção, hipotonia, agenesia de corpo caloso.

Até o momento da avaliação, somente 7 pacientes apresentavam diagnóstico de neoplasia (gliomas ópticos em todos os casos).

### 5.3. CARACTERIZAÇÃO DA HISTÓRIA FAMILIAR

A caracterização da história familiar inclui: história familiar negativa, história familiar positiva e linhagem materna ou paterna.

#### HISTÓRIA FAMILIAR NEGATIVA

Quatro probandos apresentavam um outro irmão acometido e pais assintomáticos, não sendo possível determinar a origem (materna ou paterna) da alteração.

Houve um caso de gêmeos monozigóticos afetados (sexo feminino sem história familiar) e uma ocorrência de consangüinidade nas 62 famílias estudadas.

## HISTÓRIA FAMILIAR POSITIVA

Dos 62 probandos, 44 (70,9%) apresentavam história familiar positiva para a doença (pelo menos um familiar de primeiro grau afetado com NF1).

## LINHAGEM FAMILIAR MATERNA OU PATERNA

A linhagem acometida foi materna em 24 (53,3%) e paterna em 17 (37,7%) dos 44 casos, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa na frequência de casos em um ou outro grupo.

## 5.4. CARACTERIZAÇÃO DAS FUNÇÕES COGNITIVAS

O desempenho escolar foi avaliado considerando a adequação entre idade e série escolar bem como a percepção do paciente ou responsável em relação ao desempenho escolar do paciente. E compreendeu também, o seguinte: rendimento escolar, repetição de ano escolar, aprendizagem e quociente de inteligência.

### RENDIMENTO ESCOLAR

Dos 78 pacientes e/ou responsáveis que responderam à indagação sobre rendimento escolar, consideravam que o rendimento do probando era atrasado 44,7% (19) dos casos.

### REPETIÇÃO DE ANO ESCOLAR

Houve relato de repetição de ano escolar de pelo menos 1 ano em 20/78 (25,6%) dos pacientes avaliados.

## APRENDIZAGEM

A aprendizagem foi avaliada considerando a fala, a escrita, e as habilidades motoras em relação à idade do paciente.

## QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA

Em 27 pacientes pediátricos (menores de 12 anos) submetidos a testes de QI (WPPSI-R e WISC III) observou-se: retardo mental (QI abaixo de 70) em 42,3% dos casos, déficit cognitivo (QI entre 70 a 85) em 23,1% dos casos e inteligência normal em 34,6% dos casos.

## 5.5. CARACTERIZAÇÃO DAS ALTERAÇÕES RADIOLÓGICAS

Exames de imagem foram realizados em alguns casos da série, não se observando claramente um padrão para a solicitação destes exames (p.ex. quanto à idade ou suspeita clínica de alteração). As frequências dos principais exames de imagem e das alterações dos mesmos estão descritas na tabela 9.

### RADIOGRAFIAS DE CRÂNIO

As radiografias de crânio foram normais em 92,1% dos casos, tendo sido encontrada displasia de asa do osso esfenoide em 3 (7,9%) dos casos.

### RADIOGRAFIAS DE COLUNA

Radiografias de coluna foram normais em 81,4 % dos casos, e escoliose foi observada em 8 (18.6%) dos casos.

## ULTRASSONOGRAFIA DE ABDÔMEN

Ultrassonografia de abdômen foi normal em 79,1% dos casos, sendo encontradas anormalidades em 9 (20,9%) casos (aumento de LN mesentéricos, neurofibromas, ectasia renal).

## TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE CRÂNIO

Tomografia computadorizada de crânio foi normal em 68,5% dos casos, sendo encontradas anormalidades em 17 (31,5%) casos (hidrocefalia, glioma ótico, angioma cavernoso, cisto aracnóide, agenesia parcial do corpo caloso).

**Tabela 9- Frequências dos principais exames de imagem e alterações encontradas nos 89 pacientes com NF1.**

Exames de Imagem	n (%)	Alterações (%)
Radiografia de crânio	38 (42,7)	7,9
Radiografia de coluna	43 (48,3)	18,6
Ultrassonografia de abdômen	43 (48,3)	20,9
Tomografia de crânio computadorizada	54 (60,7)	31,5

## 6. DISCUSSÃO

### 6.1. EM RELAÇÃO AO DELINEAMENTO DO ESTUDO

Apesar de tratar de um estudo transversal atual, alguns dados foram coletados baseando-se na informação do familiar que estava acompanhando o paciente e por isso, apesar do esforço feito pelo pesquisador e colaboradores envolvidos, muitas vezes não foi possível à obtenção de dados relativos a todas as variáveis do estudo.

Devido a complicações clínicas graves, residência distante do centro de avaliação e outras intercorrências, alguns pacientes foram atendidos uma vez e não retornaram para devolução dos resultados de suas avaliações. Nestes casos, os dados para análise e resultados de exames foram obtidos de revisões dos registros em prontuário médico-hospitalar.

A análise e discussão dos dados devem levar em conta essas limitações sendo, muitas vezes, necessário trabalhar com a informação disponível e não com a ideal.

## 6.2. EM RELAÇÃO À CARACTERIZAÇÃO GERAL DA AMOSTRA

A amostra analisada é composta por pacientes referenciados ao SGM-HCPA, serviço de genética de um hospital terciário do sistema público de saúde da região sul do Brasil.

A tabela 10 demonstra as freqüências das manifestações clínicas mais comuns no pacientes diagnosticados com NF1, pelos Critérios clínicos diagnósticos segundo *NIH Consensus Conference* de 1988, de três estudos prévios brasileiros. Um estudo clínico de 55 pacientes brasileiros com NF1 foi realizado em um programa multidisciplinar de atendimento a pacientes com NF1, o CEPAN (Centro de Pesquisa e Atendimento em Neurofibromatose, São José do Rio Preto, SP) no ano de 2005 (Trovó-Marqui, Goloni-Bertollo *et al.*, 2005). Um segundo estudo do mesmo serviço publicado em 2002 avaliou 82 pacientes com NF1 quanto aos aspectos radiológicos da síndrome e descreveu a prevalência das alterações esqueléticas no grupo (Muniz, De Almeida *et al.*, 2002). E por fim, um terceiro estudo brasileiro realizado em 2003 no Departamento de Oncogenética do Hospital do Câncer A. C. Camargo em São Paulo, avaliou o Papel dos

exames complementares no diagnóstico e a frequência de complicações da doença (Lima e Queiroz, 2006). E no presente estudo nós apresentamos uma análise descritiva dos dados de 89 indivíduos com NF1 referenciados aos SGM-HCPA (serviço de genética médica de um hospital terciário do sistema único de saúde).

O número de pacientes do sexo feminino (52 pacientes, 58,4%) foi predominante. No entanto essa diferença não foi significativa estatisticamente. Não se espera também, diferença nas demais variáveis em função do sexo, já que se trata de uma doença com herança autossômica.

Quanto à idade de início dos sintomas, a maioria dos pacientes (54/63 ou 85,7%) relatou início antes dos 5 anos de idade, refletindo o início precoce da doença como ocorre em outros estudos nacionais e internacionais (Riccardi, 1992a; Friedman e Birch, 1997; Trovó-Marqui, Goloni-Bertollo *et al.*, 2005). A idade de diagnóstico neste estudo (13,9 anos) foi tardia em comparação com a mostrada na literatura. Segundo Friedman e Birch (Friedman e Birch, 1997), a idade média ao diagnóstico é de 8,2 anos, caracterizando um atraso, de aproximadamente 5,7 anos. Provavelmente, isso se deva à dificuldade de acesso a métodos diagnósticos e ao desconhecimento da doença por profissionais da área da saúde, já que se trata de uma doença rara.

**Tabela 10- Comparação das frequências (%) de três estudos brasileiros de NF1.**

Características	Referências (número de pacientes)			
	Muniz, 2002 (82)	Trovo-Marqui, 2005 (55)	Lima e Queiroz, 2006 (100)	Presente estudo, 2007 (89)
Sexo				
M	43,9 (36/82)	40 (25/55)		41,6 (37/89)
F	56,1(46/82)	60 (33/55)		58,4 (52/89)
Idade (anos)				
Média	33,1	33		13
DP	18,2	NA		11,6
Idade início dos sintomas NF1				
< 5 anos	NA	29 (15/52)		85,7 (54/89)
> 5 anos	NA	71 (37/52)		14,3 (9/14,3)
Média	NA	12		2,9
DP	NA	NA		5,1
Idade ao diagnóstico NF1				
< 5 anos	NA	5,5 (3/55)		25,8 (23/89)
5-18 anos	NA	14,5 (8/55)		49,4 (44/89)
> 18 anos	NA	80 (44/55)		24,7 (22/89)
MCL	97,5 (78/80)	98 (54/55)		98,9 (88/89)
Neurofibromas				
Cutâneos	78,5 (62/79)	96 (53/55)		84 (33/46)
Plexiformes	24,7 (19/77)	40 (22/55)		41,6 (16/46)
Efélides	78,5 (62/79)	94,5 (52/55)		79,8 (71,89)
Nódulos de Lisch	77,1 (54/70)	87,5 (42/48)		34,1 (30/88)
Glioma Óptico	NA	2 (1/47)		7,9 (7/89)
Displasia óssea				11,2 (10/89)
Asa do osso esfenóide	0 (66/82)	NA		3,4 (3/89)
Pseudoartrose de tibia	0 (55/82)	0 (0/55)		5,6 (5/89)
Baixa Estatura	NA	40 (19/48)		3,6 (3/84)*
Macrocefalia	NA	51 (23/55)		12 (10/83)*
Escoliose	37 (28/82)	49 (23/45)		18,6 (8/43)
Pectrus escavatum	12 (9/82)	23 (12/53)		NA
Cefaléia	NA	45,5 (25/55)		3,3 (3/89)
Hidrocefalia	NA	0 (0/55)		4,4 (4/89)
Convulsões	NA	11 (6/55)		5,6 (5/89)
Puberdade precoce	NA	0 (0/55)		3,3 (3/89)
Teste de QI				
Inteligência normal (QI>85)	NA	22,5 (9/40)		34,6 (9/26)†
Déficit cognitivo (QI70-85)	NA	42,5 (17/40)		23 (6/26)
Retardo Mental (QI<70)	NA	35 (14/40)		42,3 (11/26)
Radiografias alteradas				
Crânio	12 (66/82)	NA		7,9 (38/89)
Coluna	72 (75/82)	NA		18,6 (43/89)
Membros	38,2 (55/82)	NA		NA
US Abdômen alterado	NA	NA		20,9 (43/89)
TC Crânio alterada	NA	NA		31,5 (54/89)
RMN Crânio alterada	NA	NA		NA
Acido VM/catecolaminas alterados	NA	NA		NA
História familiar positiva	NA	60 (33/55)		70,9 (44/62)
Probandos	73,1 (60/82)	NA		69,6 (62/89)
Materna	NA	NA		53,3 (24/62)
Paterna	NA	NA		37,7 (17/62)

Legenda: M: masculino; F: feminino; NF1: neurofibromatose tipo 1; MCL: manchas café-com-leite; DP: desvio padrão; QI: quociente de inteligência; US: ultrasonografia; TC: tomografia computadorizada; RMN: ressonância magnética nuclear; VM: vanil-mandélico; NA: não avaliado.



Esse dado passa a ter uma importância significativa quando se sabe do desenvolvimento de complicações desta doença em pacientes acometidos pela mesma, mostrando que podem ser mais precocemente reconhecidas, quanto mais cedo o diagnóstico for confirmado e se iniciar o seguimento. Deste modo, vê-se a importância de um diagnóstico precoce nesses pacientes.

### 6.3. EM RELAÇÃO À CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DA AMOSTRA

Em comparação, diversos estudos internacionais (Riccardi, 1992a; Friedman e Birch, 1997; Ferner, Huson *et al.*, 2007) e três estudos brasileiros (Muniz, De Almeida *et al.*, 2002; Trovó-Marqui, Goloni-Bertollo *et al.*, 2005; Lima e Queiroz, 2006) muitas características da NF1 foram semelhantes àquelas relatadas previamente.

A manifestação mais comum, como em outros estudos, foi a presença de manchas café-com-leite. Esta característica é geralmente o primeiro sinal da doença em crianças abaixo de 5 anos e é considerado o sinal mais sugestivo para o diagnóstico de NF1. As manchas café-com-leite não são observadas apenas em pacientes com NF1, ocorrendo em 10% dos indivíduos da população em geral e também em outras síndromes genéticas. No entanto, o número de manchas café-com-leite é significativamente maior nos pacientes com NF1, em relação a indivíduos normais. Crianças com 3 a 5 manchas café-com-leite mas sem nenhum outro sinal de NF1 devem ser acompanhadas pela possibilidade de desenvolver NF1 na forma mosaico ou Neurofibromatose tipo 2 (Ferner, Huson *et al.*, 2007).

As efélides axilares e inguinais ocorreram com bastante freqüência, são raras ao nascimento e muito freqüentes apartir dos 3 anos de idade, aparecendo até a adolescência (Ferner, Huson *et al.*, 2007).

Os neurofibromas plexiformes causam significativa morbidade pois eles são difusos, crescem ao longo dos nervos e podem envolver múltiplos nervos e plexos, geralmente causam complicações clínicas graves e são visualizados em exames de imagem em 50% das vezes. Esses estavam presentes, nesse estudo, em 21,3% dos casos com uma freqüência semelhante à maioria dos estudos internacionais (Crowe, Schull *et al.*, 1956; Huson, 1994; Friedman e Birch, 1997; Ferner, Huson *et al.*, 2007) e semelhante a maioria dos estudos nacionais (Muniz, De Almeida *et al.*, 2002; Trovó-Marqui, Goloni-Bertollo *et al.*, 2005; Lima e Queiroz, 2006). O manejo destas lesões permanece controverso. No entanto, algumas afirmações podem auxiliar nas decisões de manejo: a remoção de neurofibromas plexiformes benignos é muito difícil pelo comprometimento de nervos e estruturas vasculares próxima; Ao longo da vida podem ocorrer hemorragias, particularmente nos neurofibromas plexiformes de face; Avaliação de cirurgião plástico é essencial antes da remoção dos neurofibromas plexiformes; Inúmeros agentes (inibidor da farnesil transferase, drogas antiangiogênese e inibidores dos fibroblastos) estão sendo usados em testes clínicos para observar seu efeito terapêutico no crescimento de neurofibromas plexiformes, mas não há comprovação clínica de nenhum deles; E, a radioterapia está contra-indicada nos tumores benignos devido risco de malignização (Ferner, Huson *et al.*, 2007). Os neurofibromas plexiformes de crescimento lento devem ser observados fora conservadora e a ressecção pode ser considerada em casos selecionados quando envolvem deterioração e comprometimento funcional (Serletis, Parkin *et al.*, 2007).

Algumas manifestações da NF1 ocorreram em uma frequência menor em nossa amostra do que esperado em relação a descrições da literatura (Friedman e Birch, 1997; Ferner, Huson *et al.*, 2007) e estas incluem: os nódulos de Lisch (presentes em 34,1% da amostra versus frequência média de 90% descrita na literatura), a macrocefalia (27,7% da amostra versus frequência média de 50% descrita na literatura) e os tumores malignos (nenhuma ocorrência).

Muitos indivíduos com NF1 desenvolvem apenas manifestações cutâneas da doença e nódulos de Lisch (Friedman, 1998). Os nódulos de Lisch ocorrem com uma frequência em torno de 90 a 95% e a idade de aparecimento é acima dos 3 anos de idade (Ferner, Huson *et al.*, 2007). Como estes achados são frequentes e a nossa amostra é muito jovem e pequena, não é incomum o percentual baixo encontrado na amostra, mesmo todos os pacientes sendo examinados com lâmpada de fenda. Este achado também pode ser devido a um viés de avaliação, em que pacientes com a doença não estejam fazendo as reavaliações por já apresentarem o diagnóstico de NF1 definido por outros critérios.

A macrocefalia é encontrada em aproximadamente 50% dos indivíduos com NF1 e não tem etiologia definida (Ruggieri e Huson, 1999). Segundo Clementi, desde as primeiras descrições de NF1 as alterações de crescimento como baixa estatura e macrocefalia foram descritos e considerados traços distintos da doença, no entanto sua patogênese ainda não foi esclarecida nem explicada pela proteína do gene *NF1*; Dados do mesmo autor confirmam observações prévias que macrocrania afeta pacientes com NF1 mas não está relacionada com lesões neurológicas; Em meninas afetadas o perímetro cefálico pode ser semelhante ao de meninas normais, mas nos meninos com NF1 o perímetro cefálico é mais pronunciado (Clementi, Milani *et al.*, 1999) O autor inclusive sugere que essa desproporção possa estar relacionada com maior severidade

da doença em indivíduos do sexo masculino (Clementi, Milani *et al.*, 1999). Não observamos esta diferença de perímetro cefálico em relação ao sexo em nosso estudo e a ocorrência de macrocefalia foi significativamente menor em nossa amostra.

A frequência de baixa estatura em nossa série foi de 27,3%. Na literatura mundial encontramos as frequências descritas de forma muito distintas. Segundo Rugeri e Hunson a frequência de baixa estatura foi descrita como 30% (Ruggieri e Huson, 1999). Ricardi e Eichner em 1992 evidenciaram que a baixa estatura também é uma característica bem conhecida dos indivíduos com NF1 mas não é encontrada em todas as idades; No estudo deles a mensuração de estatura foi mais baixa que no estudo de Clementi e Milani em 1999 (percentil 34 versus 43) (Riccardi, 1992a; Clementi, Milani *et al.*, 1999). Um grande número de pacientes com baixa estatura também foi relatada por Hunson, 34% abaixo do percentil 3 versus 15% do estudo de Clementi e Milani (Huson, Harper *et al.*, 1988; Clementi, Milani *et al.*, 1999). Essas diferenças podem ser devido a diferentes idades de distribuição e viés de recrutamento.

No entanto, quando comparamos as medidas (perímetro cefálico e estatura e ou comprimento) realizadas com curvas padronizadas na população em geral, e observamos que o número de pacientes com macrocefalia e baixa estatura aumentam, então, podemos dizer que os pacientes tem macrocefalia e baixa estatura em relação à idade e população em geral, mas não em relação a doença. Esse dado enfatiza as já conhecidas características, macrocefalia e baixa estatura da NF1 e reflete a importância do uso de tabelas adequadas (específicas) para NF1 (Clementi, Milani *et al.*, 1999) no acompanhamento dos paciente e da descrição da sua condição clínica.

Os tumores (que não incluem neurofibromas e gliomas de nervo óptico), geralmente neoplasias do cólon, mama, astrocitomas, carcinóides (especialmente duodenais), neuroblastomas, ependimomas, neuroectodermicos primitivos,

rabdomiosarcomas (trato geniturinário especialmente), sarcomas não diferenciados, tumor de Wilms, leucemias (mielóide crônica juvenil), carcinoma de pâncreas, feocromocitomas, meningiomas, neuromas acústicos ou ópticos, xantogranulomas múltiplos e tumores de glomus ocorrem em uma frequência média de 4 a 6% dos pacientes com NF1 em alguns estudos (Crowe, Schull *et al.*, 1956; Samuelsson e Axelson, 1981; Riccardi, 1992a; Friedman e Birch, 1997; Ferner, Huson *et al.*, 2007) mas também não foram observados em frequência expressiva em outros estudos brasileiros (Trovó-Marqui, Goloni-Bertollo *et al.*, 2005). Como estes são tumores diagnosticados na vida adulta e a amostra de pacientes do nosso estudo é relativamente jovem, não nos surpreende a ausência de casos na amostra. Este achado também pode ser secundário a um viés de encaminhamento, em que pacientes adultos com a doença não estejam sendo encaminhados para avaliação com geneticista por já apresentarem diagnóstico definido.

Os gliomas ópticos sintomáticos ocorreram em uma frequência alta (7.9%) neste estudo em comparação com a frequência média de 2% em outros estudos (Carey, Laub *et al.*, 1979; Samuelsson e Axelson, 1981; Friedman e Birch, 1997; Trovó-Marqui, Goloni-Bertollo *et al.*, 2005), e isto talvez esteja relacionado a um viés de encaminhamento de pacientes com esta patologia a um hospital terciário como este em que foi conduzido o estudo.

#### 6.4. EM RELAÇÃO À CARACTERIZAÇÃO DA HISTÓRIA FAMILIAR

A história familiar apresenta um papel importante nos critérios clínicos diagnósticos pelo *NIH Consensus Conference* de 1988 e essa foram de extrema relevância no diagnóstico dos pacientes da nossa amostra. Por exemplo no seguinte

caso: um menino de 8 anos com glioma óptico e manchas café-com-leite foi avaliado, na história familiar tinha um primo com manchas café-com-leite e nenhum outro familiar afetado. Foi revisada sua história familiar e avaliado sua família clinicamente. Então encontramos: sua avó materna com manchas café-com-leite, e sua mãe com efélides, caracterizando uma história familiar positiva. O que muda completamente a condição clínica e o risco genético da família para doença autossômica dominante e não apenas uma mutação *de novo*.

A amostra foi caracterizada quanto à presença de história familiar ou história familiar negativa e quanto à linhagem materna ou paterna.

A história familiar positiva está presente em torno de metade de todos os casos de NF1. Se assumirmos que a penetrância do gene *NF1* é completa, isto significa que metade de todos os pacientes com NF1 representa uma mutação *de novo*. Estimativas da taxa de mutações novas do gene *NF1* variam de 1: 7.800 a 1: 23.000 gametas. Nossa amostra apresenta história familiar positiva em 70% (44/62) dos probandos, uma frequência bem mais alta que a esperada (50%) e isso pode dever-se provavelmente ao tamanho da amostra (Friedman, 1999; Ferner, Huson et al., 2007).

Mais de 80% das mutações *de novo* do gene *NF1* são de origem paterna. E, somente uma conclusão pode ser feita com base nos dados atuais de que efeito de idade paterna existe para mutações do gene *NF1*, mas ele é modesto (Friedman, 1999). Quanto à linhagem familiar materna ou paterna, esperava-se que a linhagem paterna fosse mais acometida que a materna devido à relação da doença com idade paterna avançada, o que não se confirmou, provavelmente devido ao tamanho da amostra ou, talvez essa correlação não exista de fato.

Por fim, quatro probandos apresentavam um outro irmão acometido e pais assintomáticos, não sendo possível determinar a origem (materna/paterna) da alteração.

Houve um caso de gêmeos monozigóticos afetados (sexo feminino sem história familiar). Isso se deve, provavelmente, ao fato da doença ser autossômica dominante. E, uma ocorrência de consangüinidade nas 62 famílias estudadas, ocorrida em um caso de incesto.

## 6.5. CARACTERIZAÇÃO DAS FUNÇÕES COGNITIVAS

A NF1 está associada com uma ampla variedade de comprometimento cognitivo não específico, incluindo baixo QI, dificuldades de aprendizagem e alterações de comportamento. Enquanto estudos inicialmente indicavam que o fenótipo cognitivo de NF1 consistia em alterações de aprendizagem não verbal, mais tardiamente foram encontrados comprometimentos de forma mais ampla que não só o não verbal. Déficits baseados na linguagem e disfunção de execução também foram encontrados em estudos empíricos. Há alguma evidência de que o comprometimento neuropsicológico da NF1 pode estar correlacionado com bases do sistema nervoso central, mas essa teoria não se suporta através dos estudos. Há necessidade de outros estudos para esclarecimento do fenótipo cognitivo da NF1, especialmente os que investigam através da comparação de grupos com diferentes graus intelectuais (Ozonoff, 1999). Além da natureza das alterações de aprendizagem, os problemas psicológicos vêm de distorção da imagem devido aos neurofibromas, principalmente os de face. Sintomas de ansiedade e depressão são comuns e há relatos de tentativa de suicídio, psicose e comportamento sociopático. A ansiedade e depressão geralmente respondem bem a combinação de antidepressivos e aconselhamento (Ferner, Huson *et al.*, 2007).

Nesse estudo, a descrição detalhada do comportamento e desenvolvimento cognitivo foi realizada através de testes psicométricos e que apesar de solicitada a todos pacientes pediátricos de até 12 anos de nossa amostra, a avaliação psicométrica foi realizada em apenas uma parcela destes pacientes, sendo encontrada uma frequência alta de retardo mental 42,3% (11/26) em comparação à 3-14% relatado na literatura (Riccardi e Einchner, 1986; Wadsby, Lindehammar *et al.*, 1989; Riccardi, 1992a; Legius, Descheemaeker *et al.*, 1994; Moore, Ater *et al.*, 1994; North, Joy *et al.*, 1995; Moore, Slopis *et al.*, 1996; North, 1996; Descheemaeker, Ghesquiere *et al.*, 2005; Trovó-Marqui, Goloni-Bertollo *et al.*, 2005; Ferner, Huson *et al.*, 2007).

Esta observação pode ser um reflexo do perfil social, econômico e cultural da amostra deste estudo, de um viés de aferição (apenas pacientes com dificuldade cognitiva mais pronunciada se submeteram à avaliação), ou do pequeno tamanho amostral, que não permite uma conclusão mais definitiva acerca da prevalência de retardo mental em pacientes com NF1 de nosso meio. Porém, estes achados são um importante indicativo de que todos os pacientes pediátricos com NF1 devem ser avaliados, independente da percepção da família e escola a fim de que mesmo alterações mais sutis possam ser identificadas e os pacientes possam ser acompanhados adequadamente. Adicionalmente, observamos em nossa amostra um melhor desempenho em termos de QI verbal do que de QI não verbal. Diferenças significativas entre habilidade verbal e não verbal foram relatadas em diversos estudos, mas nenhum consenso foi estabelecido. Alguns autores sugerem que pacientes com NF1 com doença mais grave têm QI não verbal mais baixo que QI verbal (Moore e Kayl, 2000) (Resultados especificados na tabela 11).

Apesar do pequeno tamanho amostral, houve correlação positiva da percepção de rendimento escolar e dificuldades escolares relatadas pelos pais e/ou responsáveis



com os achados objetivos da avaliação psicométrica. Estes resultados sugerem que a impressão dos familiares acerca do comprometimento intelectual deve ser valorizada, esses resultados são demonstrados na tabela 12.

## 6.6. CARACTERIZAÇÃO DAS ALTERAÇÕES RADIOLÓGICAS

As alterações radiológicas encontradas com mais frequência em pacientes com NF1 são: escoliose, cifose, cifoescoliose, áreas de erosão óssea, crescimento alterado do osso, pseudoartrose, deformidade da parede posterior dos corpos vertebrais, *pectrus excavatum*, lesões osteolíticas dos ossos longos e alterações do crânio (Muniz, De Almeida *et al.*, 2002). Aproximadamente 2% dos indivíduos com NF1 desenvolvem displasia dos ossos longos, particularmente de tíbia. A alteração é causada por um intrínseco defeito na formação óssea e o abaulamento é visível nos primeiros meses de vida. Fraturas frequentemente ocorrem espontaneamente ou após injúria leve e há atraso na remodelação do osso. Cirurgia é geralmente necessária e algumas vezes a amputação do membro afetado. Crianças com NF1 requerem avaliação da coluna e as que têm evidência clínica de escoliose devem ser encaminhadas a um ortopedista. A escoliose geralmente envolve segmentos inferiores da coluna cervical e superiores da coluna torácica e também são idiopáticos e distróficos (Ferner, Huson *et al.*, 2007).

Nesse estudo descrevemos dados dos achados radiológicos dos pacientes da amostra. Um número expressivo dos pacientes que foram avaliados radiologicamente, apresentou escoliose (18,6%) e displasia de esfenóide (7,9%), uma frequência maior que encontrada em outros estudos (Riccardi, 1992a; Lima e Queiroz, 2006; Ferner, Huson *et al.*, 2007). Pseudoartrose ocorreu em 5,6% (5/89 casos) dos pacientes versus 2,0% em

média na literatura e foi avaliada pelo exame clínico, pois é uma alteração clínica muito aparente (Schorry e Crawford, 1999; Ferner, Huson *et al.*, 2007).

A realização de radiografia de crânio com incidências próprias para identificação de displasia da asa do osso esfenóide (p.ex. Caldwell e Towne-Hirtz) pode ser importante na avaliação diagnóstica da NF1 e seu baixo custo provavelmente justifica a realização de rotina em todos pacientes com suspeita da doença.

**Tabela 11 - Perfil cognitivo e dificuldade de aprendizado: análise comparativa com estudos prévios.**

**A) Resultados da avaliação psicométrica**

	Estudo Atual	Ferner,1996	Moore,1994/ 1996	North,1994/ 1995	Legius,1994	Wadsby,1989
	n = 26	n = 103	n = 65	n = 50	n = 38	n = 27
% Déficit Cognitivo (QI 70-85)	23,1	NA	30	45	61	59
% RM (QI<70)	42,3	8	6	48	5,2	11
QI Total Média (DP)	77,3	88,6	92,9	93,3	89,9	NA*
Razão QIV/QIP	QIV>QIP	QIV=QIP	QIV<QIP	QIV=QIP	QIV>PIQ	QIV>QIP

**B) Aprendizagem e desenvolvimento cognitivo de acordo com avaliação clínica e percepção da família**

	Estudo Atual %	Johnson <i>et. al.</i> , 1999 (n = 43) %
Dificuldade de aprendizagem relatada (n = 79)	25,3	55,0
Dificuldade relatada na fala (n = 86) (†)	23,3	60,0
Dificuldade motora relatada (n = 87) (‡)	67,8	70,0
Repetiu ano (n = 78) (§)	25,6	29,0

Legenda: QI: quociente de inteligência; RM: retardo mental; QIV: QI verbal; QIP: QI de execução;  
 (\*) Não avaliado  
 (†) Relato de atraso no início da fala (de acordo com Denver II)  
 (‡) Relato de atraso do desenvolvimento motor (de acordo com Denver II)  
 (§) Repetiu ano escolar pelo menos uma vez

**Tabela 12- Avaliação psicométrica e Dificuldade cognitiva relatada.**

Dificuldade cognitiva relatada	Avaliação psicométrica			
	Normal n = 9	Déficit Cognitivo n = 6	Retardo Mental n = 11	P
Escolaridade Adequada n (%)	7(77,8)	4(66,7)	6(60,00)	0,707
Dificuldade na Fala, n (%)	2(22,2) <sup>a</sup>	1(16,7) <sup>a</sup>	8(72,7) <sup>b</sup>	0,026
Repetição de Ano Escolar, n (%)	5(55,6)	2(33,3)	6(75,0)	0,297
ADM*, n (%)	5(55,6)	3(50)	7(63,6)	0,851
Dificuldade Escolar, n (%)	3(33,3) <sup>a</sup>	1(16,7) <sup>a</sup>	7(77,8) <sup>b</sup>	0,042

Legenda. ADM:(\*) Atraso do desenvolvimento motor  
(a,b) Letras diferentes representam percentuais diferentes estatisticamente.

Por outro lado, a realização rotineira de radiografia de coluna para escoliose em pacientes com NF1 geralmente não é recomendada (Ferner, Huson *et al.*, 2007). Porém, a alta frequência de alteração observada em nosso estudo, aliada à morbidade desta alteração esquelética e potencial de intervenção e tratamento quando o diagnóstico é feito precocemente, sugerem que possa ser justificada a indicação de exame radiológico de rastreamento de escoliose em todos pacientes com a doença.

Ultrassonografia de abdome e tomografia computadorizada de crânio foram realizadas apenas em pacientes que apresentavam algum sintoma que necessitasse investigação adicional e mesmo assim, a frequência de alterações associadas (sempre benignas) foi baixa.

Exames de rotina para investigação radiológica do crânio, tórax e abdômen em pacientes com NF1 geralmente não têm impacto sobre o manejo, segundo diversos estudos (Gutmann, Aylsworth *et al.*, 1997a; Pinson, Creange *et al.*, 2001; Ferner, Huson *et al.*, 2007) e não devem ser recomendados rotineiramente em pacientes assintomáticos com NF1.

## 7. CONCLUSÕES

As conclusões deste estudo estão sumarizadas, em consonância com os objetivos inicialmente propostos:

1) Em relação à caracterização geral da amostra observamos que, apesar de uma idade precoce (2,9 anos) no reconhecimento do primeiro sintoma de NF1, o diagnóstico de indivíduos afetados na amostra (13 anos) e a primeira avaliação em serviço de genética clínica (14,5 anos), se deram apenas muitos anos após ;

2) Em relação à caracterização clínica, o perfil da nossa amostra foi semelhante ao descrito em amostras de outros estudos nacionais e internacionais. As diferenças encontradas podem se dever às limitações metodológicas (p.ex. diferentes metodologias e delineamentos relatando a frequência de achados clínicos diagnósticos e complicações) e que somente poderão ser avaliadas com maior precisão através de estudos complementares com maior número de pacientes;

3) Em relação à história familiar, apesar de esperarmos encontrar pelo menos metade dos casos de NF1 com história familiar negativa (devido às mutações novas), mais de 70% dos pacientes apresentaram história familiar positiva; isso pode refletir um viés de averiguação, e só poderá ser avaliado com maior precisão em estudos adicionais com maior número de pacientes e com diferentes desenhos metodológicos;

4) Em relação às funções cognitivas, a realização de teste psicométrico em algumas das crianças afetadas mostrou uma frequência elevada de pacientes com déficit

cognitivo e retardo mental. Esta observação pode ser um reflexo do perfil social, econômico e cultural da amostra deste estudo, de um viés de aferição (apenas pacientes com dificuldade cognitiva mais pronunciada se submeteram à avaliação), ou do pequeno tamanho amostral, que não permite uma conclusão mais definitiva acerca da prevalência de retardo mental em pacientes com NF1 de nosso meio. Sugere-se assim, que todas as crianças afetadas pela doença sejam submetidas a este tipo de avaliação precocemente para permitir orientação das famílias e intervenção adequada;

5) Em relação às alterações radiológicas os achados deste estudo reforçam recomendações anteriores de que exames radiológicos devam ser solicitados em situações específicas, como por exemplo: auxílio diagnóstico (p.ex. Rx de crânio e ossos da face para pesquisa de displasia de esfenóide) e de co-morbididades comuns (p.ex. Rx de coluna para diagnóstico de escoliose). Exames radiológicos periódicos do tórax, crânio e abdômen em pacientes assintomáticos provavelmente não se justificam, devendo ser solicitados somente se houverem manifestações clínicas sugestivas de complicações específicas da doença.

Estamos convictos que os dados obtidos neste trabalho representam uma contribuição importante para o melhor entendimento da NF1 em nosso meio, e provavelmente contribuirão para futuros estudos envolvendo avaliações do genótipo e fenótipo que venham a ser desenvolvidos em nosso país sobre essa doença relativamente tão freqüente.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Braafman, D. e T. P. Naidich. Neurofibromatosis am Tuberous Sclerosis. Pediatric Neuroradiology, v.4, n.2, p.299-323. 1994.

Carey, J. C., J. M. Laub, *et al.* Penetrance and Variability in Neurofibromatosis: A Genetic Study of 60 Families. In: (Ed.): Allan, R. Liss, Inc., New York, for the National Foundation - March of Dimes, v.BD:OAS XV (5B), 1979. Penetrance and Variability in Neurofibromatosis: A Genetic Study of 60 Families., p.271-281

Carey, J. C. e D. H. Viskochil. Neurofibromatosis type 1: A model condition for the study of the molecular basis of variable expressivity in human disorders. American Journal of Medical Genetics, v.89, n.1, Mar 26, p.7-13. 1999.

Cichowski, K. e T. Jacks. NF1 tumor suppressor gene function: Narrowing the GAP. Cell, v.104, n.4, Feb 23, p.593-604. 2001.

Clementi, M., S. Milani, *et al.* Neurofibromatosis type 1 growth charts. American Journal of Medical Genetics, v.87, n.4, Dec 3, p.317-323. 1999.

Clerucuzio, C. L. Recognition and Management of childhood Cancer Syndromes: A Systems Approach. American Journal of Medical Genetics, v.89, p.81-90. 1999.

Crowe, F. M., W. J. Schull, *et al.* A Clinical Pathological and Genetic Study on Multiple Neurofibromatosis. Charles C. Thomas, Springfield, IL, USA. 1956

De Luca, A., I. Bottillo, *et al.* NF1 gene mutations represent the major molecular event underlying neurofibromatosis-Noonan syndrome. American Journal of Medical Genetics, v.77, n.6, Dec, p.1092-1101. 2005.

Debella, K., J. Szudek, *et al.* Use of the National Institutes of Health Criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. Pediatrics, v.105, n.3, Mar, p.608-614. 2000.

Descheemaeker, M. J., P. Ghesquiere, *et al.* Behavioural, academic and neuropsychological profile of normally gifted Neurofibromatosis type 1 children. Journal of Intellectual Disability Research, v.49, Jan, p.33-46. 2005.

Eichenfield, L. F., M. L. Levy, *et al.* Guidelines of care for neurofibromatosis type 1. Journal of the American Academy of Dermatology, v.37, n.4, Oct, p.625-630. 1997.

Evans, D. G. R., M. E. Baser, *et al.* Management of the patient and family with neurofibromatosis 2: a consensus conference statement. British Journal of Neurosurgery, v.19, n.1, Feb, p.5-12. 2005.

Ferner, R. E., S. M. Huson, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. J Med Genet, v.44, n.2, p.81-88. 2007.

Friedman, J. M. Neurofibromatosis 1. Genereviews: Funded by the NIH. Developed at the University of Washington, Seattle. 2005: <http://www.geneclinics.org> p. 1998.

\_\_\_\_\_. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. American Journal of Medical Genetics, v.89, n.1, Mar 26, p.1-6. 1999.

Friedman, J. M. e P. H. Birch. Type 1 neurofibromatosis: A descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. American Journal of Medical Genetics, v.70, n.2, May 16, p.138-143. 1997.

Gauzy, S. J. e A. Knorr. Complications orthopédiques de la neurofibromatose  
Orthopaedic complications of neurofibromatosis. Archives de pédiatrie, v.11, p.553-555. 2004.

Gutmann, D. H., A. Aylsworth, *et al.* The Diagnostic Evaluation and Multidisciplinary Management of Neurofibromatosis 1 and a neurofibromatosis 2. Jama-Journal of the American Medical Association, n.278, p.51-57. 1997a.

\_\_\_\_\_. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. Jama-Journal of the American Medical Association, v.278, n.1, Jul 2, p.51-57. 1997b.

Hay, J. W., A. R. Hayward, *et al.* Current Pediatric Diagnosis & Treatment, v.64-98. 2003 (Child Development & Behavior)

Huson, S. M. Neurofibromatosis 1: A clinical and genetic overview. In: S. M. Huson e R. A. C. Hughes (Ed.). The Neurofibromatosis: A Pathogenetic and Clinical Overview: London:Chapman and Hall Medical, 1994. Neurofibromatosis 1: A clinical and genetic overview, p.160-204

Huson, S. M., P. S. Harper, *et al.* Von Recklinghausen Neurofibromatosis. A clinical and population Study in South-east Wales. Brain, n.111, p.1355-1381. 1988.

Johnson, N. S., H. M. Saal, *et al.* Social and emotional problems in children with neurofibromatosis type 1: Evidence and proposed interventions. Journal of Pediatrics, v.134, n.6, Jun, p.767-772. 1999.

Korf, B. R. Plexiform neurofibromas. American Journal of Medical Genetics, v.89, n.1, Mar 26, p.31-37. 1999.

Korf, B. R. e S. M. Huson. The facomatoses. Endinburg: Churchil Livingstone. 2006 (Principles and Praticce of medical gentics)

Kulkantrakorn, K. e T. J. Geller. Seizures in neurofibromatosis 1. Pediatric Neurology, v.19, n.5, Nov, p.347-350. 1998.

Legius, E., M. J. Descheemaeker, *et al.* Neurofibroamtosis type 1 in childhood: a study of the neuropsychological profile in 45 children. Genetic Counseling, v.5, p.51-60. 1994.

Lima, F. T. e L. P. Queiroz. O papel dos Exames Complementares no Diagnóstico e na Avaliação da Gravidade da Doença em Pacientes com Neurofibromatose Tipo 1. Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Genética Clínica, n.P199, p.80. 2006.

Lindor, N. M. e A. B. Greene. The Concise Handbook of Family Cancer Syndromes. Journal of the National Cancer Institute, v.90, n.14, July, p.1039-1031. 1998.

Listernick, R., J. Charrow, *et al.* Natural-History of Optic Pathway Tumors in Children with Neurofibromatosis Type-I - a Longitudinal-Study. Journal of Pediatrics, v.125, n.1, Jul, p.63-66. 1994.

\_\_\_\_\_. Intracranial gliomas in neurofibromatosis type 1. American Journal of Medical Genetics, v.89, n.1, Mar 26, p.38-44. 1999.

Listernick, R., D. N. Louis, *et al.* Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis.1. Consensus statement from the NF1 optic pathway glioma task force. Annals of Neurology, v.41, n.2, Feb, p.143-149. 1997.

Maccollin, M., E. A. Chiocca, *et al.* Diagnostic criteria for schwannomatosis. Neurology, v.64, n.11, Jun 14, p.1838-1845. 2005.

Moore, B. D., J. L. Ater, *et al.* Neuropsychological Profile of Children with Neurofibromatosis, Brain-Tumor, or Both. Journal of Child Neurology, v.9, n.4, Oct, p.368-377. 1994.

Moore, B. D. e A. E. Kayl. Behavioral Phenotype of Neurofibromatosis, Type 1. Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, v.6, p.117-124. 2000.

Moore, B. D., J. M. Slopis, *et al.* Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis. Neurology, v.46, n.6, Jun, p.1660-1668. 1996.

Muniz, M. P., J. R. M. De Almeida, *et al.* Prevalencia de achados radiograficos da neurofibromatose tipo1- Estudo de 82 casos. Radiologia Brasileira, v.35, n.(2), p.65-70. 2002.

Nichols, J. C., J. E. Amato, *et al.* Characteristics of Lisch nodules in patients with neurofibromatosis type 1. Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus, v.40, n.5, Sep-Oct, p.293-296. 2003.

Nordlund, M. L. e E. Al. Neurofibromin is enriched in the endoplasmic reticulum of CNS neurons. J Neurosc, v.13, p.1121-1127. 1993.

North, K. Psychological aspects of von Recklinghausen neurofibromatosis (NF1). Journal of Medical Genetics, v.33, n.9, Sep, p.806-806. 1996.

North, K., P. Joy, *et al.* Cognitive Function and Academic-Performance in Children with Neurofibromatosis Type-1. Developmental Medicine and Child Neurology, v.37, n.5, May, p.427-436. 1995.



- North, K. N., V. Riccardi, *et al.* Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis 1: Consensus statement from the NF1 cognitive disorders task force. Neurology, v.48, n.4, Apr, p.1121-1127. 1997.
- Nussbaum, R. L., R. R. McInnes, *et al.* Thompson & Thompson Genetics in Medicina: W.B. Saunders Company. 2001
- Ozonoff, S. Cognitive impairment in neurofibromatosis type 1. American Journal of Medical Genetics, v.89, n.1, Mar 26, p.45-52. 1999.
- Pearce, J. M. S. Neurofibromatosis. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, v.74, n.3, Mar, p.384-384. 2003.
- Pinson, S., A. Creange, *et al.* Neurofibromatosis 1: recommendations for management. Annales De Dermatologie Et De Venereologie, v.128, n.4, Apr, p.567-575. 2001.
- Rasmussen, S. A. e J. M. Friedman. NF1 gene and neurofibromatosis 1. American Journal of Epidemiology, v.151, n.1, Jan 1, p.33-40. 2000.
- Riccardi, R. e J. Einchner. Neurofibromatosis: phenotype, natural history and pathogenesis. 1986.
- Riccardi, V. M. "Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis". 1992a (Johns Hopkins University Press, Baltimore, MD, USA.)
- \_\_\_\_\_. Type 1 Neurofibromatosis. Current Problems in Pediatrics, v.22, n.2, February, p.66-107. 1992b.
- \_\_\_\_\_. Genotype, Malleotype, Phenotype, and Randomness - Lessons from Neurofibromatosis-1 (Nf-1). American Journal of Human Genetics, v.53, n.2, Aug, p.301-304. 1993.
- Ruggieri, M. The different forms of neurofibromatosis. Childs Nervous System, v.15, n.6-7, Jul, p.295-308. 1999.
- Ruggieri, M. e S. M. Huson. The neurofibromatoses. An overview. Italian Journal of Neurological Sciences, v.20, n.2, Apr, p.89-108. 1999.
- \_\_\_\_\_. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. Neurology, v.56, n.11, Jun 12, p.1433-1443. 2001.
- Ruggieri, M. e A. Polizzi. From Aldrovandi's "Homuncio" (1592) to Buffon's girl (1749) and the "Wart Man" of Tilesius (1793): antique illustrations of mosaicism in neurofibromatosis? Journal of Medical Genetics, v.40, n.3, Mar, p.227-232. 2003.
- Samuelsson, B. e R. Axelson. Neurofibromatosis: A clinical and genetic study of 96 cases in Gothenburg, Sweden. Acta Dermato-Venereologica, v.95, p.67-71. 1981.
- Schepper, S. D., J. Boucneau, *et al.* Pigment cell-related manifestations in neurofibromatosis type 1: an overview. Pigment Cell Res, v.18, n.13-24. 2004.

- Schorry, E. K. e A. H. Crawford. Neurofibromatosis in Children: The Role of the Orthopaedist. Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, v.7, n.4, July/August, p.217-230. 1999.
- Serletis, D., P. C. Parkin, *et al.* Massive plexiforme neurofibromas in childhood: natural history and management issues. J. Neurosurg., v.106, n.5 suppl, p.363-367. 2007.
- Shen, M. H., P. S. Harper, *et al.* Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). Journal of Medical Genetics, v.33, n.1, p.2-17. 1996.
- Stevenson, D. A., P. H. Birch, *et al.* Descriptive analysis of tibial pseudarthrosis in patients with neurofibromatosis 1. American Journal of Medical Genetics, v.84, n.5, Jun 11, p.413-419. 1999.
- Stoll, C. Difficulties in the diagnosis of neurofibromatosis-1 in children. American Journal of Medical Genetics, v.112, n.4, Nov 1, p.422-426. 2002.
- Szudek, J. e J. M. Friedman. Unidentified bright objects associated with features of neurofibromatosis 1. Pediatric Neurology, v.27, n.2, Aug, p.123-127. 2002.
- Tonsgard, J. H., S. M. Kwak, *et al.* CT imaging in adults with neurofibromatosis-1 - Frequent asymptomatic plexiform lesions. Neurology, v.50, n.6, Jun, p.1755-1760. 1998.
- Trovó-Marqui, A. B., E. M. Goloni-Bertollo, *et al.* High frequencies of plexiform neurofibromas, mental retardation, learning difficulties, and scoliosis in Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v.38, p.1441-1447. 2005.
- Viskochil, D. Neurofibromatosis 1. American Journal of Medical Genetics, v.89, n.1, Mar 26, p.V-VIII. 1999.
- \_\_\_\_\_. Neurofibromatosis Type 1. In: S. B. Cassidy e J. E. Allanson (Ed.). Management of Genetic Syndromes, v.14, 2001. Neurofibromatosis Type 1, p.229-251
- Viskochil, D. e J. C. Carey. Neurofibromatosis type 1: A Model Condition for the Study of the Molecular Basis of Variable Expressivity in Human Disorders. American Journal of Medical Genetics, v.89, n.1, March, p.7-13. 1999.
- Wadsby, M., H. Lindehammar, *et al.* Neurofibromatosis in childhood:neuropsychological aspects. v.2, n.251-260. 1989.
- Weiss, B., G. Bollag, *et al.* Hyperactive Ras as a therapeutic target in neurofibromatosis type 1. American Journal of Medical Genetics, v.89, n.1, Mar 26, p.14-22. 1999.
- Woodruff, J. M. Pathology of tumors of the peripheral nerve sheath in type 1 neurofibromatosis. American Journal of Medical Genetics, v.89, n.1, Mar 26, p.23-30. 1999.

Zhu, Y. e L. F. Parada. Neurofibromin, a tumor suppressor in the nervous system. Experimental Cell Research, v.264, n.1, Mar 10, p.19-28. 2001.

## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

À medida que as sociedades evoluem e controlam doenças infecto-contagiosas e nutricionais, as doenças de etiologia genética vão aparecendo como importantes causas de morbimortalidade na população. Cada vez mais se torna importante estudar essas doenças, buscando abordagens e terapias específicas e formas de minimizar os seus danos para o indivíduo e para a sociedade. Esperamos, com este trabalho, ter contribuído para um maior entendimento da NF1 para que assim possamos colaborar para uma melhor qualidade de vida de afetados e familiares.

## **10. ARTIGO SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO NO PERIÓDICO JORNAL DE PEDIATRIA (VERSÃO EM PORTUGUÊS)**

### **Neurofibromatose Tipo 1 (NF1): Análise Descritiva da Doença em 89 Pacientes de um Centro de Referência do Sul do Brasil**

Denise Isabel Zandoná<sup>1</sup>, Patricia Ashton-Prolla<sup>2-4</sup>, Natalia Soncini Kapczinski<sup>5</sup>, Marcelo Maestri<sup>6</sup>, Tatiana Falcão Eyff<sup>7</sup>; Roberto Giugliani<sup>1-4</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); <sup>2</sup>Departamento de Genética (UFRGS); <sup>3</sup>Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); <sup>4</sup>Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular (UFRGS); Porto Alegre, Brasil; <sup>5</sup>Serviço de Psicologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); <sup>6</sup>Serviço de Oftalmologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); <sup>7</sup>Faculdade de Medicina (UFRGS).

#### **Correspondência para:**

**Denise Isabel Zandoná**

Serviço de Genética Médica  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos 2350  
90035-903 Porto Alegre RS  
Brasil  
Tel: (051) 2101-8011  
Fax: (051) 2101-8010  
E-mail: dzandona@terra.com.br

**Palavras chave: neurofibromatose tipo 1, NF1, mancha café-com-leite, déficit cognitivo, alteração de comportamento, glioma óptico**

**Key words: neurofibromatosis type 1, NF1, cafe-aut-lait macules, cognitive deficit, behavioural difficulties, optic pathway gliomas**

## **Resumo**

### **Objetivo**

Caracterizar clinicamente e fazer um registro de pacientes com diagnóstico de neurofibromatose tipo 1 avaliados em um centro de referência para a doença no Sul do Brasil, localizado em um hospital público de atenção terciária à saúde.

### **Método**

Uma amostra consecutiva de pacientes com suspeita ou diagnóstico de neurofibromatose tipo 1, conforme definido por critérios clínicos padronizados internacionalmente, atendidos entre janeiro de 2000 e maio de 2007 no ambulatório de oncogenética do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi convidada para o estudo e avaliada após consentimento informado. A abordagem incluiu: anamnese, heredograma, exame físico, estudo radiológico do crânio e coluna, tomografia computadorizada de crânio, ultra-sonografia de abdômen, avaliação psicométrica e avaliação de dados históricos mediante revisão de prontuários.

### **Resultado**

De um total de 89 pacientes (provenientes de 62 famílias) incluídos no estudo, 37 (41,6%) eram do sexo masculino e 52 (58,4%) do sexo feminino. A idade média na avaliação foi 14,5 anos (DP 12,0; variação 0-47 anos), a idade média ao aparecimento do primeiro sintoma foi 2,9 anos (DP 5,1; variação 0-18 anos) e a idade média ao diagnóstico da doença foi 13,0 anos (DP 11,6; variação 0-47 anos). Dos 62 probandos, 44 (72,6%) tinham história familiar positiva para NF1. Nos casos com história familiar positiva, as linhagens materna e paterna eram acometidas comparavelmente. Avaliação psicométrica mostrou que dos 26 pacientes pediátricos submetidos a testes de QI 6 (23,1%) apresentavam algum déficit cognitivo e 11 (43,3%), retardo mental. Em relação aos achados clássicos da síndrome observou-se que a frequência de manchas café-com-leite, efélides, alterações esqueléticas, neurofibromas e nódulos de Lisch foi 98,9%, 79,8%, 10,1%, 51,7% e 34,1% da amostra, respectivamente.

### **Conclusões**

Apesar de uma idade precoce ao reconhecimento do primeiro sintoma de NF1, o diagnóstico de indivíduos afetados na amostra, bem como a primeira avaliação em serviço de genética clínica se deram muitos anos após. A literatura corrente registra diversos estudos nacionais e internacionais com diferentes metodologias e delineamentos relatando a frequência de achados clínicos diagnósticos e complicações de NF1. Observa-se que a prevalência das manifestações da doença pode variar em diferentes populações e sua caracterização é importante para determinar as prioridades de avaliação em diferentes serviços de atendimento a estes pacientes. As diferenças encontradas neste estudo em relação à literatura poderão ser verificadas com maior precisão em estudos complementares com maior número de pacientes. A confirmação do fenótipo cognitivo da síndrome, através de teste psicométrico, sugere que todas as crianças afetadas pela doença sejam submetidas a este tipo de avaliação precocemente. Por fim, exames de imagem do tórax, crânio e abdômen para acompanhamento do surgimento de lesões em pacientes assintomáticos provavelmente não se justificam, devendo ser solicitados somente se houverem manifestações clínicas sugestivas de complicações específicas da doença.

## **Abstract**

### **Objective**

The goal of this study was to create a registry and clinically characterize patients diagnosed with neurofibromatosis type 1 from a reference center for this disease in Southern Brazil, localized in a tertiary care public hospital.

### **Methods**

A consecutive sample of patients with the suspicion or diagnosis of neurofibromatosis type 1, defined by standard clinical criteria defined internationally was invited for this study and evaluated after signature of informed consent. Patients had been seen in the outpatient clinic of the Medical Genetics Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre between January 2000 and May 2007. The assessment included: anamnesis, physical examination, family history, cranium and spine X-rays, brain CT scan, abdominal sonogram, IQ testing and in some cases retrospective review of information recorded in medical records.

### **Results**

A total of 89 patients (from 62 families) were included in this study; 37 (41.6%) were male and 52 (58.4%) female. The mean age at evaluation was 14.5 years (SD 12.0: range 0-47 years), the mean age at the diagnosis of the first NF1 symptom was 2.9 years (SD 5.1; range 0-18 anos) and the mean age at NF1 diagnosis was 13.0 years (SD 11.6: range 0-47 anos). Of the 62 probands, 44(70.9%) had a positive family history of NF1. Cognitive evaluation of a subset of 26 pediatric patients showed that 6(23,1%) had a cognitive deficit and 11 (43,3%) were mentally retarded. Regarding classic NF1-related clinical findings, cafe-au-lait spots, freckling, skeletal dysplasia, neufibromas, Lisch nodules occurred in 98.9%, 79.8%, 10.1%, 51.7% and 34.1% of the patients, respectively.

### **Conclusions**

Although the first sign of NF1 was recognized very early in life in most patients of this study, the diagnosis of the disease and first evaluation in a medical genetics service occurred many years after. Current literature cites several national and international studies reporting the frequency of clinical manifestations and complications of the disease that were conducted with distinct design and methodological strategies. The observed prevalence of disease manifestations is variable in these studies and its characterization is important to determine priorities in the routine clinical follow-up of such patients. Differences encountered in this study, in relation to the literature will have to be confirmed in a larger sample. The confirmation of the NF1 cognitive profile in a subset of pediatric patients suggests that all patients diagnosed with this condition should be evaluated early in their development. Finally, imaging studies of the chest, skull and abdomen for routine screening of disease complications in asymptomatic patients is probably not justified. Such evaluations should be reserved for patients manifesting symptoms associated to specific complications of NF1.

## Introdução

A neurofibromatose tipo 1 (NF1; OMIM # 162200) é uma doença multissistêmica, progressiva e com características clínicas bem estabelecidas (1-4). A NF1 caracteriza-se pela presença de alterações pigmentares cutâneas típicas (múltiplas manchas café-com-leite, efélides axilares e inguinais), neurofibromas cutâneos e hamartomas de íris (nódulos de Lisch). Manifestações menos comuns e potencialmente mais sérias pela significativa morbidade associada incluem neurofibromas plexiformes, tumores ópticos e outras neoplasias do sistema nervoso central, tumores malignos de nervos periféricos, lesões ósseas e vasculopatias (5). Distúrbios de aprendizagem ocorrem com frequência em indivíduos afetados e são observados tanto em humanos quanto em animais com a doença (6). Um conjunto de sinais e sintomas bem definidos, constituindo critérios para o diagnóstico clínico, foi desenvolvido em 1988 pela *National Institutes of Health (NIH) Consensus Conference (EUA)* para identificar indivíduos portadores de NF1. Estes critérios são rotineiramente aceitos para uso clínico desde 1997. Segundo este consenso, o diagnóstico definitivo de NF1 pode ser realizado em uma criança de quatro anos de idade, se dois ou mais dos critérios descritos estiverem presentes. Os critérios diagnósticos têm alta especificidade e sensibilidade em adultos com NF1 (Tabela 1).

A NF1 é herdada de forma autossômica dominante e é causada por mutações germinativas no gene *NF1*, localizado no cromossomo 17q11.2, e que codifica uma proteína chamada neurofibromina. Mutações germinativas em *NF1* causam a doença com uma penetrância de virtualmente 100%. Porém a expressão da doença é altamente variável, mesmo entre indivíduos de uma mesma família (e, portanto, com a mesma mutação). Em cerca de metade dos indivíduos afetados não há relato de história familiar da doença e se identificam mutações *de novo*.

A NF1 pode ser diagnosticada em indivíduos de todas as idades e não há evidência de diferenças significativas de incidência entre grupos étnicos específicos. Estima-se globalmente que a NF1 afeta cerca de 1 em 4000 indivíduos (7), no entanto, não há dados sobre a sua incidência no Brasil. Um estudo clínico de 55 pacientes brasileiros com NF1 foi realizado em um programa multidisciplinar de atendimento a pacientes com neurofibromatose, o CEPAN (Centro de Pesquisa e Atendimento em Neurofibromatose, São José do Rio Preto, SP) no ano de 2005 (6). Um segundo estudo do mesmo serviço publicado em 2002 avaliou 82 pacientes com NF1 quanto a aspectos radiológicos da síndrome e descreveu a prevalência das alterações esqueléticas no grupo (8). Por fim, um terceiro estudo brasileiro realizado em 2003 por Lima et al. no Departamento de Oncogenética do Hospital do Câncer A. C. Camargo em São Paulo, avaliou o papel dos exames complementares no diagnóstico e a frequência de complicações da doença (9).

No presente estudo nós apresentamos uma análise descritiva dos dados de 89 indivíduos com NF1 referenciados a um serviço de genética médica localizado em um hospital terciário do sistema público de saúde no período de 2000 e 2007.

## Material e Métodos

Este estudo foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Todos os pacientes com suspeita ou diagnóstico de NF1 atendidos no Serviço de Genética Médica (SGM-HCPA) da Instituição entre os anos de 2000 e 2007 foram convidados a participar do estudo por carta, telefonema ou diretamente após seus atendimentos



clínicos nos ambulatórios do referido serviço entre março de 2005 e fevereiro de 2007. De acordo com os critérios de inclusão, os pacientes poderiam ter qualquer idade e ser de ambos sexos, mas deveriam preencher critérios clínicos diagnósticos de NF1 de acordo com *National Institutes of Health (NIH) Consensus Conference* de 1988 (Tabela 1), estar clinicamente estáveis para participar do estudo (conforme julgamento do investigador) e assinar voluntariamente termo de consentimento livre e esclarecido após todos os aspectos relevantes do estudo terem sido explicados e discutidos. No caso de pacientes menores de idade, os pais do paciente e/ou o responsável legal assinaram o termo.

As avaliações foram realizadas logo após consultas de rotina no ambulatório do SGM-HCPA e incluíram: anamnese, heredograma, exame físico e colheita de dados do prontuário acerca dos exames rotineiramente realizados durante atendimento clínico (avaliação radiológica do crânio e esqueleto, tomografia computadorizada de crânio, ultra-sonografia de abdômen) e de dados históricos nos prontuários.

Pacientes, pais e/ou outros familiares afetados foram entrevistados em anamnese estruturada, onde as seguintes informações foram coletadas: sexo, idade, idade no momento do diagnóstico, idade de aparecimento dos sintomas, sinais clínicos ou critérios diagnósticos, escolaridade, história familiar (número de irmãos, número de familiares afetados de primeiro e segundo graus, linhagem familiar afetada: materna ou paterna, presença de consangüinidade), dificuldade da fala, dificuldade motora, repetição de ano escolar, dificuldade escolar e/ou de aprendizagem e outros achados clínicos e/ou complicações da doença (prurido, acuidade auditiva, convulsões, cefaléia, hidrocefalia, cardiopatia congênita, hipertensão, acidente vascular cerebral, estenose de artéria renal, neoplasias, idade óssea, puberdade precoce).

No exame físico, foram realizadas medidas antropométricas (perímetro cefálico, estatura e/ou comprimento e peso). A estatura e ou comprimento foi medida usando estadiômetro e o perímetro cefálico (diâmetro fronte-ocipito-fronte), usando fita métrica. Os valores de referência destas medidas para determinar o percentil em relação à idade foram estabelecidos tanto pelas curvas padrão para crianças normais quanto por aquelas estabelecidas para pacientes com NF1 (10-12). Foi também avaliada a presença de sinais clínicos característicos de neurofibromatose (manchas café-com-leite, efélides, neurofibromas, deformidades de ossos longos, escoliose) e outros achados (hemangiomas, xantogranulomas, despigmentação da pele, proptose, catarata, estrabismo, assimetria de face, escoliose e cifose).

Quando existentes, radiografias de crânio (incidências antero-posterior e perfil, Caldwell e Vater-Hirtz) foram revisadas para avaliar presença de displasia do osso esfenoide. Radiografias de tórax, crânio, coluna e membros superiores e inferiores foram revisadas para detectar anormalidades ósseas. Dados existentes em relação a exames de tomografia computadorizada de crânio e ultra-sonografia abdominal realizadas durante o acompanhamento clínico foram registrados.

O desenvolvimento neuropsicomotor foi avaliado nos pacientes até 12 anos no momento do exame físico através da escala de desenvolvimento neuropsicomotor de Denver II (10). Os registros de exames oftalmológicos realizados na Instituição (incluindo fundoscopia e exame com lâmpada de fenda) foram revisados para determinar a presença de hamartomas de íris (nódulos de Lish). Por fim, todos os pacientes entre 3 e 12 anos foram encaminhados para avaliação psicométrica no Serviço de Psicologia do HCPA. Os testes Weschsler Intelligence Scale for Children-Revised (WPPSI-R) e Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC III) foram aplicados para crianças de até 5 anos de idade e de 5 a 12 anos de idade, respectivamente. Os resultados foram descritos utilizando as seguintes definições: retardo mental (QI abaixo

de 70), déficit cognitivo (QI entre 70 a 85). Pacientes com QI total de 85 ou mais foram considerados como tendo desempenho adequado no teste (inteligência dentro da faixa de normalidade).

Os resultados estão expressos da seguinte forma: as variáveis quantitativas são descritas pela média e desvio padrão quando a sua distribuição foi simétrica e mediana e amplitude interquartil quando a distribuição foi assimétrica. As variáveis categóricas foram usadas em frequências absolutas percentuais. A significância estatística, para análise dos dados, foi de 5% ( $p = 0,05$ ). O teste t de Student foi utilizado para comparação de variáveis quantitativas. O pacote estatístico SPSS v.14.0 foi utilizado para construção de base de dados e obtenção dos resultados.

## Resultados

De um total de 109 pacientes com suspeita ou diagnóstico de NF1 atendidos no SGM-HCPA no período, 16 pacientes não compareceram após diversos convites para o estudo e 4 não apresentavam critérios suficientes para confirmação do diagnóstico de NF1, sendo excluídos (total de 20 perdas, 18,3 %). Os demais 89 pacientes (81,7%), provenientes de 62 famílias, foram recrutados para o estudo. Devido a complicações clínicas graves, residência distante do centro de avaliação e outras intercorrências, alguns pacientes foram atendidos uma vez e não retornaram para devolução dos resultados de suas avaliações. Nestes casos, os dados para análise e resultados de exames foram obtidos de revisões dos registros em prontuário médico-hospitalar.

A frequência das principais manifestações clínicas da doença na amostra está descrita na tabela 2. A amostra analisada consistiu principalmente de pacientes acima de cinco anos de idade (74,1%), com predomínio de indivíduos do sexo feminino (52 pacientes, 58,4%). A média de idade na primeira avaliação foi de 14,5 anos (DP 12,0; variação 0-47 anos). Na grande maioria dos pacientes, o reconhecimento do primeiro sintoma clínico de NF1 (geralmente manchas café-com-leite) foi abaixo dos 5 anos de idade. A idade média relatada ao aparecimento de manchas café-com-leite foi de 2,9 anos (DP 5,1; variação 0-18 anos). Porém apenas 4% dos pacientes tinham menos de 5 anos no momento do diagnóstico sendo a maioria diagnosticada entre os 5 e os 18 anos de idade; a idade média ao diagnóstico da NF1 foi 13,0 anos (Mediana 10 e Variação Interquartil 5-18,5). Em 24,7% dos casos o diagnóstico foi na idade adulta (> 18 anos).

Dos 62 probandos, 44 apresentavam história familiar positiva para a doença (pelo menos um familiar de primeiro grau afetado com NF1) sendo a linhagem acometida materna em 24 (53,3%) e paterna em 17 (37,7%) dos 44 casos, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre estas frequências. Quatro probandos apresentavam um outro irmão acometido e pais assintomáticos, não sendo possível determinar a origem (materna/paterna) da alteração. Houve um caso de gêmeos monozigóticos afetados (sexo feminino sem história familiar) e uma ocorrência de consangüinidade nas 62 famílias estudadas.

Desempenho escolar foi avaliado considerando a adequação entre idade e série escolar bem como a percepção do paciente ou responsável em relação ao desempenho escolar do paciente. Dos 78 pacientes e/ou responsáveis que responderam à indagação sobre rendimento escolar, 59 (66,3%) consideravam que o rendimento do probando era adequado. Em 20/78 pacientes avaliados (25,6%), houve relato de repetição escolar em pelo menos um ano. A aprendizagem foi avaliada considerando: fala, escrita, e habilidades motoras em relação à idade do paciente. Em 26 pacientes pediátricos (menores de 12 anos) submetidos a testes de QI (WPPSI-R e WISC III) observou-se: retardo mental (QI abaixo de 70) em 11 (42,3%) dos casos, déficit cognitivo (QI entre

70 a 85) em 6 (23,1%) dos casos e inteligência normal em 9 (34,6%) dos casos. Resultados mais detalhados da avaliação psicométrica, da análise comparativa dos achados com outros estudos e da dificuldade cognitiva relatada estão sumarizadas nas Tabelas 3 e 4.

Utilizando curvas de crescimento padronizadas para a população brasileira, o exame físico revelou que de 83 pacientes que tinham o perímetro cefálico documentado adequadamente, 23 (27,7%) tinham macrocefalia (acima do percentil 97) e que dos 84 pacientes com a estatura documentada adequadamente, 23 (27,3%) apresentavam baixa estatura (abaixo do percentil 3). Por outro lado, quando as mesmas medidas antropométricas foram analisadas em relação a curvas de crescimento específicas para pacientes com NF1, observamos que apenas 10 (12%) dos pacientes apresentavam macrocefalia e 3 (3,6%) apresentavam baixa estatura.

Seis ou mais manchas café-com-leite e neurofibromas foram encontrados em 98,9% e 51,7% da amostra, respectivamente. Os neurofibromas estavam distribuídos da seguinte forma: cutâneos/subcutâneos focais em 33/46 casos (84,7%), e plexiformes nodulares ou difusos 19/46 casos (41,6%). Outros achados menos comuns na amostra incluíram: escoliose/cifose (8 casos), assimetria de face (2 casos), atraso de idade óssea (2 casos), displasia de vértebras (2 casos), convulsões (5 casos), cefaléia (3 casos), hidrocefalia (4 casos), puberdade precoce (3 casos), ptose palpebral (4 casos), estrabismo (2 casos). Os seguintes achados e complicações clínicas foram observados em casos isolados: hemangioma plano, catarata, exoftalmia, glaucoma, hipermetropia, neurofibroma de órbita, braquidactilia, osteopenia, luxação congênita de quadril, fusão de ossos costais, cisto aracnóide, hiperatividade e déficit de atenção, hipotonia, agenesia de corpo caloso. Até o momento da avaliação, somente sete pacientes apresentavam diagnóstico de neoplasia (gliomas ópticos em todos os casos).

Exames de imagem foram realizados em alguns casos da série, não se observando claramente um padrão para a solicitação destes exames (p.ex. quanto à idade ou suspeita clínica de alteração). Radiografia de crânio, radiografia de coluna, ultrassonografia de abdômen e tomografia computadorizada de crânio foram solicitados para 38, 43, 43 e 54 dos 89 pacientes, respectivamente. As radiografias de crânio foram normais em 92,1% dos casos, tendo sido encontrada displasia de esfenóide em 3 (7,9%) indivíduos. Radiografias de coluna foram normais na maioria dos casos, sendo observada escoliose em 8 (18,6%) dos casos. Ultrassonografia de abdômen também foi normal na maioria dos casos, sendo encontradas anormalidades benignas em 9 (20,9%) indivíduos (aumento de LN mesentéricos, neurofibromas, ectasia renal). Tomografia computadorizada de crânio foi normal em 68,5% dos casos, sendo encontradas anormalidades em 17 (31,5%) indivíduos (hidrocefalia, glioma ótico, angioma cavernoso, cisto aracnóide, agenesia parcial do corpo caloso).

## **Discussão**

Este estudo descreve características clínicas de 89 pacientes com NF1 avaliados em um serviço de referência em hospital público terciário. Os achados mostram a heterogeneidade clínica da população com NF1, descrevem detalhes relacionados ao déficit cognitivo/retardo mental em um subgrupo dos pacientes e permitem destacar as semelhanças e diferenças nas características de uma série de pacientes brasileiros com outras séries nacionais e internacionais.

Em comparação, com diversos estudos internacionais e ao estudo brasileiro de Tajara e colaboradores (2005), muitas características foram semelhantes àquelas relatadas previamente (Tabela 2) (1, 13-18). A manifestação mais comum, como em

outros estudos, foi a presença de manchas café-com-leite. Esta característica é geralmente o primeiro sinal da doença em crianças abaixo de 5 anos e é considerado o sinal mais sugestivo para o diagnóstico de NF1. As manchas café-com-leite não são observadas apenas em pacientes com NF1, ocorrendo em 20% dos indivíduos da população em geral e também em outras síndromes genéticas. No entanto, o número de manchas café-com-leite é significativamente maior nos pacientes com NF1, em relação a indivíduos normais. As efélides axilares e inguinais ocorreram com bastante frequência; este achado é raro ao nascimento e muito freqüente a partir dos 3 anos aparecendo até a adolescência. Os neurofibromas plexiformes que geralmente causam complicações clínicas graves (50% são visualizados em exames de imagem) estavam presentes em 21,3% uma freqüência semelhante à maioria dos estudos (1, 13, 15). O manejo destas lesões permanece controverso, os neurofibromas plexiformes de crescimento lento devem ser observados conservadoramente e a ressecção pode ser considerada em casos selecionados quando envolvem deterioração e comprometimento funcional (19).

Algumas manifestações da NF1 ocorreram em uma freqüência menor em nossa amostra do que esperado em relação a descrições da literatura. Estas incluem nódulos de Lisch (presentes em 34,1% da amostra versus freqüência média de 90% descrita na literatura), macrocefalia (27.7% da amostra versus freqüência média de 50% descrita na literatura) e tumores malignos (nenhuma ocorrência), Tumores malignos (que não incluem neurofibromas e gliomas de nervo óptico), geralmente neoplasias do cólon e mama, cérebro e leucemias, ocorrem em uma freqüência média de 4 a 6% dos pacientes com NF1 em alguns estudos (1, 13, 16, 17) mas também não foram observados em freqüência expressiva em outros estudos brasileiros (6). Como estes são tumores diagnosticados na vida adulta e a amostra de pacientes do nosso estudo é relativamente jovem, não nos surpreende a ausência de casos na amostra. Este achado também pode ser secundário a um viés de encaminhamento, em que pacientes adultos com a doença não estejam sendo encaminhados para avaliação com geneticista por já apresentarem diagnóstico definido.

Macrocefalia é encontrada em 50% dos indivíduos com NF1, e não tem causa definida (2). Segundo Clementi (1999), em meninas afetadas o perímetro cefálico pode ser semelhante ao de meninas normais, mas nos meninos com NF1 o perímetro cefálico é mais pronunciado; o autor inclusive sugere que essa desproporção possa estar relacionada com maior severidade da doença em indivíduos do sexo masculino (11). Não observamos esta diferença de perímetro cefálico em relação ao sexo em nosso estudo e a ocorrência de macrocefalia foi significativamente menor em nossa amostra. A freqüência de baixa estatura em nossa série foi bastante próxima a relatos na literatura (27,3% versus 30%) (2). A baixa estatura também é uma característica bem pronunciada nos indivíduos com NF1, e é encontrada em todas as idades como relatado por Riccardi *et al*, 1992 (11), o que pode explicar os nossos achados.

Por fim, gliomas ópticos sintomáticos ocorreram em uma freqüência alta (7,9%) neste estudo em comparação com a freqüência média de 2% em outros estudos (1,14, 16, 18), e isto talvez esteja relacionado a um viés de encaminhamento de pacientes com esta patologia a um hospital terciário como este em que foi conduzido o estudo.

Um número expressivo dos pacientes que foram avaliados radiologicamente, apresentou escoliose (18,6%) e displasia de esfenóide (7,9%), uma freqüência maior que encontrada em outros estudos (9, 17, 20). Pseudoartrose ocorreu em 5/89 casos (5,6% dos casos versus 2,0% em média na literatura) e foi avaliada pelo exame clínico, pois é uma alteração clínica muito aparente. A realização de radiografia de crânio com incidências próprias para identificação de displasia do osso esfenóide (p.ex. Caldwell e

Towne-Hirtz) pode ser importante na avaliação diagnóstica da NF1 e seu baixo custo, provavelmente justifica a realização de rotina em todos pacientes com suspeita da doença. Por outro lado, a realização rotineira de radiografia de coluna para escoliose em pacientes com NF1 geralmente não é recomendada. Porém, a alta frequência de alteração observada em nosso estudo, aliada à morbidade desta alteração esquelética e potencial de intervenção e tratamento quando o diagnóstico é feito precocemente, sugerem que possa ser justificada a indicação de exame radiológico de rastreamento de escoliose em todos pacientes com a doença. Ultrassonografia de abdome e tomografia computadorizada de crânio foram realizadas apenas em pacientes que apresentavam algum sintoma que necessitasse investigação adicional e mesmo assim, a frequência de alterações associadas (sempre benignas) foi baixa. Exames de rotina para investigação radiológica do crânio, tórax e abdômen em pacientes com NF1 geralmente não têm impacto sobre o manejo, segundo diversos estudos (4, 20-22) e não devem ser recomendados rotineiramente em pacientes assintomáticos com NF1.

Apesar de solicitada a todos pacientes pediátricos de até 12 anos de nossa amostra, a avaliação psicométrica foi realizada em apenas uma parcela destes pacientes, sendo encontrada uma frequência alta de retardo mental (42,3% versus 3-14% relatado na literatura) (17, 18, 23-31). Esta observação pode ser um reflexo do perfil social, econômico e cultural da amostra deste estudo, de um viés de aferição (apenas pacientes com dificuldade cognitiva mais pronunciada se submeteram à avaliação), ou do pequeno tamanho amostral, que não permite uma conclusão mais definitiva acerca da prevalência de retardo mental em pacientes com NF1 de nosso meio. Porém, estes achados são um importante indicativo de que todos os pacientes pediátricos com NF1 devem ser avaliados, independente da percepção da família e escola a fim de que mesmo alterações mais sutis possam ser identificadas e os pacientes possam ser acompanhados adequadamente. Adicionalmente, observamos em nossa amostra um melhor desempenho em termos de QI verbal do que de QI não verbal. Diferenças significativas entre habilidade verbal e não verbal foram relatadas em diversos estudos, mas nenhum consenso foi estabelecido. Alguns autores sugerem que pacientes com NF1 com doença mais grave têm QI não verbal mais baixo que QI verbal (32).

Apesar do pequeno tamanho amostral, houve correlação positiva da percepção de rendimento escolar e dificuldades escolares relatadas pelos pais e/ou responsáveis com os achados objetivos da avaliação psicométrica. Estes resultados sugerem que a impressão dos familiares acerca do comprometimento intelectual deve ser valorizada.

## **Conclusão**

Diversos estudos nacionais e internacionais relatam a frequência dos principais achados e complicações em pacientes pediátricos e adultos com NF1. Porém, os diferentes delineamentos e metodologias para coleta de dados nestes estudos, bem como as diferentes frequências dos achados da doença de acordo com a idade do paciente, tornam difíceis as comparações diretas acerca da prevalência dos achados clínicos em diferentes populações. Apesar destas dificuldades, o estudo de prevalência das principais manifestações desta patologia hereditária relativamente comum se justifica para determinar as prioridades de avaliação em diferentes grupos e populações. De uma maneira geral, a caracterização de uma amostra de pacientes com NF1 avaliados em um serviço de genética localizado em um hospital terciário do Sul do Brasil foi semelhante ao perfil descrito em outros estudos nacionais e internacionais. As diferenças encontradas, como por exemplo, menor frequência de macrocefalia, baixa estatura, nódulos de Lisch e tumores malignos nos pacientes desta amostra podem se dever às limitações descritas acima e somente poderão ser verificadas com maior precisão em um estudo complementar com maior número de pacientes. A realização de teste psicométrico em algumas das crianças afetadas confirmou o fenótipo cognitivo descrito para a síndrome, identificando um número significativo de pacientes com déficit cognitivo e retardo mental. Sugere-se que todas as crianças afetadas pela doença sejam submetidas a este tipo de avaliação precocemente para permitir orientação das famílias e intervenção adequada. Por fim, achados deste estudo reforçam recomendações anteriores de que exames complementares radiológicos devem ser solicitados em situações específicas: auxílio diagnóstico (p.ex. Rx de crânio e ossos da face para pesquisa de displasia de esfenóide) e de co-morbidades comuns (p.ex. Rx de coluna para diagnóstico de escoliose). Exames radiológicos periódicos do tórax, crânio e abdômen em pacientes assintomáticos provavelmente não se justificam, devendo ser solicitados somente se houverem manifestações clínicas sugestivas de complicações específicas da doença.

## **Agradecimentos**

Agradecemos a Daniela Benzano do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pela sua contribuição com as análises estatísticas, ao Dr. Todeschini, médico radiologista do HCPA por sua contribuição nas avaliações dos exames radiológicos e aos pacientes, sem os quais não seria possível a realização deste estudo.

**Tabela 1 - Critérios diagnósticos \*, para NF1. Um diagnóstico positivo requer dois ou mais dos critérios listados.**

---

Para que um paciente receba o diagnóstico clínico de NF1 é necessária presença de 2 ou mais dos critérios abaixo.
1- Seis ou mais manchas café-com-leite: - maiores que de 0,5 cm no maior diâmetro em indivíduos pré-puberais, ou - maiores que 1,5 cm no maior diâmetro em indivíduos pós-puberais
2- Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiformes
3- Efélides na região axilar ou inguinal
4- Glioma óptico
5- Dois ou mais nódulos de Lisch (hamartomas de íris)
6- Lesão óssea distinta, como a displasia do esfenóide ou adelgaçamento do córtex dos ossos longos com ou sem pseudoartrose.
7- Familiar de primeiro grau (pai/mãe, irmão/irmã, filho/filha) com NF1 diagnosticado pelos critérios acima.

---

\*NIH: *National Institutes of Health Consensus Conference*, 1988 (Debella, Szudek *et al.*, 2000)

**Tabela 2 - Frequências das Principais Características Clínicas dos 89 pacientes com NF1.**

<b>Características</b>	<b>n (%)</b>	<b>Media (DP)</b>
Sexo (n= 89)		
M	37 (41,6)	
F	52 (58,4)	
Idade na primeira avaliação (n= 89)		14,4(12,0)
< 5 anos	19 (21,3)	
> 5 anos	78 (78,7)	
Idade ao diagnóstico de NF1 (n= 89)		13,0(11,6)
<5 anos	23 (25,8)	
5-18 anos	44 (49,4)	
>18 anos	22 (24,7)	
Idade aparecimento MCL†		
< 5 anos	54 (85,7)	2,9(5,1)
>5 anos	9 (14,3)	
Idade aparecimento NF‡		
<5 anos	8 (25,0)	12,0(7,1)
>5 anos	24 (75,0)	
MCL	88/89 (98,9)	
NF	46/89 (51,7)	
Eférides	71/89 (79,8)	
Nódulos de Lisch	30/88 (34,1)	
Glioma óptico	7/89 (7,9)	
Displasia Óssea	10/89 (11,2)	
Displasia de Esfenóide	3/10	
Pseudoartrose de tibia	5/10	
Outras (*)	2/10	

Legenda. M : masculino; F: feminino; NF1: neurofibromatose do tipo 1; MCL: manchas café-com-leite; NF: neurofibromas

(\*) outras alterações esqueléticas identificadas incluíram: escoliose/cifose, displasia de vértebras, fusão de arcos costais.

(†) Informação conhecida pelo paciente e/ou seus responsáveis em 63/88 indivíduos com MCL.

(‡) Informação conhecida pelo paciente e/ou seus responsáveis em 32/46 indivíduos com NF.



**Tabela 3 - Perfil cognitivo e dificuldade de aprendizado: análise comparativa com estudos prévios**

**A) Resultados de avaliação psicométrica**

	Estudo Atual	Ferner,1996	Moore,1994/1996	North,1994/1995	Legius,1994	Wadsby,1989
	n = 26	n = 103	n = 65	n = 50	n = 38	n = 27
% Déficit Cognitivo (QI 70-85)	23,1	NA	30	45	61	59
% RM (QI<70)	42,3	8	6	48	5,2	11
QI Total Média (DP)	77,3	88,6	92,9	93,3	89,9	NA*
Razão QIV/QIP	QIV>QIP	QIV=QIP	QIV<QIP	QIV=QIP	QIV>PIQ	QIV>QIP

**B) Aprendizagem e desenvolvimento cognitivo de acordo com avaliação clínica e percepção da família**

	Estudo Atual %	Johnson <i>et. al</i> , 1999 (n = 43) %
Dificuldade de aprendizagem relatada (n = 79)	25,3	55,0
Dificuldade relatada na fala (n = 86) (†)	23,3	60,0
Dificuldade motora relatada (n = 87) (‡)	67,8	70,0
Repetiu ano (n = 78) (§)	25,6	29,0

Legenda: QI: quociente de inteligência; RM: retardo mental; QIV: QI verbal; QIP: QI de execução;

(\*) Não avaliado

(†) Relato de atraso no início da fala (de acordo com Denver II)

(‡) Relato de atraso do desenvolvimento motor (de acordo com Denver II)

(§) Repetiu ano escolar pelo menos uma vez

**Tabela 4- Avaliação Psicométrica e Dificuldade Cognitiva Relatada.**

Dificuldade cognitiva relatada	Avaliação psicométrica			P
	Normal n = 9	Déficit Cognitivo n = 6	Retardo Mental n = 11	
Escolaridade Adequada n (%)	7(77,8)	4(66,7)	6(60,00)	0,707
Dificuldade na Fala, n (%)	2(22,2) <sup>a</sup>	1(16,7) <sup>a</sup>	8(72,7) <sup>b</sup>	0,026
Repetição de Ano Escolar, n (%)	5(55,6)	2(33,3)	6(75,0)	0,297
ADM*, n (%)	5(55,6)	3(50)	7(63,6)	0,851
Dificuldade Escolar, n (%)	3(33,3) <sup>a</sup>	1(16,7) <sup>a</sup>	7(77,8) <sup>b</sup>	0,042

Legenda. ADM:(\*) Atraso do desenvolvimento motor

(a,b) Letras diferentes representam percentuais diferentes estatisticamente.

## Bibliografia

1. Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: A descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *American Journal of Medical Genetics* 1997;70(2):138-143.
2. Ruggieri M, Huson SM. The neurofibromatoses. An overview. *Italian Journal of Neurological Sciences* 1999;20(2):89-108.
3. 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):608-614.
4. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, et al. The Diagnostic Evaluation and Multidisciplinary Management of Neurofibromatosis 1 and a neurofibromatosis 2. *Jama-Journal of the American Medical Association* 1997(278):51-57.
5. Schorry EK, Crawford AH. Neurofibromatosis in Children: The Role of the Orthopaedist. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 1999;7(4):217-230.
6. Trovo-Marqui AB, Goloni-Bertollo EM, Valerio NI, Pavarino-Bertelli EC, Muniz MP, Teixeira MF, et al. High frequencies of plexiform neurofibromas, mental retardation, learning difficulties, and scoliosis in Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2005;38(9):1441-1447.
7. Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *American Journal of Medical Genetics* 1999;89(1):1-6.
8. Muniz MP, de Almeida JRM, Aires SA, Franca FC, Goloni-Bertollo EM. Prevalencia de achados radiograficos da neurofibromatose tipo1- Estudo de 82 casos. *Radiologia Brasileira* 2002;35((2)):65-70.
9. Lima FT, Queiroz LP. O papel dos Exames Complementares no Diagnóstico e na Avaliação da Gravidade da Doença em Pacientes com Neurofibromatose Tipo 1. *Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Genética Clínica* 2006(P199):80.
10. Frankenberg WK. The Denver II: A major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatrics* 1991;89:91.
11. Clementi M, Milani S, Mammi I, Boni S, Monciotti C, Tenconi R. Neurofibromatosis type 1 growth charts. *American Journal of Medical Genetics* 1999;87(4):317-323.
12. Nellhaus G. Composite international and interracial graphs. *Pediatrics* 1968;41:106.
13. Crowe FM, Schull WJ, & Neel JV. *A Clinical Pathological and Genetic Study on Multiple Neurofibromatosis*. Charles C. Thomas, Springfield, IL, USA.; 1956.
14. Carey JC, Laub JM, & Hall BD. Penetrancy and Variability in neurofibromatosis: A Genetic Study of 60 Families. 1979.
15. Huson SM. Neurofibromatosis 1: A clinical and genetic overview. In: Huson SM, Hughes RAC, editors. *The Neurofibromatosis: A Pathogenetic and Clinical Overview*. London:Chapman and Hall Medical; 1994. p. 160-204.
16. Samuelsson B, Axelson R. Neurofibromatosis: A clinical and genetic study of 96 cases in Gothenburg, Sweden. *Acta Dermato-Venereologica* 1981;95:67-71.

17. Riccardi VM. "Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis". 1992.
18. Trovó-Marqui AB, Goloni-Bertollo EM, Valerio NI, Pavarino-Bertelli EC, Muniz MP, Teixeira MF, et al. High frequencies of plexiform neurofibromas, mental retardation, learning difficulties, and scoliosis in Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2005;38:1441-1447.
19. Serletis D, Parkin PC, Bouffet E, Shroff M, Drake JM, Rutka JT. Massive plexiform neurofibromas in childhood: natural history and management issues. *J. Neurosurg.* 2007;106(5 suppl):363-367.
20. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007;44(2):81-88.
21. Pinson S, Creange A, Barbarot S, Stalder JF, Chaix Y, Rodriguez D, et al. Guidelines for the management of neurofibromatosis 1. *Archives De Pédiatrie* 2002;9(1):49-60.
22. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007;44(2):81-88.
23. Moore BD, Slopis JM, Schomer D, Jackson EF, Levy BM. Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis. *Neurology* 1996;46(6):1660-1668.
24. Riccardi R, Einchner J. Neurofibromatosis: phenotype, natural history and pathogenesis. 1986.
25. Wadsby M, Lindehammar H, Eeg-Olofsson O. Neurofibromatosis in childhood: neuropsychological aspects. 1989;2(251-260).
26. North K, Joy P, Yuille D, Cocks N, Mobbs E, Hutchins P, et al. Specific Learning-Disability in Children with Neurofibromatosis Type-1 - Significance of MRI Abnormalities. *Neurology* 1994;44(5):878-883.
27. North K, Joy P, Yuille D, Cocks N, Hutchins P. Cognitive Function and Academic-Performance in Children with Neurofibromatosis Type-1. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1995;37(5):427-436.
28. Legius E, Descheemaeker MJ, Spaepen A. Neurofibromatosis type 1 in childhood: a study of the neuropsychological profile in 45 children. *Genetic Counseling* 1994;5:51-60.
29. Moore BD, Ater JL, Needle MN, Slopis J, Copeland DR. Neuropsychological Profile of Children with Neurofibromatosis, Brain-Tumor, or Both. *Journal of Child Neurology* 1994;9(4):368-377.
30. Ferner RE, Hughes RA, Weinman J. Intellectual impairment in neurofibromatosis 1. *J Neurol Sci* 1996;138:125-133.
31. Descheemaeker MJ, Ghesquiere P, Symons H, Fryns JP, Legius E. Behavioural, academic and neuropsychological profile of normally gifted Neurofibromatosis type 1 children. *Journal of Intellectual Disability Research* 2005;49:33-46.
32. Moore BD, Kayl AE. Behavioral Phenotype of Neurofibromatosis, Type 1. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 2000;6:117-124.

## 11. ANEXOS

## ANEXO 1.

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

## HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Projeto de Pesquisa: “Caracterização Clínica de uma Amostra de Pacientes com Neurofibromatose Tipo 1 em um Centro de Referência”

Pesquisadores responsáveis: Médica Denise Isabel Zandoná

Dra. Patrícia Ashton-Prolla

Dr. Roberto Giugliani

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350 – Tel. 2101-8011

Tempo de duração: 24 meses

Você está sendo convidado para participar de um projeto de pesquisa que vai avaliar as características de pessoas com Neurofibromatose Tipo 1 no Rio Grande do Sul. Este projeto tem como objetivo reunir informações relativas a neurofibromatose em pessoas de diferentes idades, sexos e origens. Desta maneira, espera-se aumentar o entendimento da doença. Todo paciente com diagnóstico clínico confirmado de neurofibromatose tipo 1 pode participar desta pesquisa, independente da gravidade das manifestações clínicas e tipo de tratamento que recebeu ou está recebendo.

Como partes da pesquisa serão obtidas informações sobre as avaliações e exames realizados como parte do seu acompanhamento médico passado e atual. Estas informações serão obtidas mediante a revisão de prontuário/fichas clínica, entrevistas pessoais com você e/ou seu médico(a). Além disso, ao participar deste estudo você está concordando em doar uma amostra de

sangue de (20mL) que será armazenada para uso posterior em estudos das alterações genéticas (de DNA). Esta amostra será utilizada futuramente para estudar as alterações genéticas que causam e/ou modificam o curso natural da Neurofibromatose tipo 1 em pessoas do nosso meio. O DNA será armazenado no HCPA de forma segura e poderá ser usado somente para fins de pesquisa em neurofibromatose tipo 1.

Apenas os pesquisadores vinculados a este projeto e o comitê de ética em pesquisa do HCPA, em caso de auditoria, poderão ter acesso aos registros constantes nesse banco de dados e nos prontuários dos pacientes.

#### POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS DA PESQUISA:

Os riscos associados à coleta de sangue embora mínimos; incluem a possibilidade de ocorrerem manchas roxas (hematomas) e dor no local da coleta. O desconforto e riscos serão minimizados pela realização da coleta por profissional treinado.

#### POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DA PESQUISA:

Pode não haver nenhum benefício direto pra você, mas os resultados desse projeto podem fornecer informações valiosas sobre a neurofibromatose e seu tratamento.

#### DÚVIDAS:

Se você tiver alguma dúvida em relação a pesquisa, deve contatar um dos investigadores da pesquisa no Serviço de Genética Médica/HCPA, rua Ramiro Barcellos, 2350-Porto Alegre-RS, Tel.: 51 2101-8309/51 21018011

#### AUTORIZAÇÃO PARA PERMITIR PESQUISA DOS REGISTROS MÉDICOS

Você tem direito à privacidade. Os resultados deste estudo poderão ser publicados, mas o seu nome não será revelado e todo esforço será feito para não revelar sua identidade. A comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, os pesquisadores responsáveis podem pesquisar seus registros médicos relacionados à pesquisa.

#### RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO NA PARTICIPAÇÃO DO ESTUDO:

Sua participação no estudo é voluntária. Você pode recusar-se a participar ou a prosseguir no estudo, sem que isso afete sua assistência médica atual ou futura. A sua participação pode também ser interrompida a qualquer momento por você mesmo(a) e/ou pelos pesquisadores. Em qualquer caso, você não será penalizado.

#### DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que fui informado(a), de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa, dos procedimentos que serei submetido, dos riscos, desconfortos e benefícios do presente Projeto de Pesquisa, assim como dos procedimentos alternativos aos quais poderia ser submetido, todos acima listados.

1. Declaro ter sido esclarecido sobre a garantia de receber resposta a qualquer pergunta sobre procedimentos, riscos, benefícios ligados à pesquisa e que serei informado quanto ao desenvolvimento de novos exames relacionados.

SIM

NÃO

2. Declaro estar ciente de meu direito de retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo a continuidade de meu tratamento.

SIM

NÃO

3. Declaro ter sido esclarecido que não receberei nenhuma remuneração financeira.

SIM

NÃO



4. Declaro ter sido esclarecido sobre a segurança de que minha identidade será preservada e que todas as informações por mim fornecidas serão confidenciais.

SIM

NÃO

5. Autorizo o armazenamento da amostra de meu DNA, obtido nesse projeto de pesquisa, para utilização futura.

SIM

NÃO

6. Autorizo a utilização de minha amostra de DNA caso surjam novos estudos sobre neurofibromatose no futuro.

SIM

NÃO

7. Declaro estar ciente de que não há prazo exato ou estipulado para receber resposta do resultado desta pesquisa, mas que este será informado assim que disponível.

SIM

NÃO

8. Estou ciente de que posso optar por não saber o resultado do teste quando este estiver disponível.

SIM

NÃO

9. Em caso de impossibilidade de receber o resultado pessoalmente, autorizo meu/minha familiar, Sr./Sra. \_\_\_\_\_ a recebê-lo.

10. Eu expliquei a \_\_\_\_\_ os objetivos, riscos, benefícios e procedimentos necessários para esta pesquisa, na minha melhor capacidade.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do entrevistador                      Nome por extenso                      Local e Data

Eu li e recebi uma cópia deste formulário de consentimento e concordo em participar da pesquisa. Eu entendo a informação fornecida por este documento e tive a oportunidade de fazer perguntas e esclarecer minhas dúvidas sobre a pesquisa.

\_\_\_\_\_  
Nome e assinatura do participante                      Local e Data                      Data de nascimento

**ANEXO 2.****FICHA CLÍNICA DE ATENDIMENTO E OU ACOMPANHAMENTO  
AMBULATORIAL PARA PACIENTES COM NF1****FICHA CLÍNICA**  
**NEUROFIBROMATOSE TIPO 1****IDENTIFICAÇÃO**

1. Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  2. FAMÍLIA No.:
3. Nome completo: \_\_\_\_\_  
(em letra de forma e legível, exatamente como consta na carteira de identidade)
4. No. Prontuário: \_\_\_\_\_  5. Instit.: \_\_\_\_\_
6. Nome de família materno: \_\_\_\_\_ 7. Nome de família paterno: \_\_\_\_\_
8. Endereço: \_\_\_\_\_ 9. Telefone: \_\_\_\_\_
10. Município: \_\_\_\_\_  11. Estado: \_\_\_\_\_
12. CEP: \_\_\_\_\_  13. Contato (tel): \_\_\_\_\_
14. Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ -  15. Idade:  anos 16. Sexo:  1. Masc 2. Fem
17. Etnia: \_\_\_\_\_  18. Peso:  kg 19. Altura  cm
20. Naturalidade: \_\_\_\_\_  21. Estado: \_\_\_\_\_
22. Escolaridade :  1. Analfabeto 2. Prim. incompl  
3. Prim. completo 4. Secund. incompl  
5. Secund completo 6. Sup incompleto 7. Sup completo
23. Ocupação Atual \_\_\_\_\_
24. Estado civil:  1. Solteiro(a) 2. Casado(a) 3. Viúvo(a) 4. Separado(a) 5. Outro: \_\_\_\_\_
25. Encaminado(a) por: Dr.(a) \_\_\_\_\_
26. Local de origem:  1. Amb Genética 2. Amb Onco 3. posto de saúde 4. Outro Hospital 5. Outro: \_\_\_\_\_

**DIAGNÓSTICO**

27. Médico e /ou instituição onde foi feito o diagnóstico: \_\_\_\_\_
28. Data do diagnóstico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
29. Idade ao diagnóstico: anos
30. Idade do aparecimento dos primeiros sintomas: - manchas \_\_\_\_\_  
- neurofibromas \_\_\_\_\_  
- nódulos de lisch \_\_\_\_\_  
- efélides \_\_\_\_\_
31. Quem indicou para aconselhamento genético \_\_\_\_\_

<b>32.Acompanhantes</b>	<input type="checkbox"/> 1. Sim 2. Não	<b>33.Quem?</b>	<input type="checkbox"/> 1.Mãe 2.Pai 3. Irmão/Irmã 4.Tio/tia 5. Cônjuge 6. Amigo(a) 7. Outro
<b>34.AGO:</b> Parto: _____ PN: _____ APGAR _____ E: _____ PC _____ PT: _____			
<b>35.Intercorrências:</b> _____ _____ _____			

<b>36. REVISÃO DE SISTEMAS</b>	
<p><b>1-Anormalidades da pele</b></p> <p>1.1- Manchas café-com-leite ( ) Sim ( ) Não Número: Maior diâmetro: Distribuição (ver mapa AZUL) AP:</p> <p>1.2- Efélides: ( ) Sim ( ) Não ( ) axilares ( ) inguinais</p> <p>1.3- Neurofibromas ( ) Sim ( ) Não Tipo Número Distribuição (ver mapa VERMELHO) AP:</p> <p>1.4- Hemangiomas ( ) Sim ( ) Não 1.5- Xantogranulomas ( ) Sim ( ) Não 1.6- Áreas Despigmentadas ( ) Sim ( ) Não 1.7- Prurido ( ) Sim ( ) Não</p> <p><b>2. Anormalidades Oculares</b></p> <p>2.1-Nódulos de Lisch ( ) Sim ( ) Não Época do diagnóstico Número 2.2-Proptose ( ) Sim ( ) Não 2.3- Estrabismo ( ) Sim ( ) Não 2.4- Catarata e opacidade da lente ( ) Sim ( ) Não 2.5-Gliomas ópticos ( ) Sim ( ) Não</p> <p><b>3.Problemas Neurológicos</b></p> <p>3.1-Hipoacusia neurossensorial ( ) Sim ( ) Não Grau Idade de início Lateralidade 3.2-Convulsões ( ) Sim ( ) Não 3.3-Cefaléia ( ) Sim ( ) Não 3.4-Hidrocefalia ( ) Sim ( ) Não</p> <p><b>4.Anormalidades endocrinológicas</b></p> <p>4.1-Puberdade precoce ( ) Sim ( ) Não</p>	<p><b>5-Educação</b></p> <p>5.1- Desenvolvimento 5.2- Teste de QI ( ) Sim ( ) Não 5.3- Grau de Escolaridade</p> <p><b>6.Problemas cardíacos</b></p> <p>6.1- Cardiopatia congênita( ) Sim ( ) Não 6.2-Hipertensão/AVC( ) Sim ( ) Não 6.3-Estenose Artéria Renal( ) Sim ( ) Não 6.4-Hemangioma ( ) Sim ( ) Não</p> <p><b>7.Dismorfias Faciais</b></p> <p>7.1-Noonan 7.2-Assimetria</p> <p><b>8.Problemas ortopédicos</b></p> <p>8.1-Pseudoartrose( ) Sim ( ) Não 8.2-Deformidade Tibial Congênita ( ) Sim ( ) Não 8.3-Escoliose e Cifose ( ) Sim ( ) Não 8.4-Vertebras Displásicas( ) Sim ( ) Não 8.5-Compressão Espinhal( ) Sim ( ) Não 8.6-Displasia asa esfenóide( ) Sim ( ) Não</p> <p><b>9.Neoplasias ( ) Sim ( ) Não</b></p> <p>9.1Tipo 9.2 Data do diagnóstico</p> <p><b>10.Avaliação funcional</b></p> <p>Expressão facial ( ) Sim ( ) Não _____ Problemas psicológicos ( ) Sim ( ) Não Problemas estéticos ( ) Sim ( ) Não Problemas na Fala( ) Sim ( ) Não Incoordenação( ) Sim ( ) Não Interação Sócia ( ) Sim ( ) Não Hospitalizações( ) Sim ( ) Não Cirurgias( ) Sim ( ) Não Revisões médicas ou consultas profissionais de saúde ( ) Sim ( ) Não Gupos e suporte( ) Sim ( ) Não Intenções reprodutivas ( ) Sim ( ) Não</p>

**DADOS RESUMIDOS DA HISTÓRIA FAMILIAR**

37. Consangüinidade: 1. Sim 2. Não  38. História familiar positiva para NF1?  1. Sim 2. Não

39. Tumores malignos?  1. Sim 2. Não 40. Deficiência Mental associado a NF1?  1. Sim 2. Não

**41. HEREDOGRAMA**

**EXAME FÍSICO:**

42. Peso: \_\_\_\_\_ (      ) 43. PC \_\_\_\_\_ (      ) 44.E: \_\_\_\_\_ (      ) 45.TA: \_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

---

---

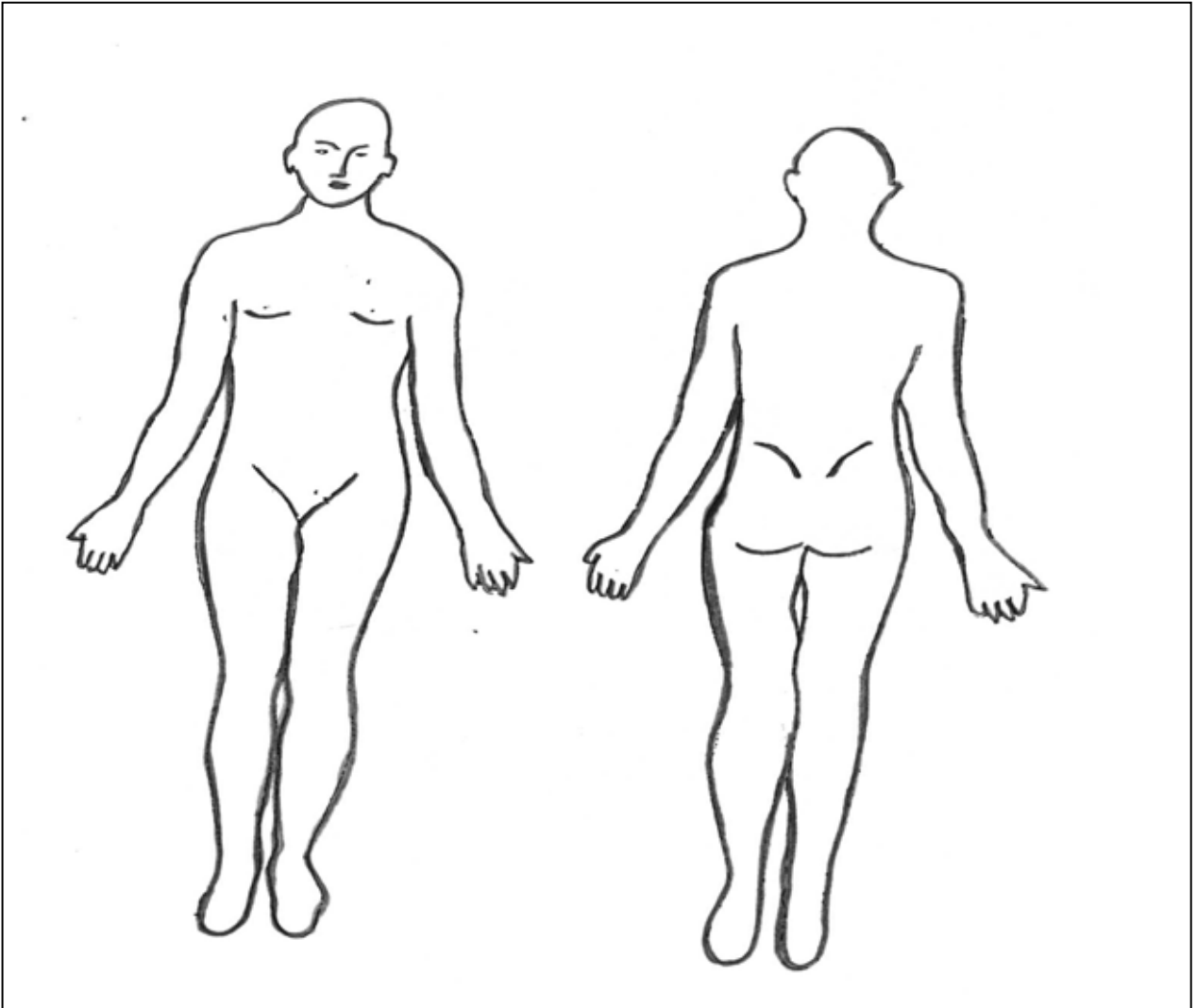
---

---

---

---

---



**CONSULTAS DE SEGUIMENTO**

**CONSULTA (12 MESES) 2**

**DATA:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **ACOMPANHANTES:** \_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**REALIZADA POR** \_\_\_\_\_  
**RETORNO** \_\_\_\_\_

**CONSULTA (24 MESES) 3**

**DATA** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **ACOMPANHANTES** \_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**REALIZADO POR** \_\_\_\_\_  
**RETORNO** \_\_\_\_\_





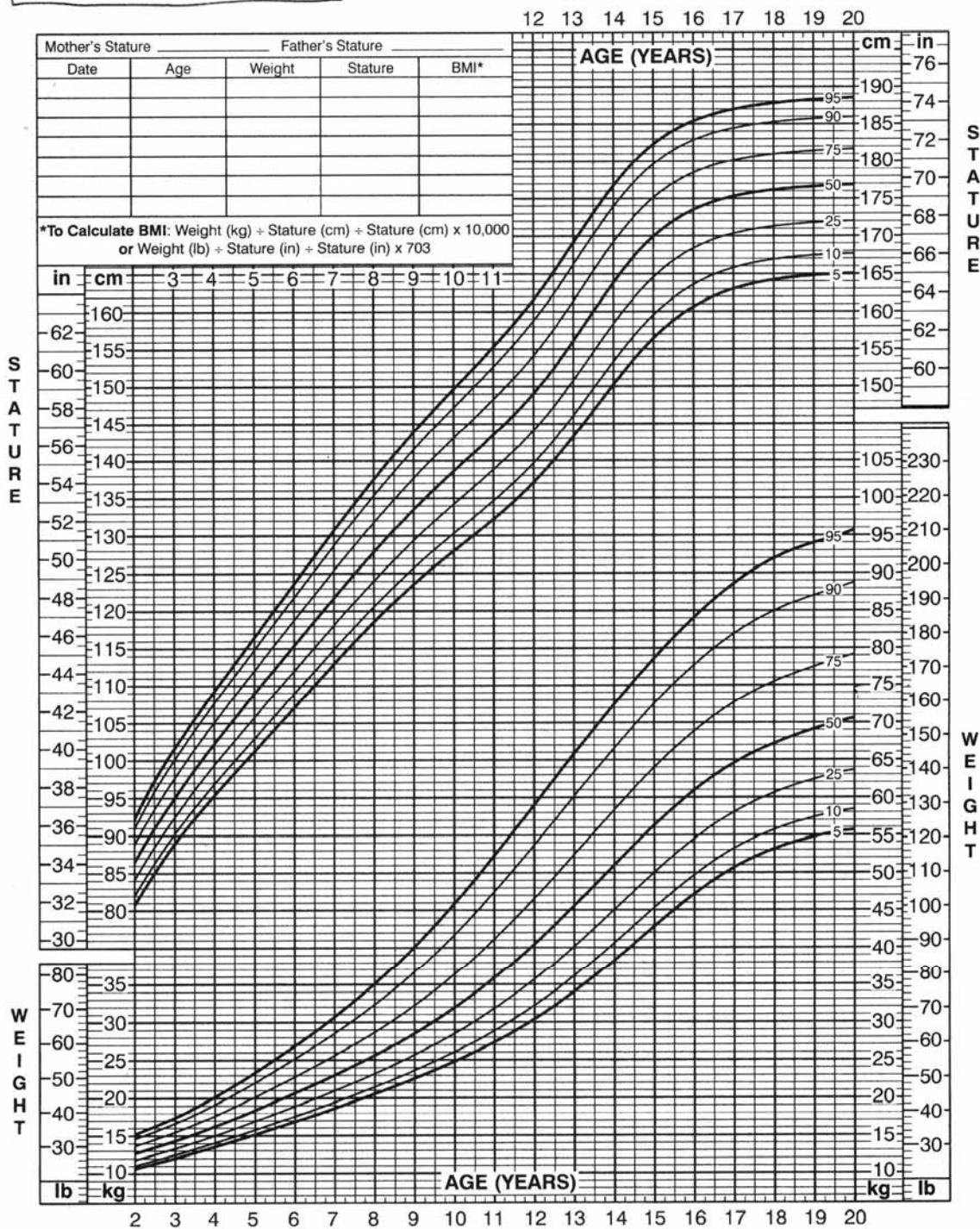


# Boys, 2 to 20 years

Name \_\_\_\_\_

## STATURE FOR AGE AND WEIGHT FOR AGE PERCENTILES

Record # \_\_\_\_\_

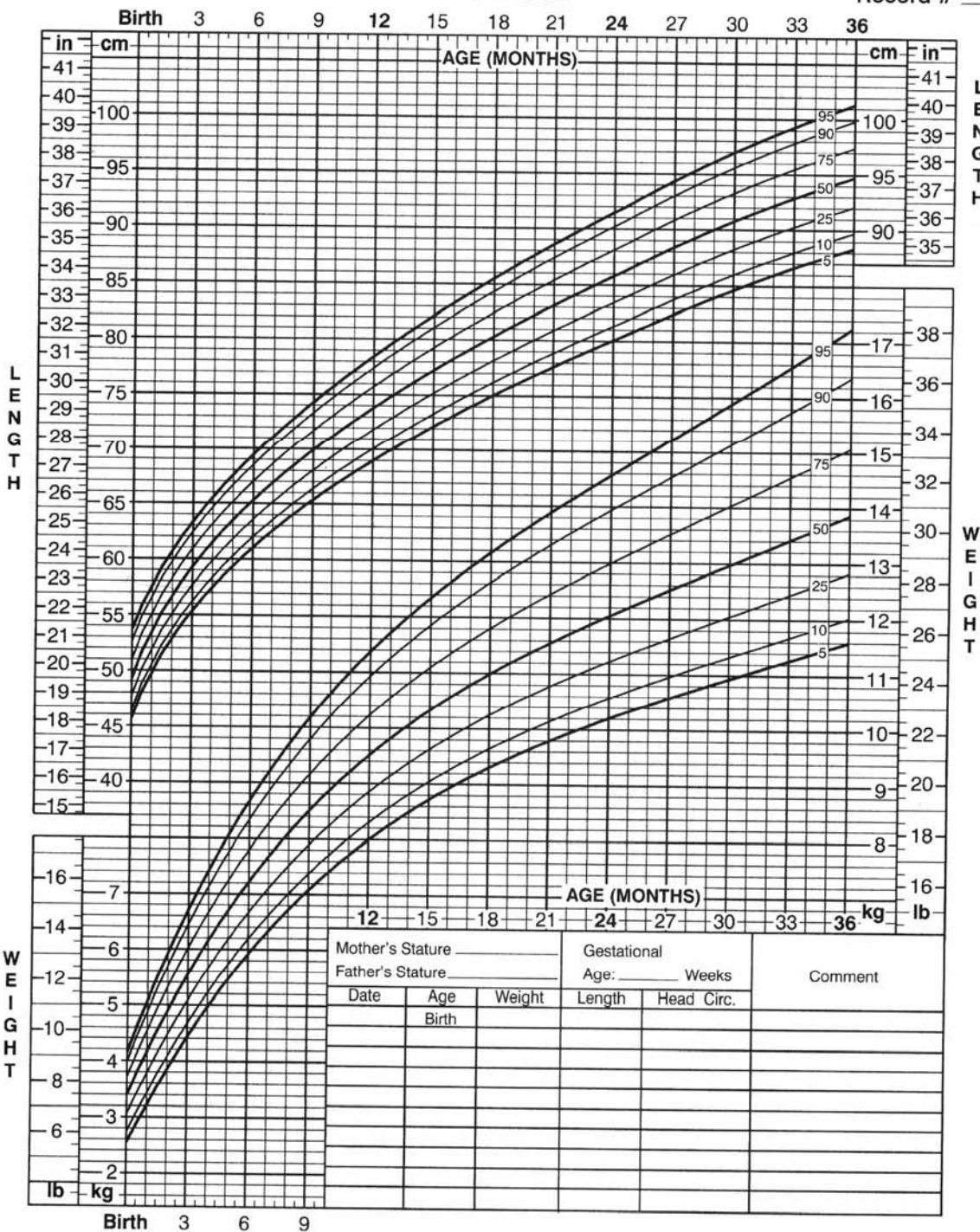


# Girls, birth to 36 months

Name \_\_\_\_\_

## LENGTH FOR AGE AND WEIGHT FOR AGE PERCENTILES

Record # \_\_\_\_\_

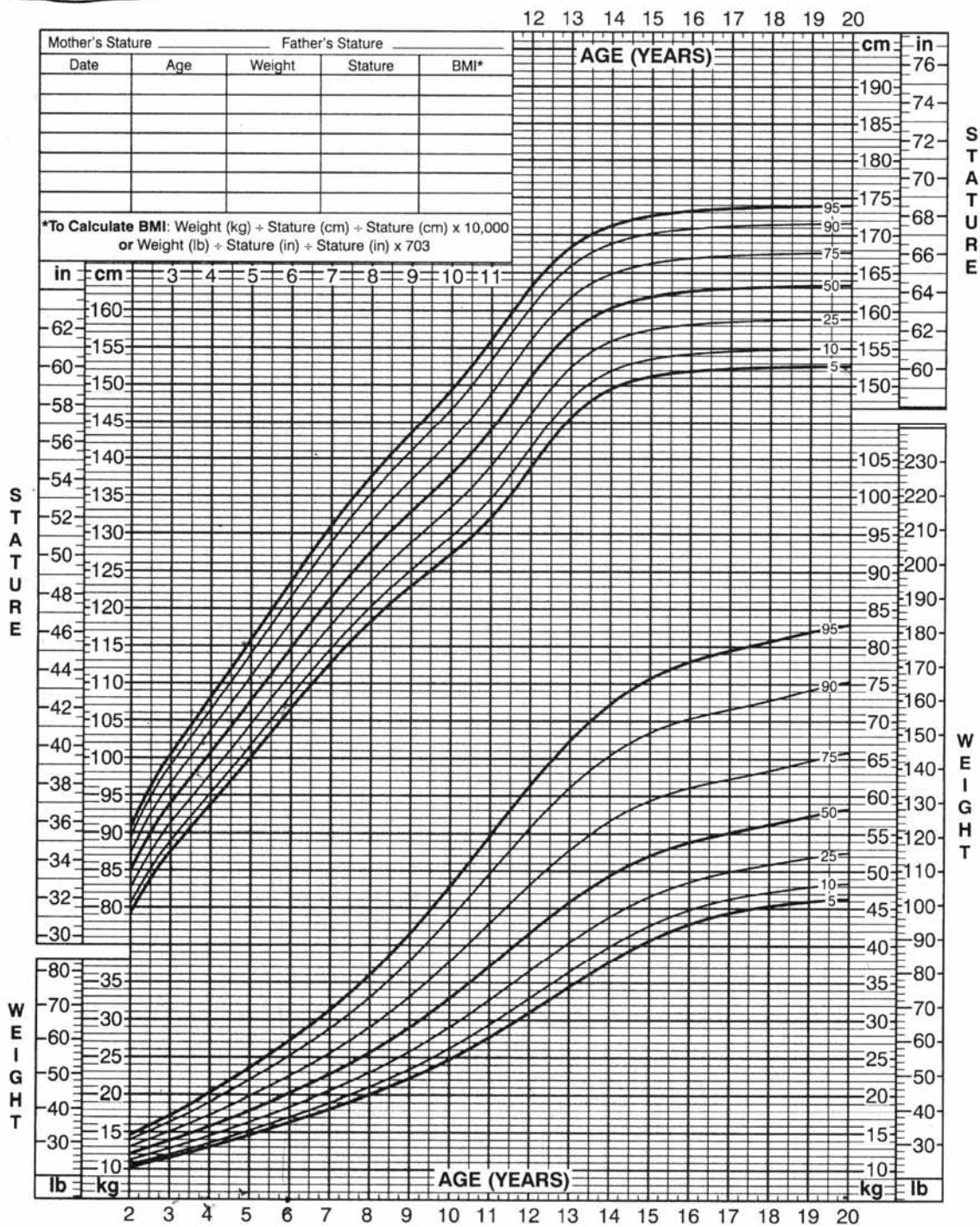


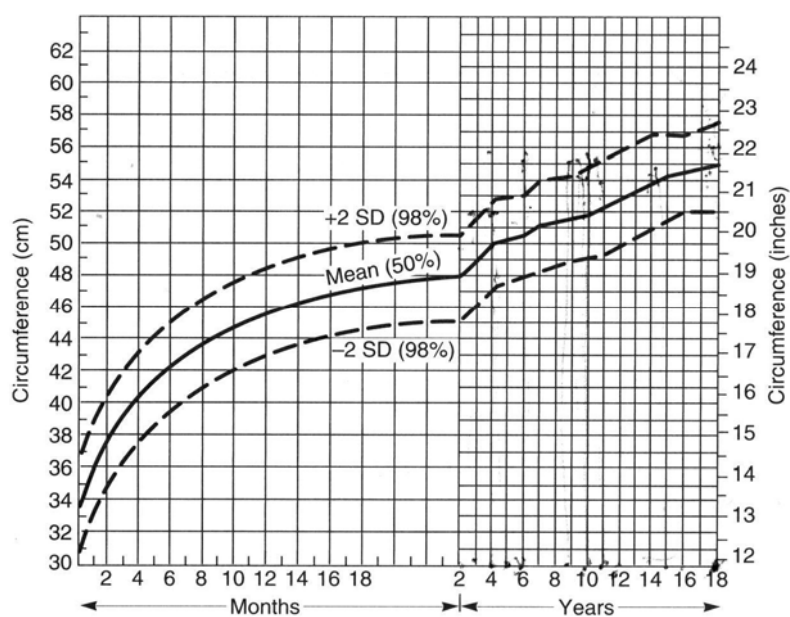
# Girls, 2 to 20 years

Name \_\_\_\_\_

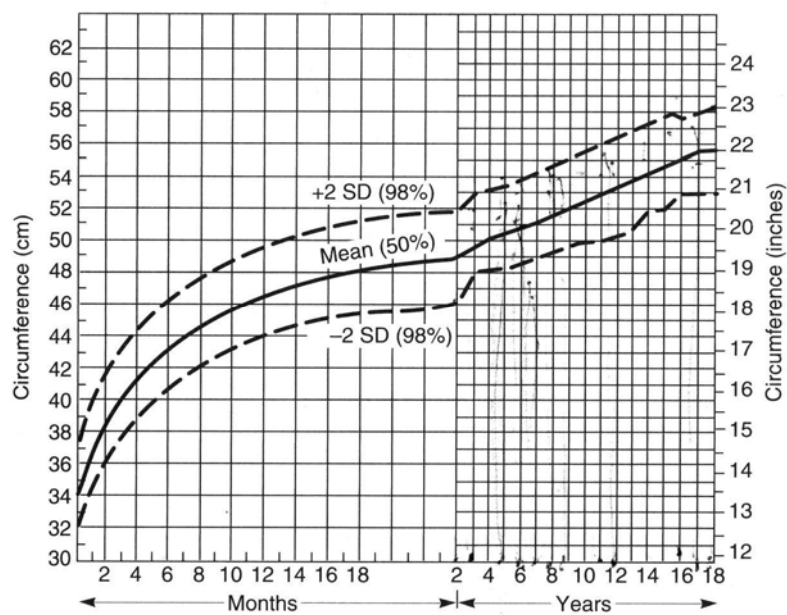
## STATURE FOR AGE AND WEIGHT FOR AGE PERCENTILES

Record # \_\_\_\_\_





Perímetro Cefálico Sexo Feminino

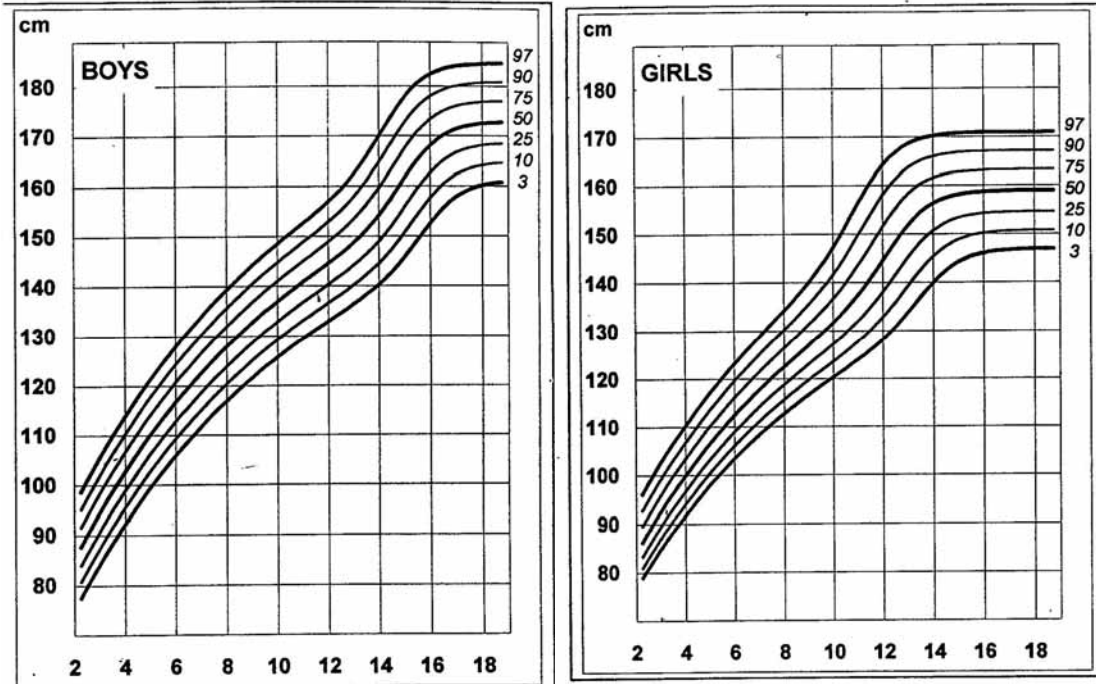


Perímetro Cefálico Sexo Masculino

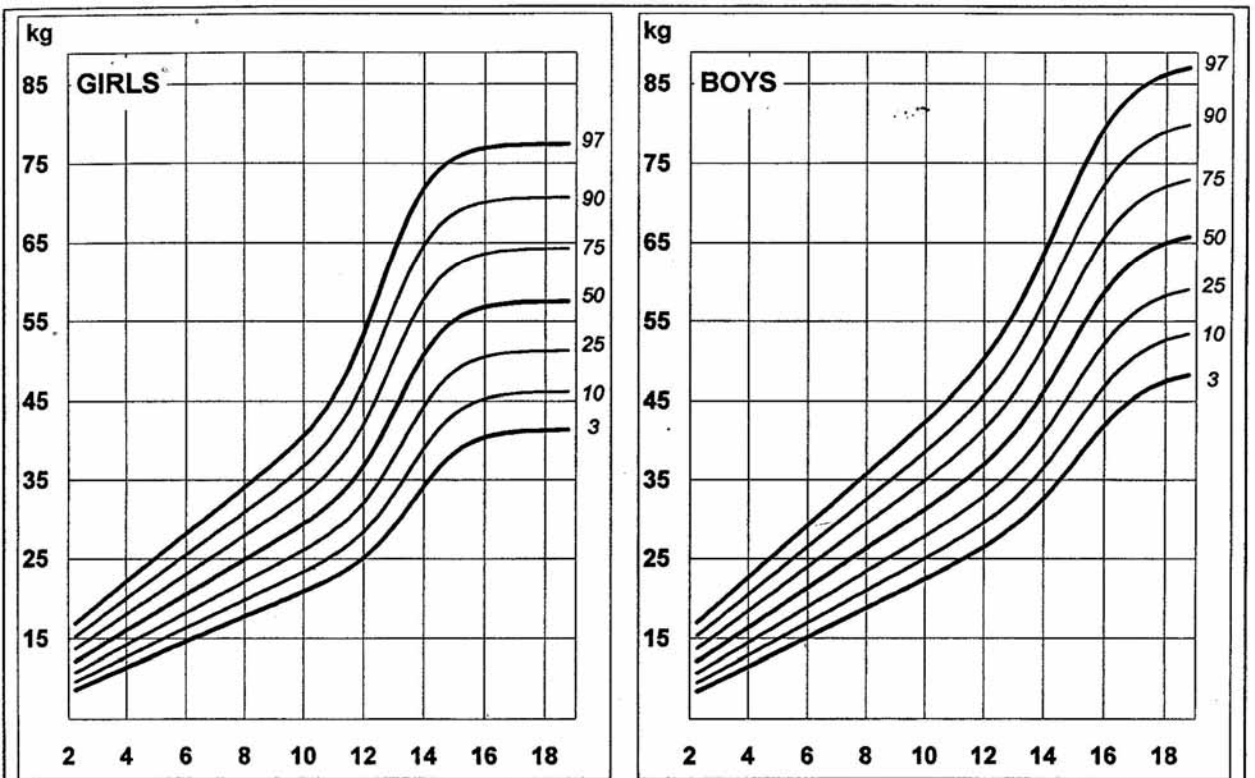
ANEXO 4.

GRÁFICOS DE CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO E PERÍMETRO CEFÁLICO DE PACIENTES COM NF1

Altura (2-19 anos)



Peso (2-19 anos)



Perímetro Cefálico (2-19 anos)

