

NEUROFIBROMATOSES E TUMORES

Neurofibromatosis and tumors

VINICIUS DE LIMA VAZQUEZ¹ ADEMAR LOPES²

As neurofibromatoses, divididas em tipo 1 (NF1) e 2 (NF2) são doenças de origem genética, em que os indivíduos afetados desenvolvem neoplasias com maior frequência (1). Inicialmente tidas como entidade única, descritas pela primeira vez no final do século XIX por Von Recklinghausen (2), apresentam critérios diagnósticos bem definidos e distintos. O melhor conhecimento de suas características e das neoplasias incidentes é importante para o oncologista, tanto no diagnóstico como no planejamento terapêutico e no aconselhamento genético dos portadores.

Unitermos: Neurofibromatose*, NF1, NF2.

Keywords: Neurofibromatosis*, NF1, NF2.

1 - Médico Residente de Cirurgia Oncológica do Hospital do Câncer (Hospital A.C. Camargo).

2 - Diretor do Depto de Cirurgia Pélvica do Hospital do Câncer (Hospital A.C. Camargo).

Neurofibromatose tipo 1

A NF1 ou doença de Von Recklinghausen é doença autossômica dominante, com incidência de 1:3.000 nascidos vivos nos Estados Unidos. Apresenta penetrância completa, mutação nova em 50% dos casos e apresentação clínica muito variável (3). Seu diagnóstico é eminentemente clínico, baseado nos critérios estabelecidos pela conferência de desenvolvimento do consenso em neurofibromatose em 1987 (4,5).

Houve um grande progresso no conhecimento genético da doença, como o descoberta da mutação no braço longo do cromossomo 17 (6), a identificação da proteína codificada, a neurofibromina e do seqüenciamento gênico completo (7) com o reconhecimento de 180 mutações até o momento (8).

Crítérios diagnósticos da NF1

Os critérios diagnósticos da NF1 originalmente estabelecidos, especificam que dois ou mais dos seguintes elementos

Endereço para correspondência: Depto de Cirurgia Pélvica do Hospital do Câncer - Hospital A.C. Camargo - Rua Prof. Antonio Prudente, 211 - Tel.: (011) 242-5100 - Fax: (011) 242-5088 - CEP 01509-010 - São Paulo - SP.

devem estar presentes: 1. Seis ou mais manchas café-com-leite, com mais de 5 mm no maior diâmetro nos indivíduos pré-puberais e mais de 15 mm após a puberdade; 2. Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme; 3. Hiperpigmentação axilar ou inguinal; 4. Tumor do nervo óptico; 5. Dois ou mais nódulos de Lisch, ou seja, hamartomas de íris; 6. Lesão óssea típica: displasia da asa do esfenóide e displasia cortical dos ossos longos, com ou sem pseudo-artrose; 7. Parente de primeiro grau acometido pela doença.

Características não associadas a tumores

As manchas café-com-leite, a hiperpigmentação axilar ou inguinal e os nódulos de Lisch são, junto com os neurofibromas (vide características associadas a tumores), as manifestações mais comuns da NF1. As lesões pigmentadas, isoladamente não concluem o diagnóstico da afecção, e não raro são sua apresentação inicial. Entretanto, o portador, ou sua família, deve ser alertado que a mancha café-com-leite familiar é uma condição rara e que de longe a principal hipótese diagnóstica é a NF1 (9). Geralmente ao alcançar dez anos de idade todos os portadores preenchem critérios diagnósticos. Os nódulos de Lisch também são de fácil detecção, porém requerem exame oftalmológico especializado. Displasia de esfenóide, assim como escoliose displásica, representam características nítidas da NF1, apesar de serem menos frequentes e de isoladamente não serem suficientes para o diagnóstico. Existem outras características clínicas associadas a NF1, como macrocefalia relativa, baixa estatura, baixo aprendizado e menor rendimento intelectual (10, 11). Recentemente notou-se em estudos de ressonância magnética nuclear de sistema nervoso central dos portadores, 30% a 60% de lesões circunscritas, hiperdensas, sem efeito de massa em tálamo, cerebelo, córtex cerebral e núcleos da base, ainda sem implicação clínica ou diagnóstica (12).

Características associadas a tumores

O gene da NF1 é um gene supressor de tumor em algumas células. Estando ele mutado, os indivíduos portadores sofrem o risco de desenvolver uma variedade de tumores benignos e malignos. Os tumores mais comuns na NF1 são os neurofibromas e os gliomas de nervo óptico (13, 14).

Os neurofibromas histologicamente se caracterizam por um crescimento irregular das células de Schwann, associadas com um aumento de reticulina e colágeno, com penetração de fibras nervosas no seu interior. São semelhantes aos Schwannomas, estes porém costumam ser encapsulados e com uma arquitetura mais ordenada (15). Os neurofibromas podem ocorrer em qualquer parte do sistema nervoso periférico

ou central, sendo os de localização dérmica de longe os mais comuns, ocorrendo em praticamente 100% dos pacientes (figura nº 1). Surgem a partir da pré-adolescência, podendo se tornar progressivamente problema estético grave. Mesmo sendo numerosos ou volumosos, não se transformam em tumores malignos. Quando o neurofibroma afeta um nervo relativamente calibroso, este apresenta crescimento cilíndrico irregular. Nesse caso dá-se o nome de neurofibroma plexiforme (16). Os neurofibromas plexiformes são, diferentemente dos dérmicos, quase sempre congênitos e freqüentemente causam crescimento aberrante do tecido ósseo e partes moles circunvizinhas. Podem ainda se apresentar de forma difusa ou nodular, que é a mais comum. Neurofibrossarcomas ou Schwannomas malignos, e o extremamente raro tumor de Triton, que apresenta evidência histológica de diferenciação celular muscular (um subtipo de sarcoma), podem se desenvolver associadamente aos neurofibromas plexiformes. Existem também formas viscerais de neurofibromas, identificados em dezenas de casos na literatura, porém são casos esporádicos, sem incidência significativa. O tratamento dos neurofibromas é variável. Os de apresentação dérmica podem ser retirados sem maiores problemas, porém em muitos casos são numerosos e/ou de grande volume, tornando a ablação cirúrgica um dilema (figura nº 2). Os plexiformes algumas vezes têm crescimento autolimitado. São de difícil remoção cirúrgica completa, tendendo a recidivas, sendo a decisão de tratamento cirúrgico muito individualizada e criteriosa. Um crescimento rápido ou o grande volume de um neurofibroma plexiforme indica transformação maligna, devendo haver prontamente investigação diagnóstica. Os tumores neuroectodérmicos que eventualmente forem diagnosticados são altamente agressivos e metastáticos, devendo receber rápido tratamento (5).

Os gliomas de nervo óptico geralmente são identificados no período pré-escolar, com pico de incidência entre quatro e seis anos (17). São muito comuns. A progressão até perda visual é infreqüente. Em 52% dos casos são associados com exame visual alterado, porém uma vez detectado, raramente existe progressão da alteração. Histologicamente se apresentam basicamente em três tipos: astrocitomas, neurilenomas e neurofibromas. A cirurgia tem papel muito limitado nos tumores que apresentam progressão, sendo o tratamento baseado principalmente na quimioterapia e com menos freqüência na radioterapia (18,19).

Existem vários outros tipos de tumores com incidência aumentada nos portadores da NF1. São neoplasias raras, e nos portadores, pouco frequentes. Porém, quando se estuda a população atingida por estes tumores, encontram-se muitos portadores de NF1. Estão entre eles os rhabdomyosarcomas, os feocromocitomas e a leucemia mielóide crônica juvenil

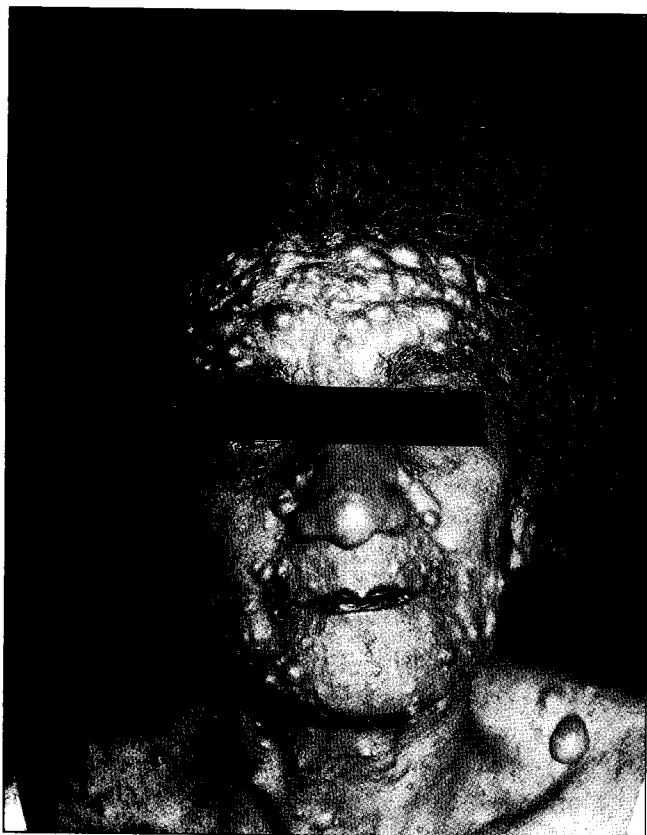


Figura 1 - Múltiplos neurofibromas cutâneos.

(20,21). A mesma correlação com os carcinomas é inexistente (16). A população adulta portadora de NF1 apresenta a incidência de sarcomas por volta de 5%, índice extremamente elevado.

Neurofibromatose 2

A NF2, assim como a NF1, é doença autossômica dominante, porém com incidência muito mais baixa: 1:40.000 nascidos vivos nos Estados Unidos. Também apresenta penetrância completa e mutação nova em 50% dos casos identificados (8). Em 1987 foi descrita sua relação com o cromossomo 22. Em 1993 o gene foi clonado e seu produto protéico batizado de Merlin ou Schwannomina (22,23). Clinicamente, apresenta variação nas formas de apresentação, porém não tanto quanto na NF1. Seu diagnóstico é feito por critérios clínicos, estabelecidos pela conferência de desenvolvimento do consenso em neurofibromatose (4).

Crítérios diagnósticos da NF2

Para se firmar o diagnóstico da NF2, devem estar presentes as seguintes características: Schwannomas vestibulares bilaterais ou história familiar somada a: (1) Schwannoma vestibular unilateral em menores de 30 anos ou (2) dois dos

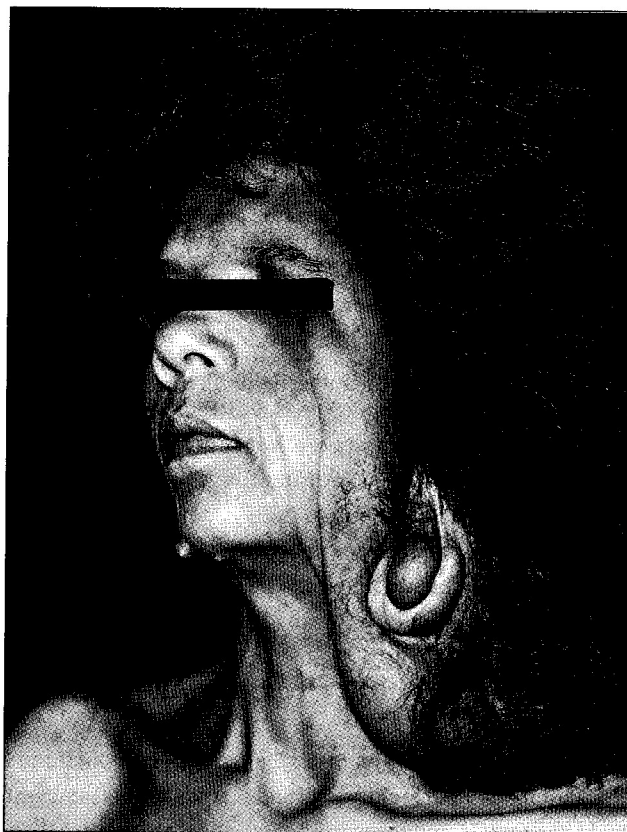


Figura 2 - Volumoso neurofibroma cutâneo.

seguintes: meningioma, glioma, Schwannoma, catarata cortical juvenil.

Na prática, esses critérios têm se mostrado muito rígidos e possivelmente excluem muitos diagnósticos de NF2. Recomenda-se, por isso, separar os pacientes em dois grupos: os de diagnóstico confirmado de NF2 e os de diagnóstico presumível, assim definidos: Schwannoma vestibular unilateral em menores de 30 anos somado a um dos seguintes elementos: meningioma, glioma, Schwannoma, catarata cortical juvenil ou múltiplos meningiomas somados a Schwannoma vestibular unilateral ou um dos seguintes: glioma, Schwannoma, catarata cortical juvenil. Os critérios originalmente incluíam neurofibromas periféricos, mas sabe-se hoje que esses tumores são normalmente Schwannomas. Estes dois tipos de tumores são muitas vezes confundidos entre si, e em alguns casos apenas um patologista experiente na área pode dar um diagnóstico definitivo. Alguns pacientes podem inclusive receber erroneamente o diagnóstico de NF1.

Seguimento e tratamento de pacientes portadores da NF2

A maneira rotineira e recomendada para identificar os Schwannomas vestibulares é a ressonância magnética (RM), somada ao quadro clínico sugestivo de perda auditiva central ou suspeita clínica devida a outros itens diagnósticos da NF2.

Todos os pacientes com novo diagnóstico de NF2 também devem ser submetidos a RM completa de medula espinal, para diagnóstico de tumores intramedulares (5).

Os familiares de portadores de NF2 devem receber investigação diagnóstica que deve iniciar na primeira infância, principalmente porque o tratamento é complexo e multidisciplinar, envolvendo principalmente neurocirurgiões e otorrinolaringologistas. Os tumores vestibulares podem muitas vezes ser ressecados com sucesso e sem déficit auditivo quando identificados precocemente (24,25). Os tumores espinhais podem ser monitorados, pois podem permanecer inalterados e nem sempre crescerem. Schwannomas vestibulares volumosos podem ser ressecados com perda funcional e uma das alternativas em pacientes selecionados é a radiocirurgia estereotáctica (26,27). Em outros tipos de tumores associados a NF2 a radioterapia deve ser considerada com reserva, pois existem relatos de desenvolvimento de tumores biologicamente agressivos em indivíduos irradiados (28).

Aconselhamento e testes genéticos

Embora disponíveis, os testes genéticos são pouco indicados clinicamente. Devido ao grande tamanho dos genes e o fato de que muitas mutações diferentes podem ocorrer, a identificação da mutação específica é difícil. A maioria dos laboratórios habilitados é capaz de encontrá-la em apenas 15%-20%. Novas técnicas de biologia molecular têm conseguido detectar cerca de 70% das mutações. Raramente existe a ne-

cessidade de testes genéticos para confirmação diagnóstica, já que clinicamente eles são inequívocos para a grande maioria dos portadores. Já os testes pré-natal e em neonatos, fora os aspectos técnicos, não se justificam, devido aos aspectos éticos e a não existência de testes preditivos de complicações das NF, já que apenas uma parcela dos portadores irá apresentá-las. Os portadores de NF devem ser aconselhados quanto à hereditariedade da doença e da ampla variação de sua apresentação clínica, para que possam tomar uma postura consciente na decisão de procriação.

Conclusões

Os portadores das neurofibromatoses são particularmente suscetíveis a vários tumores, de comportamento distinto. O oncologista confronta-se com eles em sua prática diária muitas vezes apenas com o diagnóstico da neoplasia, sem o conhecimento da afecção e suas implicações. O estudo de suas características, critérios diagnósticos e as neoplasias mais frequentes, deve fazer parte de sua formação. O acompanhamento multidisciplinar, aliado ao aconselhamento genético, são as bases racionais do tratamento e o seguimento dos pacientes.

Existe nos Estados Unidos a National Neurofibromatosis Foundation, organização que estuda, classifica e dá suporte permanente, tanto a profissionais como portadores das neurofibromatoses. Pode ser contatada via Internet pelo endereço: www.neurofibromatosis.org.

Summary

Neurofibromatosis type 1 and 2 are genetic disorders in which affected individuals develop tumors at an increased frequency. Although classified in the past like only one disease, described first by Von Recklinghausen, in 1882, they show specific and distinctive diagnostic criteria. A more complete understanding of their characteristics and cancer incidence is very important, creating a rational approach to the diagnosis, treatment and genetic counseling.

Referências bibliográficas

- 1 - Riccardi M. Neurofibromatosis: past, present and future. N Engl J Med 1991;324:1283-5.
- 2 - Von Recklinghausen, F. Über die multiplen fibrome der haut und ihre beziehung zu den multiplen neuromen. Berlin:Hirschwald 1882.
- 3 - Rubenstein AE, Korf BR. Neurofibromatosis: a handbook for patients, families and health - care professionals. New York, Thieme Medical Publishers;1990.
- 4 - National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis: Conference Statement. Arch Neurol 1988; 45:575-8.
- 5 - Gutmann DH, Aylsworth A. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of NF1 and NF2. JAMA 1997;278:51-7.
- 6 - Barker D, Wright E, Nguyen K, et al. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. Science 1987;236:1100-2.
- 7 - Viskochil D, White R, Cawthon R. The neurofibromatosis type 1 gene. Annu Rev Neurosci 1993;16:183-205.
- 8 - Neurofibromatosis online service: The National Neurofibromatosis Foundation: <http://www.neurofibromatosis.org>
- 9 - Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple café-au-lait spots. Pediatrics 1992; 90:924-7.
- 10 - Obringer AC, Meadows AT, Zackai EH. The diagnosis of neurofibromatosis 1 in the children under the age of 6 years. Am J Dis Chil 1989; 143:717-9.
- 11 - North K. Neurofibromatosis type 1: Review of the first 200 patients in an Australian clinic. J Child Neurol 1993; 8: 395-402.
- 12 - Duffner PK, Cohen ME, Seidel FG, et al. The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis. Neurology 1989; 39:373-8.
- 13 - Bader JL. Neurofibromatosis and cancer. Ann N Y Acad Sci 1986; 486:57-65.
- 14 - Mitsui I, Tanimura M, Kobayashi N, et al. Neurofibromatosis type 1 and cancer. Cancer 1993; 72:746-54.
- 15 - Richard D, Brasfield Tapas K, Das Gupta. Von Recklinghausen's disease: A clinicopathological Study. Ann Surg 1972; 175(1): 86-104.
- 16 - Woodruff JM, Marshall ML, Godwin TA, et al. Plexiform Schwannoma: a tumor simulating the plexiform neurofibroma. Am J Surg Pathol

- 1983, 7:691-7.
- 17 - Listernick R, Darling C, Greenqald M. et al. Optic pathway tumors in children: the effect of neurofibromatosis 1 on clinical manifestation and natural history. *J Pediatr* 1995, 127:718-22.
- 18 - Listernick R, Louis DN, Packer RJ, et al. Optic pathway glioma in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the optic pathway glioma task force. *Ann Neurol* 1997, 41:143-9.
- 19 - Packer RJ, Lange B, Ater J. et al. Carboplatinum and vincristine for recurrent and newly diagnosed low-grade gliomas of childhood. *J Clin Oncol* 1993, 11:850-6.
- 20 - Zvulunov A, Barak Y, Metzker A. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis, and juvenile chronic myelogenous leukemia: world statistical analysis. *Arch Dermatol* 1995, 131:904-8.
- 21 - Yang P, Grufferman S, Khoury MJ, et al. Association of childhood Rhabdomyosarcoma with neurofibromatosis type 1 and birth defects. *Genet Epidemiol* 1995, 12(5):467-74.
- 22 - Rouleau GA, Merel Para, Lutchman M, et al. Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2. *Nature* 1993, 363:515-21.
- 23 - Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter IL, et al. A novel moesin - , radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell* 1993, 72:1-20.
- 24 - Briggs RJS, Brackmann DE, Baser ME. et al. Comprehensive management of bilateral acoustic neuromas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994, 120:1307-14.
- 25 - Ojemann RG. Management of acoustic neuromas (vestibular schwannomas). *Gin Neurosurg* 1993, 40: 489-535.
- 26 - Linskey M, Lunsford D, Flinckinger J. Tumor control after stereotactic radiosurgery in neurofibromatosis patients with bilateral acoustic tumors. *Neurosurgery* 1992, 31:829-838.
- 27 - Lunsford LD, Linskey M. Stereotactic radiosurgery in the treatment of patients with acoustic tumors. *Otolaryngol Clin North Am* 1992, 25:471-91.
- 28 - Baser M, MacCollin M, Sujansky E. et al. Malignant nervous system tumors in patients with neurofibromatosis 2. Presented at the 1996. FASEB Summer Research Conference on Neurofibromatosis, Snowmass, Colo, June 29, 1996.