

# Análise epidemiológica de neurofibromatose tipo 1 em hospital de referência do Estado do Rio de Janeiro

Epidemiological analysis of neurofibromatosis type 1 in a reference hospital in Rio de Janeiro State

Unitermos: neurofibromatose-1, neurofibroma plexiforme, epidemiologia.

Uniterms: neurofibromatosis-1, plexiform neurofibroma, epidemiology.

## RESUMO

**Fundamento:** A neurofibromatose é uma doença genética autossômica dominante e tem sido observada em diferentes partes do mundo, em todas as raças, com correlação idêntica entre homens e mulheres. Trata-se de uma doença crônica e progressiva.

**Objetivos:** Descrever o perfil epidemiológico de pacientes com diagnóstico de neurofibromatose tipo 1, atendidos em um hospital de referência do Estado do Rio de Janeiro, segundo variáveis de interesse social, demográfico e clínico.

**Métodos:** Neste trabalho foram analisados os pacientes do Ambulatório de Neurofibromatose no ano de 2003. Foram avaliadas algumas variáveis como: primeira consulta e retorno, casos confirmados e suspeitos, sexo, idade média atual dos pacientes, idade média no diagnóstico, Estado de origem, herança, encaminhamento dos pacientes, número de manchas café com leite entre 0,5 e 1,5 cm, número de manchas café com leite acima de 1,5 cm, localização das efélides, tipo de neurofibromas, localização dos neurofibromas plexiformes, alterações causadas pela neurofibromatose.

**Resultados:** No ano de 2003 foram atendidos 62 pacientes. Destes, 53 (85%) foram primeira consulta e 9 (15%) foram retorno. O diagnóstico de neurofibromatose tipo 1 foi confirmado na primeira consulta em 50 pacientes (94%), sendo 30 (60%) do sexo feminino e 20 (40%) do masculino. A idade média foi de aproximadamente 14 anos de idade, com desvio padrão igual a 11,15.

Observou-se que 41 (82%) dos pacientes atendidos eram provenientes do próprio Estado do Rio de Janeiro, seguido de Minas Gerais com 4 (8%) e Rio Grande do Sul com 2 (4%). Dos Estados de Goiás, Pernambuco e Bahia veio apenas um paciente cada. Em 23 pacientes (46%) a neurofibromatose se apresentou com herança familiar e em 27 pacientes não foi relatado familiar afetado. A maioria dos pacientes vieram encaminhados por seus médicos. Manchas café com leite entre 0,5 e 1,5 cm foram observadas em 47 pacientes (94%). Número de manchas café com leite maior que 1,5 cm pôde ser encontrada em 42 pacientes (84%).

As efélides foram encontradas na região axilar unilateralmente em 3 pacientes (6%), bilateralmente em 37 (74%) e em outras dobras em 17 pacientes (34%).

Neurofibromas subcutâneos estavam presentes em 33 pacientes (66%), neurofibromas cutâneos em 39 (78%) e neurofibromas plexiformes em 15 (30%). Alteração cosmética relacionada à neurofibromatose foi a queixa de 19 pacientes (38%).

**Conclusões:** Através deste trabalho e outros foi possível obter informações importantes como a incidência das manifestações clínicas da neurofibromatose e sua história natural, possibilitando um melhor atendimento aos pacientes e melhores condições para pesquisas de novas terapias.

## Aguinaldo Bonalumi Filho

Professor da Pós-graduação de Dermatologia do Hospital Naval Marcílio Dias. Research Fellowship pela Harvard Medical School - Massachusetts General Hospital.

## Mauro Geller

Professor titular de Imunologia e Microbiologia da Faculdade de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO). Professor titular de Imunologia Clínica do Instituto de Pós-graduação Carlos Chagas. Coordenador do Setor de Genodermatoses do Serviço de Genética Clínica do Instituto de Puericultura e Pediatria Mantagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPPMG-UFRJ). Pós-doutorado em Neurogenética Harvard University - Massachusetts General Hospital.

## Luiz Guilherme Darrigo Jr.

Médico Pediatra do Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP).

## Joaquim Mesquita Filho

Chefe da Cirurgia Dermatológica do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro.

## David Rubem Azulay

Chefe de Serviço do Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. Professor da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques da Pontifícia Universidade Católica e Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Estudo realizado no Centro Nacional de Neurofibromatose (CNNF), localizado no Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, RJ - Brasil.

## Endereço para correspondência:

Aguinaldo Bonalumi Filho  
Rua Carneiro Lobo, 570 - sala 405 - Batel  
CEP 80240-240 - Curitiba - PR  
E-mail: abonalumi@gmail.com

## INTRODUÇÃO

A neurofibromatose, também conhecida como doença de von Recklinghausen, é uma genodermatose que frequentemente apresenta lesões cutâneas caracterizadas por manchas café com leite e tumores. Podem vir acompanhadas por alterações do sistema nervoso e endócrino, bem como alterações ósseas e, eventualmente, outros órgãos internos<sup>(1-4)</sup>.

A neurofibromatose é considerada uma das mais frequentes alterações autossômicas dominantes da espécie humana e afeta as células de origem da crista neural (ectoderma), acarretando alterações melanocíticas e tumorais de linhagem neural<sup>(1,4)</sup>. Metade de todos os casos de NF-1 é familiar, apresentando completa penetrância do gene NF-1. Este se localiza no cromossomo 17 q11.2<sup>(5,6)</sup>. Atualmente se reconhece apenas duas formas de neurofibromatose, a do tipo 1, mais comum, e a do tipo 2. Estas desordens se diferenciam quanto a incidência, etiologia, genética, apresentação clínica, diagnóstico, tratamento e prognóstico (Tabela 1)<sup>(7-10)</sup>.

A neurofibromatose tem sido observada em diferentes partes do mundo, em todas as raças, com correlação idêntica entre homens e mulheres, ocorrendo na proporção de 1 para cada 2.500 a 3.000 nascimentos<sup>(7)</sup>.

Apresenta manifestações físicas, normalmente já presentes ao nascimento, e que se tornam mais evidentes na primeira infância. O processo de desenvolvimento dos neurofibromas se acentua durante a puberdade. Alguns trabalhos demonstram que, em geral, quanto maior a precocidade de formações tumorais, maior a probabilidade de serem mais numerosos no futuro<sup>(8,9)</sup>.

Normalmente, os pacientes com NF-1 não apresentam todas as complicações clínicas inerentes à doença. Alterações como deformidade física, deterioração visual ou malignidade são bem conhecidas na NF-1, mas não ocorrem com tanta frequência. Os indivíduos portadores de NF-1 podem apresentar expectativa de vida normal, atividades acadêmicas e profissionais produtivas, além de vida

afetiva regular, não apresentando problemas relacionados à NF. Esta expectativa de vida pode diminuir, caso estejam presentes alguns agravantes como malignidade, decorrente de neurofibromas, ou hipertensão arterial<sup>(7)</sup>.

O critério diagnóstico para a NF-1 foi estabelecido pela conferência do *National Institutes of Health* (NIH), em 1987<sup>(8,11,12)</sup>. O diagnóstico requer a presença de dois ou mais dos seguintes critérios (Tabela 2).

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo descritivo, transversal e observacional realizado no Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azuly da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro no ano de 2003 (01 de janeiro a 31 de dezembro).

Neste período foram atendidos 62 pacientes no Ambulatório de Neurofibromatose, vinculado ao Centro Nacional de Neurofibromatose (CNNF). Foram avaliadas algumas variáveis descritas na ficha clínica:

- Primeira consulta e retorno;
- Casos confirmados e suspeitos;
- Sexo;
- Idade média atual dos pacientes;
- Idade média no diagnóstico;
- Estado de origem;
- Herança;
- Encaminhamento dos pacientes;
- Número de manchas café com leite entre 0,5 e 1,5 cm;
- Número de manchas café com leite acima de 1,5 cm;
- Localização das efélides;
- Localização dos neurofibromas;

**Tabela 1 - Comparações entre as principais características da neurofibromatose tipo 1 e neurofibromatose tipo 2**

	NF-1	NF-2
<b>Frequência</b>	1/2.500	1/40.000
<b>Herança</b>	Autossômica dominante	Autossômica dominante
<b>Cromossomo</b>	17	22
<b>Pele</b>	Numerosas manchas café com leite, efélides e neurofibromas	Raras manchas café com leite e neurofibromas
<b>Tumores</b>	Neurofibroma, neurofibroma plexiforme e glioma óptico	Neuromas acústicos, schwannomas e meningiomas
<b>Olhos</b>	Nódulos de Lisch	Opacidade subcapsular posterior do cristalino
<b>Alterações cognitivas</b>	Desordem de aprendizado	Nenhuma

Geller M, Bonalumi AF. Neurofibromatose; Clínica, Genética e Terapêutica. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2004.

**Tabela 2 - Critérios de diagnóstico da neurofibromatose tipo 1**

a) Cutâneo	1 - Seis ou mais manchas café com leite maiores que 0,5 cm em seu maior diâmetro em indivíduos pré-púbere, e maiores que 1,5 cm em seu maior diâmetro em indivíduos pós-púbere 2 - Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um ou mais neurofibroma plexiforme 3 - Efélides na região axilar ou inguinal
b) Ocular	4 - Glioma óptico (tumor de via óptica) 5 - Dois ou mais nódulos de Lisch (hamartomas de íris)
c) Esquelético	6 - Alterações ósseas peculiares como displasia da asa do esfenóide ou adelgaçamento do córtex de ossos longos (com ou sem pseudoartrose)
d) Genético	7 - Um parente de primeiro grau com o diagnóstico de NF-1

Neurofibromatosis. NIH Consensus Statement 1987 Jul 13-15;6(12):1-19.

- Localização dos neurofibromas plexiformes;
- Estéticas.

**RESULTADOS E DISCUSSÃO**

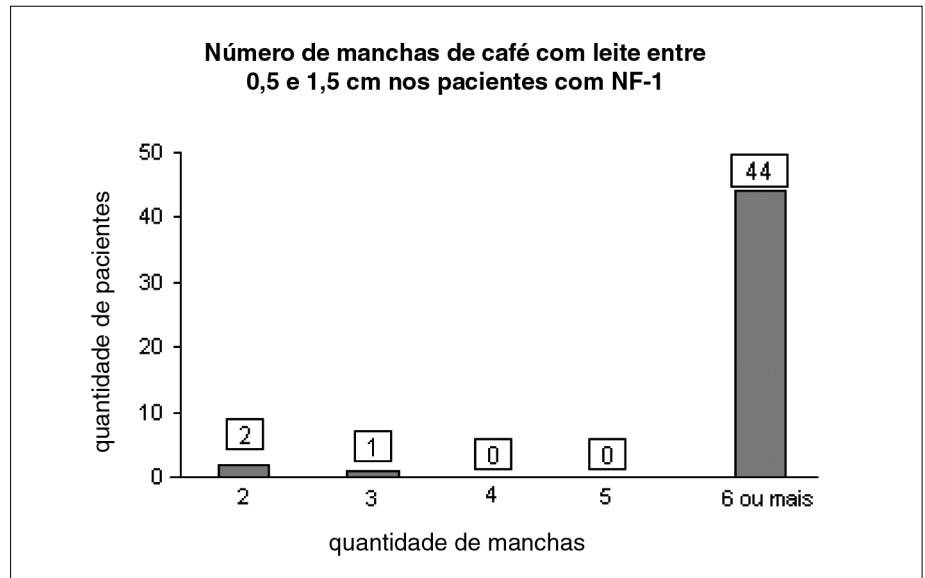
O Centro Nacional de Neurofibromatose (CNNF), localizado no Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, atendeu em 2003 um total de 62 pacientes. Destes, 53 (85%) foram primeira consulta e 9 pacientes (15%) foram retorno de atendimentos prévios. O diagnóstico de NF-1 foi confirmado na primeira consulta em 50 pacientes (94%), sendo que em 3 casos (6%) houve apenas suspeita com posterior acompanhamento. Houve um predomínio no atendimento de pacientes do sexo feminino, 30 (60%), sobre o masculino; 20 pacientes (40%), discordando, embora sem valor estatístico, pois a amostragem era pequena, da literatura que mostra uma equidade entre homens e mulheres<sup>(7)</sup>.

A idade média dos pacientes no momento do diagnóstico era de aproximadamente 14 anos, com desvio padrão igual a 11,15.

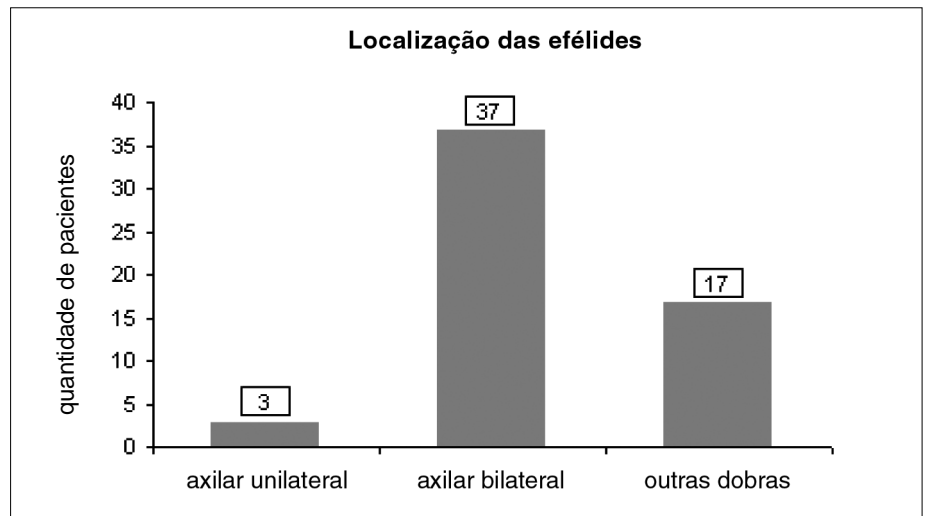
No atendimento realizado em nosso ambulatório observamos que 41 (82%) dos pacientes atendidos eram provenientes do próprio Estado do Rio de Janeiro, seguido de Minas Gerais com 4 (8%) e Rio Grande do Sul com 2 (4%). Dos Estados de Goiás, Pernambuco e Bahia vieram apenas um paciente cada. A localização do ambulatório provavelmente justifica a maior concentração de pacientes do Estado do Rio de Janeiro.

Em 23 pacientes (46%) a neurofibromatose se apresentou com herança familiar e em 27 pacientes não foi relatado familiar afetado. A literatura refere que 50% dos casos representam mutações novas e os outros 50% apresentam história familiar de NF-1<sup>(7)</sup>.

O ambulatório recebeu 24 pacientes (48%) encaminhados por seus médicos. Outros 7 pacientes (14%) vieram por conta própria e 19 (38%) foram indicados por seus familiares. Isso pode refletir que a neurofibromatose está sendo divulgada tanto entre a classe médica como entre os leigos.



**Gráfico 1** - Número de manchas café com leite entre 0,5 e 1,5 cm nos pacientes com NF-1.



**Gráfico 2** - Localização das efélides.

Manchas café com leite entre 0,5 e 1,5 cm foram observadas em 47 pacientes (94%). Duas manchas foram vistas em 2 pacientes (4%), três manchas em 1 (2%), seis ou mais manchas foram encontradas em 44 pacientes (88%), enquanto nenhum apresentou quatro a cinco manchas (Gráfico 1).

Número de manchas café com leite maior que 1,5 cm pôde ser encontrada em 42 pacientes (84%). Duas manchas foram observadas em 3 pacientes (6%), três manchas em 3 (6%), quatro manchas em 5 (10%), cinco manchas em 3 (6%), seis

ou mais manchas em 28 pacientes (56%). A literatura descreve que as manchas café com leite são encontradas em 95% dos pacientes, sendo que 75% dos pacientes apresentaram seis ou mais manchas<sup>(5)</sup>.

As efélides foram encontradas na região axilar unilateralmente em 3 pacientes (6%), bilateralmente em 37 (74%) e em outras dobras em 17 (34%). Alguns pacientes apresentaram efélides na axila e em outras dobras simultaneamente (Gráfico 2). A literatura refere que as efélides axilares podem ser observadas em 77,5% dos pacientes<sup>(5)</sup>.

Neurofibromas subcutâneos estavam presentes em 33 pacientes (66%), neurofibromas cutâneos em 39 (78%) e neurofibromas plexiformes em 15 (30%). Vários pacientes apresentaram os três tipos de neurofibromas simultaneamente. Na literatura é descrito que os neurofibromas são encontrados em 87,3% dos pacientes e 10,4% são plexiformes<sup>(5)</sup>. Os neurofibromas plexiformes se localizaram na cabeça em três pacientes, tronco em seis, membros superiores em cinco e membros inferiores em sete (Gráfico 3). Seis pacientes apresentaram mais de um neurofibroma plexiforme. Neurofibromas plexiformes (NP) são tumores não metastáticos, altamente vascularizados, de crescimento lento e localmente invasivo<sup>(4)</sup>. Os NP constituem uma das complicações significativas da NF-1 que pode ocorrer durante a infância e raramente se desenvolvem após a adolescência. Os NP podem ser tratados cirurgicamente, apesar dos resultados serem frequentemente insatisfatórios, visto que se envolvem intimamente com os nervos e devido a sua tendência a recidivar<sup>(13-15)</sup>. Needle e cols., em 1997, demonstraram que até 44% dos casos apresentavam recidivas<sup>(16)</sup>.

Alteração cosmética relacionada à NF foi a queixa de 19 pacientes (38%).

## CONCLUSÃO

A neurofibromatose é uma desordem genética de caráter progressivo e crônico, relativamente comum na população. Uma vez diagnosticada a neurofibromatose, a primeira reação de muitos pacientes é de ansiedade e medo ao se deparar com informações de seu potencial de complicações clínico-cirúrgicas.

Uma avaliação multidisciplinar, sendo composta por dermatologista, neurologista, ortopedista, pediatra, psicólogo e serviço social, faz-se necessária para um suporte completo aos pacientes portadores de NF-1. Em nosso serviço este acompanhamento é feito anualmente. Dependendo das alterações apresentadas, orientamos o paciente a retornar em menores intervalos de tempo. Esta conduta se justifica uma vez que observamos em nosso estudo taxas importantes

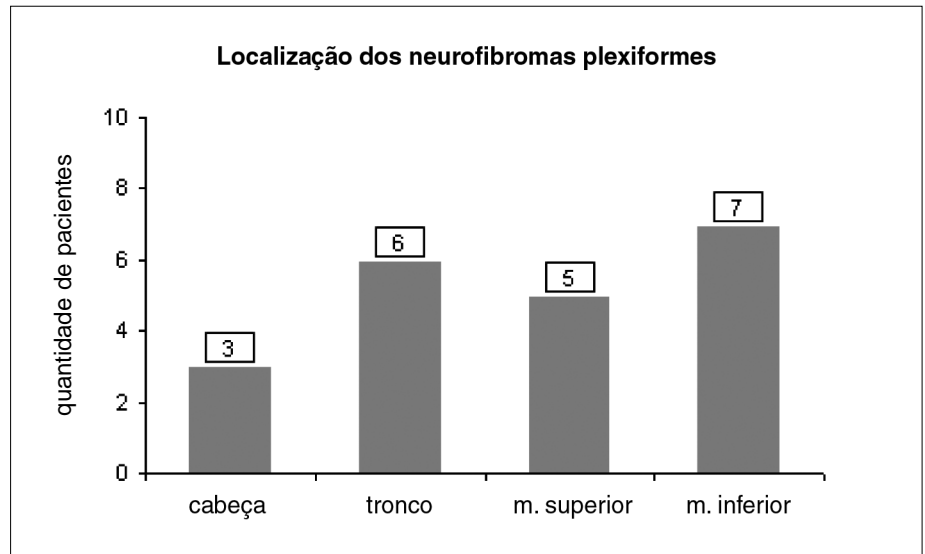


Gráfico 3 - Localização dos neurofibromas plexiformes.

de comprometimento neurológico e estético, dentre outros acometimentos possíveis.

Trabalhos que visem avaliar a incidência das manifestações clínicas e sua história natural são fundamentais para se detectar precocemente os sinais e sintomas da NF-1 e, assim, tratá-los minimizando as complicações e sequelas, além de ser ferramenta imprescindível para qualquer novo estudo terapêutico. Através destes conhecimentos é possível melhor informar os pacientes e seus familiares sobre as perspectivas presentes e futuras.

## AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à Cecília Maria do Prado Darrigo, pela assistência na análise estatística.

## SUMMARY

**Background:** Neurofibromatosis is an autosomal dominant disease that has been observed in various areas of the world, in all races, with an identical correlation in men and women. Neurofibromatosis is a chronic and progressive disease. **Objective:** To describe an epidemiological profile of patients diagnosed with neurofibromatosis type 1 in a reference hospital in the state of Rio de Janeiro, in terms

of socio-demographic and clinical variables. **Methods:** In this study, we analyzed the data of patients attended at the neurofibromatosis outpatient unit in 2003. The following variables were evaluated: first consult and follow-up, confirmed and suspected cases, gender, average age at visit, average age at diagnosis, state of origin, inheritance, patient referral, number of café-au-lait spots between 0.5 and 1.5cm, number of café-au-lait spots above 1.5cm, location of freckling, type of neurofibromas, location of the neurofibromas and plexiform neurofibromas, and alterations caused by neurofibromatosis. **Results:** Sixty-two patients were attended in 2003. Of these, 53 (85%) were first-time consults and 9 (15%) were follow-up visits. Diagnosis of neurofibromatosis type 1 was confirmed at the first consultation in 50 patients (94%), 30 (60%) female patients and 20 male patients (40%). The average patient age was approximately 14 years, with a standard deviation of 11.15. We observed that 41 (82%) attended patients were from the state of Rio de Janeiro, 4 patients (8%) came from Minas Gerais and 2 (4%) were from Rio Grande do Sul. One patient was attended from each of the states of Goiás, Pernambuco and Bahia. Hereditary neurofibromatosis was confirmed in 23 patients (46%), while 27 patients did not report affected family members. The major-

ity of the patients were referred to the service by their general practitioners. We observed café-au-lait spots measuring 0.5 to 1.5 cm in 47 patients (94%). Café-au-lait spots larger than 1.5 cm were found in 42 patients. Axillary freckling was observed unilaterally in 3 patients (6%), bilaterally in 37 (74%) and freckling in other folds was observed in 17 patients (34%). Subcutaneous neurofibromas were present in 33 (66%) patients, cutaneous neurofibromas in 39 (78%), and plexiform neurofibromas in 15 (30%) patients. Neurofibromatosis-related cosmetic alterations were reported by 19 (38%) patients. **Conclusion:** With this study and others, it is possible to obtain important information such as the incidence of the clinical manifestations of neurofibromatosis and its natural history, enabling better attendance of the patients and better conditions for research of new therapies.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bonalumi AF, Azulay. Genodermatoses neurocutâneas. In: Azulay RD, Azulay DR. Dermatologia. 4ª edição. Editora Guanabara Koogan, 2006, pág 605-612.
2. Elder D, Elenitsas R, Johnson Jr. B, Ioffreda M, Miller JJ, Miller III OF. Histopatologia da pele de Lever. Editora Manole. 1ª edição, 2001.
3. Ruggieri M, Polizzi A. Segmental neurofibromatosis. *J Neurosurg* 2000; Sep; 93(3):530-2.
4. Geller M, Bonalumi AF. Neurofibromatose; Clinica, Genética e Terapêutica. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2004.
5. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, Rubenstein A, Viskochil D. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997; Jul 2; 278(1):51-7.
6. Zvulunov A, Weitz, R, Metzker A. Neurofibromatosis type 1 in childhood: evaluation of clinical and epidemiologic features as predictive factors for severity. *Clin Pediatr (Phila)* 1998; May;37(5):295-9.
7. Goldberg Y, Dibbern K, Klein J, Riccardi VM, Graham JM Jr. Neurofibromatosis type 1- an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)*. 1996; Nov; 35(11):545-61.
8. Geller M, Bonalumi AF, et al. Neurofibromatose. Síndrome de von Recklinghausen - história, diagnóstico, exames clínicos e laboratoriais. *JBM* 1998; setembro, vol. 75 - nº 3 - págs. 15-21.
9. Riccardi VM. von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981; 305:1617-27.
10. Kloos RT, Rufini V, Gross MD, Shapiro B. Bone scans in neurofibromatosis: neurofibroma, plexiform neuroroma and neurofibrosarcoma. *J Nucl Med* 1996; Nov;37(11):1778-83.
11. Nimura M. Aspects in neurofibromatosis from the viewpoint of dermatology. *The Journal of Dermatology* 1992; 19:868-872.
12. Neurofibromatosis. NIH Consensus Statement 1987 Jul 13-15; 6(12):1-19
13. Geller M, Bonalumi AF. Neurofibromatose. In: Carakushansky G. Doenças Genéticas em Pediatria. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001, 377-390p.
14. Darrigo Jr. LG, Bonalumi Filho A, D'Alessandro DSM, Geller M. Neurofibromatose tipo 1 na infância: revisão dos aspectos clínicos. *Rev Paul Pediatr* 2008;26(2):176-82.
15. Darrigo Jr LG, Geller M, Bonalumi Filho A, Azulay DR. Prevalence of plexiform neurofibroma in children and adolescents with type I neurofibromatosis. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83:571-3.
16. Needle MN et. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994. *J Pediatr*. 1997 Nov;131(5):678-82.