

BMJ Best Practice

Neurofibromatose do tipo 1

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	13
Critérios de diagnóstico	15
Tratamento	16
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	19
Opções de tratamento	23
Novidades	35
Acompanhamento	36
Recomendações	36
Complicações	37
Prognóstico	37
Diretrizes	38
Diretrizes de diagnóstico	38
Diretrizes de tratamento	38
Recursos online	39
Referências	40
Imagens	44
Aviso legal	49

Resumo

- ◇ Distúrbio genético autossômico dominante com as características definidoras de manchas café-com-leite, múltiplos neurofibromas e nódulos de Lisch na íris.
- ◇ O diagnóstico é feito clinicamente; são recomendados testes moleculares baseados em RNA da mutação de NF1 para confirmar o diagnóstico.
- ◇ O distúrbio é progressivo, embora variável; ele irá se agravar.
- ◇ Múltiplos sistema de órgãos estão envolvidos: pele, sistema nervoso central (SNC), nervos periféricos, olhos, ossos, trato gastrointestinal, sistemas vascular e endócrino.
- ◇ A apresentação em uma criança pequena pode ser sutil.
- ◇ O acompanhamento regular, principalmente de casos complexos, é recomendado para identificar lesões iniciais, principalmente os tumores malignos da bainha dos nervos periféricos.

Definição

A neurofibromatose do tipo 1 (NF1) é um distúrbio genético autossômico dominante definida pelas características de manchas café-com-leite, múltiplos neurofibromas e nódulos de Lisch na íris. Estão quase sempre presentes outras manifestações, incluindo as que envolvem pele, sistema nervoso central, nervos periféricos, ossos, trato gastrointestinal, vasculatura e sistema endócrino. As manifestações adicionais mais comuns são as dificuldades de aprendizagem; gliomas da via óptica; neurofibromas plexiformes difusos, às vezes maciços; escoliose distrófica; displasia da asa do esfenóide; hipertensão renovascular e tumores malignos da bainha dos nervos periféricos.[1]

Epidemiologia

Para todas as populações estudadas, a frequência global da neurofibromatose do tipo 1 (NF1) é de aproximadamente 1 em 2500-3000, com um terço de todos os casos e metade dos novos casos apresentados representando novas mutações e os demais sendo herdados de um genitor afetado. A taxa de mutação é de aproximadamente 1 em 10,000 por alelo, ou 1 em 5000 nascidos vivos. Parece haver uma uniformidade global geral de achados clínicos para os países estudados (América do Norte, Europa, Israel, Japão, África do Sul), sem tendências étnicas ou geográficas claras.[1]

Etiologia

A etiologia da NF1 é uma mutação envolvendo o gene NF1, causando sua ruptura funcional ou sua perda. Variantes patogênicas envolvendo esse locus são comuns nos seres humanos (1 em 10,000). O gene NF1 é muito grande e é um alvo importante para todos os tipos de mutação genética, tanto nos óvulos quanto no esperma, para causar a doença hereditária, e nas células somáticas, para causar tumor e outras características. A herança da NF1 é autossômica dominante, mas os tumores são causados pela perda de ambas as cópias funcionais. Tem sido difícil estabelecer ligações entre o fenótipo clínico, mas grandes deleções do gene causam um fenótipo grave e as mudanças que afetam um único aminoácido causam um fenótipo mais leve.[4] As mutações na primeira parte do gene foram ligadas a um aumento do risco de glioma da via óptica.[5]

Fisiopatologia

A consequência das mutações é a redução do produto gênico da neurofibromina da NF1, que resulta na ruptura de múltiplas vias de sinalização mediadas pelo oncogene Ras nas células de Schwann, glia, melanócitos, mastócitos, células vasculares (endoteliais e dos músculos lisos), osteócitos, células cromafins, células do estroma gastrointestinal e, provavelmente, outros tipos de células. Essas rupturas, por sua vez, causam displasias e neoplasias específicas do tecido, cujo efeito final é o quadro clínico da NF1. Muitos, mas não todos, os tipos de células envolvidos (por exemplo, células de Schwann, melanócitos, células cromafins, osteócitos cefálicos) são derivados da crista neural; por esse motivo, a NF1 era anteriormente denominada neurocristopatia. A perda de heterozigosidade (isto é, perda de células somáticas do alelo normal da NF1) ocorre em algumas lesões benignas, incluindo alguns neurofibromas (ou partes deles), manchas café-com-leite e pelo menos duas malignidades associadas: tumor maligno da bainha dos nervos periféricos e leucemia mielogênica crônica juvenil.

Classificação

Neurofibromatose (declaração da conferência para desenvolvimento de consenso do National Institutes of Health [NIH])[2] [3]

A NF1 é distinta da neurofibromatose do tipo 2 (NF2), sendo essa última caracterizada por schwannomas vestibulares bilaterais (neuromas acústicos), meningiomas do sistema nervoso central (SNC), catarata subcapsular, retinopatia pigmentar e schwannomas cutâneos. Os loci de genes para a NF1 e a NF2 estão nos braços longos do cromossomo 17 e do cromossomo 22, respectivamente.

Prevenção primária

A única consideração para a prevenção é evitar a transmissão da NF1 por um progenitor afetado. O aconselhamento genético dá acesso às quatro abordagens disponíveis para essa prevenção:

- Evitar concepção
- Inseminação artificial por um doador para um homem afetado ou uso de um óvulo doado para uma mulher afetada
- Diagnóstico pré-implantação com a implantação seletiva de concepções sem mutação
- Diagnóstico pré-natal com término da gestação se o feto for afetado pela NF1.

Rastreamento

Distúrbio

O rastreamento para a presença de neurofibromatose do tipo 1 (NF1) é viável apenas pelo exame da pele (por médicos treinados) das crianças antes da matrícula escolar.^[29] A razão desse rastreamento se baseia na capacidade de intervir positivamente em crianças com disfunção cognitiva associada à NF1 e problemas de desempenho escolar. O impacto preciso ainda deve ser determinado.

O rastreamento de base populacional não é estabelecido por lei ou por uma política oficial, mas a atenção ao diagnóstico de NF1 seria prudente para todos os médicos que examinam crianças antes da matrícula escolar.

Características

O rastreamento para a presença de características ocultas da NF1 permanece controverso, com uma atenção especial aos gliomas da via óptica.^[27] Muitas clínicas especializadas em neurofibromatose (NF) realizam rastreamentos dos gliomas da via óptica pré-sintomáticos usando a neuroimagem. Os testes de QI/psicológicos de pacientes em idade escolar com NF1 são geralmente recomendados,^[1] embora não existam diretrizes formais nesse sentido. As recomendações recentes sugerem considerar uma RNM basal de corpo inteiro na transição da infância para avaliar a carga do tumor.^[9] O aumento do risco de câncer de mama e o prognóstico desfavorável^{[30] [31]} sugerem agora que as mulheres com NF1 devem ter a possibilidade de passar por um rastreamento precoce das mamas, com mamografia ou RNM, a partir dos 30 a 35 anos de idade.

Prevenção secundária

É necessária uma forte relação de trabalho com o médico da unidade básica de saúde e o médico da clínica especializada em neurofibromatose (NF). Além disso, o envolvimento com um grupo de apoio à NF, local ou nacional, pode ser útil para minimizar o impacto e a evolução do distúrbio. [\[The Neuro Foundation \(UK\)\]](#) [\[Children's Tumor Foundation\]](#) [\[Neurofibromatosis Society of Ontario\]](#)

O rastreamento para a presença de características ocultas da NF1 permanece controverso, com uma atenção especial aos gliomas da via óptica.^[27] Muitas clínicas especializadas em NF fazem o rastreamento dos gliomas da via óptica pré-sintomáticos usando a neuroimagem. Os testes de QI/psicológicos de pacientes em idade escolar com NF1 são geralmente recomendados,^[1] embora não existam diretrizes formais nesse sentido.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um lactente do sexo masculino apresenta várias manchas café-com-leite em consulta pediátrica rotineira de acompanhamento aos 6 meses. O médico suspeita de neurofibromatose do tipo 1 (NF1) e encaminha o paciente a um dermatologista, que concorda com o diagnóstico provisório e o encaminha à clínica universitária especializada em neurofibromatose (NF) mais próxima. Na clínica, o exame físico geral não revela nada digno de nota e o exame oftalmológico é normal. Como é padrão para essa clínica de NF específica, uma ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio para rastreamento é realizada, revelando um glioma na via óptica envolvendo o nervo óptico direito proximal e o quiasma óptico, além de múltiplos sinais ponderados em T2 hiperintensos na substância branca periventricular, no globo pálido e no cerebelo. Dada a história familiar negativa em outros aspectos e a falta de achados de NF1 no exame físico de ambos os genitores, a família é informada de que uma nova mutação da NF1 é provável. O glioma da via óptica será acompanhado por exames oftalmológicos e de neuroimagem.

Caso clínico #2

Uma mulher de 26 anos de idade apresenta-se com múltiplas lesões cutâneas sésseis carnudas. Ela tem várias manchas café-com-leite desde a primeira infância, mas as ignorou porque foram consideradas sinais de nascença. Os nódulos cutâneos tronculares que a fizeram apresentar-se começaram a aparecer (ou tornaram-se proeminentes) no início do segundo trimestre de sua gestação recente, em cujo final ela deu à luz uma bebê do sexo feminino com várias marcas de nascença marrons claras. O exame físico da mulher mostra manchas café-com-leite, sardas axilares bilaterais e múltiplos neurofibromas cutâneos no tronco e nos membros proximais. Ela não tem anormalidades neurológicas. Um exame oftalmológico com lâmpada de fenda revela vários nódulos de Lisch na íris, bilateralmente. O diagnóstico de NF1 é fundamentado com base no exame clínico. O aconselhamento genético esclarece o risco de recorrência de 50% da NF1 e, respeitando o desejo da paciente de ter filhos sem NF1, uma amostra de sangue é colhida para um diagnóstico molecular, prevendo utilizar os dados para o diagnóstico pré-natal, ou o diagnóstico de pré-implantação e implantação seletiva de concepções sem NF1.

Outras apresentações

Por um lado, um paciente pode apresentar-se com ≥ 1 lesão característica de NF1 (isto é, mancha café-com-leite, neurofibroma, nódulo de Lisch na íris) confinada a uma parte limitada do corpo, sendo a explicação, em última análise, o mosaicismo somático (pós-zigótico). Uma vez que as gônadas podem estar envolvidas no mosaicismo, esse diagnóstico pode implicar um risco significativo de NF1 manifesta entre os descendentes. Por outro lado, foi demonstrado que pelo menos uma forma alélica da NF1 não tem os neurofibromas cutâneos típicos definitivos da NF1, [4] e é provável que os pacientes com NF1 com deleção do gene inteiro tenham problemas cognitivos mais profundos e o início de neurofibromas cutâneos e subcutâneos na primeira infância.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A neurofibromatose do tipo 1 (NF1) é uma doença progressiva que tem uma grande variedade de apresentações, variando por idade, estágio da doença e variabilidade dentro do distúrbio.[7] A heterogeneidade clínica e genética é cada vez mais uma preocupação ao diagnosticar apresentações aparentemente leves, regionalmente localizadas ou atípicas em outros aspectos.

Idade

A NF1 se torna mais óbvia e grave com a idade, principalmente como função do aumento no número e/ou tamanho dos neurofibromas. Uma criança com manifestação mínima não exclui uma evolução final grave da doença. Outros problemas graves relacionados à idade incluem escoliose distrófica e suas complicações, feocromocitoma e tumores malignos da bainha dos nervos periféricos (TMBNPs).

Estágios de evolução da doença

A NF1 é progressiva. Suas manifestações reais são uma função dessa evolução, mais bem entendida em termos de três estágios diferentes.

- Características: o primeiro estágio envolve os aspectos do distúrbio que são mais imediatamente relacionados à mutação genética propriamente dita, como manchas café-com-leite, neurofibromas e displasia vertebral.
- Consequências: o segundo estágio envolve os aspectos do distúrbio que são decorrentes da evolução de cada característica. Por exemplo, a escoliose distrófica é mais bem compreendida como uma consequência da displasia vertebral.
- Complicações: o terceiro estágio envolve os aspectos do distúrbio que são decorrentes da evolução de cada consequência. Por exemplo, a escoliose distrófica pode causar a compressão da medula espinhal e o comprometimento neurológico concomitante.

Em termos de opções de tratamento e objetivos e expectativas futuras, as distinções entre características, consequências e complicações são críticas.

Manifestações clínicas comuns

O envolvimento de pele, olhos, sistema nervoso e esqueleto deve ser óbvio na apresentação. É necessária atenção imediata para dor, déficit neurológico, massa de crescimento rápido e déficit neurológico motor ou sensitivo localizados.

As manifestações clínicas comuns incluem:

- Pele:
 - Manchas de cor café-com-leite
[Fig-1]
 - Sardas intertriginosas
 - Neurofibromas cutâneos, subcutâneos e plexiformes difusos.
[Fig-2]
[Fig-3]
[Fig-4]

- Olhos:
 - Comprometimento visual
 - Nódulos de Lisch
[Fig-5]
- Sistema nervoso:
 - Dificuldade de aprendizagem, falta de coordenação geral
 - Convulsões
 - Cefaleia
- Esqueleto:
 - Pseudoartrose da tíbia e/ou outros lugares
 - Escoliose, que pode ser distrófica
 - Pectus excavatum/carinatum
 - Geno valgo/varo.

A hipertensão pode estar presente se um feocromocitoma se desenvolver. A maioria dos pacientes com feocromocitoma apresenta pressão arterial (PA) com aumento contínuo ou paroxístico ou sinais episódicos de rubor ou palpitações. Apesar de raro, o feocromocitoma também pode ser reconhecido num quadro agudo, em que os pacientes apresentam abdome agudo ou colapso. Cerca de 15% dos pacientes são assintomáticos e o diagnóstico é coincidente.[8]

Exames

O diagnóstico da NF1 é geralmente feito clinicamente, embora a neuroimagem (tomografia computadorizada [TC], ressonância nuclear magnética [RNM], tomografia por emissão de pósitrons [PET]) possa ser útil para identificar tumores intracranianos ou paraespinhais. Biópsias de manchas café-com-leite são inadequadas, a menos que sejam para realizar testes de diagnóstico para mosaico. As biópsias de neurofibromas com a finalidade de confirmar o diagnóstico da NF1 são raramente necessárias. As biópsias de neurofibromas grandes para identificar um TMBNP associado ou malignidade semelhante podem ser apropriadas, dependendo da apresentação.

Antes, os exames moleculares eram reservados aos casos problemáticos e de aconselhamento genético (por exemplo, diagnóstico pré-natal ou de pré-implantação). No entanto, as recentes orientações da American Association of Cancer Research recomendam o teste de mutação baseado em RNA de NF1 para confirmar o diagnóstico e, em particular, para diferenciar a NF1 de outras doenças (por exemplo, síndrome de Legius e deficiência congênita de reparo de erro de pareamento) em pacientes com várias manchas café-com-leite.[9] A crescente evidência de uma correlação genótipo-fenótipo aumenta ainda mais a utilidade do teste.

Fatores de risco

Fortes

genitor com neurofibromatose do tipo 1 (NF1)

- A NF1 é um distúrbio genético autossômico dominante com penetrância de praticamente 100%. Existe um risco de 50% para cada gestação se um dos genitores tiver NF1.

trauma grave por esmagamento

- O trauma grave por esmagamento – como ao fechar a porta do carro no antebraço, mão ou pé, ou ser mordido ou levar um coice de um cavalo – pode causar o desenvolvimento de neurofibromas localizados em pacientes com NF1. [1] [6]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico**história familiar de NF1 (comum)**

- Genitor e/ou descendente afetado. Todos os parentes de primeiro grau devem ser examinados quanto aos sinais de NF1.

dor, qualquer local (comum)

- Geralmente decorrente dos neurofibromas do nervo periférico.

déficits neurológicos: atraso motor macroscópico, falta de coordenação geral, problemas de desempenho escolar (comum)

- Ocorrem em cerca de 60% dos pacientes com NF1. [1] Esses pacientes podem ter problemas específicos na prosódia expressiva e receptiva, incluindo a fala.

comprometimento visual (comum)

- Os gliomas ópticos são encontrados em 15% da população com NF1; um terço dessas lesões são sintomáticas. [10]

comprometimento das interações sociais (comum)

- Neurofibromas cutâneos numerosos e neurofibromas plexiformes difusos muito grandes podem causar um grave comprometimento cosmético, principalmente aqueles localizados na cabeça e no pescoço ou perto deles.
- Além das considerações estéticas e cosméticas, alguns pacientes podem ter interações sociais reduzidas ou comprometidas de outra forma. [11] [12]

pele: manchas café-com-leite, sardas axilares, xantogranulomas juvenis cutâneos, neurofibromas (comum)

- Xantogranulomas juvenis cutâneos são transitórios na infância, e ocorrem três tipos de neurofibromas: cutâneos, subcutâneos e plexiformes difusos.
- Os neurofibromas subcutâneos de início precoce são arautos de neurofibromas plexiformes nodulares paraespinais, morbidade grave e morte precoce.
- Neurofibromas cutâneos precoces e em crescimento demonstram depressibilidade (isto é, penetram mais profundamente na derme quando pressionados) e podem ser pruriginosos.

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

cabeça e pescoço: divisões do nervo trigêmeo com neurofibroma plexiforme difuso unilateral (comum)

- Um neurofibroma plexiforme difuso unilateral envolvendo qualquer uma ou todas as três divisões do nervo trigêmeo ocorre em 3% a 5% dos pacientes com NF1.[1] [13]
- No início, muitas vezes é diagnosticado incorretamente (por exemplo, como caxumba).
- Ele para na linha média e não é propenso à transformação em tumor maligno da bainha dos nervos periféricos (TMBNP) como outros neurofibromas plexiformes difusos.
- Neurofibromas plexiformes subcutâneos e nodulares podem ser facilmente visíveis e palpáveis nos triângulos anterior e posterior do pescoço (bem como nas fossas supraclaviculares).

oftalmológicos: comprometimento da visão, palidez do disco óptico, nódulos de Lisch na íris (comum)

- Realizar um exame físico para identificar o comprometimento da visão e a palidez do disco óptico é importante para tomar decisões sobre a neuroimagem do cérebro e do nervo óptico.[14]
- A documentação dos nódulos de Lisch na íris com a lâmpada de fenda pode confirmar o diagnóstico de NF1.

[Fig-5]

sistema nervoso central: sinais de hidrocefalia, tumores cerebrais e/ou anomalias cerebelares (comum)

- Também pode haver dados da história.
- Convulsões de todos os tipos podem fazer parte do quadro clínico da NF1.

sistema nervoso periférico: massa palpável no pescoço, plexos braquiais, virilha, canal de Hunter ou fossas poplíteas (comum)

- Os nervos periféricos - principalmente seus elementos sensoriais e autonômicos - são alvos primários da mutação da NF1, desde suas origens nos gânglios da raiz dorsal até os nervos intermediários e pequenos nos membros distais.
- A palpação do pescoço, plexos braquiais, virilha, canal de Hunter e fossas poplíteas pode ser particularmente reveladora.
- Esses tumores têm a textura de uma borracha escolar dura e são sensíveis à palpação.

esqueléticos: displasia tibial ou pseudoartrose, displasia da asa do esfenóide, pectus excavatum ou carinatum, genu varo ou valgo, tornozelo valgo, pés planos (comum)

- A displasia tibial ou pseudoartrose (na verdade, também envolvendo a fíbula adjacente) é uma lesão característica de lactentes e crianças pequenas com NF1 (cerca de 0.5%).[1]
- Outras lesões esqueléticas incluem displasia da asa do esfenóide (unilateral), pectus excavatum ou carinatum, genu varo ou valgo, tornozelo valgo e pés planos.

gastrointestinais: constipação grave, obstipação, dor abdominal, sangramento gastrointestinal (comum)

- A hiperganglionose do cólon pode causar constipação grave ou obstipação em crianças e adultos com NF1.
- Os tumores estromais gastrointestinais podem causar dor abdominal e sangramento gastrointestinal.

- Tumores carcinoides tendem a ocorrer no duodeno e causar rubor facial, diarreia, lesões cardíacas faces direita, telangiectasia facial e broncoconstrição. O diagnóstico é confirmado por níveis elevados do metabólito de serotonina ácido 5-hidroxiindoleacético.

vasculares: problemas neurológicos, dor abdominal (e/ou hemorragia) (comum)

- Anormalidades vasculares das circulações cerebral e gastrointestinal podem se manifestar como problemas neurológicos e dor abdominal (e/ou hemorragia), respectivamente.

transtorno do espectro autista (comum)

- 21% a 40% das crianças com NF1 apresentam um transtorno do espectro autista com base no teste diagnóstico.[15]

vasculares: hipertensão (incomum)

- As anormalidades vasculares da circulação renal podem se manifestar como hipertensão.
- A hipertensão pode estar presente se um feocromocitoma se desenvolver. A maioria dos pacientes com feocromocitoma apresenta pressão arterial (PA) com aumento contínuo ou paroxístico ou sinais episódicos de rubor ou palpitações. Apesar de raro, o feocromocitoma também pode ser reconhecido num quadro agudo, em que os pacientes apresentam abdome agudo ou colapso. Cerca de 15% dos pacientes são assintomáticos e o diagnóstico é coincidente.[8]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
ressonância nuclear magnética (RNM) e/ou tomografias computadorizadas (TCs) <ul style="list-style-type: none"> • Define a presença, natureza e/ou extensão da(s) lesão(ões). Também pode mostrar sinais de crescimento tumoral. • Esses testes são indicados sempre que a presença de gliomas da via óptica, outros tumores cerebrais, hidrocefalia, neurofibromas paraespinais ou tumores malignos da bainha dos nervos periféricos (TMBNPs) for suspeita, seja no diagnóstico ou após o mesmo. • A técnica preferencial de imagem depende das indicações e do tipo de lesão que está sendo procurado. 	<p>podem demonstrar achados compatíveis com gliomas da via óptica, outros tumores cerebrais, hidrocefalia, neurofibromas paraespinais ou TMBNPs</p>
tomografia por emissão de pósitrons (PET) <ul style="list-style-type: none"> • Define a presença, natureza e/ou extensão da(s) lesão(ões). Também pode mostrar sinais de crescimento tumoral. • A imagem com PET, RNM e/ou TC é indicada sempre que a presença de gliomas da via óptica, outros tumores cerebrais, hidrocefalia, neurofibromas paraespinais ou TMBNPs for suspeita, seja no diagnóstico ou após o mesmo. • A PET pode ser particularmente útil para distinguir os TMBNPs dos neurofibromas benignos.[16] Resultados anormais dos exames podem sugerir a cirurgia como uma abordagem de tratamento. Os resultados normais em uma PET não excluem o comportamento de tumor maligno. A importância dos resultados normais quando um glioma da via óptica está sendo procurado depende da idade do paciente e das indicações para a realização do estudo. 	<p>pode demonstrar achados compatíveis com gliomas da via óptica, outros tumores cerebrais, hidrocefalia, neurofibromas paraespinais ou TMBNPs</p>

Exame	Resultado
biópsia <ul style="list-style-type: none"> • Pode ajudar a definir a presença, natureza e/ou extensão da(s) lesão(ões), como neurofibroma, tumores malignos da bainha dos nervos periféricos (TMBNPs). • Em pacientes jovens apenas com manchas café-com-leite, a identificação histológica de um neurofibroma pode confirmar o diagnóstico de NF1. Em outras ocasiões, a biópsia pode ser usada para tentar diferenciar um neurofibroma benigno de um TMBNP. Uma biópsia é apropriada sempre que indicado pelos achados clínicos, seja no diagnóstico ou após o mesmo. • A falha em documentar uma malignidade por biópsia não exclui a sua presença. 	características histológicas de um neurofibroma ou TMBNP
teste genético para confirmar a mutação da neurofibromatose do tipo 1 (NF1) <ul style="list-style-type: none"> • A American Association of Cancer Research recomenda o teste de mutação de NF1 baseado em RNA para confirmar o diagnóstico e, em particular, para diferenciar a NF1 de outras doenças (por exemplo, síndrome de Legius e deficiência congênita de reparo de erro de pareamento) em pacientes com várias manchas café-com-leite.[9] A crescente evidência de uma correlação genótipo-fenótipo aumenta ainda mais a utilidade do teste. • A identificação da mutação NF1 confirmará o diagnóstico de NF1[17] (embora não exclua a presença de outros distúrbios concomitantes). Se o objetivo do teste for confirmar o diagnóstico clínico, o resultado negativo não excluirá necessariamente a NF1. A detecção pode ser tão alta quanto 95%, mas isso não se aplica a todas as instituições de teste. Esses testes são indicados sempre que houver suspeita da presença de tais achados, seja no diagnóstico ou após o mesmo. • O encaminhamento para uma clínica especializada em neurofibromatose (NF) é justificado com resultados positivos, negativos ou ambíguos. Saber os detalhes da mutação NF1 em um adulto com NF1 permite seu uso no diagnóstico pré-natal ou em protocolos de diagnóstico pré-implantação. 	mutação identificável envolvendo o locus NF1

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Neurofibromatose do tipo 2 (NF2)	<ul style="list-style-type: none"> • Schwannomas bilaterais vestibulares, meningiomas e/ou ependimomas intracranianos, glioma espinhal, schwannomas paraespinhais, schwannomas cutâneos, catarata subcapsular posterior, retinopatia pigmentar, ausência das típicas manchas café-com-leite.[18] 	<ul style="list-style-type: none"> • Identificação de uma mutação no locus NF2 na banda cromossômica 22q11.[19]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome de McCune-Albright	<ul style="list-style-type: none"> Poucas ou nenhuma mancha café-com-leite, ausência de sardas axilares, displasia fibrosa polioestótica.[20] 	<ul style="list-style-type: none"> Identificação de uma mutação ativadora no locus do gene GNAS1 na banda cromossômica 20q13.2.
Manchas café-com-leite familiares	<ul style="list-style-type: none"> Ausência de outras características com neurofibromatose do tipo 1 (NF1), embora o número de manchas café-com-leite possa sugerir NF1.[1] [21] 	<ul style="list-style-type: none"> Ausência de uma mutação NF1.
Síndrome semelhante à NF1 (síndrome de Legius)	<ul style="list-style-type: none"> Ausência de neurofibromas ou glioma da via óptica ou outras características da NF1, exceto pela presença de manchas café-com-leite, sardas axilares, macrocefalia, dismorfismo facial e talvez dificuldades de aprendizagem.[22] 	<ul style="list-style-type: none"> Identificação de uma mutação no gene SPRED1 na banda cromossômica 15q13.2.[23]
Síndrome de Proteus	<ul style="list-style-type: none"> Supercrescimento localizado superficialmente imitando ≥ 1 neurofibroma plexiforme difuso grande na ausência de outras características da NF1.[24] [25] 	<ul style="list-style-type: none"> Ausência de uma mutação NF1.
Neurofibromas cutâneos relacionados à idade	<ul style="list-style-type: none"> Um a vários neurofibromas cutâneos que não demonstram depressibilidade (isto é, penetram mais profundamente na derme quando pressionados) e aparecem apenas na quinta década de vida ou além.[1] 	<ul style="list-style-type: none"> Ausência de uma mutação NF1 em um espécime não neurofibroma.
Neurofibroma plexiforme difuso isolado	<ul style="list-style-type: none"> Um neurofibroma plexiforme difuso na ausência de quaisquer outras características da NF1.[1] 	<ul style="list-style-type: none"> Ausência de uma mutação NF1 em um espécime não neurofibroma.
Schwannomatose	<ul style="list-style-type: none"> Pouca ou nenhuma pigmentação da pele, como manchas de cor café-com-leite ou sardas intertriginosas. Schwannomas múltiplos.[26] 	<ul style="list-style-type: none"> "Schwannoma" uniforme na biópsia do tumor. Ausência de splicing ou mutações de sentido incorreto.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Deficiência congênita de reparo de erro de pareamento	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ter seis ou mais manchas café au lait, normalmente com bordas mais irregulares. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutações homozigóticas em um dos genes tríplice virais: PMS2, MLH1, MSH6, MSH2.

Critérios de diagnóstico

Neurofibromatose (declaração da conferência para desenvolvimento de consenso do National Institutes of Health [NIH])[2] [3]

Os critérios inclusivos do NIH são cumpridos se ≥ 2 dos seguintes estiverem presentes:

- ≥ 6 manchas café-com-leite >5 mm de diâmetro em pacientes pré-púberes e >15 mm de diâmetro em pacientes pós-púberes
- ≥ 2 neurofibromas de qualquer tipo ou 1 neurofibroma plexiforme; a gravidade é uma função da calendarização, do número e da natureza de várias características da neurofibromatose do tipo 1 (NF1)
- Sardas nas regiões axilar ou inguinal
- Glioma óptico
- ≥ 2 nódulos de Lisch (hamartomas da íris)
- Uma lesão óssea distinta como a displasia da asa do esfenóide ou afinamento aparente do córtex de ossos longos com ou sem pseudoartrose
- Um parente de primeiro grau (genitor, irmão ou filho) com NF1, conforme os critérios acima mencionados.

A verdadeira gravidade pode ser determinada apenas com o uso da neuroimagem, embora muitos médicos especializados em NF1 indicam ficar satisfeitos com apenas uma avaliação clínica especializada, que inclui oftalmoscopia de lâmpada de fenda e exames do campo visual.[27] Pacientes com deleção total do gene NF1 podem manifestar doença mais grave que pacientes com outros tipos de mutações.

Entretanto, a descoberta de que mutações do gene SPRED1 causam síndrome semelhante à NF1/síndrome de Legius introduziu uma heterogeneidade substancial aos critérios do NIH. A síndrome de Legius é uma condição que, assim como a NF1, é caracterizada por manchas café-com-leite, sardas e dificuldades de aprendizagem. Uma análise do ácido ribonucleico (RNA) de pacientes com NF1 definida pelos critérios do NIH demonstrou que, de 71 casos tanto familiares como de novo apenas com critérios pigmentários, 6 (8%) apresentavam mutações do gene SPRED1/síndrome de Legius e 18 (25%) não tinham mutação constitucional na NF1 ou SPRED1.[28]

Abordagem passo a passo do tratamento

Não existe tratamento para a NF1 propriamente dita. O tratamento é uma função da idade do paciente e da presença, natureza e gravidade das manifestações da doença, que devem ser distinguidas em termos de serem características, consequências ou complicações. O foco do tratamento, além do apoio geral e aconselhamento genético, é limitado essencialmente à cirurgia. A presença ou o desenvolvimento de doenças coincidentes com a NF1 sempre deve ser uma consideração.

Feocromocitoma

- A hipertensão sustentada – e particularmente a hipertensão maligna – e outras indicações de um estado hiperadrenérgico justificam a remoção cirúrgica emergencial desse tumor cromafim; os sintomas menos graves também justificam a cirurgia urgente.

Tumores malignos da bainha dos nervos periféricos (TMBNPs)

- Exigem encaminhamento imediato para um cirurgião e um oncologista para a extirpação ou amputação. Essas malignidades geralmente não têm resposta clínica à quimioterapia ou radioterapia.

Neurofibromas (cutâneos, subcutâneos, plexiformes difusos, plexiformes nodulares)

- Essas lesões crescem lentamente, mas podem se distorcer e invadir de outra forma o tecido adjacente e causar prurido excessivo, dor e/ou déficits neurológicos localizados que exigem a consideração da cirurgia.

[Fig-2]

[Fig-3]

[Fig-4]

- As lesões devem ser observadas, com a consideração de uma intervenção cirúrgica para as lesões selecionadas. Uma atenção especial deve ser dedicada à apresentação e/ou agravamento de neurofibromas plexiformes subcutâneos e nodulares. A preocupação com o desenvolvimento de um TMBNP é alta na presença de ≥ 1 neurofibroma plexiforme.
- As manchas café-com-leite e sardas intertriginosas não justificam nem são recomendações de tratamento. Neurofibromas plexiformes difusos, cutâneos e subcutâneos devem ser regular e rigorosamente observados, com a consideração de uma intervenção cirúrgica para as lesões selecionadas. Os xantogranulomas juvenis são geralmente transitórios e não requerem tratamento.

[Fig-1]

- O prurido envolvendo a pele é suscetível ao tratamento com bloqueadores de mastócitos (por exemplo, cetotifeno).^{[32] [33]} No entanto, esses agentes não são comumente usados.
- Os tumores glômicos quase sempre requerem cirurgia quando se tornam sintomáticos.

Cefaleia

- As cefaleias estão entre os sintomas mais comuns dos pacientes com NF1. Para a grande maioria, elas são simplesmente coincidentes com a NF1, mas o início súbito de uma cefaleia grave justifica

a consideração de hidrocefalia, glioma intracraniano, enxaqueca ou outro comprometimento cerebrovascular. Os médicos devem estar cientes da história de cefaleias do paciente.

Sistema nervoso

- A dificuldade de aprendizagem e a deficiência motora devem ser identificadas e uma solução fornecida (por exemplo, recursos especiais de educação, auxílios de aprendizagem e, possivelmente, estimulantes do sistema nervoso central).
- Os pacientes devem ser observados estreitamente para a indicação de um astrocitoma intracraniano, incluindo glioma óptico e glioma do hemisfério cerebral. Os gliomas da via óptica causando distúrbios endócrinos/hipotalâmicos podem ser tratados com cirurgia e/ou quimioterapia. A cirurgia é o último recurso para o glioma do hemisfério cerebral.
- O comprometimento cerebrovascular requer o diagnóstico anatômico preciso e o controle cirúrgico ou ablação, conforme proposto pelo neurocirurgião especialista.
- A hidrocefalia requer o esclarecimento da patogênese (por exemplo, estenose aquedutal ou pressão de tumor externo) e seu tratamento adequado, com a consideração do shunt.
- O tratamento das convulsões deve ser adequado à sua natureza e frequência, de acordo com as recomendações do neurologista especialista.
- O alívio cirúrgico da compressão da medula espinhal deve ser fornecido se possível e/ou acomodação e tratamento de suporte do comprometimento motor e sensorial estabelecido.
- Para as neuropatias periféricas decorrentes da compressão do tumor e/ou colapso ósseo, o alívio cirúrgico da compressão deve ser proporcionado se possível e/ou acomodação e tratamento de suporte do comprometimento motor e sensitivo estabelecido. Ocasionalmente, os pacientes com NF1 têm neuropatia periférica que não é secundária à compressão.

Olho

- Na primeira década, e talvez além, os pacientes devem ser monitorados quanto ao comprometimento visual (isto é, em virtude de um glioma óptico) e ao sinal diagnóstico revelador dos nódulos de Lisch na íris. Os nódulos de Lisch na íris são assintomáticos e não requerem tratamento.
[Fig-5]
- Choro e/ou irritabilidade inexplicáveis em um neonato devem causar preocupação sobre o glaucoma congênito, que é tratável com goniotomia ou trabeculotomia. A terapia medicamentosa pode ser usada para reduzir a pressão intraocular antes e/ou após a cirurgia.
- Neurofibromas periorbitais causando ptose da pálpebra superior ou inferior provavelmente exigirão cirurgia para remover a(s) lesão(ões) associadas(s).

Oral

- Neurofibromas orofaríngeos sintomáticos podem exigir cirurgia para remoção ou citorredução.
- Pacientes com NF1 parecem estar em risco mais alto de cárie dentária. O tratamento com acompanhamento agressivo, higiene rigorosa e restauração deve ser fornecido, conforme determinado pelo especialista dental.

Esquelético

- Os lactentes devem ser avaliados cuidadosamente quanto às deformidades de ossos longos, principalmente a pseudoartrose tibial. Nos primeiros 5 anos, a observação estrita é necessária para identificar a displasia vertebral inicial e a escoliose distrófica, bem como a displasia da asa do esfenoide. A cirurgia corretiva pode ser necessária.
- As deformidade de pectus e geno varo/valgo requerem intervenção cirúrgica apenas ocasionalmente. Quando o nível de gravidade justifica a consideração do tratamento, a cirurgia pode ser a abordagem preferida, com uma calendarização no final da primeira década ou na segunda década para o geno valgo/varo. A órtese é o tratamento primário para geno valgo/varo, tornozelo valgo e pés planos.

Vascular

- A hipertensão deve ser examinada em cada visita clínica em todas as faixas etárias, considerando uma origem renovascular ou do feocromocitoma relacionada à NF1. Dependendo da patogênese, o tratamento farmacológico e a cirurgia podem ser justificados, conforme recomendado pelos especialistas em pediatria, cardiologia e cirurgia. A remoção cirúrgica do feocromocitoma ou a colocação de stent ou shunt em torno da vasculatura renal aferente pode ser necessária.

Gastrointestinal

- A observação de constipação/obstipação em crianças e de sangramento pelo reto em crianças mais velhas e adultos é apropriada. Quando a constipação/obstipação for decorrente de hiperganglioneose colônica, a cirurgia pode ser justificada. Afora isso, o óleo mineral por via oral estritamente supervisionado pode ser útil.
- Os tumores estromais podem causar dor abdominal grave e/ou recorrente e/ou sangramento gastrointestinal. Isto deve levar à consideração da necessidade de tratamento cirúrgico. O imatinibe é útil no tratamento de tumores que não podem ser cirurgicamente removidos ou que se disseminaram, embora o uso de imatinibe para o tumor estromal gastrointestinal (TEGI) na NF1 não seja tão bom quanto no TEGI esporádico. O sunitinibe pode ser considerado se houver evolução da doença com o imatinibe.
- Tumores carcinoides tendem a ocorrer no duodeno e causar rubor facial, diarreia, lesões cardíacas no lado direito, telangiectasia facial e broncoconstrição.

Hematopoético

- A leucemia mielogênica crônica juvenil é uma manifestação rara, mas relacionada, da NF1 e deve ser considerada em qualquer criança que desenvolva os sinais e sintomas sugestivos de leucemia. A quimioterapia agressiva e o transplante de medula óssea têm sido decepcionantes para melhorar o desfecho.

Psicológica

- Os problemas em lidar com a NF1 e a vida em geral são aspectos importantes desse distúrbio, principalmente para as crianças em idade escolar. O aconselhamento profissional e a terapia, bem como várias formas de grupos de autoajuda, parecem salutar.

Reprodutivo

- O monitoramento estrito dos neurofibromas durante a gestação – de preferência por um obstetra familiarizado com a neurofibromatose do tipo 1 (NF1) – é apropriado. Todos os tipos de neurofibromas geralmente aumentam durante a gestação e os neurofibromas plexiformes difusos da pelve e do espaço retroperitoneal podem comprometer o parto e os últimos estágios da gestação.
- O aconselhamento genético deve ser prospectivo e as técnicas de diagnóstico pré-natal e pré-implantação devem ser disponibilizadas conforme os desejos da paciente e da família.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)		
feocromocitoma		
	1a	remoção cirúrgica
tumor maligno da bainha dos nervos periféricos		
	1a	remoção cirúrgica
	adjunto	quimioterapia e/ou radioterapia

Em curso (resumo)		
neurofibromas: não-cutâneos		
■ subcutâneos	1a	vigilância
	adjunto	remoção cirúrgica
■ plexiformes nodulares	1a	vigilância
	adjunto	remoção cirúrgica ou citorredução
■ plexiformes difusos	1a	vigilância
	adjunto	cirurgia de citorredução
cutânea		
	1a	vigilância
	adjunto	remoção cirúrgica
■ com prurido	adjunto	bloqueadores de mastócitos orais ou tópicos
cefaleia		

Em curso		(resumo)
	1a	vigilância contínua + identificação/ tratamento da(s) causa(s) subjacente(s)
sistema nervoso		
■ glioma da via óptica	1a	espera expectante ou ressonância nuclear magnética (RNM) craniana para rastreamento
	adjunto	cirurgia e/ou quimioterapia
■ glioma do hemisfério cerebral, cerebelar ou do tronco encefálico	1a	vigilância
	adjunto	cirurgia
■ comprometimento cerebrovascular	1a	vigilância
	adjunto	remoção ou controle cirúrgico da(s) lesão(ões)
■ hidrocefalia	1a	consideração de um dispositivo de shunt do líquido cefalorraquidiano (LCR) e/ou redução cirúrgica do glioma associado
■ função cognitiva comprometida, incluindo falta de coordenação	1a	recursos especiais de educação, auxílios de aprendizagem
	adjunto	estimulantes do sistema nervoso central
■ convulsões	1a	anticonvulsivantes
■ compressão da medula espinhal com sintomas ou perdas funcionais remediáveis	1a	cirurgia
■ neuropatia periférica	1a	vigilância
	adjunto	controle da dor
	adjunto	cirurgia
olho		
■ glaucoma congênito	1a	goniotomia ou trabeculotomia
	adjunto	terapia medicamentosa para diminuir a pressão intraocular
■ ptose	1a	cirurgia
oral		

Em curso		(resumo)	
■	neurofibromas orofaríngeos sintomáticos	1a	cirurgia
■	cáries em excesso e outros problemas dentais	1a	vigilância e aconselhamento
		adjunto	restauração
esquelético			
■	displasia da asa do esfenóide	1a	vigilância
		adjunto	cirurgia
■	pseudoartrose tibial	1a	evitar sustentação de peso
		adjunto	órteses
		2a	cirurgia
■	displasia vertebral	1a	vigilância
		adjunto	cirurgia, incluindo fixação interna
■	escoliose distrófica	1a	vigilância
		adjunto	cirurgia, incluindo fixação interna
■	pectus excavatum/ carinatum	1a	vigilância
		adjunto	cirurgia
■	geno valgo/varo	1a	órtese
		2a	cirurgia
■	tornozelo valgo e pés planos	1a	órtese
vascular			
■	hipertensão renovascular	1a	medicamento anti-hipertensivo
		2a	cirurgia
gastrointestinal			
■	sangramento	1a	vigilância e/ou cirurgia
■	tumores estromais gastrointestinais (TEGIs)	1a	cirurgia e/ou imatinibe
■	hiperganglioneose do cólon	1a	óleo mineral oral
		2a	cirurgia

Em curso (resumo)			
hematopoiético			
■	leucemia mielogênica crônica juvenil	1a	quimioterapia ± transplante de células-tronco ou de medula óssea
psicológico			
■	problemas psicossociais	1a	aconselhamento/terapia e/ou grupos de autoajuda
relacionado à gestação			
■	herdabilidade autossômica dominante	1a	aconselhamento genético
■	durante a gestação	1a	monitoramento

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

feocromocitoma

1a

remoção cirúrgica

» Todos os adultos com NF1 e hipertensão ou cefaleias vasculares episódicas requerem rastreamento para esse tumor cromafim (por exemplo, através da medição das catecolaminas urinárias de 24 horas).

» Um feocromocitoma requer a remoção cirúrgica imediata.

tumor maligno da bainha dos nervos periféricos

1a

remoção cirúrgica

» A degeneração maligna dos neurofibromas plexiformes ocorre em pelo menos 10% dos pacientes com neurofibromatose do tipo 1 (NF1).^[34]

» A remoção cirúrgica é a principal abordagem de tratamento. Mesmo com boas margens cirúrgicas, a recorrência e a metástase geralmente causam a morte. As exceções são os pacientes cujo tumor permite a remoção total por amputação.

» Em alguns pacientes, a NF1 dá origem a um tumor maligno da bainha dos nervos periféricos por meio de um estágio intermediário chamado neurofibroma atípico. As implicações desta categoria histopatológica permanecem incertas.

adjunto

quimioterapia e/ou radioterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Conforme determinado pela equipe constituída pelo cirurgião, oncologista e radioterapeuta.

» Essas malignidades geralmente não têm resposta clínica à quimioterapia ou radioterapia.

Em curso

neurofibromas: não-cutâneos

⋮

Em curso

■ subcutâneos	1a	vigilância	<p>» Os neurofibromas subcutâneos geralmente não são tratados, a menos que sejam sujeitos a traumas repetidos e/ou sejam dolorosos.</p> <p>» Todos os tipos de neurofibromas geralmente aumentam durante a gestação. O monitoramento estrito – de preferência por um obstetra familiarizado com a neurofibromatose do tipo 1 (NF1) – é apropriado.</p>
	adjunto	remoção cirúrgica	<p>Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado</p> <p>» A remoção cirúrgica pode provocar uma neuropatia periférica distal à ruptura cirúrgica do nervo envolvido.</p>
■ plexiformes nodulares	1a	vigilância	<p>» Os neurofibromas plexiformes nodulares podem ser paraespinhais, surgindo no gânglio da raiz dorsal ou na raiz nervosa dorsal proximal. Eles crescem centripetamente, causando a compressão da medula espinhal e a erosão vertebral, e centrifugamente, causando dor e neuropatia periférica. Eles também estão sujeitos à degeneração maligna (tumor maligno da bainha dos nervos periféricos). O monitoramento estrito, baseado no sistema nervoso, é obrigatório.</p> <p>» Todos os tipos de neurofibromas geralmente aumentam durante a gestação. O monitoramento estrito – de preferência por um obstetra familiarizado com a neurofibromatose do tipo 1 (NF1) – é apropriado.</p>
	adjunto	remoção cirúrgica ou citorredução	<p>Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado</p> <p>» A cirurgia paliativa pode ser justificada se objetivos muito específicos forem delineados antecipadamente.</p> <p>» A quimioterapia ou a radioterapia não é útil.</p>
■ plexiformes difusos	1a	vigilância	<p>» Os neurofibromas plexiformes difusos podem tornar-se muito grandes, até mesmo maciços; portanto, deslocam e/ou infiltram-se no tecido circundante normal, causando uma ampla variedade de comprometimentos teciduais.</p> <p>[Fig-3]</p>

Em curso

[Fig-4]

» Esses neurofibromas também podem sofrer degeneração maligna, preocupação que pode ser uma das indicações para a cirurgia.

» Tipicamente, todos os tipos de neurofibromas aumentam durante a gestação. O monitoramento estrito – de preferência por um obstetra familiarizado com a NF1 – é apropriado. Os neurofibromas plexiformes difusos da pelve e do espaço retroperitoneal podem comprometer o parto e os últimos estágios da gestação.

adjunto cirurgia de citorredução

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A cirurgia de citorredução – incluindo amputação ou desarticulação articular – pode ser justificada. A hemorragia de pequenos vasos no campo operatório é frequentemente um fator limitante para determinar a extensão da cirurgia.

» A quimioterapia ou a radioterapia não é útil.

cutânea

1a vigilância

» Os neurofibromas cutâneos geralmente não são tratados, a menos que sejam repetidamente sujeitos a traumas, uma fonte de irritação ou excessivamente pruriginosos. Caso contrário, o paciente simplesmente deverá aprender a viver com eles.

» Todos os tipos de neurofibromas geralmente aumentam durante a gestação. O monitoramento estrito – de preferência por um obstetra familiarizado com a neurofibromatose do tipo 1 (NF1) – é apropriado.

adjunto remoção cirúrgica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O tratamento de rotina envolve a remoção cirúrgica de um pequeno número de neurofibromas no ambiente ambulatorial.

» Abordagens de pesquisa têm usado o cetotifeno, um bloqueador de mastócitos por via oral.[32] [33]

» Os tumores glômicos são tumores vasculares do leito ungueal e podem ser extremamente doloridos. Isso torna sua remoção cirúrgica uma consideração convincente.

Em curso

■ com prurido

adjunto

bloqueadores de mastócitos orais ou tópicos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Um trauma grave por esmagamento pode ser acompanhado do desenvolvimento local de um neurofibroma, que pode ser intensamente pruriginoso. Grandes números de neurofibromas cutâneos e períodos de crescimento acelerado de um neurofibroma plexiforme difuso também podem ser associados ao prurido excessivo.

» O tratamento com o bloqueador de mastócitos cetotifeno mostrou certo efeito benéfico.[32] [33] No entanto, esses agentes não são comumente usados.

cefaleia

1a

vigilância contínua + identificação/ tratamento da(s) causa(s) subjacente(s)

» É fundamental que os médicos estejam bem cientes da história de cefaleias do paciente – para todas as faixas etárias – atualizada regularmente.

» O início súbito de uma cefaleia grave justifica a consideração de hidrocefalia, glioma intracraniano, enxaqueca ou outro comprometimento cerebrovascular.

» Cefaleias de um tipo ou outro estão entre os sintomas mais comuns dos pacientes com NF1. Para a grande maioria, elas são simplesmente coincidentes, mas o monitoramento das mudanças na história das cefaleias é um aspecto muito importante no cuidado dos pacientes portadores de NF1.

sistema nervoso

■ glioma da via óptica

1a

espera expectante ou ressonância nuclear magnética (RNM) craniana para rastreamento

» Sem diretrizes inequívocas, a espera expectante ou a RNM craniana para rastreamento são escolhas feitas com base na agressividade do médico e nas preocupações da família. Embora a frequência dos gliomas da via óptica associados à NF1 seja de 15%,^[10] o rastreamento de rotina com RNM é considerado controverso por alguns.^[27]

adjunto

cirurgia e/ou quimioterapia

Em curso

<p>■ glioma do hemisfério cerebral, cerebelar ou do tronco encefálico</p>	<p>1a</p>	<p>Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado</p> <p>» A cirurgia, a quimioterapia ou ambos os tratamentos podem ser apropriados para pacientes com distúrbios endócrinos/hipotalâmicos. O tipo de tratamento deve ser personalizado para cada paciente. Um esquema comum para a quimioterapia inclui a cisplatina.</p> <p>» A radioterapia tem um risco excessivo de tumores intracranianos e Moyamoya (uma forma de angiogênese em resposta às artérias bloqueadas nos gânglios da base) em pacientes com neurofibromatose e glioma da via óptica.[35] [36]</p> <p>vigilância</p> <p>» A frequência e a natureza do acompanhamento dependerão dos sintomas associados, se houver.</p> <p>» Se um glioma for identificado coincidentemente pela RNM craniana, a avaliação neurológica e/ou neurocirúrgica deverá ser realizada.</p>
<p>■ comprometimento cerebrovascular</p>	<p>1a</p>	<p>adjunto cirurgia</p> <p>Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado</p> <p>» A cirurgia é o último recurso por causa dos efeitos colaterais previstos.</p> <p>vigilância</p> <p>» Respeitando as influências confundidoras da idade avançada (sétima década e além) e a presença de doença vascular aterosclerótica disseminada, um paciente com comprometimento cerebrovascular associado à NF1 deve ser, pelo menos hipoteticamente, considerado portador de uma manifestação cerebrovascular da doença.</p> <p>» Avaliações clínicas neurológicas repetidas são justificadas e a intervenção deve ser considerada uma opção, conforme determinado pelas avaliações neurocirúrgicas e neurológicas.</p> <p>adjunto remoção ou controle cirúrgico da(s) lesão(ões)</p> <p>Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado</p> <p>» O tratamento padrão para o comprometimento cerebrovascular envolve a remoção ou o controle cirúrgico da(s) lesão(ões) envolvida(s).</p>

Em curso

■ hidrocefalia	1a	<p>consideração de um dispositivo de shunt do líquido cefalorraquidiano (LCR) e/ou redução cirúrgica do glioma associado</p> <p>» A avaliação neurológica e neurocirúrgica deve ser realizada. O shunt deve ser destinado a amenizar ou eliminar os sintomas decorrentes da hidrocefalia.</p>
■ função cognitiva comprometida, incluindo falta de coordenação	1a	<p>recursos especiais de educação, auxílios de aprendizagem</p> <p>» Os testes de quociente de inteligência/psicológicos devem ser feitos antes da entrada na escola. A avaliação neuropsicológica, os recursos especiais de educação e os auxílios de aprendizagem (por exemplo, laptop) podem ser apropriados.</p>
	adjunto	<p>estimulantes do sistema nervoso central</p> <p>Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado</p> <p>» O uso de estimulantes (por exemplo, metilfenidato) pode ser adequado para alguns pacientes, particularmente aqueles com comprometimento com déficit de atenção. Eles devem ser prescritos apenas por centros especializados.</p>
■ convulsões	1a	<p>anticonvulsivantes</p> <p>» O encaminhamento à neurologia deve ser feito para a avaliação e o esquema de anticonvulsivantes. A avaliação quase certamente incluirá a neuroimagem, independentemente de já ter ou não sido feita.</p>
■ compressão da medula espinhal com sintomas ou perdas funcionais remediáveis	1a	<p>cirurgia</p> <p>» A RNM e a avaliação neurológica/neurocirúrgica devem ser fornecidas na presença de escoliose distrófica ou neurofibromas plexiformes nodulares paraespinhais ou um neurofibroma plexiforme difuso que se estenda até ou além da linha média.</p> <p>» A cirurgia deve ser considerada apenas com sintomas ou perdas funcionais remediáveis. A acomodação não cirúrgica e o tratamento de suporte do comprometimento motor e sensorial estabelecido (por exemplo, fisioterapia) sempre são adequados.</p>
■ neuropatia periférica	1a	<p>vigilância</p> <p>» A preocupação deve ser elevada na presença de neurofibromas plexiformes subcutâneos e nodulares.</p>

Em curso

adjunto

» A neuroimagem pode avaliar o envolvimento da medula espinhal e a erosão vertebral.

controle da dor

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O controle da dor é uma terapia adjuvante importante.

» A morfina, incluindo uma bomba de morfina, pode ser necessária. Os serviços de um especialista em controle da dor podem ser úteis.

adjunto

cirurgia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A cirurgia torna-se uma opção mais frequente quando há dor intratável ou colapso vertebral.

» A cirurgia envolve um risco de comprometimento motor e sensorial significativo. A acomodação não cirúrgica e o tratamento de suporte do comprometimento motor e sensorial estabelecido (por exemplo, fisioterapia) sempre são adequados.

olho

■ **glaucoma congênito**

1a

goniotomia ou trabeculotomia

» Choro e/ou irritabilidade inexplicáveis em um neonato devem causar preocupação sobre essa manifestação da NF1.

adjunto

terapia medicamentosa para diminuir a pressão intraocular

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pode ser usada para reduzir a pressão intraocular antes e/ou após a cirurgia.

» Medicamentos determinados pelo oftalmologista.

■ **ptose**

1a

cirurgia

» Neurofibromas periorbitais causando ptose da pálpebra superior ou inferior provavelmente exigirão cirurgia para remover a(s) lesão(ões) associadas(s).

oral

■ **neurofibromas orofaríngeos sintomáticos**

1a

cirurgia

Em curso

■ cáries em excesso e outros problemas dentais

1a

» Os neurofibromas labiais, bucais, orais, palatais, faríngeos e/ou laríngeos podem exigir cirurgia para remoção ou citorredução.

vigilância e aconselhamento

» Pacientes com NF1 parecem estar em risco mais alto de cárie dentária. O aconselhamento para melhorar a higiene dental associado a acompanhamento dental estrito é necessário para minimizar a perda prematura e excessiva dos dentes.

adjunto

restauração

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Restauração quando necessário.

esquelético

■ displasia da asa do esfenóide

1a

vigilância

» Estudos radiográficos regulares são elementos-chave do esquema de monitoramento.

adjunto

cirurgia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O desenvolvimento de proptose ocular, que pode ser pulsátil, pode justificar a cirurgia urgente para corrigir a hérnia do lobo frontal para a órbita.

» A cirurgia corretiva pode ser justificada para o agravamento dessa lesão progressiva na ausência de problemas agudos.

■ pseudoartrose tibial

1a

evitar sustentação de peso

» Evitar sustentação de peso até que a cirurgia torne-se apropriada.

adjunto

órteses

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» As órteses podem ajudar a evitar sustentação de peso.

2a

cirurgia

» A cirurgia é uma forte consideração se resultar arqueamento grave ou uma fratura.

■ displasia vertebral

1a

vigilância

» A presença pré-sintomática de displasia vertebral pode ser indicada por um tufo

Em curso

			anormal de pelos ao longo da coluna vertebral, justificando radiografias simples da coluna e o acompanhamento rigoroso durante a primeira década de vida.
		adjunto	cirurgia, incluindo fixação interna
			Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado
			» Entre 5 e 10 anos de idade, a deformidade angular grave da coluna é uma consequência da displasia vertebral associada à NF1. A angulação pode ser frontal e/ou lateral. Uma vez que a deformidade angular grave seja identificada, a cirurgia corretiva, incluindo a fixação interna, deve ser considerada.
			» As órteses geralmente não são úteis.
■ escoliose distrófica	1a		vigilância
			» Entre 5 e 10 anos de idade, a deformidade angular grave da coluna é uma consequência da displasia vertebral associada à NF1. A angulação pode ser frontal e/ou lateral.
		adjunto	cirurgia, incluindo fixação interna
			Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado
			» Uma vez que a deformidade angular grave da coluna seja identificada, a cirurgia corretiva, incluindo a fixação interna, deve ser considerada.
			» As órteses geralmente não são úteis.
■ pectus excavatum/carinatum	1a		vigilância
			» As radiografias torácicas podem ser úteis para a avaliação inicial do envolvimento mediastinal.
		adjunto	cirurgia
			Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado
			» Geralmente, no final da segunda década ou na terceira década, a deformidade pectus associada à NF1 pode tornar-se suficientemente grave para justificar a cirurgia corretiva, particularmente se o comprometimento respiratório mediastinal/intratorácico e/ou cardíaco estiver presente.
■ geno valgo/varo	1a		órtese
			» As órteses podem ser de alguma utilidade na infância e adolescência.
	2a		cirurgia

Em curso

■ tornozelo valgo e pés planos

1a

» No final da primeira década ou na segunda década, a cirurgia pode se tornar o tratamento de escolha.

órtese

» As órteses podem ser de alguma utilidade na infância e adolescência.

» Em adultos, essa manifestação da NF1 pode exigir o uso em longo prazo de órteses, incluindo calçados corretivos.

vascular

■ hipertensão renovascular

1a

medicamento anti-hipertensivo

» Qualquer pessoa com NF1 e hipertensão (infantil a adulta, transitória ou estável) deve ser avaliada quanto à patogênese renovascular se um feocromocitoma tiver sido descartado. Todo paciente com NF1 – criança ou adulto – deve ter sua pressão arterial medida em cada consulta clínica.

» A documentação da hipertensão renovascular justifica a consideração da cirurgia como tratamento definitivo, embora provavelmente os medicamentos anti-hipertensivos tenham uma função intermediária e/ou em longo prazo.

2a

cirurgia

» Pacientes com resposta clínica inadequada aos medicamentos orais tornam-se candidatos à cirurgia. A cirurgia é provável de envolver colocação de stent ou shunt ao redor das obstruções aferentes.

gastrointestinal

■ sangramento

1a

vigilância e/ou cirurgia

» A hemorragia gastrointestinal na NF1 justifica considerar se o sangramento é decorrente de anomalias vasculares ou um tumor relacionado com a NF1, incluindo neurofibromas e tumores estromais gastrointestinais. A arteriografia para localização e remoção cirúrgica tornaram-se considerações razoáveis.

■ tumores estromais gastrointestinais (TEGIs)

1a

cirurgia e/ou imatinibe

» Dor abdominal intensa e/ou recorrente e/ou sangramento gastrointestinal devem suscitar a consideração de TEGIs e a necessidade de tratamento cirúrgico. Como mais de um desses tumores podem estar presentes, a tomada da decisão cirúrgica pode ser difícil.

Em curso

■ **hiperganglionose do cólon**

1a

» Múltiplos TEGIs devem iniciar uma busca por outras características da NF1.[37] [38]

» O imatinibe é útil no tratamento de tumores que não podem ser cirurgicamente removidos ou que se disseminaram, embora o uso de imatinibe para o TEGI na NF1 não seja tão bom quanto no TEGI esporádico. O sunitinibe pode ser considerado se houver evolução da doença com o imatinibe.

óleo mineral oral

» Qualquer criança ou adulto com constipação grave ou obstipação deve ser considerado sintomático da hiperganglionose do cólon.

» Dependendo da gravidade, o tratamento com óleo mineral oral diariamente pode ser suficiente.

2a

cirurgia

» Se o tratamento com óleo mineral oral não for bem-sucedido, a remoção cirúrgica do segmento intestinal hipotônico/atônico pode ser necessária.

hematopoiético

■ **leucemia mielogênica crônica juvenil**

1a

quimioterapia ± transplante de células-tronco ou de medula óssea

» Essa manifestação rara, mas relacionada, da NF1 deve ser considerada em qualquer criança com NF1 que desenvolva os sinais e sintomas sugestivos de leucemia.

» A quimioterapia agressiva e o transplante de medula óssea têm sido decepcionantes para melhorar o desfecho.

psicológico

■ **problemas psicossociais**

1a

aconselhamento/terapia e/ou grupos de autoajuda

» Os problemas em lidar com a NF1 e a vida em geral são aspectos importantes desse distúrbio, principalmente para as crianças em idade escolar.

» O aconselhamento profissional e a terapia, bem como várias formas de grupos de autoajuda, parecem salutaras.

» Uma função bem definida para medicamentos ansiolíticos ou outros psicotrópicos ainda não foi estabelecida.

Em curso

relacionado à gestação

■ **herdabilidade autossômica dominante**

1a

aconselhamento genético

» Aconselhamento genético para garantir que a pessoa com NF1 compreenda o risco de ocorrência de 50% a cada gestação e a disponibilidade de diagnóstico pré-natal e pré-implantação são aspectos críticos do manejo de pacientes com esse distúrbio.

■ **durante a gestação**

1a

monitoramento

» O monitoramento estrito dos neurofibromas durante a gestação – de preferência por um obstetra familiarizado com a neurofibromatose do tipo 1 (NF1) – é apropriado.

» Todos os tipos de neurofibromas geralmente aumentam durante a gestação e os neurofibromas plexiformes difusos da pelve e do espaço retroperitoneal podem comprometer o parto e os últimos estágios da gestação.

Novidades

Inibidores da proteína quinase ativada por mitógenos (MEK)/quinase extracelular regulada por sinais

O uso de inibidores MEK para grandes tumores plexiformes sintomáticos na infância é promissor.[39] Um ensaio de escalonamento de dose fase 3+3 fase 2, em andamento, está avaliando 24 crianças com idade entre 3 e 18 anos com NF1 inoperável e neurofibromas plexiformes. O tratamento com o selumetinib inibidor MEK demonstrou uma resposta dose-dependente parcial ($\geq 20\%$ redução no volume por ao menos 4 semanas) em 71% dos pacientes mantidos em uma média de 23 ciclos de tratamento. Nenhum paciente apresentou progressão da doença ($\geq 20\%$ de aumento no volume) e um paciente descontinuou o tratamento devido a eventos adversos.[40] A US Food and Drug Administration (FDA) concedeu a designação de medicamento órfão ao selumetinibe para o tratamento da NF1 em fevereiro de 2018.

Bloqueadores de mastócitos tópicos

Dados a função bem estabelecida dos mastócitos no crescimento do neurofibroma e os ensaios preliminares com o cetotifeno, um bloqueador de mastócitos administrado por via oral, o uso de um bloqueador tópico de mastócitos foi considerado para o tratamento de neurofibromas cutâneos, embora não tenha havido ensaios clínicos.

Agentes esclerosantes intralesionais

Dada a natureza altamente vascular dos neurofibromas, a estratégia de injetar um agente esclerosante vascular diretamente nos neurofibromas cutâneos foi considerada e os ensaios preliminares estão em andamento, embora nenhum dado tenha sido publicado.

Regorafenib

O regorafenib, um inibidor de várias proteínas quinases, foi aprovado em alguns países (por exemplo, os EUA) para tratar pacientes com tumores estromais gastrointestinais (TEGIs) avançados que não podem ser removidos cirurgicamente e que não apresentam mais resposta clínica ao imatinibe e ao sunitinibe. A aprovação foi baseada nos resultados de um ensaio duplo-cego, controlado por placebo de pacientes com TEGIs metastáticos ou irressecáveis que tiveram falha prévia no tratamento com imatinibe ou sunitinibe.[41]

Estatinas

Desde 2005, quando foi descoberto que a lovastatina reverte os deficits de aprendizagem e atenção em um modelo com camundongos com NF1,[42] as estatinas têm sido propostas como uma potencial opção terapêutica para a melhora de deficits cognitivos associados à NF1. Embora algumas pesquisas encorajadoras tenham demonstrado que a lovastatina pode melhorar a plasticidade sináptica e o estado de alerta fásico comprometidos em pacientes com NF1,[43] um ensaio clínico de fase III (n=84) descobriu que 12 meses de tratamento com sinvastatina não melhoraram significativamente os deficits cognitivos ou os problemas comportamentais em crianças, em comparação com placebo.[44] Atualmente, não é possível recomendar estatinas para a melhora dos deficits cognitivos na NF1.

Recomendações

Monitoramento

O aspecto mais importante do monitoramento são as visitas rigorosas e regulares de acompanhamento após uma avaliação completa de linha basal, ambas preferivelmente em colaboração com uma clínica especializada em neurofibromatose (NF). A chave é estar atento às mudanças de uma visita para outra. Atualmente, isto pode envolver uma RNM basal do corpo inteiro para avaliar a carga tumoral em indivíduos com idade entre os 16 e os 20 anos.[9]

Todas as visitas de acompanhamento devem envolver a obtenção de uma história elaborada e o exame físico, com foco nos olhos (incluindo oftalmoscopia), sistema nervoso, esqueleto, pele e sistema cardiovascular, com medições da pressão arterial em cada visita, independentemente da idade do paciente. Os estudos radiográficos e de neuroimagem serão os elementos-chave do esquema de monitoramento para pacientes com qualquer um dos seguintes:

- Um glioma intracraniano conhecido ou suspeito
- Numerosos neurofibromas subcutâneos
- Qualquer tipo de neurofibroma plexiforme
- Displasia da asa do esfenóide
- Displasia vertebral.

Na presença de ≥ 1 neurofibromas plexiformes, a preocupação com o desenvolvimento de um tumor maligno da bainha dos nervos periféricos (TMBNP) é alta: dor de novo, novo déficit neurológico localizado e/ou uma massa firme de crescimento rápido (e frequentemente sensível à palpação) são particularmente importantes nesse contexto.

As cefaleias são um problema particularmente importante para o acompanhamento da NF1: elas são comuns e têm muitas causas. Frequentemente, uma mudança na história da cefaleia é fundamental para tomar decisões sobre como lidar com esse problema; assim, o monitoramento rigoroso da história de cefaleia do paciente é importante.

Mulheres com NF1 têm um risco moderado de câncer de mama e devem ser consideradas para o rastreamento mamográfico ou com RNM entre 30 e 35 anos de idade e aos 49 anos de idade.[30] [31]

Instruções ao paciente

Os pacientes devem planejar o acompanhamento regular com o médico da unidade básica de saúde, o especialista da clínica de NF e todos os outros médicos das especialidades envolvidas. O aconselhamento genético é justificado em todos os casos. Recursos online podem ser úteis. [The Neuro Foundation (UK)] [Children's Tumor Foundation] [Neurofibromatosis Society of Ontario]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
comprometimento grave decorrente da evolução de manifestações esqueléticas	longo prazo	alta
Os exemplos incluem a compressão da medula espinhal decorrente da escoliose distrófica, amputação de membro inferior por causa da pseudoartrose tibial e proptose ocular decorrente da displasia da asa do esfenóide.		
doença de Moyamoya associada à radioterapia craniana e/ou tumores intracranianos	variável	alta
Pacientes jovens com gliomas da via óptica submetidos à radioterapia craniana têm um aumento de risco de evoluir para tumores intracranianos e Moyamoya (uma forma de angiogênese em resposta às artérias bloqueadas nos gânglios da base).[35]		

Prognóstico

Previamente, a gravidade da NF1 foi repetidamente subestimada como um reflexo do quão leve ela frequentemente é na infância. No entanto, agora que há uma experiência substancial com acompanhamento em longo prazo, a perspectiva é de um distúrbio complexo, multifacetado e progressivo. Pacientes com NF1 têm expectativa de vida reduzida em decorrência da malignidade e da doença cardiovascular, principalmente por causa do excesso de mortes <50 anos de idade.[45]

- Quanto mais cedo os problemas graves surgirem – como as dificuldades significativas de aprendizagem, glioma da via óptica, pseudoartrose tibial, escoliose distrófica, neurofibromas plexiformes – maior a expectativa final de um comprometimento significativo no longo prazo.
- O início na primeira infância deve ser considerado para a pseudoartrose tibial, displasia da asa do esfenóide, displasia vertebral, leucemia mielogênica crônica juvenil, neurofibromas plexiformes difusos e dificuldades graves de aprendizagem.
- Os tumores malignos da bainha dos nervos periféricos (TMBNPs) e feocromocitomas são muito raros na primeira década de vida.
- O TMBNP geralmente ocorre dentro de um neurofibroma plexiforme, o que significa que o risco global de 10% é certamente menor para pacientes sem esses neurofibromas e maior para pacientes com ≥1 desses tumores.
- Um excesso de outros tipos de câncer não foi estabelecido.
- A hipertensão renovascular pode se desenvolver em qualquer faixa etária.
- Não é possível prever o ônus do neurofibroma cutâneo.
- Uma criança que chegar à segunda década sem um neurofibroma plexiforme difuso, um glioma da via óptica ou qualquer uma das características esqueléticas da NF1 tem probabilidade extremamente baixa de desenvolver essas lesões mais tarde.
- Um excesso e/ou início precoce da doença cardiovascular foi sugerido.[46]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1

Publicado por: The Neuro Foundation (formerly Neurofibromatosis Association)

Última publicação em: 2007

Diretrizes de tratamento

Europa

Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1

Publicado por: The Neuro Foundation (formerly Neurofibromatosis Association)

Última publicação em: 2007

América do Norte

Cancer and central nervous system tumor surveillance in pediatric neurofibromatosis 1

Publicado por: American Association of Cancer Research

Última publicação em: 2017

Recursos online

1. [The Neuro Foundation \(UK\)](#) (*external link*)
2. [Children's Tumor Foundation](#) (*external link*)
3. [Neurofibromatosis Society of Ontario](#) (*external link*)

Artigos principais

- Riccardi VM. Neurofibromatosis: phenotype, natural history and pathogenesis. 2nd ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1992.
- National Institutes of Health consensus development conference statement. Bethesda, MD, July 13-15, 1987. Neurofibromatosis. 1988;1(3):172-8. [Texto completo](#)
- Mulvihill JJ, Parry DM, Sherman JL, et al. Neurofibromatosis 1 (Recklinghausen disease) and neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis): an update. Ann Intern Med. 1990 Jul 1;113(1):39-52.
- Rodrigues LO, Batista PB, Goloni-Bertollo EM, et al. Neurofibromatoses: part 1 - diagnosis and differential diagnosis. Arq Neuropsiquiatr. 2014 Mar;72(3):241-50.
- Messiaen LM, Callens T, Mortier G, et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. Hum Mutat. 2000;15(6):541-55.
- Listerneck R, Ferner RE, Liu GT, et al. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. Ann Neurol. 2007;61:189-198.
- Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, et al. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. Arch Dermatol. 2005;141:71-74. [Texto completo](#)
- Evans DG, Baser ME, McGaughan J, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. J Med Genet. 2002 May;39(5):311-4.

Referências

1. Riccardi VM. Neurofibromatosis: phenotype, natural history and pathogenesis. 2nd ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1992.
2. National Institutes of Health consensus development conference statement. Bethesda, MD, July 13-15, 1987. Neurofibromatosis. 1988;1(3):172-8. [Texto completo](#)
3. Mulvihill JJ, Parry DM, Sherman JL, et al. Neurofibromatosis 1 (Recklinghausen disease) and neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis): an update. Ann Intern Med. 1990 Jul 1;113(1):39-52.
4. Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, et al. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp in-frame deletion in exon 17 of the Nf1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. Am J Hum Genet. 2007 Jan;80(1):140-51. [Texto completo](#)

5. Sharif S, Upadhyaya M, Ferner R, et al. A molecular analysis of individuals with neurofibromatosis type 1 (NF1) and optic pathway gliomas (OPGs), and an assessment of genotype-phenotype correlations. *J Med Genet*. 2011 Apr;48(4):256-60.
6. Riccardi VM. Cutaneous manifestations of neurofibromatosis: cellular interaction, pigmentation, and mast cells. *Birth Defects*. 1981;17:129-45.
7. Rodrigues LO, Batista PB, Goloni-Bertollo EM, et al. Neurofibromatoses: part 1 - diagnosis and differential diagnosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014 Mar;72(3):241-50.
8. Petri BJ, van Eijck CH, de Herder WW, et al. Pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. *Br J Surg*. 2009 Dec;96(12):1381-92. [Texto completo](#)
9. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, et al. Cancer and central nervous system tumor surveillance in pediatric neurofibromatosis 1. *Clin Cancer Res*. 2017 Jun 15;23(12):e46-e53.
10. Lewis RA, Gerson LP, Axelson KA, et al. Von Recklinghausen neurofibromatosis. II. Incidence of optic gliomata. *Ophthalmology*. 1984 Aug;91(8):929-35.
11. Samuelsson B, Riccardi VM. Neurofibromatosis in Gothenburg, Sweden. II. Intellectual compromise. *Neurofibromatosis*. 1989;2(2):78-83.
12. Samuelsson B, Riccardi VM. Neurofibromatosis in Gothenburg, Sweden. III. Psychiatric and social aspects. *Neurofibromatosis*. 1989;2(2):84-106.
13. Erb MH, Uzcategui N, See RF, et al. Orbitotemporal neurofibromatosis: classification and treatment. *Orbit*. 2007 Dec;26(4):223-8.
14. Wilne S, Collier J, Kennedy C, et al. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007 Aug;8(8):685-95.
15. Garg S, Green J, Leadbitter K, et al. Neurofibromatosis type 1 and autism spectrum disorder. *Pediatrics*. 2013 Dec;132(6):e1642-8. [Texto completo](#)
16. Ferner RE, Lucas JD, O'Doherty MJ, et al. Evaluation of (18)fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)FDG PET) in the detection of malignant peripheral nerve sheath tumours arising from within plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Mar;68(3):353-7.
17. Messiaen LM, Callens T, Mortier G, et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat*. 2000;15(6):541-55.
18. Baser ME, Friedman JM, Wallace AJ, et al. Evaluation of clinical diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Neurology*. 2002 Dec 10;59(11):1759-65.
19. Baser ME, Kuramoto L, Woods R, et al. The location of constitutional neurofibromatosis 2 (NF2) splice site mutations is associated with the severity of NF2. *J Med Genet*. 2005 Jul;42(7):540-6.

20. Albright F, Scoville B, Sulkowitch HW. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation, and a gonadal dysfunction: further observations including the report of two more cases. *Endocrinology*. 1938;22:411-21.
21. Lumbroso S, Paris F, Sultan C. Activating Gsalpha mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome: a European collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 May;89(5):2107-13. [Texto completo](#)
22. Brunner HG, Hulsebos T, Steijlen PM, et al. Exclusion of the neurofibromatosis 1 locus in a family with inherited cafe-au-lait spots. *Am J Med Genet*. 1993 Jun 1;46(4):472-4.
23. Brems H, Pasmant E, Van Minkelen R, et al. Review and update of SPRED1 mutations causing Legius syndrome. *Hum Mutat*. 2012 Nov;33(11):1538-46.
24. Brems H, Chmara M, Sahbatou M, et al. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet*. 2007 Sep;39(9):1120-6.
25. Biesecker LG, Happle R, Mulliken JB, et al. Proteus syndrome: diagnostic criteria, differential diagnosis, and patient evaluation. *Am J Med Genet*. 1999 Jun 11;84(5):389-95.
26. Burkitt Wright EM, Sach E, Sharif S, et al. Can the diagnosis of NF1 be excluded clinically? A lack of pigmentary findings in families with spinal neurofibromatosis demonstrates a limitation of clinical diagnosis. *J Med Genet*. 2013 Sep;50(9):606-13. [Texto completo](#)
27. Listerneck R, Ferner RE, Liu GT, et al. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol*. 2007;61:189-198.
28. Evans DG, Bowers N, Burkitt-Wright E. Comprehensive RNA analysis of the NF1 gene in classically affected NF1 affected individuals meeting NIH criteria has high sensitivity and mutation negative testing is reassuring in isolated cases with pigmentary features only. *Ebiomedicine*. 2016 Apr [Epub ahead of print]. [Texto completo](#)
29. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, et al. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol*. 2005;141:71-74. [Texto completo](#)
30. Uusitalo E, Kallionpää RA, Kurki S, et al. Breast cancer in neurofibromatosis type 1: overrepresentation of unfavourable prognostic factors. *Br J Cancer*. 2017;116:211-217.
31. Sharif S, Moran A, Huson SM, et al. Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. *J Med Genet*. 2007;44:481-484. [Texto completo](#)
32. Riccardi VM. Mast-cell stabilization to decrease neurofibroma growth. Preliminary experience with ketotifen. *Arch Dermatol*. 1987 Aug;123(8):1011-6.
33. Riccardi VM. A controlled multiphase trial of ketotifen to minimize neurofibroma-associated pain and itching. *Arch Dermatol*. 1993 May;129(5):577-81.

34. Evans DG, Baser ME, McGaughan J, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2002 May;39(5):311-4.
35. Kestle JR, Hoffman HJ, Mock AR. Moyamoya phenomenon after radiation for optic glioma. *J Neurosurg.* 1993 Jul;79(1):32-5.
36. Sharif S, Ferner R, Birch JM, et al. Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma: substantial risks after radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 1;24(16):2570-5. [Texto completo](#)
37. Díaz-Delgado M, Hernández-Amate A, Sánchez-León M, et al. Multiple non-metastatic gastrointestinal stromal tumors. Differential features. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010 Jul;102(8):489-97.
38. Relles D, Baek J, Witkiewicz A, et al. Periampullary and duodenal neoplasms in neurofibromatosis type 1: two cases and an updated 20-year review of the literature yielding 76 cases. *J Gastrointest Surg.* 2010 Jun;14(6):1052-61.
39. ClinicalTrials.gov. AZD6244 hydrogen sulfate for children with nervous system tumors. NCT01362803. August 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
40. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, et al. Activity of selumetinib in neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *N Engl J Med.* 2016 Dec 29;375(26):2550-60. [Texto completo](#)
41. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al; GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013 Jan 26;381(9863):295-302. [Texto completo](#)
42. Li W, Cui Y, Kushner SA, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor lovastatin reverses the learning and attention deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1. *Curr Biol.* 2005 Nov 8;15(21):1961-7. [Texto completo](#)
43. Mainberger F, Jung NH, Zenker M, et al. Lovastatin improves impaired synaptic plasticity and phasic alertness in patients with neurofibromatosis type 1. *BMC Neurol.* 2013 Oct 2;13:131. [Texto completo](#)
44. van der Vaart T, Plasschaert E, Rietman AB, et al. Simvastatin for cognitive deficits and behavioural problems in patients with neurofibromatosis type 1 (NF1-SIMCODA): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013 Nov;12(11):1076-83.
45. Duong TA, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, et al. Mortality associated with neurofibromatosis 1: a cohort study of 1895 patients in 1980-2006 in France. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 May 4;6:18. [Texto completo](#)
46. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet.* 2001 May;68(5):1110-8. [Texto completo](#)

Imagens



Figura 1: Manchas café-com-leite nas costas de um menino

Do acervo pessoal de Dr. Vincent M. Riccardi; usado com permissão



Figura 2: Neurofibromas cutâneos em um paciente com neurofibromatose do tipo 1 (NF1)

Do acervo pessoal de Dr. D. Gareth Evans; usado com permissão



Figura 3: Neurofibroma plexiforme difuso torácico anterior esquerdo com hiperpigmentação sobrejacente

Do acervo pessoal de Dr. Vincent M. Riccardi; usado com permissão



Figura 4: Radiografia mostrando extenso envolvimento de um neurofibroma plexiforme difuso no tórax superior (bilateral), mediastino, espaço retroperitoneal e omento



Figura 5: Múltiplos nódulos de Lisch (amarelo pálido) sobre uma íris azul

Do acerto pessoal do Dr. Richard A. Lewis; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Nov 21, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

D. Gareth Evans, MD, FRCP

Professor of Medical Genetics and Cancer Epidemiology

Genomic Medicine, School of Medicine, University of Manchester, Manchester, UK

DIVULGAÇÕES: DGE is an author of several studies referenced in this monograph. He has also received a one-off consultancy fee from AstraZeneca.

// Reconhecimentos:

Professor D. Gareth Evans would like to gratefully acknowledge Dr Vincent M. Riccardi, a previous contributor to this monograph. VMR is an author of several studies referenced in this monograph.

// Colegas revisores:

Bruce R. Korf, MD, PhD

Professor

Department of Genetics, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL

DIVULGAÇÕES: BRK declares that he has no competing interests.

Patrick Morrison, MD

Consultant in Clinical Genetics

Department of Medical Genetics, Belfast HSC Trust, Belfast, UK

DIVULGAÇÕES: PM declares that he has no competing interests.

Edward S. Tobias, BSc (Hons), MBChB, MRCP (UK), PhD

Clinical Senior Lecturer and Honorary Consultant in Medical Genetics

Institute of Medical Genetics, Yorkhill Hospital, University of Glasgow, Scotland, UK

DIVULGAÇÕES: EST declares that he has no competing interests.