

Neurofibromatose múltipla: acompanhamento clínico e radiográfico de 10 anos *Multiple neurofibromatosis: 10 years clinicopathological study*

Luciana Estevam SIMONATO

Ana Carolina Prado RIBEIRO

Mestranda – Programa de Pós-Graduação em Odontologia – Área de Concentração em Estomatologia – Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP – Araçatuba – SP – Brasil

Cleide dos Anjos SANTOS

Rodrigo Yuji TAKANO

Graduação – Estagiário – Disciplina – Estomatologia – Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP – Araçatuba – SP – Brasil

Glauco Issamu MIYAHARA

Professor Assistente – Departamento de Patologia e Propedêutica Clínica – Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP – Araçatuba – SP – Brasil

Takeo Adhemar FURUSE

Professor Associado – Departamento de Patologia e Propedêutica Clínica – Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP – Araçatuba – SP – Brasil

Ana Maria Pires SOUBHIA

Professora Adjunto – Departamento de Patologia e Propedêutica Clínica – Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP – Araçatuba – SP – Brasil

RESUMO

A neurofibromatose ou Doença de Von Recklinghausen foi descrita pela primeira vez em 1882, como uma enfermidade originada da bainha mielínica dos nervos. É uma desordem genética autossômica dominante que ocorre na proporção de um para cada quatro mil nascimentos. É classificada como uma das síndromes neurocutâneas mais frequentes e caracteriza-se pela presença de neurofibromas múltiplos, manchas café-com-leite, anomalias esqueléticas e envolvimento do sistema nervoso central. O objetivo deste trabalho é apresentar um caso de neurofibromatose múltipla com acompanhamento clínico de dez anos. O diagnóstico da neurofibromatose é eminentemente clínico, baseando-se nos critérios estabelecidos pela Conferência de Desenvolvimento do Consenso de Neurofibromatose em 1987. O tratamento dessa doença, na maioria das vezes, não é satisfatório, no entanto, intervenções cirúrgicas devem ser realizadas quando a função estiver comprometida devido à presença do tumor ou por questão estética. Essa patologia pode causar alterações estéticas e problemas sociais. Por isso, muitas vezes, há necessidade de um acompanhamento psicológico e social dos pacientes afetados pela doença, o que deve ser de conhecimento dos profissionais da área da saúde.

UNITERMOS

Neurofibromatoses, diagnóstico; neurofibroma

INTRODUÇÃO

Descrita a primeira vez por Von Recklinghausen em 1882, a neurofibromatose é uma neoplasia benigna originada da bainha mielínica dos nervos^{1,4,29}, sendo o neoplasma mais comum de nervos periféricos^{17,20}. É uma desordem genética autossômica dominante que acomete cerca de um a cada 4000 nascimentos^{2,3,13,17,21,22,27}, podendo ocorrer em qualquer idade e sexo^{4,8}. É classificada como uma das quatro síndromes neurocutâneas mais frequentes, se caracterizando pela

presença de neurofibromas múltiplos, pigmentação cutânea, anomalias esqueléticas e envolvimento do sistema nervoso central^{2,11,23}.

A neurofibromatose pode ser dividida em dois tipos: tipo 1 (periférica) e tipo 2 (central). Recentemente, verificou-se que em ambos os tipos o gene anormal localiza-se no braço longo do cromossomo 17 (17q11.2)^{1,6,14,16,18}.

Os critérios diagnósticos da neurofibromatose, originalmente estabelecidos pela Conferência de Desenvolvimento de Conselho do Instituto Nacional

da Saúde dos EUA, especificam que dois ou mais dos seguintes devem estar presentes: (a) seis ou mais manchas café com leite, com mais de 5 milímetros no maior diâmetro nos indivíduos pré-puberais, e mais de 15 milímetros após a puberdade, (b) dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme, (c) hiperpigmentação axilar ou inguinal, (d) tumor do nervo óptico, (e) dois ou mais nódulos de Lisch, (f) displasia da asa do esfenoide e displasia cortical dos ossos longos, com ou sem pseudoartrose e (g) parente de primeiro grau acometido pela doença^{12,18,19,21,30}.

A pigmentação cutânea se caracteriza por manchas clínicas melânicas de variável intensidade de coloração, recebem a denominação de manchas café com leite e apresentam bordas irregulares restritas a pele. Estas manchas são vistas em 99% dos casos, e geralmente estão presentes ao nascimento, podendo também, desenvolver-se no primeiro ano de vida^{1,18,21,23,25}. O Sinal de Crowe, que se caracteriza por sardas axilares, também é um sinal altamente sugestivo^{17,20}.

Os neurofibromas são caracterizados por pequenas pápulas ou nódulos, solitários ou múltiplos que podem ocorrer em qualquer lugar do corpo, mais comuns em pele, com localização preferencial no tronco e extremidades, e na mucosa oral de pessoas adultas^{1,17}. Seu tamanho é variável, podendo medir desde 1 milímetro até vários centímetros, e seu número varia desde poucos até 9000 em um único indivíduo, sua consistência varia de flácida a firme a palpação e geralmente são sésseis⁷. As manifestações bucais em pacientes com neurofibromatose, segundo alguns autores, variam de 3,8 a 20%⁵. Qualquer local da cavidade bucal pode ser afetado, podendo inclusive envolver mais de uma região. As lesões podem ser solitárias, múltiplas, plexiformes ou intra-ósseas, e podem aparecer uni ou bilateralmente. Terezhalmay et al.²⁸ (2001) e Sigillo et al.²⁷ (2002) relatam que a língua é o local mais frequentemente envolvido por neurofibromas, seguida pelo palato, gengiva, mucosa jugal, assoalho de boca e, mais raramente a mucosa labial.

O nódulo de Lisch, um hamartoma pigmentado da íris, está presente em 94% dos indivíduos com mais de 6 anos e continuam aumentando em número com o avanço da idade^{7,18}.

O sistema esquelético também pode ser afetado. Baixa estatura, macrocefalia, displasia de vértebras, de ossos planos e de ossos longos, erosão subperiosteal devido a tecidos neurofibromatosos em periosteio e em tecido mole adjacente e neurofibromas intra-ósseos

podem estar presentes^{10,11,24}. Foram descritos defeitos ósseos do crânio, em especial das partes pósterosuperior da órbita, hipercrecimento dos ossos do crânio e assimetria craniofacial¹⁷. As asas do esfenoide podem se apresentar displásica, podendo produzir alterações em parede de órbita e sela túrcica resultando em exoftalmia⁷.

O diagnóstico diferencial de pacientes com manchas pigmentadas deve ser feito com as síndromes de McCune Albright, de Peutz-Jeghers e com a doença de Addison. Na síndrome de McCune Albright, além das manchas café-com-leite apresentarem-se, em menor número (3 a 4 manchas), tamanhos menores (menor que 2 mm), são tipicamente encontradas nas nádegas e áreas cervicais e apresentam bordas irregulares. As pigmentações existentes na síndrome de Peutz-Jeghers são limitadas à área peribucal e dedos, e estes pacientes usualmente apresentam polipose intestinal¹⁸.

O tratamento da neurofibromatose está vinculado à expressão clínica de cada caso, podendo ser necessária a participação de diversos especialistas²¹. Foi proposto por Epstein et al.⁹ (1983) uma intervenção cirúrgica quando a função estiver comprometida devido à presença do tumor ou por questão estética; porém, muitas vezes, o tumor pode recidivar. Além disso, o tratamento cirúrgico pode acelerar o crescimento da lesão, e também, aumentar o risco de malignização¹⁵. O laser com dióxido de carbônico ou a dermoabrasão tem sido usado satisfatoriamente para as lesões extensas²⁰. A quimioterapia, geralmente, é bem tolerada pelos pacientes¹, entretanto é utilizado somente nos casos onde outros tratamentos não foram efetivos.

RELATO DO CASO

Paciente leucoderma, sexo masculino, 56 anos de idade, procurou a clínica de Estomatologia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, com queixa de “dor na boca”. Durante a anamnese o paciente relatou possuir múltiplos nódulos espalhados pelo corpo, que foram aparecendo progressivamente há aproximadamente 6 anos. Esses apresentavam crescimento lento e eram ligeiramente doloridos à palpação, mas não o incomodavam, a não ser pela estética.

Na história familiar, foi constatado que a mãe e os dois irmãos do paciente também eram portadores de nódulos cutâneos, os quais estavam dispersos nas pernas, braços, costas e tórax.

Ao exame físico extrabucal, observou-se inúmeros nódulos subcutâneos, medindo de 2 a 20mm,

por todo o corpo, concentrando-se principalmente nos antebraços (Figura 1) e costas (Figura 2). Ao exame intrabucal, foram verificados dois nódulos localizados no fórnix vestibular inferior anterior,

medindo 2mm de diâmetro cada, tendo superfície lisa e íntegra, doloridos à palpação (Figura 3). Radiograficamente, não foi observada nenhuma alteração digna de nota.



FIGURA 1 – Aspecto clínico inicial do antebraço direito.



FIGURA 2 – Aspecto clínico inicial das costas.



FIGURA 3 – Aspecto clínico intrabucal inicial.

Foi realizada biópsia excisional dos nódulos bucais e os fragmentos analisados revelaram uma proliferação de células fusiformes sinuosas com núcleo alongado e citoplasma eosinofílico, dispersas em uma matriz bem vascularizada e com pequenos nervos. Feixes

musculares estavam presentes no estroma da lesão e o epitélio de revestimento mostra áreas extensas de degeneração hidrópica (Figuras 4 e 5). Diante dessas características, o diagnóstico histopatológico foi de neurofibroma.

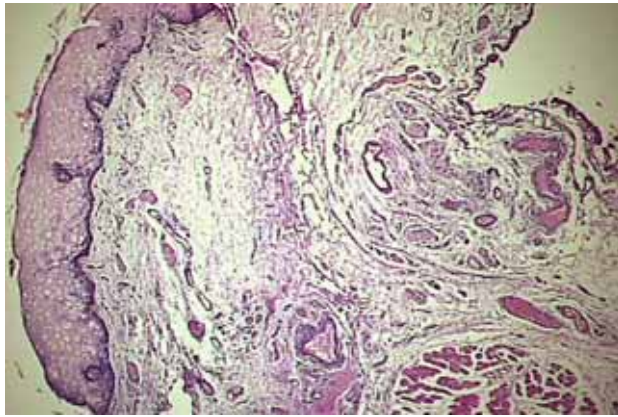


FIGURA 4 – Aspecto microscópico HE(5X).

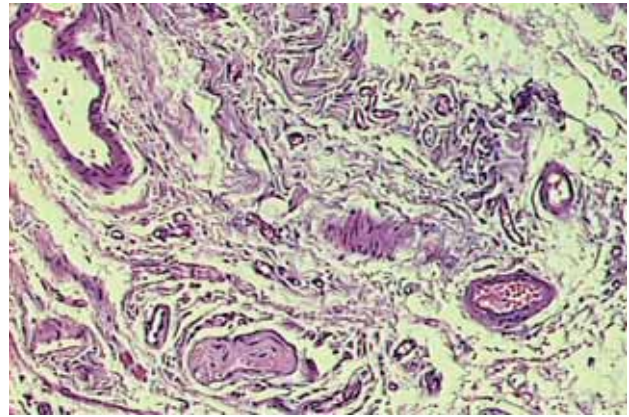


FIGURA 5 – Aspecto microscópico HE(20X).

Com os dados obtidos durante a anamnese somados aos dados clínicos e o resultado histopatológico, definiu-se o diagnóstico de neurofibromatose múltipla ou doença de Von Reckinghausen.

Nossa conduta foi o encaminhamento do paciente ao dermatologista para remoção de alguns nódulos cutâneos com finalidade estética e a orientação do paciente quanto a necessidade de retornos periódicos para acompanhamento clínico das lesões.

Após dez anos da primeira consulta, o paciente apresentou um aumento em número e tamanho das múltiplas lesões pelo corpo (Figura 6), além de cicatrizes nas costas devido a remoção cirúrgica de alguns nódulos (Figura 7), no entanto nenhuma outra lesão intrabucal foi observada (Figura 8) e o exame radiográfico não mostrou nenhuma alteração digna de nota.



FIGURA 6 – Aspecto clínico do antebraço direito, após 10 anos.



FIGURA 7 – Aspecto clínico, após 10 anos, apresentando cicatrizes decorrentes da remoção cirúrgica de alguns nódulos.



FIGURA 8 – Aspecto intrabucal, após 10 anos, com ausência de lesões intrabucais

DISCUSSÃO

O diagnóstico da neurofibromatose é eminentemente clínico, segundo critérios estabelecidos pela Conferência de Desenvolvimento do Consenso de Neurofibromatose em 1987^{1,12,18-9,21,30}. O caso relatado foi diagnosticado como neurofibromatose do tipo 1 (NF1), visto que nosso paciente apresentava parentes de primeiro grau acometidos pela doença e inúmeros neurofibromas espalhados pelo corpo (braço, antebraço, costas, ombros, tórax e pernas), além de estarem presentes na boca. Segundo Gorlin et al.¹¹ (1990) a NF1 é a forma mais comum, correspondendo a 90% de todos os casos.

A neurofibromatose é uma condição hereditária de transmissão autossômica dominante e com expressividade clínica variável⁹, podendo afetar várias gerações, a semelhança do caso relatado, no qual o paciente confirmou a herança genética da patologia devido a descrição das alterações presentes nos seus dois irmãos e mãe.

As manifestações bucais ocorrem em torno de 4 a 7% dos pacientes acometidos pela doença^{11,18}. Um estudo realizado por Shapiro et al.²⁶ (1984) mostrou que 72% dos pacientes por eles analisados apresentavam manifestações bucais, observadas através de exame físico e radiográfico. O achado mais comum relatado é o aumento das papilas fungiformes, comum em aproximadamente 50% dos pacientes afetados²⁰. No nosso paciente foram observados nódulos sésseis, com aproximadamente 2cm de diâmetro, normocrômicos e doloridos à palpação na região de fórnix vestibular anterior da mandíbula.

Os achados radiográficos não puderam ser observados no caso descrito. No entanto, aumento do forame mandibular, aumento ou ramificação do canal mandibular, densidade óssea aumentada, concavidade da superfície mediana do ramo mandibular e aumento da dimensão da incisura da mandíbula podem ser observadas em muitos casos de neurofibromatose^{20,26}.

O tratamento da neurofibromatose, na maioria das vezes não é satisfatório, já que a queixa estética do paciente geralmente não é solucionada. Devido ao alto índice de recidivas, autores como Epstein et al.⁹ (1983) preconizam a intervenção cirúrgica apenas dos tumores que estejam comprometendo a função ou a estética do paciente. Dessa forma, o tratamento eleito para o nosso caso foi a remoção dos neurofibromas intrabucais, o encaminhamento do paciente ao dermatologista para a remoção cirúrgica dos nódulos cutâneos que o incomodavam esteticamente e o acompanhamento clínico e radiográfico periódico. Acompanhamentos e controles cuidadosos pelo dentista, são fundamentais nos casos de neurofibromatose, uma vez que pacientes afetados desenvolvem neoplasias benignas e malignas com uma frequência maior do que a população geral¹².

CONCLUSÃO

Por ser a neurofibromatose uma doença autossômica dominante, o tratamento deve estar voltado para a prevenção e controle das complicações. O tratamento odontológico visa à manutenção da saúde bucal, buscando, assim, melhorar a qualidade de vida desses pacientes. Mas para isso o cirurgião dentista

deve estar apto a reconhecer as manifestações bucais dessa doença.

Devido ao fato desta patologia causar deformidades em algumas partes do corpo, interferindo fortemente na

estética, o que pode afetar o convívio social, muitas vezes, os pacientes com neurofibromatose necessitam de um acompanhamento psicológico e social, o que deve ser de conhecimento dos profissionais da área da saúde.

ABSTRACT

Neurofibromatosis (NF) or Von Recklinghausen's disease was first time present in 1882 characterized as schwann cell diseases. NF is a genetic disorder transmitted as an autosomal dominant that affects one of out 4.000 live births. NF is one of the most common neurocutaneous syndrome characterized by multiple neurofibromas, "café-au-lait" spots, skeletal anomalies and central neuro system involvement. The aim of this study is report a patient with multiple NF with 10 years clinicopathological study and show the mainly characteristics of this pathology. Neurofibromatosis has clinical diagnosis according to National Institutes Health Consensus Development Conference Neurofibromatosis 1987. In many cases the treatment is not enough, however surgical treatment must be realized when organs function are implicated because tumor presence or aesthetic reason. Neurofibromatosis cause bone deformity, aesthetic and social problems. Some time psychological and social attendance are necessary. Health professional must know about this informations.

KEYWORDS

Neurofibromatoses, diagnosis; neurofibroma.

REFERÊNCIAS

- Al-Otibi M, Rutka JT. Neurosurgical implications of neurofibromatosis Type I in children. *Neurosurg Focus*. 2006 Jan.; 19(6):E2.
- Baldauf J, Kiwit J, Synowitz M. Cerebral aneurysms associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis: Report of a case and review of the literature. *Neurol India*. 2005 June.; 53(2):213-5.
- Birch P, Friedman JM. Utility and limitations of genetic disease database in clinical genetics research: a neurofibromatosis 1 database example. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2004 Feb.; 15(125):42-9.
- Camargo HA, Cabral LA. Neurofibromatose Múltipla – doença de Von Recklinghausen. *Rev Gaucha Odontol*. 1983 Jul./Set.; 31(13):242-56.
- Cherrick HM, Eversole LR. Benign neural sheath neoplasm of the oral cavity, report of thirty seven cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1971 Dec.; 32(6): 900-9.
- Cichowski K, Shih TS, Schmitt E, Santiago S, Reilly K, McLaughlin ME, et al. Mouse models of development in neurofibromatosis type 1. *Science*. 1999 Dec.; 286(5447):2172-6.
- Cunha KSG, Barboza EP. Neurofibromatose tipo 1: manifestações bucais e critérios para diagnóstico - Uma revisão da literatura. *J Bras Clin Odontol Int*. 2002 Maio/Jun.; 6(33):219-22.
- D'Ambrosio JA, Langlais RP, Young RS. Jaw and skull changes in neurofibromatosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988 Sept.; 66(3):391-6.
- Epstein JB, Schubert MM, Hatcher DC. Multiple neurofibromatosis. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1983 Nov.; 56(35):560-2.
- Friedman JM, Gutmann DH, MacCollin M, Riccardi VM. Neurofibromatosis. Phenotype, natural history and pathogenesis. 3 ed. Baltimore: Johns Hopkins Press. 1999.
- Gorlin J, Cohen MM, Levin L. Syndromes of the head and neck. 3 ed. Oxford: Oxford University Press. 1990.
- Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Peyeritz RE, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of Neurofibromatosis 1 and 2. *JAMA*. 1997 July.; 278(2):51-7.
- Heard G. Nerve sheath tumors and von Recklinghausen's disease of the nervous system. *Ann Roy Coll Surg Eng*. 1962 Oct.; 31(5):229-48.
- Klose A, Ahmadian MR, Schuelke M, Scheffzek K, Hoffmeyer S, Gewies A et al. Selective disactivation of neurofibromin GAP activity in neurofibromatosis type 1 (NF1). *Hum Mol Genet*. 1998 Aug.; 7(8):1261-8.
- Kurnatowsky A, Plewiska HA. A case of neurofibromatosis of the face and oral cavity. *Pol Med J*. 1967 Mar.; 6(5):1244-8.
- Levy AD, Patel N, Dow N, Abbott RM, Miettinen M, Sobin LH. From the archives of the AFIP: abdominal neoplasms in patients with neurofibromatosis type 1: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2005 Mar./Apr.; 25(2): 455-80.
- Melo REVA, Vitor CMA, Yurgel LS. Neurofibromatose. *Revista Odonto Ciência*. 2004 Jan./Mar.; 19(43):8-13.
- Monghini EM, Fiuza-Gonçalves IM, Queiroz AM, Borsatto MC. Neurofibromatose: Relato de caso clínico. *JBP* 2001 Nov./Dez.; 4(22):479-483.
- Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol*. 1988 May.; 45(5):575-578.
- Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia oral & maxilofacial*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2004.
- Oliveira-Filho RS, Rojas PCP, Ferreira LM, Gomes HC, Santos IDAO. Neurofibromatose tipo 1. *Revista Diagnóstico & Tratamento*. 2002 7(2):25-8.
- Pinto LP, Souza LB, Lisboa JF, Freitas RA. Neurofibromatose Múltipla – relato de um caso. *Rev Odontol USP*. 1989 Jan./Mar.; 3(1):300-4.
- Ribeiro SB, Lobato-Junior FT, Budant JA. Neurofibromatose: revisão da literatura e relato de 5 casos. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 1991 Fev.; 50(1):45-50.
- Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*. 1 ed. São Paulo: Artes Médicas. 1998. p.761-3.
- De Schepper S, Boucneau J, Lambert J, Messiaen L, Naeyaert JM. Pigment cell-related manifestations in neurofibromatosis type 1: an overview. *Pigment Cell Res* 2005 Feb.; 18(1):13-24.
- Shapiro SD, Abramovitch K, Van Dis ML, Skoczylas LJ, Langlais RP, Jorgenson RJ, et al. Neurofibromatosis: oral and radiographic manifestations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1984 Oct.; 58(4):493-8.

27. Sigillo R, Rivera H, Nikitakis NG, Sauk JJ. Neurofibromatosis type 1: a clinicopathological study of the orofacial manifestations in 6 pediatric patients. *Pediatr Dent*. 2002 Nov./Dec.; 24(6):575-80.
28. Terezhalmay GT, Riley CK, Moore WS. Clinical images in oral medicine and maxillofacial radiology. Neurofibromatosis. *Quintessence. Int* 2001 Feb.; 32(2):174-5.
29. Thornton JB, Tomaselli CE, Rodu B, Creath CJ. Neurofibroma of the mandible in an adolescent with von Recklinghausen's disease. *Pediatr Dent* 1992 Sept./Oct.; 14(5):347-50.
30. Vazquez VL, Lopes A. Neurofibromatose e Tumores. *Acta Oncol Bras*. 1998 Jan./June.; 18(1):33-7.

Recebido em:13/06/06

Aprovado em:13/06/06

Luciana Estevam Simonato

Tel: (17) 3442-3304/(17) 9705-3276

lucianasimonato@hotmail.com

Travessa Márcia Regina de Avellar, 49 - Pôr do Sol
15600-000 - Fernandópolis – SP