doi: http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v100i5p524-527 Rev Med (São Paulo). 2021 set.-out.;100(5):524-7.

Complicação óssea de um neurofibroma plexiforme – um relato de caso

Bone complication of a plexiform neurofibroma – case report

Vitória Azulay[1], Mendel Suchmacher[2], Ibson Lucas de Lyra[2], Gustavo Robertson Filippo[3]

Azulay V, Schumacher M, Lyra IL, Filippo GR. Complicação óssea de um neurofibroma plexiforme – um relato de caso / *Bone complication of a plexiform neurofibroma – case report.* Rev Med (São Paulo). 2021 set.-out.;100(5):524-7.

RESUMO: A neurofibromatose tipo I é uma doença autossômica dominante cujo diagnóstico é feito com base em critérios clínicos. As três principais manifestações: neurofibromas, manchas café com leite e nódulos de Lisch ocorrem em mais de 90% dos pacientes até a puberdade. Relatamos o caso de uma paciente jovem com diagnóstico de neurofibromatose tipo I com complicações ortopédicas devido à elefantíase causada por um neurofibroma plexiforme.

Palavras-chave: Neurofibromatose tipo I; Neurofibroma plexiforme; Elefantíase.

ABSTRACT: Neurofibromatosis type I is an autosomal dominant disease whose diagnosis is made based on clinical criteria. The three main manifestations are neurofibromas, café-au-lait spots and Lisch nodules occurring in more than 90% of patients until puberty. This article reports the case of a diagnosed neurofibromatosis type I young patient with orthopedic complications due to elephantiasis caused by a plexiform neurofibroma.

Keywords: Neurofibromatose tipo I; Neurofibroma plexiforme; Elefantíase.

INTRODUÇÃO

A neurofibromatose tipo 1 (NF-1), ou doença de Von Recklinghausen, é uma facomatose, ou seja, doença genética originada do neuroectoderma comprometendo pele e sistema nervoso[1]. Caracteriza-se clinicamente por lesões cutâneas conhecidas por manchas *café-au-lait*, efélides em dobras (Figura 1), neurofibromas (Figura 2), lesões hamartomatosas em ossos, olhos, glândulas e sistema nervoso central[2]. Outra manifestação muito associada são os neurofibromas plexiformes, que são lesões benignas, geralmente únicas que comprometem raízes nervosas. Macroscopicamente mostram-se como cordões tortuosos que se estendem ao longo de um segmento neural. São altamente vascularizados, e, por isso, tendem a crescer com o tempo. Podem infiltrar tecidos vizinhos e causar comprometimento funcional[3,4,5].

No que tange à epidemiologia, não há relação étnica, racial ou de gênero sexual[6,7]. A média de idade de diagnóstico clínico em homens é inferior à de mulheres e a expectativa de vida nos indivíduos acometidos por essa doença é menor, devido à maior ocorrência de neoplasias como tumor gastrointestinal, câncer de cólon, ovário, mama, entre outros[8,9,10].

Nesse sentido, é de suma importância conhecer a sua evolução clínica com objetivo de evitar possíveis complicações.

Justificativa

Justifica-se publicação devido à raridade do caso, ausência de relatos de casos semelhantes publicados nesse estágio de evolução avançado e complicações.

1. Fundação Técnico Educacional Souza Marques. Aluna da graduação em Medicina. https://orcid.org/ 0000-0001-6534-1832. E-mail: viazulay@gmail.com. https://orcid.org/0000-0001-6534-1832. E-mail: viazulay@gmail.com.
2. Instituto Professor Rubem David Azulay. ORCID: Suchmacher M - https://orcid.org/0000-0003-4425-3467; Lyra IL - https://orcid.org/0000-0001-6036-6993. E-mail: suchmacher@terra.com.br, ibsonlyra@gmail.com.
3. Faculdade de Medicina Estácio de Sá. Aluno da graduação. https://orcid.org/0000-0003-2602-9090. E-mail: gustavorobertson@gmail.com.
Endereço para correspondência: Avenida das Américas, 2111 Apt. 102 - Barra da Tijuca. Rio de Janeiro, RJ. CEP: 22631-000

Figura 1 - Efélides nas axilas

Figura 2 - Lesões características da NF1: neurofibromas

METODOLOGIA

Para construção do texto foram pesquisados artigos científicos nas plataformas PubMed e SciELO utilizando as palavras-chave "Neurofibromatose tipo I", "neurofibroma plexiforme", "elefantíase". Foram utilizados artigos publicados entre 2004 e 2020 e que possuíam revisão mais completa sobre o assunto ou que apresentavam relação com o caso aqui relatado. O consentimento para o relato de caso foi realizado de forma eletrônica, com a autorização da paciente.

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 34 anos, comerciante, com diagnóstico de NF-1 feito na infância. Relata dor crônica em membro inferior direito, com piora, nos últimos 5 meses, quando mobiliza o pé e também em repouso. Indica perda de sensibilidade plantar e térmica em região de maléolo medial direito. Possui história de neurofibroma plexiforme excisado aos 4 anos de idade no mesmo membro, havendo recidiva e piora aos 12 anos. Ademais, tem múltiplos neurofibromas cutâneos e relato de infecções ungueais de repetição em pododáctilos.

Ao exame físico em consulta no ano de 2018, apresentou pressão arterial 100x70mmHg, manchas café com leite e neurofibromas cutâneos difusos, além de um neurofibroma plexiforme massivo em perna direita (Figuras 3, 4 e 5), com sensibilidade superficial e profunda preservadas. Neste atendimento, trouxe ressonância magnética da perna direita realizada em 2017 com laudo de: (1) distorção da arquitetura da estrutura óssea em perna e pé (algumas com infiltração líquida); (2) alargamento diafisário da tíbia; (3) irregularidade da diáfise fibular; (4) lesões osteolíticas difusas; (5) pseudoartrose difusa; (6) atrofia e infiltração líquida da musculatura. A paciente foi encaminhada para ortopedia para avaliar a possibilidade de amputação do membro.

Após consulta com ortopedista, paciente foi submetida a uma tomografia computadorizada de membro inferior direito, a qual demonstrou: (1) distorção da arquitetura óssea de perna, calcâneo (com lesão lítica erosiva) e pé; (2) alargamento diafisário da tíbia; (3) lesão lítica em tálus. Contudo, o ortopedista não indicou amputação desse membro devido ao risco de recidiva e não ofereceu solução alternativa.

Na última consulta (2020), relata realização de ooforectomia bilateral e histerectomia total em agosto de 2019 por mioma, endometriose e doença cística. O exame físico resultou semelhante ao de 2018, exceto pela presença de elefantíase de pé direito, com pontos de consistência endurecida e indolor, com perda de sensibilidade térmica em região maleolar medial direita. Paciente apresentava dificuldade para deambular e de usar calçados. Dessa maneira, a paciente foi orientada quanto à perda de função do membro acometido e riscos de infecção secundária devido à falta de sensibilidade e higiene adequada. Sendo assim, novamente foi cogitada a possibilidade de amputação associada ao acompanhamento psicológico por demonstrar-se relutante.

Figura 3 – Visão lateral da elefantíase pé direito devido à neurofibroma plexiforme

Figura 4 – Visão posterior da Elefantíase pé direito devido ao neurofibroma plexiforme

DISCUSSÃO

Embora o fenótipo dos pacientes com NF-1 seja bem descrito e conhecido, as alterações ósseas são pouco enfatizadas nos estudos clínicos e nas discussões genéticas relacionadas à doença[1].

O envolvimento ósseo ocorre na maioria dos pacientes, com espectro de apresentação clínica variável, sendo às vezes extremamente severo, aparecendo ao nascimento ou tornando-se evidente ainda na infância e se acentuando com a idade, como no caso da paciente descrita. A história natural e a patogênese das anormalidades ósseas resultantes da função alterada do gene NF-1 são pouco conhecidas. Consequentemente, opções terapêuticas para essas condições são frequentemente limitadas, o que explica as divergências adotadas pelos ortopedistas em relação à conduta para a nossa paciente[13,14,15].

Figura 5 – Visão anterior da Elefantíase pé direito devido ao neurofibroma plexiforme

Além da displasia óssea propriamente dita, algumas das alterações ósseas observadas nestes pacientes são secundárias a tumores, os quais comprimem os ossos em razão de seu crescimento contínuo, ou devido a metástases. Mais frequentemente, esses tumores são neurofibromas plexiformes[1].

A NF-1 é uma síndrome que confere ao paciente uma maior predisposição a lesões neoplásicas pela presença da mutação e perda da função do gene NF1, de herança autossômica dominante. O produto da transcrição desse gene origina a neurofibromina, proteína citoplasmática que é encontrada principalmente no sistema nervoso central e, em menor quantidade, em outros tecidos. Essa proteína regula a atividade da proteína Ras p21 que, em última instância, diminui a via de sinalização mitogênica celular. Sendo assim, a mutação do gene na NF1 gera uma

neurofibromina não funcional que resulta na ativação não controlada desta via de sinalização para a proliferação celular[11,12].

Os fenótipos esqueléticos da NF-1 podem ser generalizados ou focais. As manifestações das anormalidades esqueléticas generalizadas, mais frequentemente a osteopenia ou osteoporose com baixa estatura são comuns, mas com poucas implicações clínicas. Lesões focais, como displasia tibial, escoliose de ângulo curto e displasia da asa do esfenóide são menos comuns, mas causam significante morbidade, como descrito para essa paciente, com amplo comprometimento focal do membro inferior esquerdo (displasia e lesões líticas)[6,8].

Crianças podem se apresentar com uma curvatura unilateral anterolateral da porção inferior da perna, notadamente a tíbia, embora a criança já possa também nascer com fraturas e/ou pseudoartrose ou até desenvolver essas condições pouco após o nascimento. As deformidades podem aparecer antes de outras manifestações da NF-1, como as manchas *cafe-au-lait*. A curvatura tibial é usualmente evidente dentro do primeiro ano de vida, com as fraturas ocorrendo de forma não incomum por volta dos 2-2,5 anos. A fraturas patológicas usualmente ocorrem antes dos três anos de idade, frequentemente com traumas mínimos[5].

A consolidação subsequente da fratura pode não ocorrer espontaneamente e, às vezes, requer a amputação da extremidade afetada. Nesse sentido, é importante analisar o ponto exato em que esse procedimento seria realizado para evitar possíveis recidivas, favorecidas pela manutenção de tecidos comprometidos pela doença após amputação[13].

Dessa maneira, torna-se necessária uma avaliação multidisciplinar dos pacientes para que eles possuam correto entendimento da doença, sua evolução e das abordagens terapêuticas propostas. Por se tratar de uma doença, até hoje, sem cura e com prejuízo físico e psicológico ao doente, um acompanhamento longitudinal é essencial para melhor adesão e qualidade de vida dos acometidos pela NF-1.

Consentimento: Foi apresentado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) à paciente de forma eletrônica para a realização e utilização das fotografias feitas para fins acadêmicos e publicação científica.

REFERÊNCIAS

1. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. Lancet Neurol. 2014;13(8):834-43. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8.
2. Azulay DR, Bonalumi Filho A. Neurofibromatose. Clínica, genética e terapêutica: aspectos dermatológicos da neurofibromatose. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2004.
3. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. Lancet Neurol. 2014;13(8):834-43. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8
4. Patel NB, Stacy GS. Musculoskeletal manifestations of neurofibromatosis type 1. Am J Roentgenol. 2012;199(1):W99-106. doi: 10.2214/AJR.11.7811
5. Anderson JL, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. Handbook of clinical neurology. 2015;132:75-86. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00004-4
6. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. J Am Acad Dermatol. 2009;61(1):1-4. doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.051
7. Brems H, Beert E, de Ravel T, Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. Lancet Oncol. 2009;10(5):508-15. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70033-6
8. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. Genet Med. 2010;12(1):1-1. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181bf15e3
9. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, Suominen S, Vahtera J, Vahlberg T, Pöyhönen M, Peltonen J, Peltonen S. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. J Invest Dermatol. 2015;135(3):904. doi: 10.1038/jid.2014.465
10. David H, Parada LF, Silva AJ, Ratner N, et al. Neurofibromatosis Type 1: modeling CNS dysfunction. J Neurosci. 2012;32(41):14087-93. doi: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3242-12.2012
11. Roach JW, Shindell R, Green NE.: Late-onset pseudoarthrosis of the dysplastic tibia. J Bone Joint Surg Am. 1993;75:1593-1601. doi: 10.2106/00004623-199311000-00003
12. Sabatini C, Milani D, Menni F, et al. Treatment of Neurofibromatosis Type 1. Curr Treat Options Neurol. 2015;17(6):355. doi: 10.1007/s11940-015-0355-4
13. Gutmann D, Ferner R, Listernick R, et al. Neurofibromatosis type 1. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17004. doi: 10.1038/nrdp.2017.4
14. Karaconji T, Whist E, Jamieson RV, Flaherty MP, Grigg JRB. Neurofibromatosis Type 1: review and update on emerging therapies. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2019;8(1):62-72. doi: 10.22608/APO.2018182.
15. Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. Handb Clin Neurol. 2013;115:939-55. doi: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00053-9.

Submetido: 23.03.2021
Aceito: 20.09.2021