

NEUROFIBROMATOSE TIPO 1: IMPACTOS NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

BORTOLUZZI, Aline Santana¹
MAGNAGNAGNO, Odirlei Antonio²
NOBRE, Leandra Ferreira Marques³

RESUMO

A neurofibromatose tipo 1 (NF-1) é uma síndrome enquadrada no grupo das neurofibromatoses, as quais são classificadas como genodermatoses neurocutâneas. É uma das doenças genéticas mais frequentes, acometendo 1 a cada 3000 nascidos vivos. Seu diagnóstico é feito na presença de dois ou mais dos critérios clínicos estabelecidos pelo National Institutes of Health em 1988. A maior parte dos sinais e sintomas aparece na infância, o que faz com que a doença possa ocasionar alterações fisiológicas e de desenvolvimento neste período de vida do doente. Estudos mostram, cada vez mais, que a doença pode comprometer de forma significativa o desenvolvimento neuropsicomotor e social do indivíduo, que também se encontra pré-disposto a desenvolver transtornos do neurodesenvolvimento como autismo, déficit de atenção e hiperatividade. Devido às comorbidades que a síndrome pode desencadear, o acompanhamento periódico multiprofissional e orientação precisa são cruciais para um bom prognóstico e melhora da qualidade de vida destes doentes. O presente artigo compõe-se de um levantamento bibliográfico sobre os principais aspectos da doença na infância e adolescência, relacionando dados de estudos realizados com crianças e adolescentes que apresentam a síndrome ao redor do mundo.

PALAVRAS-CHAVE: neurofibromatose.desenvolvimento.socialização.infância.acompanhamento.

NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1: IMPACTS IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE

ABSTRACT

Neurofibromatosis type 1 (NF-1) is a syndrome within the neurofibromatosis group, which are classified as neurocutaneous genodermatoses. It is one of the most common genetic diseases, affecting 1 in 3,000 live births. Its diagnosis is made in the presence of two or more of the clinical criteria established by the National Institutes of Health in 1988. Most signs and symptoms appear in childhood, which causes the disease to cause physiological and developmental changes in this period of life of the sick. Studies show that the disease can significantly compromise the neuropsychomotor and social development of the individual, who is also predisposed to develop neurodevelopmental disorders such as autism, attention deficit hyperactivity disorder, and hyperactivity. Because of the comorbidities that the syndrome may elicit, periodic multi-professional follow-up and precise guidance are crucial for a good prognosis and improvement of the quality of life of these patients. The present article consists of a bibliographical survey about the main aspects of the disease in childhood and adolescence, relating data from studies carried out with children and adolescents presenting the syndrome around the world.

KEYWORDS: neurofibromatosis.development.socialization.childhood.monitoring.

1. INTRODUÇÃO

A neurofibromatose, uma doença caracterizada como uma genodermatose neurocutânea, é uma patologia genética com uma prevalência significativa na população mundial, acometendo um a

¹Estudante de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz – FAG. Email: asbortoluzzi@gmail.com

²Mestrado em Administração e Negócios pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Brasil

Avaliador de Projetos do Comitê de Ética da Faculdade Assis Gurgacz , Brasil. E-mail: odirlei@fag.edu.br

³Mestrado em Patologia pela Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Brasil(2015)

Professora do Ambulatório de Dermatologia da Faculdade Assis Gurgacz , Brasil. E-mail:

leandrafmarques@gmail.com

cada 3000 nascidos vivos (AZULAY, 2008). Costuma acometer vários setores do organismo, sendo uma síndrome de difícil diagnóstico pelos profissionais médicos. Esta síndrome possui subtipos que apresentam poucas características em comum e muitas peculiaridades individuais que permitem uma nítida distinção entre eles (GELLER e BONALUMI FILHO, 2001).

Dos subtipos de neurofibromatoses, a neurofibromatose tipo 1 é a mais comum, englobando cerca de 90% dos casos de neurofibromatose. A neurofibromatose tipo 1 (NF-1) é um dos distúrbios monogênicos mais freqüentes na infância, sendo considerada a mutação autossômica dominante espontânea (denominada mutação de novo) mais comum nos seres humanos (GELLER e BONALUMI FILHO, 2001). Apresentando critérios clínicos desenvolvidos em 1988 pelo *National Institutes of Health*, é uma doença que pode ser herdada (50% dos casos) ou não (AZULAY, 2008). As manchas *café au lait* são geralmente as primeiras manifestações visíveis da NF-1 (WOLFF *et al.*, 2011).

A NF-1 pode afetar uma pessoa de forma leve até mais gravemente, e normalmente as crianças e adolescentes são os mais afetados. As principais manifestações da NF-1 são: máculas café com leite, nódulos de Lisch, efélides inguinais e axilares, neurofibromas, neurofibromas plexiformes, glioma óptico, alterações ósseas, alterações endócrinas, alterações do sistema nervoso central e dificuldades de coordenação motora, de cognição, de aprendizagem escolar e de socialização (MARQUES *et al.*, 2015).

Este artigo tentará abordar objetivamente as principais características desta patologia, baseando-se no conhecimento já existente sobre a doença e sua etiopatogenia, além de enfatizar a necessidade de supervisão contínua da saúde destes pacientes e orientação substancial prévia aos acometidos pela síndrome.

2. NEUROFIBROMATOSES

Em 1882, o médico patologista alemão Friedrich Daniel Von Recklinghausen descreveu como Neurofibromatose a doença neuroectodérmica constituída de um conjunto de manifestações clínicas que comprometem principalmente a pele, sistema nervoso, olhos e ossos, com alterações mentais e endócrinas nos pacientes acometidos (SAMPAIO e RIVITTI, 2007).

É uma doença autossômica dominante de elevada penetrância e expressividade variável. Aproximadamente metade dos casos tem relação com herança genética familiar, enquanto que a outra metade advém de mutações de novo, ou seja, mutações espontâneas que não foram herdadas dos pais (MARTINS *et al.*, 2007).

Em relação à expressividade, é o “grau em que um determinado gene é expresso fenotipicamente. Forma pela qual um caráter hereditário se manifesta em determinado meio, pois um gene mutante pode expressar-se diversamente nas pessoas que o possuem, segundo a influência de fatores do meio interno ou externo” (REY, 2003, p. 355). Consequentemente, na neurofibromatose, a expressividade variável determina que os portadores possam ter diferentes manifestações clínicas, mesmo dentro de uma mesma família. Essa heterogeneidade característica da doença faz com que alguns pacientes possam ter características leves ou graves, e também um doente gravemente afetado possa ter descendentes levemente afetados e vice-versa (SAMPAIO e RIVITTI, 2007).

Existem várias síndromes clínicas enquadradas no grupo das neurofibromatoses. Carey *et al* (1986) propôs esta classificação das síndromes em 5 tipos: neurofibromatose tipo 1 (NF-1) - clássica; NF-2 – acústica, NF-3 – segmentar, NF-4 – MCCL (manchas café com leite) familiar e NF-5 – neurofibromatose com fenótipo Noonan, na qual os afetados possuem algumas características da neurofibromatose clássica (MCCL, neurofibromas, eférides intertriginosas, nódulos de Lisch) e algumas características da Síndrome de Noonan (pescoço curto, implantação baixa de cabelos na nuca, baixa estatura, cardiopatias, retardo mental, hipotonía, ptose palpebral, hipoplasiamalar, etc.) (SAMPAIO e RIVITTI, 2007).

Os principais tipos de neurofibromatoses são a NF-1 e a NF-2. A NF-1 representa 90% dos casos, acomete um em cada 3000 nascidos vivos, e o defeito cromossomial localiza-se no braço longo do cromossomo 17 locus 11.2. Já a NF-2 corresponde à neurofibromatose acústica bilateral – na qual ocorrem principalmente schwannomas vestibulares bilaterais -, acomete um a cada 40000 nascidos vivos e a alteração genética localiza-se no braço longo do cromossomo 22 locus 12 (AZULAY, 2008). A NF-1, portanto, é a mais prevalente entre as síndromes do grupo das neurofibromatoses, causando sinais e sintomas clínicos característicos, além de problemas no desenvolvimento social, motor e cognitivo; pode afetar uma pessoa desde formas mais leves até mais graves, sendo normalmente as crianças e adolescentes os mais afetados (MARQUES *et al*, 2015).

3. NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

3.1 EPIDEMIOLOGIA E GENÉTICA DA NF-1

A neurofibromatose tipo 1 é uma das doenças genéticas mais frequentes, acometendo cerca de um a cada 3000 nascidos vivos no mundo (GELLER e BONALUMI FILHO, 2001). É a síndrome mais frequente do grupo das neurofibromatoses, acometendo ambos os sexos igualmente e ocorrendo em todas as raças (AZULAY, 2008).

A NF-1 é herdada num padrão autossômico dominante, e seu gene apresenta 100% de penetrância. As mutações acometem o braço longo do cromossomo 17 locus 11.2. Trata-se de um gene muito grande – compreende 350kb de DNA genômico -, por isso é suscetível a várias mutações diferentes (AZULAY, 2008). A doença apresenta uma taxa de mutação elevada, uma das mais altas das doenças genéticas; desse modo, não há correlação entre fenótipo e genótipo, exceto para indivíduos que apresentem deleções completas do gene NF-1. Nesse caso, estes indivíduos apresentam risco elevado para neurofibromas precoces, neurofibromas plexiformes, dismorfismo de órgãos e retardo mental. A doença é mais grave quando herdada da mãe do que quando herdada do pai (WOLFF *et al*, 2011).

O gene da NF-1, com seu tamanho significativo, contém 59 exons e codifica um peptídeo de mais de 2800 aminoácidos. O produto protéico desse gene é denominado neurofibromina, e se encontra em quantidade abundante no tecido cerebral, incluindo neurônios, oligodendrócitos e células de Schwann não mielinizadas (WOLFF *et al*, 2011). A neurofibromina é o regulador negativo da RAS - uma proteína proto-oncogênica ligada à membrana celular -, através da sua ação inibitória na enzima farnesiltransferase. Por ser homóloga às proteínas ativadoras da função GTPase que aceleram a hidrólise da proteína p21 ras-GTP para p21 ras-GDP, a neurofibromina passa a RAS da forma ativa para a inativa. Na NF-1, com a mutação do gene, essa neurofibromina acaba sendo produzida com uma estrutura diferente da original, atuando de forma ineficiente e diminuindo a regulação negativa da RAS, resultando em não supressão da proliferação celular (XU, 1990).

Outro mecanismo que pode ocorrer na doença e explica a tumorigênese presente na NF-1 é a perda da heterozigosidade do gene, através da inativação do alelo normal em células somáticas (FRIEDMAN, 2014). A tumorigênese é iniciada quando ambas as cópias do gene param de funcionar normalmente, ou como resultado de uma mutação herdada, ou como resultado de um processo que interfere na função do alelo previamente normal (WOLFF *et al*, 2011). Mutações de perda de função heterozigótica são responsáveis pela doença, mas as variantes patogênicas podem

ser diversas, incluindo mudanças nucleotídicas sem sentido, inserção ou deleção de bases nitrogenadas, mutações de *splicing* (em cerca de 30% dos casos), deleções de gene inteiro (em 4%-5% dos casos), mudanças no número de cópias intragênicas e outros rearranjos estruturais (FRIEDMAN, 2014).

3.2 CARACTERÍSTICAS E CRITÉRIOS CLÍNICOS

O diagnóstico de neurofibromatose tipo 1 deve ser suspeitado em indivíduos com qualquer um dos achados citados posteriormente e confirmado naqueles que atendem aos critérios diagnósticos para NF-1 desenvolvidos pelo *National Institutes of Health* (NIH) em 1988. Estes critérios do NIH para NF-1 são satisfeitos em um indivíduo que tem duas ou mais das seguintes características:

- seis ou mais máculas *café au lait* iguais ou maiores que 5 mm de diâmetro em indivíduos abaixo de 6 anos e maiores que 15 mm de diâmetro em indivíduos acima de 6 anos;
- dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo;
- pelo menos um neurofibroma plexiforme;
- eférides nas regiões axilares e/ou inguinais;
- um glioma do nervo óptico;
- dois ou mais nódulos de Lisch (hamartomas de íris);
- uma lesão óssea distinta, como displasia esfenoidal ou pseudartrose tibial;
- um parente de primeiro grau com NF-1 definido pelos critérios acima (FRIEDMAN, 2014).

As manchas café com leite são o sinal mais freqüente da doença (MARTINS *et al*, 2007), aparecendo em mais de 90% dos casos. A segunda manifestação mais comum são as eférides, máculas pigmentadas que não se encontram em áreas expostas ao sol, mas observadas principalmente nas regiões inguinais e axilares. As eférides são encontradas em 90% das crianças e mais comum entre os 3 e 5 anos (MARQUES e VERONEZ, 2015).

3.2.1 Manchas Café Au Lait

As manchas *café aulait* ou manchas café com leite (MCCL) são lesões hiperpigmentadas que podem variar de castanho claro a castanho escuro, o que é refletido pelo nome da condição, que

significa "café com leite". As bordas podem ser lisas ou irregulares e a maioria é oval, porém o contorno e formato das lesões não são de relevância diagnóstica, já que nos critérios leva-se em consideração apenas seu tamanho e quantidade. O tamanho eo número de lesões de pele *café au lait* variam amplamente e são geralmente as primeiras manifestações visíveis da NF-1 (WOLFF *et al*, 2011). As máculas podem ser observadas na infância, embora sejam tipicamente muito claras e pequenas em crianças e possam ser difíceis de serem percebidas. Estas lesões cutâneas desenvolvem-se na primeira infância e podem aumentar de tamanho e tornar-se óbvias após a idade de 2 anos, além de se tornarem mais numerosas. As máculas café com leite são observadas em 95% dos pacientes com neurofibromatose tipo 1. Estas manchas também podem ser observadas em pacientes sem NF-1 (JAMES, 2016).

As MCCL são causadas por um aumento no conteúdo de melanina, observando-se um aumento significativo na densidade de melanócitos nas máculas *café au lait* de pacientes com NF-1 em comparação com pacientes que tiveram máculas café com leite isoladas sem envolvimento da NF-1. Também, um aumento nas citocinas do fator de células estaminais é mais frequentemente observado em MCCL de NF-1 do que em MCCL não-NF-1 (JAMES, 2016).

As MCCL solitárias são comuns e podem ocorrer em até 3% dos lactentes e 25% das crianças saudáveis. No entanto, a presença de mais de 3 delas é detectada em apenas 0,2% a 0,3% de crianças com nenhuma evidência conhecida de um transtorno subjacente. A neurofibromatose 1 é a condição mais comum associada a várias manchas *café au lait*. Várias delas também podem ser vistas na Síndrome de McCune-Albright, Síndromes de anéis cromossômicos, Síndrome de Watson e Síndrome de Bloom, mas estas condições são menos prevalentes do que a NF-1 (NUNLEY, 2009).

Nunley *et al* (2009) realizou um estudo retrospectivo de 110 pacientes entre os anos 2004 e 2007, os quais acompanhavam na clínica de referência em neurofibromatose no *St Louis Children's Hospital* em Missouri, nos Estados Unidos. Essa população estudada apresentava as MCCL sem nenhum outro critério diagnóstico para NF-1, e o número médio de manchas café com leite no início do estudo com os pacientes era 6.Os resultados mostraram que 34 das crianças atendidas preencheram critérios de diagnóstico para NF-1 durante o período de estudo, 32 crianças preencheram os critérios antes dos 72 meses de idade, e apenas 2 crianças preenchiam critérios após 72 meses. O número médio de MCCL na apresentação em crianças eventualmente diagnosticadas como tendo NF-1 (11,8 MCCL) foi significativamente maior do que o número médio de manchas café com leite em crianças não diagnosticadas com NF-1 (4,6 MCCL). Das 44 crianças que tiveram 6 ou mais MCCL típicas na apresentação, 34 crianças encontraram critérios para NF-1. 68 pacientes

apresentavam manchas café com leite descritas como "típicas", enquanto 42 pacientes apresentavam MCCL "atípicas". Apenas 2 pacientes com MCCL atípicas preencheram os critérios para NF-1.

A conclusão do estudo de Nunley *et al* (2008) foi que a maioria dos pacientes com 6 ou mais manchas *café au lait* irá eventualmente cumprir critérios diagnósticos para NF-1, tipicamente aos 6 anos de idade, e esta probabilidade aumenta com o aumento do número e da aparência morfológica típica de MCCL.

3.2.2 Efélides Intertriginosas

As efélides são manchas *café au lait* menores que 5 mm e geralmente presentes na região axilar, inguinal e inframamária. Estas lesões não estão relacionadas com a exposição solar e são consideradas patognomônicas de NF-1 (Sinal de Crowe). De todas as crianças que são diagnosticadas com NF-1, 81% apresentam efélides intertriginosas na idade de 6 anos (WOLFF *et al*, 2011).

3.2.3 Neurofibromas

Neurofibromas são tumores benignos da bainha nervosa de nervos periféricos, constituídos de células de Schwann, mastócitos, fibroblastos e células perineurais. Eles podem ser cutâneos ou subcutâneos. Os neurofibromas cutâneos podem protruir acima da epiderme ou se encontrarem abaixo da pele, possuindo uma consistência mais suave que o tecido conjuntivo adjacente; já os neurofibromas subcutâneos podem aparecer na pele ou em vísceras profundas, possuindo uma consistência mais dura. Esses tumores geralmente aparecem após a puberdade e aumentam em número com o passar dos anos, podendo também crescer com o passar do tempo (WOLFF *et al*, 2011).

Na pele, esses tumores geralmente não causam dor, não há sinal de inflamação e podem ser de aparência e tamanho bastante variáveis. Podem causar coceiras, problemas estéticos e deformidades importantes, porém não são malignos. Eles podem acontecer em qualquer parte do corpo, sendo mais comuns no tórax e abdome. Algumas vezes os tumores acompanham os nervos, causando dor, formigamento, dormências e atrapalham a função nervosa, podendo causar problemas de movimentação (DE REZENDE *et al*, 2008).

Abaixo de 10 anos, uma em cada 4 crianças com NF-1 apresenta neurofibromas. Entre os 11 e os 21 anos, a metade dos doentes já tem neurofibromas, mas depois dos 21 anos 90% das pessoas com NF-1 sofrem com estes tumores (DE REZENDE *et al*, 2008).

3.2.4 Neurofibromas Plexiformes

São tumores superficiais ou profundos que acometem a bainha de nervos periféricos, que envolvem um ou múltiplos fascículos nervosos, frequentemente acometendo ramos de grandes nervos. Na palpação, sentem-se múltiplos fascículos nervosos espessados, dando a sensação de estar manuseando um “saco de vermes”. Pode ocorrer uma hiperpigmentação ou hipertricose no local desses neurofibromas, e a maior parte deles está presente ao nascimento ou torna-se evidente durante os primeiros anos de vida (WOLFF *et al*, 2011).

Os neurofibromas plexiformes externamente visíveis são facilmente identificados e podem levar à desfiguração da parte do membro acometido, cegueira (secundária ao glaucoma, proptose ou ambliopia), ou perda da função do membro afetado. Neurofibromas plexiformes profundos, como os torácicos ou abdominais, podem não apresentar manifestações externas, mas podem causar compressão ou invasão de estruturas vitais, como intestino e medula espinal (WOLFF *et al*, 2011).

Os neurofibromas plexiformes são muito variados no aspecto e localização, e seu tamanho pode variar de alguns centímetros ou atingir todo um braço, por exemplo. Eles são formados pelo crescimento exagerado de diversos tecidos (geralmente pele, nervos e vasos sanguíneos) que pode atrapalhar o crescimento de outros órgãos próximos. São geralmente únicos em 27% das pessoas com NF-1 e não surgem novos tumores plexiformes ao longo da vida. O neurofibroma plexiforme pode se tornar maligno, formando um câncer, e isto acontece em cerca de 15% das pessoas, o que exige um diagnóstico precoce e intervenção rápida (DE REZENDE *et al*, 2008).

3.2.5 Tumores Do Trato Óptico

Aproximadamente 15% das crianças com NF-1 desenvolvem tumores no nervo óptico, chamados de gliomas, e apenas metade delas apresenta sintomas. É um tumor mais incidente em mulheres, e o período de maior risco de desenvolvimento de gliomas sintomáticos é entre os primeiros 6 anos de vida do paciente com NF-1 (WOLFF *et al*, 2011).

Distúrbios visuais são encontrados em apenas 10% dos portadores do tumor aproximadamente. Os problemas visuais que podem levar a criança ao médico geralmente são estrabismo e/ou diminuição da visão (DE REZENDE *et al*, 2008). Ao exame físico, o oftalmologista pode encontrar outras anormalidades (defeito papilar aferente, papiledema, atrofia do nervo óptico, problemas na visão em cores) (WOLFF *et al*, 2011). É importante lembrar que os gliomas ópticos são relativamente mais benignos nos pacientes com NF-1 do que nas pessoas que têm o tumor e não têm NF-1 (DE REZENDE *et al*, 2008).

Um terço dos pacientes com NF-1 apresenta puberdade precoce associada com o tumor do nervo óptico. Outro terço de pacientes apresenta crescimento do globo ocular para fora das órbitas (chamado de proptose). Raramente os pacientes com tumor óptico e NF-1 apresentam sinais de compressão neurológica (DE REZENDE *et al*, 2008). Crianças com tumores quiasmáticos frequentemente não apresentam sinais ou sintomas oftalmológicos, mas apresentam sinais de puberdade precoce, como crescimento esquelético acelerado (WOLFF *et al*, 2011).

3.2.6 Nódulos De Lisch

Os nódulos de Lisch são hamartomas (malformações focais parecidas com tumor benigno) melanocíticos presentes na superfície da íris do olho, de aspecto gelatinoso, arredondado, levemente elevado e bem definido. A coloração desses nódulos pode variar de transparente ao amarelo e marrom, e possuem a mesma composição do tecido que os cerca (SAMPAIO e RIVITTI, 2007).

Para ser critério para o diagnóstico de NF-1, é necessário que a pessoa possua 2 ou mais destes nódulos na íris, que os oftalmologistas podem ver no exame de rotina, através da visualização com lâmpada de fenda (FRIEDMAN, 2014). Estes nódulos somente são encontrados na neurofibromatose tipo 1 e são um sinal patognomônico da doença, mas não causam qualquer problema na visão ou nos olhos. Eles já estão presentes em 38% das crianças com NF-1 abaixo de 10 anos, em 77% dos jovens com NF-1 dos 11 aos 21 anos e em 94% dos adultos com NF-1. Nos casos menos característicos da doença, saber da existência dos nódulos de Lisch pode ser importante no diagnóstico de NF-1 (DE REZENDE *et al*, 2008).

3.2.7 Lesões Ósseas Distintas

A displasia do esfenóide e a displasia da tíbia são dois problemas ósseos que são relativamente raros, mas típicos da NF-1. Em cerca de 7% das crianças com NF-1 acontece a deformação e afinamento do osso chamado esfenóide, situado na base do crânio e que faz parte da cavidade ocular. Quando acontece esta alteração, pode haver desnívelamento na posição dos olhos, deslocando-se o globo ocular para frente, o que traz problema estético e pode indicar a presença de um neurofibroma plexiforme naquela região. Outros problemas ósseos são mais comuns na NF-1, como as assimetrias ósseas, a cifose e a escoliose, assim como o aumento do tamanho da cabeça em relação ao restante do corpo e a baixa estatura (DE REZENDE *et al*, 2008).

A pseudoartrose ou displasia congênita da tíbia ocorre em cerca de 1-3% dos casos, geralmente na primeira década de vida. Como primeiro sinal, muitas vezes no período neonatal, poderá apresentar apenas um encurvamento dos membros, surgindo a pseudoartrose mais tarde como consequência de fraturas patológicas ou traumáticas (MARTINS *et al*, 2007).

Entre 30 e 50% das pessoas com NF-1 apresentam deformidades esqueléticas desde o nascimento ou que se agravam com o passar dos anos. Geralmente são assimetrias ósseas, onde um lado da face ou do corpo é um pouco maior do que o outro. Em cerca de 60% dos doentes com NF-1 aparecem curvaturas anormais da coluna vertebral, chamadas de cifose e escoliose. A maioria destes problemas é parecida com os defeitos da coluna encontrados na população sem NF-1, no entanto, alguns pacientes com NF-1 apresentam escolioses graves (escolioses distróficas) que podem causar paraplegia e déficits neurológicos importantes. Outros (11%) apresentam o chamado peito escavado, uma deformidade torácica. Recentemente se tem verificado que grande parte dos doentes com NF-1 tem a densidade mineral diminuída nos ossos, ou seja, depositam menos cálcio nos ossos, o que talvez tenha relação com os baixos níveis de vitamina D que eles também apresentam (DE REZENDE *et al*, 2008).

4 COMPLICAÇÕES DA NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

4.1 COMPLICAÇÕES RELACIONADAS À INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Apesar da gravidade dos problemas causados pela doença, geralmente cerca de metade das pessoas com NF-1 leva uma vida normal e produtiva. Algumas pessoas com NF1 podem apresentar

apenas manchas café com leite, poucos neurofibromas e serem muito pouco afetadas no desenvolvimento, mas outras podem ser gravemente afetadas em sua aparência e na realização de atividades físicas ou escolares (DE REZENDE *et al*, 2008).

As crianças com NF-1 são mais frequentemente afetadas por alterações como atraso de desenvolvimento puberal, dificuldades de linguagem e aprendizagem escolar, déficit de atenção e hiperatividade, alterações na percepção visuoespacial, dificuldades na motricidade fina dificuldade no planejamento e execução de tarefas. Porém, ainda não há um perfil neurocognitivo específico estabelecido para a doença, sabendo-se apenas que há envolvimento do sistema nervoso central e de funções corticais (MARTINS *et al*, 2007).

Os doentes não são afetados exatamente da mesma forma, mesmo pertencendo à mesma família; assim sendo, não é possível prever os problemas que a criança vai apresentar ao longo de sua vida. Alguns sinais da NF-1 podem ser visíveis no primeiro ano de vida, enquanto outros podem se desenvolver apenas com o passar do tempo; por exemplo, os neurofibromas geralmente se desenvolvem durante as mudanças hormonais que ocorrem na adolescência e durante a gravidez, ou com o uso de anticoncepcionais (DE REZENDE *et al*, 2008).

Crianças com NF-1 geralmente têm inteligência normal, mas aproximadamente 60% das crianças apresentam baixa atenção, hiperatividade ou alguma dificuldade na escola. As dificuldades na escola podem ser causadas também por alterações na percepção visuoespacial que a NF-1 pode gerar. Além disso, a maioria das pessoas com NF-1 (80%) apresenta problemas na fala, o que favorece a dificuldade de aprendizagem e isolamento e exclusão sociais (DE REZENDE *et al*, 2008).

Crianças e adolescentes com neurofibromatose tipo 1 estão sujeitas a desenvolverem quadros de déficit cognitivo, autismo, agressividade e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Alterações endócrinas como problemas de crescimento, puberdade precoce, hipogonadismo e feocromocitoma também foram identificados. Os indivíduos com NF-1 também estão sujeitos a alterações de pressão arterial, principalmente hipertensão arterial sistêmica (MARQUES e VERONEZ, 2015).

Existem diversos estudos enfatizando os impactos da NF-1 em crianças e adolescentes. Johnson *et al* (1999) mostrou que, quando avaliados pelos pais, as crianças com NF-1 tinham significativamente mais problemas em comparação com os irmãos não afetados em tópicos como: problemas de socialização, problemas de atenção, ansiedade, depressão, problemas de pensamento, queixas somáticas e comportamento agressivo. Também notou-se uma dificuldade maior em relação às atividades esportivas (MARQUES e VERONEZ, 2015).

Em um estudo publicado por Hymanet al (2005), 81% das crianças com NF-1 tinham insuficiência moderada a grave em uma ou mais áreas do funcionamento cognitivo. Embora 51% das crianças com NF-1 tivessem um desempenho fragilizado em tarefas de leitura, escrita e matemática, dificuldades de aprendizagem específicas estavam presentes em apenas 20% das crianças. Dificuldades de atenção estavam presentes em 63% das crianças com NF-1, sendo que 38% destas preenchiam os critérios de diagnóstico de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

Pacientes com NF-1 que apresentam transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, comparados com os portadores de NF-1 que não apresentam TDAH e com os pacientes que não apresentam nem NF-1 nem TDAH, possuem um QI (quociente intelectual) menor que os demais (HYMAN et al, 2005).

Em relação às alterações musculoesqueléticas, crianças e adolescentes com NF-1 também podem apresentar displasias esqueléticas e densidometria óssea diminuída, os quais podem predispor defeitos ósseos localizados. As alterações ósseas, como a pseudoartrose, ocorrem em cerca de 5% das crianças com NF-1 e, em geral, são benignas, embora alguns pacientes sejam gravemente acometidos com arqueamento de ossos longos e até fraturas. A escoliose é a principal anormalidade esquelética nos pacientes com NF-1 em até 60% dos casos, sendo a maioria antes dos 15 anos de idade (DARRIGO JR et al, 2008).

Na idade pediátrica o glioma do nervo óptico é o tumor mais comum, ocorrendo em cerca de 15% dos casos. Geralmente surge até o oitavo ano de vida e caracteriza-se clinicamente por diminuição da acuidade visual, assimetria da face com proptose e estrabismo. Podem ocorrer concomitantemente com gliomas do tronco cerebral. A grande maioria é caracterizada histologicamente como astrocitomas pilocíticos benignos, envolvendo a via óptica numa extensão variável (MARTINS et al, 2007).

Num estudo clínico realizado por Martins et al (2007), foram revistos os processos clínicos de 35 crianças (20 do sexo masculino, 15 do sexo feminino), com idade média de diagnóstico de 4 anos e 7 meses. O motivo mais frequente pelo qual as consultas eram marcadas era a presença de manchas cutâneas (35/35), sendo outros motivos os antecedentes familiares, neurofibroma cutâneo, pseudoartrose da tíbia, cefaleias, convulsões, má progressão estaturo-ponderal e dificuldades escolares. Os critérios de diagnóstico clínico apresentavam as seguintes frequências: manchas *café au lait* (35/35), antecedentes familiares (22/35), eférides axilares ou inguinais (9/ 35), neurofibromas (5/35), nódulos de Lisch (4/35), glioma óptico (3/35), displasia do esfenóide ou de ossos longos (3/35), neurofibroma plexiforme (2/35). Três casos (3/35) apresentavam baixa estatura

e 11/35 macrocrânea. No estudo do encéfalo por ressonância magnética nuclear, foram identificadas áreas de hiperintensidade em T2 (UBOs – *unidentified bright objects*) em 12 casos.

Ainda como parte da pesquisa de Martins *et al* (2007), a avaliação cognitiva e psicológica foi efetuada em 12 casos, e o QI médio foi de 87; o diagnóstico de déficit de atenção e/ou hiperatividade foi estabelecido em 40% (14/ 35) das crianças; em 48% (17/35) dos casos foram identificadas dificuldades escolares, mas apenas nove beneficiavam de apoios educativos; foram encontrados dificuldades nas áreas visuoespacial (5/12), grafoperceptiva (5/12), leitura (4/35), linguagem (3/35), grafomotora (3/12) e aritmética (3/12).

4.1.1 Dificuldades de Aprendizado e Ajustes Cognitivos

Cognição é o “termo genérico que abrange as funções nervosas superiores como a memória, a linguagem, as habilidades visuoespaciais, etc. Processo pelo qual um indivíduo adquire conhecimentos; inclui todos os aspectos de perceber, pensar e relembrar” (REY, p. 186, 2003). O déficit cognitivo nada mais é que um desenvolvimento desses processos mentais de forma deficiente, apresentando limitações no seu funcionamento adaptativo em pelo menos duas das seguintes áreas: comunicação, autocuidado, vida doméstica, habilidades acadêmicas, cuidados com a saúde e segurança e autossuficiência que pode ser observado pelas pessoas que o cercam, sendo que isto tem que ocorrer no período de desenvolvimento até os 18 anos de idade (DE ARAÚJO, 1998).

Aproximadamente 80% das crianças com NF-1 apresentam algum tipo de déficit cognitivo, sendo os mais comuns déficits na atenção, linguagem, habilidades visuoespaciais e nas funções executivas como planejamento, organização e automonitoramento. Há também uma deficiência nas habilidades de alfabetização e aritmética por esses pacientes. Porém, mesmo com essas alterações, as crianças com NF-1 não apresentaram uma diminuição significativa dos níveis gerais de inteligência – que é a capacidade de compreensão e resolução de problemas - comparados com a população e irmãos sem a doença, permanecendo dentro da faixa normal de funcionamento intelectual (LEWIS *et al*, 2016).

Hyman *et al* (2005) avaliou a freqüência e a gravidade de déficits cognitivos específicos em crianças com neurofibromatose tipo 1 em uma grande coorte. Foram realizadas extensas avaliações cognitivas em 81 crianças com NF-1 e idades de 8 a 16 anos e seu desempenho foi comparado com o de 49 controles de irmãos não afetados. 81% das crianças com NF-1 apresentaram comprometimento moderado a grave em uma ou mais áreas do funcionamento cognitivo. Apesar de

51% das crianças com NF-1 terem realizado as tarefas de leitura, ortografia e matemática de forma deficiente, dificuldades específicas de aprendizagem (conforme definido pelas discrepâncias de desempenho do QI) estavam presentes em apenas 20% das crianças. Dificuldades de atenção sustentada estavam presentes em 63% das crianças com NF-1, com 38% das crianças com NF-1 preenchendo os critérios diagnósticos para déficit de atenção e hiperatividade.

O perfil neuropsicológico da NF-1 é caracterizado por déficits nas habilidades perceptuais (visuoespacial e visuoperceptual), funcionamento executivo (planejamento e formação de conceitos abstratos) e atenção (sustentada e comutativa) (HYMAN *et al*, 2005). Curiosamente, a memória verbal e visual não foi afetada em crianças com NF-1 no estudo de Hyman *et al* (2005), e suas habilidades de memória foram em geral mais fortes do que o seu nível de função intelectual geral. Embora as habilidades linguísticas expressivas e receptivas tenham sido significativamente prejudicadas em crianças com a doença, elas pareciam estar relativamente melhor preservadas do que as habilidades visoespaciais, uma vez que o QI é levado em conta.

Como conclusão da pesquisa de Hyman *et al* (2005), houve uma freqüência extremamente alta de problemas cognitivos em crianças com neurofibromatose tipo 1, tornando a disfunção cognitiva a complicação mais comum para afetar a qualidade de vida nessas crianças.

Lehtonen *et al* (2015) realizou um estudo com 49 crianças com NF-1 (25 meninos e 24 meninas, com idade média de 11 anos e 9 meses) que realizavam acompanhamento no *The Manchester Regional Genetics Service* do *Saint Mary's Hospital* na Inglaterra, objetivando investigar os principais déficits cognitivos em crianças com a doença. Foram também recrutados para este estudo 19 irmãos saudáveis de crianças com NF-1 (9 meninos e 10 meninas, com idade média de 12 anos e 7 meses). Os participantes completaram uma bateria de testes cognitivos, incluindo testes de inteligência, realização acadêmica, atenção, funcionamento visuoperceptual, aprendizagem visual, funcionamento executivo e testes não-verbais de memória de trabalho. As crianças com NF1 apresentaram QI em escala total significativamente menor e menor desempenho acadêmico do que seus irmãos. Ainda em comparação com seus irmãos, também tiveram um processamento visuo-espacial, aprendizado visual associado, memória de trabalho não verbal e função executiva significativamente piores.

Lewis *et al* (2016), em seu estudo com 23 crianças portadoras de NF-1 e idades entre 6 e 14 anos (aproximadamente), recrutadas do *The Children's Hospital* em Westmead (Sydney, Australia), avaliou se a competência social dessas crianças teria alguma relação com a cognição de cada uma delas. A competência social foi avaliada através da ferramenta *SCPQ-P* (questionário de competência social com os pares - formulário parental), um questionário de nove itens sobre

qualidade e quantidade de amizades das crianças, popularidade percebida, natureza das relações com filhos da mesma idade e envolvimento em atividades sociais.

As relações entre competência social (investigadas pela ferramenta *SCPQ-P*), *FSIQ(Full Scale IQ* – teste para avaliação do quociente intelectual) e as habilidades executivas diárias (*BRIEF* e *Connors 3-PL*, classificações de escala de funcionamento executivo) no grupo NF-1 foram investigadas por Lewis *et al* (2016). Neste estudo, as classificações de *SCPQ-P* não foram significativamente correlacionadas com *FSIQ*, e os índices *SCPQ-P* não foram correlacionados significativamente com a classificação da função executiva nas subescalas e índices *BRIEF* ou na escala de conteúdo do funcionamento executivo *Connors 3-PL*.

4.1.2 Habilidades Sociais

A origem do movimento das habilidades sociais é freqüentemente atribuída a Salter (1949), considerado um dos pais da terapia comportamental, o qual promoveu técnicas para aumentar a expressividade verbal e facial descritas em seu livro *Conditioned Reflex Therapy* (BOLSONI-SILVA, 2002).

Caballo (2007) afirma que comportamento socialmente habilidoso baseia-se na expressão, pelo indivíduo, de atitudes, sentimentos, opiniões, desejos, respeitando a si próprio e aos outros, existindo, em geral, resolução dos problemas imediatos da situação e diminuição da probabilidade de problemas futuros. Entre os componentes da habilidade social, tem-se: falar em público, iniciar e manter conversações, expressar amor, agrado e afeto, defesa dos próprios direitos, enfrentar as críticas, desculpar-se ou admitir ignorância e expressar opiniões pessoais. Em geral, espera-se que a habilidade social produza mais efeitos positivos do que negativos e, clinicamente, é importante avaliar tanto o que a pessoa faz quanto o que o seu comportamento provoca nos demais.

No estudo realizado por Lewis *et al* (2016) no *The Children's Hospital* em Westmead (Sydney, Australia), investigou-se a classificação de pais de 23 crianças com NF-1 e idades entre 6 e 14 anos (aproximadamente) através de um questionário de competência social (*the Social Competence with Peers Questionnaire, Parent Form – SCPQ-P*), no qual avaliou-se em 9 itens a qualidade e quantidade de amizade das crianças, a popularidade percebida dessas crianças, a natureza das relações com crianças da mesma idade e seu envolvimento em atividades sociais. Os resultados foram comparados com um grupo controle de 23 crianças da mesma faixa etária.

O *SCPQ-P* foi desenvolvido para estimular a avaliação parental das dificuldades de competência social em crianças em idade escolar, com o objetivo de fornecer detalhes para

intervenção direcionada a crianças com problemas sociais. Como tal, é bem adequado para a investigação da competência social em uma população clínica. Pontuações mais altas na escala (que vai de 0 a 2) indicam maior competência social (LEWIS *et al*, 2016).

No *SCPQ-P*, o grupo NF-1 apresentou escores de competência social significativamente menores em relação aos controles. Além disso, o teste de Levene para a igualdade de variâncias revelou uma variabilidade significativamente maior nas classificações de competência social total para as crianças NF-1 em comparação com o grupo controle (LEWIS *et al*, 2016).

As análises ao nível do item *SCPQ-P* revelaram que as crianças NF-1 apresentaram classificações significativamente mais baixas nos seguintes itens em comparação com os controles: “tem pelo menos um amigo próximo”, “tem amizades estáveis com outras crianças de sua idade”, “é fácil fazer amigos”, “tem boas relações com os colegas”, “é popular entre outros a sua idade” e “vê um amigo ou amigos socialmente nos finais de semana”. As classificações foram semelhantes entre os grupos NF-1 e controle nos seguintes itens: “outras crianças convidam-no para casa”, “outras crianças convidam-no para eventos sociais ou atividades” e “é convidado para as festas” (LEWIS *et al*, 2016).

Os resultados do estudo de Lewis *et al* (2016) indicaram que as crianças com NF-1 apresentaram uma competência social mais pobre do que os controles. Esses déficits de competência social não estavam relacionados com a sintomatologia do Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade, QI de Escala Integral ou comportamento executivo funcional. Entretanto, as dificuldades com a competência social estavam significativamente relacionadas com a sintomatologia do Transtorno do Espectro Autista (TEA) e comportamentos socialmente ansiosos/evitadores na coorte NF-1.

No mesmo estudo realizado por Lewis *et al* (2016), foram investigadas as relações entre a competência social e a sintomatologia do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade - TDAH (classificações Conners 3-PL de inattenção e hiperatividade/impulsividade) e sintomatologia do TEA (classificação SRS) no grupo NF-1. Não foram identificadas associações significativas entre os sintomas de TDAH (desatenção, hiperatividade/impulsividade) e a classificação *SCPQ-P* para os participantes da NF-1. Os índices *SCPQ-P* foram significativamente e negativamente correlacionados com os níveis totais da sintomatologia autista (escore total do *SRS*) e também com as subescalas SRS de Comunicação Social, Motivação Social e Maneirismos Autistas.

Para determinar se os participantes do grupo NF-1 sem diagnóstico de TDAH ou TEA concomitante demonstraram dificuldades de competência social, as análises anteriores foram repetidas após a exclusão dos cinco participantes do grupo NF-1 com um diagnóstico psicológico comórbido (TDAH). Mesmo após a exclusão dos participantes com comorbidades psicológicas, o

grupo NF-1 apresentou escores de competência social global significativamente mais baixos em comparação com os controles. Novamente, o teste de Levene para a igualdade de variâncias revelou uma variabilidade significativamente maior nas classificações de competência social total para as crianças NF-1 em comparação com o grupo controle (LEWIS *et al*, 2016).

Allen *et al* (2016) realizou um estudo que examinou o funcionamento social e o reconhecimento da expressão facial (REF) em crianças com neurofibromatose tipo 1 em comparação com os pares de desenvolvimento típico. Especificamente, a pesquisa teve como objetivo identificar as relações entre a habilidade neurocognitiva, REF e funcionamento social. Crianças com idades entre 8 e 16 anos, com NF-1 (n=23) e pares com desenvolvimento típico (n=23) foram recrutadas durante visitas clínicas regularmente programadas e através de anúncios num site de ensaios clínicos institucionais, respectivamente. Os participantes completaram uma medida de REF, um teste de inteligência abreviado e questionários sobre sua qualidade de vida e funcionamento comportamental. Os pais também foram convidados a preencher questionários sobre o funcionamento sócio-emocional e cognitivo dos seus filhos.

Como esperado, Allen *et al* (2016) encontrou diferenças significativas entre as crianças com NF-1 e os pares em desenvolvimento típico nos domínios de funcionamento social e REF. Dentro da amostra de crianças com NF-1, não houve associação significativa entre as medidas de cognição, funcionamento social e habilidades de reconhecimento facial. Como conclusão do estudo, Allen *et al* (2016) afirmou que as crianças com NF-1 exibiram altas taxas de comprometimento social e habilidades REF fracas em comparação com os controles. A ausência de associações entre REF com variáveis cognitivas e sociais, entretanto, sugere algo único sobre essa habilidade social em crianças com NF1.

4.1.3 Transtorno do Espectro Autista e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é o mais importante transtorno do neurodesenvolvimento, no qual os sintomas costumam ser reconhecidos durante o segundo ano de vida. Em geral, o desenvolvimento anormal dos pacientes com autismo é percebido cedo, logo após o nascimento (ANDREASEN, 2009). Se os atrasos do desenvolvimento forem graves, podem ser vistos antes do primeiro ano de idade e, se sutis, podem ser vistos apenas após os dois anos. O transtorno do espectro autista não é um transtorno degenerativo, sendo comum que aprendizagem e compensação continuem ao longo da vida (DSM-5, 2014).

O comprometimento da interação social é um dos primeiros sinais do transtorno, e a dificuldade de desenvolvimento da linguagem é a primeira manifestação percebida pelos pais. O transtorno é vitalício e pode ser confundido com diagnósticos diferenciais como psicose infantil, surdez e retardo mental. A maioria dos autistas exibe algum traço de retardo mental, porém alguns podem ter inteligência normal e outros podem apresentar talentos e habilidades muito específicos, principalmente nas áreas da matemática e da música (ANDREASEN, 2009).

Os critérios para Autismo, segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos mentais da *American Psychiatric Association* (DSM-5, 2014), são relacionados em A, B, C, D e E, e incluem: A - déficits persistentes na comunicação social e na interação social em múltiplos contextos, déficits nos comportamentos comunicativos não verbais usados para interação social e déficits para desenvolver, manter e compreender relacionamentos; B – padrões restritivos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades (movimentos motores, uso de objetos ou fala estereotipados ou repetitivos; insistência nas mesmas coisas; interesses fixos e altamente restritos que são anormais em intensidade ou foco; hiper ou hiporreatividade a estímulos sensoriais ou interesse incomum por aspectos sensoriais do ambiente); C - os sintomas devem estar presentes precocemente no período do desenvolvimento, porém podem não se tornar plenamente manifestos até que as demandas sociais excedam as capacidades limitadas ou podem ser mascarados por estratégias aprendidas mais tarde na vida; D - os sintomas causam prejuízo clinicamente significativo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo no presente. E - essas perturbações não são mais bem explicadas por deficiência intelectual ou por atraso global do desenvolvimento.

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é caracterizado por dois grupos amplos de sintomas: dificuldade para se concentrar e manter a atenção (1) e hiperatividade e impulsividade (2) (ANDREASEN, 2009). A desatenção manifesta-se no comportamento do paciente com TDAH como divagação em tarefas, falta de persistência e desorganização. A hiperatividade refere-se à atividade motora ou conversa excessivas quando não apropriado. A impulsividade refere-se a ações precipitadas que ocorrem no momento sem premeditação e com elevado potencial para dano à pessoa; também pode se manifestar com intromissão social e/ou tomada de decisões importantes sem considerações acerca das consequências em longo prazo (DSM-5, 2014).

O TDAH começa na infância e exige-se que até os 12 anos de idade o paciente já possua uma manifestação clínica característica da doença (DSM-5, 2014). É comum em crianças pequenas e em idade escolar, sendo mais prevalente em meninos do que em meninas, com uma proporção de 3:1 (ANDREASEN, 2009).

Atrasos leves no desenvolvimento linguístico, motor ou social não são específicos do TDAH, embora costumem ser comórbidos. As características associadas podem incluir baixa tolerância a frustração, irritabilidade ou transitoriedade do humor. Mesmo na ausência de um transtorno específico da aprendizagem, o desempenho acadêmico ou profissional costuma estar prejudicado (DSM-5, 2014). Aproximadamente 50% das crianças com TDAH têm um bom prognóstico, porém o TDAH na infância persiste nos adultos jovens em até 70% dos casos (ANDREASEN, 2009).

O TDAH a desatenção fica mais proeminente e prejudicial durante o período do ensino fundamental. No período pré-escolar, a principal manifestação é a hiperatividade. Os sintomas de hiperatividade motora geralmente ficam menos claros na adolescência e na vida adulta, embora persistam dificuldades como planejamento, inquietude, desatenção e impulsividade. Já na adolescência, sinais de hiperatividade são menos comuns, podendo limitar-se a comportamento mais inquieto ou sensação interna de nervosismo ou impaciência (DSM-5, 2014).

Os critérios do TDAH, segundo o DSM-5 do *American Psychiatric Association* (2014) também são relacionados em A, B, C, D e E:

A. Padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interfere no funcionamento e no desenvolvimento, conforme caracterizado por (1) e/ou (2):
1. Desatenção: Seis (ou mais) dos seguintes sintomas persistem por pelo menos seis meses em um grau que é inconsistente com o nível do desenvolvimento e têm impacto negativo diretamente nas atividades acadêmicas e sociais: frequentemente não presta atenção em detalhes ou comete erros por descuido em tarefas escolares, no trabalho ou durante outras atividades; tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades recreativas; frequentemente parece não escutar quando alguém lhe dirige a palavra diretamente; frequentemente não segue instruções até o fim e não consegue terminar trabalhos escolares, tarefas ou deveres no local de trabalho; frequentemente tem dificuldade para organizar tarefas e atividades; evita, não gosta ou resiste em se envolver em tarefas que exijam esforço mental prolongado, como lições de casa; frequentemente perde coisas necessárias para tarefas ou atividades; com frequência é facilmente distraído por estímulos externos; com freqüência se esquece de atividades cotidianas.

2. Hiperatividade e impulsividade: Seis ou mais dos seguintes sintomas persistem por pelo menos seis meses em um grau que é inconsistente com o nível de desenvolvimento e tem impacto negativo diretamente nas atividades sociais e acadêmicas/profissionais: frequentemente remexe ou batuca as mãos ou os pés ou se contorce na cadeira; frequentemente levanta da cadeira em situações em que se espera que permaneça sentado; frequentemente corre ou sobe nas coisas em situações em que isso é inapropriado; com frequência é incapaz de brincar ou se envolver em atividades de lazer calmamente; com frequência “não para”; frequentemente fala demais;

frequentemente deixa escapar uma resposta antes que a pergunta tenha sido concluída; frequentemente tem dificuldade para esperar a sua vez; frequentemente interrompe ou se intromete.

- B. Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estavam presentes antes dos 12 anos de idade.
- C. Vários sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade estão presentes em dois ou mais ambientes.
- D. Há evidências claras de que os sintomas interferem no funcionamento social, acadêmico ou profissional ou de que reduzem sua qualidade.
- E. Os sintomas não ocorrem exclusivamente durante o curso de esquizofrenia ou outro transtorno psicótico e não são mais bem explicados por outro transtorno mental.

Walsh *et al* (2013) realizou um estudo para avaliar a prevalência de sintomas do Transtorno do Espectro Autista (TEA) e do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e a relação entre eles, através da análise de 66 pacientes com idade média de 10 anos e 11 meses e com diagnóstico de NF-1 recrutados do *Children's National Medical Center* em Washington DC, nos Estados Unidos. Dois testes-base foram utilizados no estudo, o *SRS* (*Social Responsiveness Scale*) e o *VADPRS* (*Vanderbilt ADHD Diagnostic Parent Rating Scale*). O *SRS* é um instrumento de rastreio concebido para identificar deficiências sociais e para distinguir os sintomas de TEA de outras condições da infância, enquanto o *VADPRS* foi criado para ser uma ferramenta de rastreio para avaliar a presença de TDAH, transtorno desafiante de oposição, transtorno de conduta e ansiedade/depressão.

Walsh *et al* (2013) concluiu em seu estudo que 40% da amostra de NF-1 havia aumentado os níveis de sintomas atingindo significância clínica no *SRS* e 14% atingiram níveis compatíveis com aqueles observados em crianças com TEA. Esses níveis elevados não foram explicados pela gravidade da doença NF-1 ou por transtornos comportamentais de externalização/internalização. Houve uma relação estatisticamente significativa entre os sintomas de TDAH e TEA. Particularmente salientes foram as relações entre déficits de atenção e hiperatividade, com prejuízos na consciência social e motivação social.

Em outro estudo organizado por Garg *et al* (2013) foram analisados os questionários de TEA (*Social Responsiveness Scale - SRS*), TDAH (*Conners' Parent Rating Scale-Revised - CPRS-R*) e outros dados de morbidade psiquiátrica (*Strengths and Difficulties Questionnaire - SDQ*) de pais e professores de 207 crianças com idade entre 4 e 16 anos no *UK North West Regional Genetic Service*, na Inglaterra. A taxa de resposta dos pais foi de 52,7% (109/207 crianças, com idade média

de 9 anos e 11 meses). O SRS mostrou que em 29,4% (32/109) das crianças, o autismo estava na faixa clínica grave e em 26,6% (29/109) na faixa de leve a moderada. Os resultados do CPRS-R mostraram que 53,8% (57/106) das crianças estavam na faixa clínica do TDAH . Com base nas pontuações na escala de dificuldades totais do SDQ, 41,5% (44/106) das crianças encontravam-se na faixa normal e 14,2% (15/106) estavam na faixa limítrofe. 25% (26/104) das crianças preencheram critérios tanto para o autismo clínico como para o TDAH.

Esta amostra populacional representativa de crianças com NF-1 avaliadas por Garg *et al* (2013) indica uma alta prevalência de sintomas de TEA associados com NF-1, bem como co-ocorrência substancial com sintomas de TDAH. Os resultados esclarecer a psicopatologia de NF-1 e mostram o distúrbio como uma causa potencialmente importante de um gene solitário para sintomas de autismo.

Numa segunda fase desse mesmo estudo (GARG *et al*, 2013) um total de 109 (52,7%) dos 207 respondentes da fase de rastreio inicial foram agrupados utilizando a Escala de Responsabilidade Social (SRS) como TEA significativo, TEA moderado ou não-TEA. 23 casos do grupo TEA significativo, 16 de TEA moderada e 8 de não-TEA (total n=47, idade média 11 anos e 7 meses), convidados proporcionalmente por seleção aleatória, foram vistos para confirmação confirmatória detalhada. As avaliações de Entrevista Diagnóstica de Autismo-Revisado, Escala Observacional Diagnóstica de Autismo-Genérico e QI verbal foram combinados usando como padrão o Programa Colaborativo de Excelência em Critérios de Autismo em uma categorização de TEA para cada caso (TEA, TEA amplo com características parciais, não-TEA). Utilizou-se uma análise ponderada pré-planejada para derivar estimativas de prevalência para toda a população.

Como resultado deste estudo, quatorze (29,5%) das 47 crianças apresentaram TEA, 13 (27,7%) TEA amplo e 20 (42,5%) não-TEA. O grupo TEA/TEA amplo mostrou predomínio masculino (1,7: 1,0), mas não diferiu significativamente do grupo não-TEA em relação ao QI, idade, status socioeconômico, herança, gravidade física ou escolaridade. A estimativa de prevalência populacional é de 24,9% TEA e 20,8% TEA amplo, com um total de 45,7% mostrando algum fenótipo de espectro TEA. Os achados indicam alta prevalência de TEA em NF-1, com implicações para a prática clínica e pesquisa adicional em NF-1 como um modelo de gene único para autismo (GARG *et al*, 2013).

4.1.4 Influência na Capacidade Motora

NF-1 é associada com anormalidades esqueléticas como baixa estatura, escoliose, e fratura de ossos longos. Crianças com NF-1 possuem anormalidades ósseas e musculares, evidenciadas por diminuição da densidade mineral óssea, diminuição da força óssea e baixa massa muscular, e todas essas alterações podem predispor a fraturas e escoliose. Estas crianças também têm um desempenho nas funções neuromotoras mais pobre se comparada à dos irmãos não afetados (JOHNSON *et al*, 2010).

Johnson *et al* (2010), em seu estudo feito com 26 crianças com NF-1 entre 4 e 15 anos recrutadas da *University of Utah NF1 Clinic*, nos Estados Unidos, usou um teste denominado *BOT-2 (The Bruininks Osertsky Test of Motor Proficiency – second edition)* para avaliar a proficiência motora de cada uma delas e comparar com o grupo normativo de mesma variação de idade. O teste em questão é considerado um marcador confiável das habilidades motoras finas e grosseiras de crianças de 4 a 21 anos de idade, e consiste em 8 subtestes que medem a precisão motora fina, integração motora fina, destreza manual, coordenação de membros superiores, coordenação bilateral, equilíbrio, agilidade/velocidade e força; as pontuações dos subtestes são combinadas em pontuações dentro de 4 áreas motoras: controle manual fino (controle da musculatura distal das mãos no desempenho de habilidades motoras finas), coordenação manual (controle e coordenação dos braços e mãos), coordenação corporal (controle e coordenação da postura e equilíbrio) e força e agilidade (aspectos da aptidão física e desempenho das habilidades motoras grosseiras). Um score denominado “Composto Motor Total” foi gerado para representar a pontuação global das 4 áreas motoras.

Os resultados do estudo de Johnson *et al* (2010) mostraram que o grupo de crianças com NF-1 tiveram scores significativamente mais baixos que a amostra de teste normativa no “Composto Motor Total”. 19% do grupo NF-1 tiveram pontuações na categoria média, 54% pontuaram na categoria abaixo da média e 27% marcaram na categoria bem abaixo da média. O estudo resultou em pontuações significativamente baixas para precisão motora fina, integração motora fina, coordenação de membros superiores, coordenação bilateral, equilíbrio, agilidade/velocidade e força, não havendo uma diferença significativa nos scores da destreza manual. Os subtestes de equilíbrio e coordenação bilateral contribuiram com 35% na variação do “Composto Motor Total”. O grupo NF-1 também teve uma pontuação significativamente baixa nas habilidades motoras finas, sendo que a pontuação da área motora do controle manual fino influenciou em 61% a variação do “Composto Motor Total”; como essas habilidades motoras finas (escrita, desenho, corte e digitação) são

importantes para a vida acadêmica, suas limitações devem ser exploradas a fim de determinar se contribuem para as dificuldades acadêmicas vistas nas crianças com NF-1.

Em outro estudo elaborado por Krab *et al* (2011) recrutou 70 crianças com NF-1 e idades entre 3 e 12 anos aproximadamente, as quais faziam parte de um grupo atendido pelo *Sofia Children's Hospital* em Rotterdam, Holanda. Os envolvidos participaram de 3 tarefas denominadas *Beery VMI*, *Saccade Adaptation* e *Prism Adaptation*. O teste *Beery VMI* avaliava a coordenação motora fina e a integração motora-visual das crianças, as quais tiveram que copiar até 30 formas geométricas com complexidade ascendente usando papel e caneta. No teste *Saccade Adaptation*, estas crianças foram dispostas em frente a telas de computador, onde foram instruídas a olhar para um ponto vermelho único que pulava da esquerda para a direira da tela, visando o controle do desempenho e plasticidade dos movimentos oculares sacádicos. Já no teste denominado *Prism Adaptation*, foi avaliado a performance e plasticidade da coordenação do movimento das mãos, onde os avaliados teriam que mover a caneta – posicionada na mão dominante direita – em direção a um alvo projetado em um tablet à frente de cada um deles.

O resultado deste estudo mostrou que as crianças com NF-1 tiveram pontuações menores no teste *Beery VMI*, realizando mais erros no desenho das cópias do que os controles. A habilidade de adaptar os movimentos oculares sacádicos no grupo NF-1 pareceu estar dentro da normalidade. 55% das crianças com NF-1 e 64% dos controles estavam hábeis a modificar as amplitudes dos seus movimentos oculares dentro de um paradigma adaptacional clássico. Em relação ao teste *Prism Adaptation*, parece estar levemente comprometido nas crianças com NF-1. Embora ambos os grupos tivessem mostrado uma mudança significativa no ângulo de movimento das mãos após o deslocamento do vidro do prisma (no teste *Prism Adaptation*), o grau médio de adaptação foi menor nas crianças com NF-1 (Krab *et al*, 2011).

Mais tarde, Champion *et al* (2014) avaliou 46 crianças e adolescentes com idades entre 7 a 17 anos com o diagnóstico de NF-1, recrutadas do *The Children's Hospital* em Westmead, Austrália. As habilidades motoras das crianças foram avaliadas com a ferramenta *BOT-2* – também utilizada no estudo de Johnson *et al* (2010). A marcha de cada uma delas também foi analisada, através de um sistema eletrônico denominado *GAITRite*, com o qual as crianças foram instruídas a caminhar em uma esteira em seus próprios ritmos, enquanto os seguintes parâmetros temporais da marcha iam sendo registrados e calculados: velocidade (cm/s), cadência (passos/min), tempo do passo (s), comprimento do passo (cm), comprimento dos passos largos (cm), base de suporte (cm) e porcentagem de apoio simples e duplo no ciclo de marcha (%GC). Também ocorreram análises da cognição, função intelectual e memória de curto prazo dos indivíduos envolvidos.

No estudo acima, as crianças com NF-1 demonstraram deficiências nas habilidades motoras grosseiras quando comparadas com os dados normativos correspondentes à idade, com 28/39 exibindo equilíbrio e coordenação de membro superior prejudicados e 16/38 mostrando velocidade de execução e agilidade prejudicadas (CHAMPION *et al*, 2014).

As alterações de marcha relacionadas com a idade foram semelhantes às descritas em crianças com desenvolvimento normal, com velocidade crescente, tempo de passo, comprimento do passo e comprimento dos passos largos com cadênciia decrescente. Entretanto, foram observadas variáveis espacotemporais de marcha que apresentaram variações significativas daquelas relatadas em crianças com desenvolvimento típico. As crianças com NF-1 demonstraram reduções estatisticamente significativas na velocidade, cadênciia, comprimento dos passos largos e suporte único (GC%), e um aumento do duplo suporte (GC%) e tempo de passo. Mas os parâmetros de suporte duplo e único (GC%) estavam dentro dos valores de referência normativos (CHAMPION *et al*, 2014).

Tais mudanças são consistentes com uma estratégia de caminhada cautelosa para preservar o equilíbrio à custa da velocidade. Um achado inesperado, no entanto, foi a tendência para uma base estreitada de suporte (largura da marcha), que requer maior estabilidade no plano frontal e não é tipicamente uma compensação para o equilíbrio prejudicado. No entanto, a base de suporte é uma medida que deve ser tratada com cautela, pois demonstrou ter menor repetibilidade do que outras medidas espacotemporais (CHAMPION *et al*, 2014).

Correlações moderadas a grandes foram identificadas entre um número de habilidades cognitivas e motoras. A velocidade de corrida e a agilidade apresentaram as maiores associações com as variáveis neurocognitivas, incluindo o escore de estratégia da tarefa de memória de trabalho espacial, o índice de memória de trabalho e o índice de raciocínio perceptivo. Houve também associações significativas entre equilíbrio e índice de raciocínio perceptivo e índice de memória de trabalho. Em conjunto, essas associações sugerem que as crianças com NF-1 e deficiências neurocognitivas - particularmente memória de trabalho e déficits de raciocínio não-verbal - são mais propensas a experimentar habilidades motoras reduzidas. Relações entre a memória de trabalho e habilidades motoras têm sido relatadas em crianças com transtorno de coordenação do desenvolvimento, levantando a possibilidade de processos anormais de neurodesenvolvimento compartilhados com processos subjacentes a estas habilidades em crianças com NF-1 (CHAMPION *et al*, 2014).

Foram identificadas associações significativas entre as variáveis neurocognitivas e a base de suporte e medidas de passo e de marcha. Há uma série de possíveis explicações para a associação entre a marcha e as variáveis neurocognitivas; uma sugere a possibilidade de disfunção cerebelar,

uma estrutura cerebral mostrou ser importante na coordenação motora, equilíbrio e cognição, particularmente funções executivas. Entretanto, a tendência observada de crianças com NF-1 de ter uma base de suporte mais estreita é inconsistente com um mecanismo cerebelar prejudicado. Uma hipótese alternativa poderia ser que as anormalidades dentro da rede/circuito corticoestriatal, um circuito que liga intimamente regiões do córtex frontal às estruturas estriadas através do tálamo e globo pálido, contribui para a associação entre deficiências executivas e motoras. Embora esteja bem estabelecido que as funções executivas, como a memória de trabalho, são mediadas por circuitos corticoestriatais, dados recentes dos modelos de camundongos NF-1 estabeleceram um mecanismo de conexão entre a expressão do gene NF-1 e diminuição dos níveis de dopamina no corpo estriado, fortalecendo esta hipótese (CHAMPION *et al*, 2014).

4.1.5 Gliomas Ópticos

Em idade pediátrica, o tumor cerebral mais comum é o glioma do nervo óptico, que pode se apresentar clinicamente com diminuição da acuidade visual, assimetria da face com proptose e estrabismo (MARTINS *et al*, 2007). Estes tumores do nervo óptico estão presentes em cerca de 5% a 20% das crianças com NF-1, sendo mais incidentes entre as idades de 2 a 8 anos e acometendo mais frequentemente o sexo feminino, com uma relação de 2:1. Quando bilaterais, os gliomas são patognomônicos de NF-1, aparecendo com maior freqüência nestes doentes do que na população geral (MUNIZ *et al*, 2006).

Os gliomas ópticos são muito comuns de serem identificados em crianças com neurofibromatose tipo 1 que não apresentam alterações oculares ou visuais. Os gliomas do nervo óptico podem estar associados ao glaucoma e a neurofibromas plexiformes da pálpebra (LISTERNICK *et al*, 1989). Histologicamente são considerados astrocitomas de baixo grau, e o exame de escolha para avaliação do glioma óptico é a ressonância magnética nuclear, que mostra espessamento homogêneo isointenso em T1 e hiperintenso em T2 do nervo óptico, quiasma ou trato óptico (MUNIZ *et al*, 2006).

Listernick *et al* (1989) analisou exames tomográficos computadorizados de 65 crianças com NF-1 que não apresentavam anormalidades visuais ou oculares anteriormente à avaliação inicial. Este estudo foi realizado para determinar a freqüência e história natural de tumores dos nervos ópticos e quiasma óptico em pacientes com neurofibromatose tipo 1. Os gliomas ópticos foram detectados em 10 crianças (15%), sendo que a idade média das crianças com gliomas foi de 4,3 anos (média 5,8 anos, intervalo de 9 meses a 21 anos). Três crianças (30%) tinham tumores

unilaterais isolados, três (30%) tinham tumores bilaterais e quatro (40%) tinham envolvimento do quiasma óptico e de um ou ambos os nervos. Anormalidades definitivas da visão foram encontradas em apenas duas crianças (20%).

Cinco crianças adicionais foram encaminhadas à clínica do estudo de Listernick *et al* (1989) após a avaliação das queixas oftalmológicas levarem ao diagnóstico de NF-1. Três apresentavam exoftalmia unilateral e duas apresentavam neurofibromas plexiformes da pálpebra com glaucoma associado. Foram observados gliomas ópticos ipsilaterais em todas as cinco crianças. Uma criança também tinha um tumor contralateral.

Balcer *et al* (2001) analisou o potencial de perda de acuidade visual e sua relação com a extensão e a localização dos gliomas de via óptica em uma coorte de crianças com neurofibromatose tipo 1 estudada com ressonância magnética. Foram analisados os registros neurooftalmológicos e os exames de ressonância magnética cerebral/orbitária de 43 pacientes pediátricos consecutivos com NF-1 e gliomas de via óptica que foram acompanhados no *Children's Hospital of Philadelphia*, nos Estados Unidos. A presença de perda visual, definida como acuidade visual anormal para a idade em um ou ambos os olhos, foi determinada. Os gliomas de via óptica foram classificados pela extensão e localização do tumor de acordo com o envolvimento dos nervos ópticos, quiasma e estruturas pós-quiasmáticas por ressonância magnética. O envolvimento do trato óptico e de outras estruturas pós-quiasmáticas no diagnóstico tumoral foi associado a uma probabilidade significativamente maior de perda de acuidade visual. A perda visual foi observada em 20 de 43 pacientes (47%) com idade mediana de 4 anos; entretanto, 3 pacientes desenvolveram perda de acuidade visual pela primeira vez durante a adolescência.

Como conclusão do estudo, Balcer *et al* (2001) esclareceu que em pacientes pediátricos com neurofibromatose tipo 1 e gliomas de via óptica, a probabilidade de perda visual depende da extensão e localização do tumor por ressonância magnética e está particularmente associada ao envolvimento de estruturas pós-quiasmáticas. Além disso, a idade mais avançada durante a infância (adolescência) não impede a ocorrência de perda visual. Recomenda-se acompanhamento próximo após os primeiros anos da infância, particularmente para aqueles com tumor pós-quiasmático.

Singhal *et al* (2002) comparou a história natural do glioma óptico esporádico com aqueles associados à neurofibromatose tipo 1. Os casos de glioma óptico foram identificados utilizando o *Manchester Children's Tumour Registry (CTR)* e *The North West Regional NF1 Database (NF1DB)*, com informações detalhadas sobre a história natural disponíveis (em 34 dos 36 casos identificados). Foram identificados 52 casos ao longo de um período de 41 anos. A partir dos 34 cuja história natural era conhecida, quase todos ($n=31$) eram sintomáticos, com idades médias de apresentação de 4,5 e 5,1 anos para NF-1 e casos esporádicos, respectivamente. A maioria ($n=22$)

apresentou comprometimento visual, 7 dos quais estavam cegos em pelo menos um olho. Os casos esporádicos tinham mais de duas vezes mais probabilidades de terem deficiência visual que a NF-1. Recorrência ocorreu em 12 pacientes. Menos pacientes com NF-1 morreram como resultado direto de seu glioma óptico, mas a mortalidade geral e as taxas de sobrevida de 5 e 10 anos entre os dois grupos foram semelhantes. Todos os cinco tumores primários (não metastáticos) do sistema nervoso central ocorreram em casos NF-1, dois destes após radioterapia.

Como conclusão do estudo de Singhal *et al* (2002), os gliomas ópticos esporádicos sintomáticos apresentaram visão prejudicada mais frequentemente e foram mais agressivos do que os gliomas ópticos NF-1. Apenas os casos de glioma óptico com NF-1 estavam em risco de desenvolver um segundo tumor do SNC. Pode ser necessário tratamento agressivo de gliomas ópticos esporádicos e vigilância precoce de gliomas ópticos nos pacientes com NF-1.

Dalla Via *et al* (2007) acompanhou 20 crianças com NF-1 e glioma óptico, que foram encaminhadas para o Programa de Neuro-Oncologia da Divisão de Hematologia Oncológica do Departamento de Pediatria do Hospital Universitário de Pádua, Itália e seguidas e tratadas de acordo com o protocolo SIOP-LGG1. A idade média dos pacientes no momento do diagnóstico de glioma óptico foi de 40 meses (16 meses a 9 anos e 7 meses). Nenhuma das crianças era menor de 1 ano no momento do diagnóstico do glioma. Para apenas 6 crianças, a data de encaminhamento coincidiu com os dados de diagnóstico de glioma óptico. Os outros foram encaminhados após o diagnóstico do glioma devido a uma possível progressão tumoral e/ou deterioração visual. 7 crianças (35%) apresentaram alguns sintomas visuais, na maioria das vezes uma diminuição da acuidade visual e/ou estrabismo.

Vucinic (2015) afirmou que crianças com neurofibromatose tipo 1 têm um risco aumentado de desenvolver gliomas de via óptica (GOPs) durante a infância. O papel do potencial evocado visual (PEV - avaliação das vias visuais, feita com o objetivo de verificar se existem distúrbios no nervo óptico e das vias ópticas) no manejo de crianças com NF-1 é controverso. O objetivo desta investigação foi determinar se as anormalidades de PEV poderiam ser identificadas em crianças com NF-1 sem evidência de ressonância magnética de GOPs e se o rastreamento para GOPs em pacientes com NF-1 pode ser realizada com o teste PEV. Foram revisados retrospectivamente registros de PEV de 29 pacientes com NF-1. Os potenciais evocados visuais de reversão de padrão (PEV-RP) foram realizados utilizando técnica padronizada, no dispositivo *Medelec Sapphire Premiere*. Um total de 29 crianças e adolescentes foram examinados; destes, 18 tinham PEV patológico: 8 com prolongamento de latência P100, 6 com amplitude diminuída, 4 com diferença significativa de amplitude interocular. Um dos quatro pacientes com GOPs tinha PEV normal.

Portanto, o estudo acima mostrou que algum grau de anormalidades poderia ser identificado em um número significativo de pacientes, independentemente da presença de GOPs. Isso pode representar um marcador de processamento visual anormal. Apesar de suas limitações, os PEVs teriam proporcionado um complemento útil à revisão oftalmológica clínica para crianças identificadas com risco de deficiência visual (VUCINIC, 2015).

5 TRATAMENTO E SUPORTE DA NF-1 EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: O QUE ENFATIZAR

A conduta inicial de avaliação a ser seguida deve sempre incluir história do paciente e dos familiares, com atenção especial para a presença de características de NF-1; exame clínico com destaque para pele, esqueleto e sistema neurológico; avaliação oftalmológica com exame de lâmpada de fenda; avaliação do desenvolvimento neuromotor em crianças. Os pacientes com complicações envolvendo os olhos, sistema nervoso central ou periférico, coluna e ossos longos devem ser encaminhados aos especialistas correspondentes (GELLER e BONALUMI FILHO, 2001).

O acompanhamento de crianças e adolescentes com NF-1 deverá ser contínuo e considerar as múltiplas manifestações clínicas da doença (MARTINS *et al*, 2007). As pessoas com NF-1 vão precisar de exames médicos regulares e consultas anuais para verificar o estado geral de saúde e acompanhar o crescimento dos tumores, a pressão arterial, a visão e audição, o estado da coluna e avaliar se surgiram novos problemas. Em crianças pequenas, deve ser dada uma atenção especial ao crescimento, audição, visão, desenvolvimento, ossos e coluna. Em todas as crianças com menores de 10 anos, deve ser feito anualmente um exame oftalmológico em busca de sinais de glioma óptico (WOLFF *et al*, 2011). Em crianças maiores ou adolescentes, os neurofibromas plexiformes precisam ser verificados cuidadosamente. Radiografias e exames de ressonância magnética do cérebro, olhos e coluna podem ser necessários no acompanhamento (DE REZENDE *et al*, 2008).

Por ela se apresentar, geralmente, desde a infância, a NF-1 é uma potente causadora de desordens fisiológicas nesse período da vida do indivíduo. Por ser uma doença que desencadeia diversos tipos de alterações clínicas – resultado do acometimento de diversos locais diferentes do corpo - ela acarreta muitas dúvidas em relação ao diagnóstico dessas alterações e necessita de um olhar cauteloso sobre crianças e adolescentes que apresentam a doença, pois cada indivíduo terá uma clínica diferente, onde alguns terão um maior acometimento de um sistema e outros de outros sistemas corporais. Além disso, dentro de cada sistema acometido, existem diversos tipos de

manifestações, e cada paciente terá uma manifestação mais prevalente e outra menos prevalente (DE REZENDE *et al*, 2008).

De 20 a 40% das crianças e adolescentes com NF-1 necessitam de serviços especiais de educação (GELLER e BONALUMI FILHO, 2001). Os pais devem conversar com os professores se a criança está apresentando algum problema na escola, para que se avalie a necessidade de uma atenção especial (DE REZENDE *et al*, 2008). A abordagem da NF-1 deve incluir o envolvimento social e suporte familiar. A família necessita de uma boa orientação sobre esta doença genética, adquirindo certo conhecimento sobre os aspectos somáticos específicos esperados. As crianças com NF-1 e desenvolvimento de múltiplos problemas podem ter competência limitada nas habilidades esperadas para a idade (GELLER e BONALUMI FILHO, 2001).

Para melhorar a integração do paciente no meio sociofamiliar, é importante considerar a psicoterapia como parte do tratamento, a qual costuma restaurar e construir o equilíbrio emocional desses pacientes. O apoio de educadores especializados facilita o trabalho dos pais em contornar problemas como a baixa autoestima e dificuldades em aprendizado de seus filhos. Um acompanhamento educacional e psicológico, portanto, é valoroso(GELLER e BONALUMI FILHO, 2001).

Em relação às lesões, que comprometem a função e/ou estética, existem várias alternativas de controle que geralmente lançam mão de técnicas cirúrgicas, tais como cirurgia ortopédica para correção de pseudo-artrose e escoliose; cirurgia plástica na remoção de tumores, principalmente, em áreas de atrito e dos tumores que causam alguma alteração funcional do paciente; neurocirurgia para prevenir sérias complicações decorridas do desenvolvimento de tumores cerebral e espinhal. O laser de gás carbônico está sendo utilizado para a remoção de neurofibromas presentes em grande número, porém não se têm referências sobre a sua eficácia a longo prazo. A cirurgia a laser, para remoção de neurofibromas, pode ser menos dolorosa do que a cirurgia convencional. Para as lesões cosméticas, o pediatra ou o clínico deverá avaliar os benefícios subjetivos desta cirurgia em comparação com a morbidade e o potencial de recidiva dos tumores. Na remoção de manchas café com leite se tem utilizado o laser, mas nesta circunstância é um procedimento doloroso e que pode ter como seqüela uma cicatriz. Porém, existem cosméticos muito úteis para a camuflagem das mesmas (GELLER e BONALUMI FILHO, 2001).

Atualmente não existe cura para a NF-1, porém existem medidas paliativas que melhoram bastante as perspectivas de vida útil dos indivíduos afetados pelo distúrbio. Estas medidas estão essencialmente dirigidas para os diversos tipos de lesões que caracterizam a doença, além de outras que são direcionadas aos eventuais distúrbios de aprendizagem ou ao combate da estigmatização social. As alternativas extracirúrgicas são limitadas até o momento. Novos tratamentos estão em

fase de avaliação e poderão representar novas opções de futuros tratamentos; eles estão direcionados aos mecanismos fisiológicos e a patogênese do desenvolvimento dos neurofibromas (GELLER e BONALUMI FILHO, 2001).

O médico deve ajudá-lo a ajustar a sua vida em relação à sua nova condição, através também de amplos esclarecimentos sobre a patologia. Depois de realizada a avaliação clínica, os tratamentos paliativos a serem instituídos devem considerar a presença de eventuais complicações. É de fundamental importância um bom relacionamento médico-paciente e um atendimento eficiente, em que o médico deve utilizar um linguajar acessível, claro e objetivo (GELLER e BONALUMI FILHO, 2001).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A neurofibromatose tipo 1 tem sido observada em diversas partes do mundo, em todas as raças e possui correlação equivalente entre homens e mulheres (BONALUMI FILHO *et al*, 2010). Mesmo sendo uma doença de prevalência significativa - onde cada médico se deparará com 1 ou 2 casos alguma vez na vida -, é pouco conhecida pelos profissionais da medicina e escassa em informações sobre seus efeitos na vida do doente. Para se ter uma ideia da sua importância, a NF-1 é menos comum do que a Síndrome de Down (uma para 660 nascimentos), mas é mais frequente do que diabetes tipo I (uma para 13 mil) e diversas outras doenças somadas - fibrose cística, distrofia muscular de Duchenne, Doença de Huntington e Doença de Tay-Sachs (DE REZENDE *et al*, 2008).

Devido ao leque de consequências e clínicas que a doença possibilita, a NF-1 muitas vezes é subdiagnosticada em crianças e adolescentes, fazendo com que, sem um acompanhamento adequado, esses pacientes possam apresentar uma regressão no seu desenvolvimento e uma piora na sua qualidade de vida. Por isso, estudos mostram que é preciso fazer um acompanhamento anual da criança e do adolescente, usando-se parâmetros como: progresso escolar, alterações visuais, perímetro céfálico, altura, peso, pressão arterial e alterações no exame cardiovascular, além da avaliação da pele, da coluna vertebral e do desenvolvimento puberal (MARQUES e VERONEZ, 2015).

Como a maioria dos sinais já está presente nos primeiros anos de vida, deve-se fazer um acompanhamento pediátrico contínuo para evitar maiores complicações no desenvolvimento dessas crianças e adolescentes, sempre atentando ao desenvolvimento escolar e social do paciente, acompanhando seu desenvolvimento motor, linguístico e cognitivo. A monitoração cardiovascular,

dermatológica, neurológica e musculoesquelética passa a ser de extrema importância (MARTINS *et al*, 2007).

É muito importante que se faça uma anamnese e exame físico completos no paciente com suspeita de NF1, além de exames complementares. O objetivo é sempre evitar a malignização dos sintomas, em especial no período anterior à puberdade, fase onde os hormônios estão em maior atividade e podem exacerbar as complicações que não foram tratadas ou prevenidas (MARQUES *et al*, 2015).

Não existem relatos de cura para a doença, portanto as complicações podem surgir ao longo dos anos no paciente. Com isso, deve-se investir em ações de prevenção contra as possíveis complicações futuras e de suporte para as complicações já existentes. Por ser uma síndrome genética crônica, o acompanhamento contínuo dos sinais e sintomas e o auxílio psicossocial devem ser priorizados para um melhor desenvolvimento individual e social do paciente, melhorando cada vez mais sua qualidade de vida e diminuindo suas comorbidades e dificuldades diárias (MARQUES *et al*, 2015).

A NF-1 representa um dos distúrbios genéticos mais importantes no contexto de supervisão de saúde e orientação antecipatória de distúrbios nitidamente da faixa etária pediátrica. Compete então aos pediatras, o seguimento cuidadoso destas crianças, assegurando a necessidade de estar bem informado a respeito de todos os aspectos preventivos mais relevantes e pertinentes a este distúrbio (GELLER e BONALUMI FILHO, 2001).

REFERÊNCIAS

- ALLEN, T.; WILLARD, V. W.; ANDERSON, L. M.; HARDY, K. K.; BONNER, M. J. Social functioning and facial expressions recognition in children with neurofibromatosis type 1. **Journal of Intellectual Disability Research**, v. 60, p. 282-293, 2016.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais DSM-5**. 5. ed. Tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento *et al* Porto Alegre: Artmed, 2014.
- ANDREASEN, N. C.; BLACK, D. W. **Introdução à psiquiatria**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.
- AZULAY, R. D. **Dermatologia**. 5. ed., rev. e atual. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- BALCER, L. J.; LIU, G. T.; HELLER, G.; BILANIUK, L.; VOLPE, N. J.; GALETTA, S. L.; MOLLOY, P. T.; PHILLIPS, P. C.; JANSS, A. J.; VAUGHN, S. MAGUIRE, M. G. Visual loss in

children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: Relation to tumor location by magnetic resonance imaging. **American Journal of Ophthalmology**, v. 131, p. 442-445, 2001.

BARTON, B.; NORTH, K. Social skills of children with neurofibromatosis type 1. **Developmental Medicine e Child Neurology**, v. 46, p. 553-563, 2004.

CABALLO, V. E. **Manual de Técnicas de Terapia e Modificação do Comportamento**. 2. ed. São Paulo: Santos Editora, 2007.

CHAMPION, J. A.; ROSE, K. J.; PAYNE, J. M.; BURNS, J.; NORTH, K. N. Relationship between cognitive dysfunction, gait, and motor impairment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. **Developmental Medicine e Child Neurology**, v. 56, p. 468-474, 2014.

DALLA VIA, P.; OPOCHER, E.; PINELLO, M. L.; CALDERONE, M.; VISCARDI, E.; CLEMENTI, M.; BATTISTELLA, P. A.; LAVERDA, A. M.; DA DALT, L.; PERILONGO, G. Visual outcome of a cohort of children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway glioma followed by a pediatric neuro-oncology program. **Neuro-Oncology**, v. 9, p. 430-437, 2007.

DARRIGO JUNIOR, L. G.; BONALUMI FILHO, A.; D'ALESSANDRO, D. S. M.; GELLER, M. Neurofibromatose tipo 1 na infância: revisão dos aspectos clínicos. **Rev. Paul. Pediatria**, v. 26, p. 176-182, 2008.

DARRIGO JUNIOR, L. G. Prevalence of plexiformneurofibroma in children and adolescents with type I neurofibromatosis. **JournalofPediatry**, v. 83, p. 571-573, 2007.

DE ARAÚJO, U. F. O déficit cognitivo e a realidade brasileira. In: **Diferenças e preconceito na escola: alternativas teóricas e práticas** / Coordenação de Julio Groppa Aquino. São Paulo: Summus, 1998.

CERELLO, A. C.; GIANORDOLI-NASCIMENTO, I. F.; DE SOUZA, J. F.; RODRIGUES, L. O. C.; DE REZENDE, N. A. **O QUE SÃO AS NEUROFIBROMATOSES? NF Tipo 1**. Belo Horizonte: Centro de Referência em Neurofibromatoses, 2008.

FRIEDMAN, J. M. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. **Journal of Medicine Genetics**, v. 89, p. 1-6, 1999.

FRIEDMAN, J. M. Neurofibromatosis 1. **Gene Reviews**, 2014.

GARG, S.; LEHTONEN, A.; HUSON, S. M.; EMSLEY, R.; TRUMP, D.; EVANS, D. G.; GREEN, J. Autism and other psychiatric comorbidity in neurofibromatosis type 1: evidence from a population-based study. **Developmental Medicine e Child Neurology**, v. 55, p. 139-145, 2013.

GARG, S.; LEHTONEN, A.; HUSON, S. M.; EMSLEY, R.; TRUMP, D.; EVANS, D. G.; GREEN, J. Neurofibromatosis Type 1 and Autism Spectrum Disorder. **Pediatrics**, v. 132, p. e1642-e1648, 2013.

GELLER, M.; BONALUMI FILHO, A. Neurofibromatose. In: CARAKUSHANSKY, G. **Doenças Genéticas em Pediatria**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

GRAF, A.; LANDOLT, M. A.; MORI, A. C.; BOLTSCHAUSER, E. Quality of life and psychological adjustment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. **The Journal of Pediatrics**, v. 149, p. 348-353, 2006.

HABIF, T. P. **Dermatologia clínica: guia colorido para diagnóstico e tratamento**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

HOFMAN, K. J.; HARRIS, E. L.; BRYAN, N.; DENCKLA, M. B. Neurofibromatosis type 1: the cognitive phenotype. **The Journal of Pediatrics**, v. 124, p. 1-8, 1994.

HYMAN, S.L.; SHORES, A.; NORTH, K.N. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. **Neurology**, v. 65, p. 1037-1044, 2005.

JAMES, W. D. Café au Lait Spots. **Medscape**, 2016.

JOHNSON, B.; MACWILLIAMS, B.; CAREY, J. C.; VISKOCHIL, D. H.; D'ASTOUS, J. L.; STEVENSON, D. A.; Motor Proficiency in Children with Neurofibromatosis Type 1. **Pediatr Phys Ter**, v. 22, p. 344-348, 2010.

JOHNSON, N. S.; SAAL, H. M.; LOVELL, A. M.; SCHORRY, E. K. Social and emotional problems in children with neurofibromatosis type 1: evidence and proposed interventions. **The Journal of Pediatrics**, v. 134, p. 767-772, 1999.

KRAB, L. C.; DE GOEDE-BOLDER, A.; AARSEN, F. K.; MOLL, H. A.; DE ZEEUW, C. I.; ELGERSMA, Y.; VAN DER GEEST, J. N. Motor Learning in Children with Neurofibromatosis Type I. **The Cerebellum**, v. 10, p. 14-21, 2011.

LEHTONEN, A.; GARG, S.; ROBERTS, S. A.; TRUMP, D.; EVANS, D. G.; GREEN, J.; HUSON, S. M. Cognition in children with neurofibromatosis type 1: data from a population-based study. **Developmental Medicine e Child Neurology**, v. 57, p. 645-651, 2015.

LEWIS, A. K.; PORTER, M. A.; WILLIAMS, T. A.; NORTH, K. N.; PAYNE, J. M. Social Competence in Children with Neurofibromatosis Type 1: Relationships with Psychopathology and Cognitive Ability. **Journal of Childhood and Developmental Disorders**, v. 2, n. 2, p. 1-12, 2016.

LISTERNICK, R.; CHARROW, J.; GREENWALD, M. J.; ESTERLY, N. B. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. **The Journal of Pediatrics**, v. 114, p. 788-792, 1989.

MARQUES, M.S.; VERONEZ, D.A. Demystifying neurofibromatosis type 1 in childhood: review article. **Rev. Med. UFPR**, v. 02, p. 79-84, 2015.

MARTINS, C. L.; MONTEIRO, J. P.; FARIA, A.; FERNANDES, R.; FONSECA, M. J. Neurofibromatose tipo 1 em idade pediátrica: o que vigiar?. **Acta MedPort**, v. 20, p. 393-400, 2007.

MAUTNER, V. F.; KLUWE, L.; THAKKER, S. D.; LEARK, R. A. Treatmentof AHDH in neurofibromatosistype 1. **Developmental Medicine eChildNeurology**, v. 03, p. 164-170, 2002.

MUNIZ, M. P.; FERRAZ FILHO, J. R. L.; SOUZA, A. S.; ZANUSSO, S. H.; BERTELLI, E. C. P.; BERTOLLO, E. M. G. Neurofibromatose tipo 1: aspectos clínicos e radiológicos. **Rev. Imagem**, v. 28, p. 87-96, 2006.

NUNLEY, K. S.; GAO, F.; ALBERS, A. C.; BAYLISS, S. J.; GUTMANN, D. H. Predictive Value of Café au Lait Macules at Initial Consultation in the Diagnosis of Neurofibromatosis Type 1.**ArchDermatol.**, v. 145, p. 883-887, 2009.

REY, L. **DICIONÁRIO DE TERMOS TÉCNICOS DE MEDICINA E SAÚDE**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 2003.

SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. A. **Dermatologia**. 3. ed. rev. e ampl. São Paulo: Artes Médicas, 2008.

SINGHAL, S.; BIRCH, J. M.; KERR, B.; LASHFORD, L.; EVANS, D. G. R. Neurofibromatosis type 1 and sporadic optic gliomas.**Arch Dis Child**, v. 87, p. 65-70, 2002.

STEVENSON, D. A.; MOYER-MILEUR, L. J.; MURRAY, M.; SLATER, H.; SHENG, X.; CAREY, J. C.; DUBE, B.; VISKOCHIL, D. H. Bone mineral density in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. **The Journal of Pediatrics**, v. 150, p. 83-88, 2007.

VUCINIC, D. Visual evoked potentials in children and adolescence with neurofibromatosis type 1. **Clinical Neurophysiology**, v. 126, p. e177, 2015.

WALSH, K. S.; VÉLEZ, J. I.; KARDEL, P. G.; IMAS, D. M.; MUENKE, M.; PACKER, R. J.; CASTELLANOS, F. X.; ACOSTA, M. T. Symptomatology of autism spectrum disorder in a population with neurofibromatosis type 1. **Developmental Medicine e Child Neurology**, v. 55, p. 131-138, 2013.

WOLFF, K.; GOLDSMITH, L. A.; KATZ, S. I.; GILCHREST, B. A.; PALLER, A. S.; LEFFELL, D. J. **Fitzpatrick – Tratado de Dermatologia**. 7. ed. v. 2. Rio de Janeiro: Livraria e Editora RevinterLtda, 2011.

XU, G.; O'CONNELL, P.; VISKOCHILL, D.; CAWTHON, R.; ROBERTSON, M.; CULVER, M.; DUNN, D.; STEVENS, J.; GESTELAND, R.; WHITE, R.; WEISS, R. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. **Cell Press**, v. 62, p. 599-608, 1990.