



Uma publicação semanal do Grupo Brasileiro de Estudos de Tumores Hereditários

Neurofibromatose tipo 1

Fernanda Teresa de Lima

Departamento de Oncogenética, Hospital do Câncer A.C. Camargo

As neurofibromatoses são doenças autossômicas que têm duas formas distintas: a neurofibromatose tipo 1 (neurofibromatose de von Recklinghausen) e a neurofibromatose tipo 2. No Reino Unido, a frequência da neurofibromatose tipo 1 é de um caso para cada 2500 nascidos vivos. Cerca de 1/3 dos casos são *de novo* (sem história familiar).

A NF1 tem penetrância praticamente completa e apresenta uma expressão variável em indivíduos de uma mesma família.

As características fenotípicas da NF1 podem estar presentes em qualquer idade e em qualquer parte do organismo. As manchas café-com-leite podem estar presentes ao nascimento, mas geralmente aparecem na infância tardia. Manchas na axila ou na região inguinal geralmente aparecem antes da puberdade.

Os neurofibromas apresentam três tipos distintos clínica e histologicamente: 1) Os neurofibromas cutâneos, que acometem cerca de 95% dos pacientes; 2) Os neurofibromas nodulares, que surgem nos nervos periféricos; 3) Os neurofibromas plexiformes, que estão geralmente presentes ao nascimento e ocorrem em 30% dos pacientes com NF1. Os neurofibromas plexiformes representam a maior causa de morbidade e mortalidade; afetam toda a extensão do nervo, infiltram o nervo e deslocam os tecidos adjacentes, resultando em complicações mecânicas e desfiguramento. Em cerca de 2% a 16% dos pacientes, os neurofibromas nodulares e plexiformes tem transformação maligna (tumores da bainha de nervo periférico).

Os nódulos de Lisch (harmatomas benignos na íris) estão presentes em 10% das crianças com menos de 10 anos; 50% dos indivíduos com 29 anos e aproximadamente 100% dos indivíduos aos 60 anos.

Dentre as alterações ósseas da NF1 estão: escoliose, displasia vertebral, pseudoartrose. A escoliose displásica é progressiva e se desenvolve entre os seis e os dez anos de vida, ainda que formas mais leves de escoliose possam

Neurofibromatose
tipo 1
pg 1-4

Programação das
Reuniões
pg 3



GBETH Newsletter

É uma publicação semanal distribuída aos sócios do Grupo Brasileiro de Estudos de Tumores Hereditários.

Sede

R José Getúlio, 579 cjs 42/43
Aclimação São Paulo - SP
CEP 01503-001

E-mail

gbeth2003@yahoo.com.br

Grupo de Discussão

<http://br.yahoo.groups>

Editor

Erika Maria M Santos

Diretoria

Presidente

Benedito Mauro Rossi

Vice-Presidente

Gilles Landman

Diretor Científico

Jose Cláudio C da Rocha

Secretário Geral

Fábio de Oliveira Ferreira

Primeira Secretária

Erika Maria M Santos

Tesoureiro

Wilson T Nakagawa

Conselho Científico

Beatriz de Camargo

Maria Aparecida Nagai

Maria Isabel W Achatz

Paulo Eduardo Pizão

Samuel Aguiar Jr

Conselho Fiscal

Titulares

André Lopes Carvalho

Gustavo Cardoso Guimarães

Stênio de Cássio Zequi

Suplentes

Fábio José Hadad

Mariana Moraes C Tiossi

Milena J S F L Santos

aparecer durante a adolescência.

Em crianças com NF1, os tumores mais comuns são os gliomas do nervo óptico e os tumores cerebrais. Os gliomas do nervo óptico ocorrem em 15% dos pacientes com NF1 e produzem sintomas em 2% a 5% dos casos. São astrocitomas de baixo grau que apresentam crescimento lento.

Além dessas neoplasias, o feocromocitoma ocorre em 0,1% a 5,7% dos pacientes. Cerca de 22% dos pacientes com feocromocitoma apresentam tumores bilaterais e/ou múltiplos. Neurofibrossarcomas (schwannomas malignos) ocorrem entre 3% a 15% dos indivíduos e são associados aos neurofibromas profundos. Os pacientes com NF1 apresentam maior risco para tumores carcinóides (geralmente duodenais), neuroblastomas,ependimomas, tumores neuroectodérmicos primitivos, rabdomyosarcomas, sarcomas indiferenciados, tumores de Wilms e leucemias (principalmente a mielóide crônica).

Pacientes com NF1 apresentam alterações no aprendizado (50%), déficit de atenção e alterações comportamentais. Epilepsia está presente em 3% a 5% dos pacientes. Hipertensão arterial pode estar presente em até 6% dos pacientes. Cerca de 20% apresentam baixa estatura.

O diagnóstico é clínico, baseado em critérios estabelecidos na "National Institutes of Health Consensus Development Conference", de 1988. O diagnóstico requer o preenchimento de dois ou mais critérios a seguir:

1 - manchas café-com-leite (em crianças, cinco ou mais manchas de no mínimo 0,5cm de diâmetro; em adultos, seis ou mais manchas de no mínimo 1,5cm de diâmetro);

2 - dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme;

3 - múltiplas manchas axilares ou inguinais ;

4 - displasia da asa do esfenóide ou afilamento congênito da cortical (com ou sem pseudoartrose);

5 - gliomas bilaterais do nervo óptico ;

6 - dois ou mais nódulos de Lisch;

7 - familiar de primeiro grau com NF1.

O gene da neurofibromatose está no cromossomo 17q11.2, tem 60 éxons, numerados de 1 a 49, sendo que 3 deles, 9, 23a e 48a, apresentam *splicing* alternativo. No íntron 27b, encontram-se 3 genes, transcritos na direção oposta do gene NF1, *EV12A*, *EV12B*, *OMGP*. O gene *NF1* tem uma alta taxa de mutações novas e existem vários pseudogenes,

em outros cromossomos.

O mRNA é expresso em todos os tecidos e encontram-se 3 isoformas: a primeira com o éxon 23a incluso, associada com uma diminuição da atividade catalítica enzimática e não encontrada nos feocromocitomas; a segunda com o éxon 48a, encontrada nos tecidos musculares e a terceira com o éxon 9a incluso, encontrada no cérebro durante a embriogênese.

A proteína neurofibromina tem 2818

aminoácidos, 327 kDa e atua em vias de proliferação e sinalização celular. Apresenta uma região de homologia com a família de proteínas ativadoras de GTPase (GAP), o domínio relacionado a GAPs (GRD) e atua na regulação de *ras*, proto-oncogene, que quando ativo atua no crescimento celular e controle da apoptose. Com a neurofibromina truncada, *ras* não é inativado e há uma desregulação no crescimento celular (Figura 1).

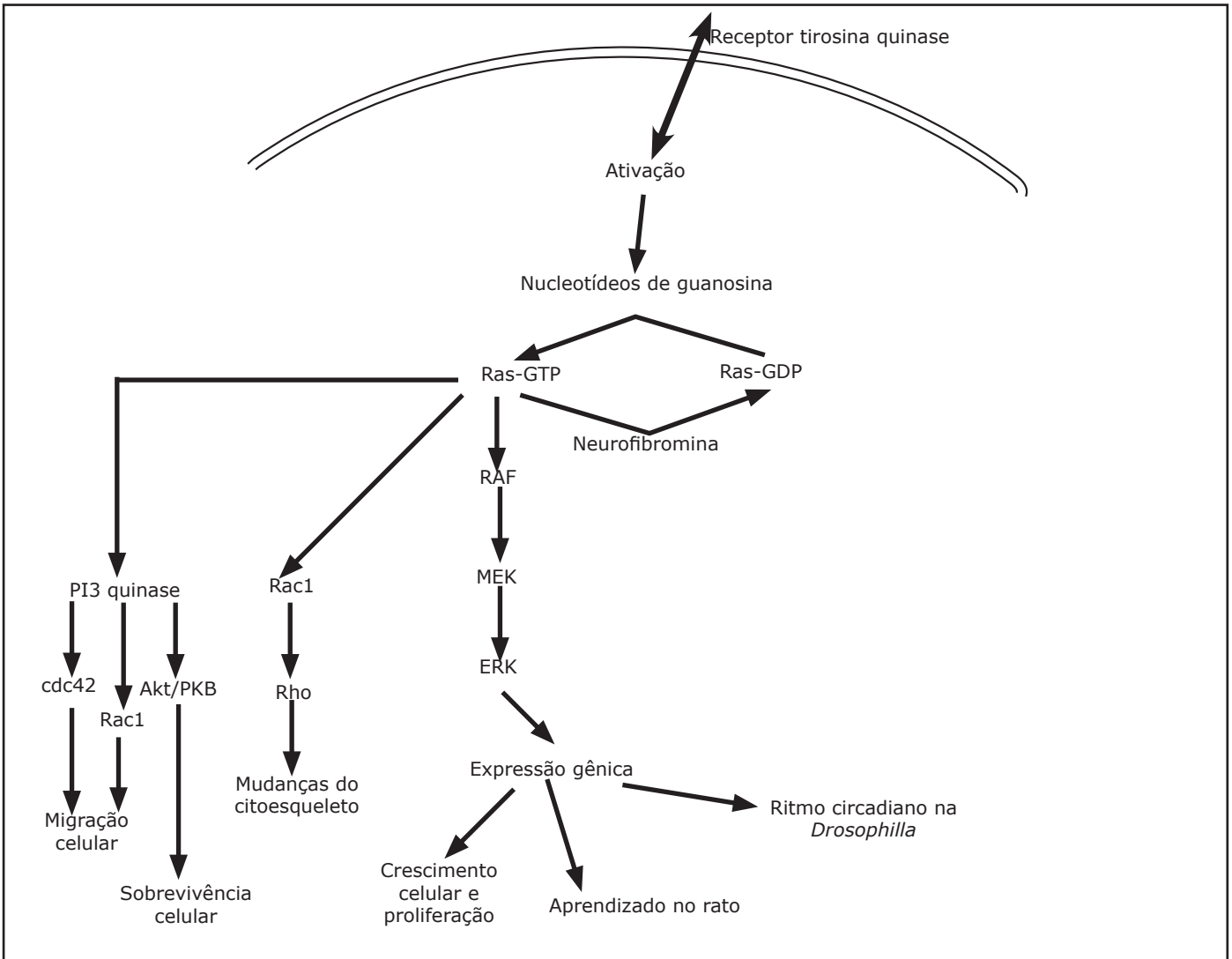


Figura 1 - Função da neurofibromina: acelera a inativação da ligação entre RAS e GTP, e a perda do NF1 resulta em aumento da atividade de RAS e desregulação do crescimento celular.

Programação das Próximas Reuniões
 Dia/Horário: Terças-feiras das 9 às 10 horas
 Local: Sala de Reuniões da Pediatria

Data	Tema	Coordenador
09/12/2003	hMSH2 em câncer colorretal	Maria Dirley

Mutações foram encontradas no gene NF1 em pacientes com neurofibromatose, através de várias metodologias. A análise do DNA, domínio GRD permite a detecção de 20% de mutações e a análise da proteína por PTT – teste da proteína truncada – detecta 70% das alterações, confirmadas posteriormente por seqüenciamento direto. Já foram descritos vários tipos de alterações: alterações cromossômicas, deleções de todo o gene, vários éxons ou microdeleções, inserções e mutações de ponto, geralmente restritas à família. A mais recorrente delas é a C5839T no éxon 31. A maior parte das deleções intragênicas tem origem materna e as mutações de ponto, origem paterna. Poucas correlações entre o genótipo e o fenótipo existem: as microdeleções parecem aumentar o risco para TMBNPs e grandes deleções estão associadas a um fenótipo mais grave, talvez por envolver outros genes. Nos tumores, foi verificada a inativação do alelo normal, por perda de heterozigidade, o que levou à classificação do gene NF1 como um gene supressor de tumor.

O acompanhamento de um paciente com NF1 deve incluir história familiar, avaliação oftalmológica, Rx de esqueleto, US de abdome e, em casos especiais, TC de crânio e triagem para feocromocitoma. Deve ser anual para adultos e semestral para crianças, realizado por uma equipe multidisciplinar familiarizada com a história natural da doença.

Existem poucos estudos clínicos para tratamento. Estudos fase I de lesões sintomáticas foram feitos com talidomida, com redução do tamanho dos neurofibromas em 1/3 dos casos e melhora dos sintomas em 1/3; inibidores orais da farnesil transferase, sem redução do tamanho dos neurofibromas e estudos clínicos fase II foram realizados com fumarato de cetotifeno, sem redução do tamanho dos neurofibromas e com melhora dos sintomas em alguns pacientes

e ácido retinóico ou interferon alfa, com melhora sintomática em 14% dos casos e redução em 8% dos casos.

Bibliografia recomendada

- Carey, JC & Viskochil, DH. Neurofibromatosis type 1: a model condition for the study of the molecular basis of variable expressivity in human disorders. *Am J Med Genet* 89:7-13, 1999.
- Korf, BR. Malignancy in neurofibromatosis type 1. *The oncologist* 5: 477-85, 2000.
- Reynolds RM, Browning GGP, Nawroz I, Campbell IW. Von Recklinghausen's neurofibromatosis: neurofibromatosis type 1. *Lancet* 2003;361:1552-4.
- Dasgupta B, Gutmann DH. Neurofibromatosis 1: closing the GAP between mice and men. *Curr Op Gen Dev* 2003;13:20-7.
- Friedman JM. Neurofibromatosis. Available <URL: <http://www.genetests.org>> Accessed 04/Dez/2003