



## Prevalence of plexiform neurofibroma in children and adolescents with type I neurofibromatosis

### *Prevalência de neurofibromas plexiformes em crianças e adolescentes com neurofibromatose tipo 1*

Luiz G. Darrigo Jr.<sup>1</sup>, Mauro Geller<sup>2</sup>, Aguinaldo Bonalumi Filho<sup>3</sup>, David R. Azulay<sup>4</sup>

#### Resumo

**Objetivo:** Avaliar a prevalência de neurofibroma plexiforme em crianças e adolescentes com neurofibromatose tipo 1 e seu potencial de transformação maligna.

**Métodos:** Estudo retrospectivo realizado através da análise do banco de dados do Centro Nacional de Neurofibromatose, coletado nos seguintes serviços de referência entre 1996 e 2004: Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, Instituto de Pediatria e Puericultura Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro e Departamento de Imunologia e Microbiologia da Faculdade de Medicina de Teresópolis.

**Resultados:** Nesse período, foram atendidos 104 pacientes com idade de 1 a 17 anos e diagnóstico clínico de neurofibromatose tipo 1, sendo 53 do sexo masculino e 51 do sexo feminino. Destes, 28 pacientes (15 masculinos e 13 femininos) apresentaram neurofibroma plexiforme (26,9%). Divididos por faixa etária, observou-se 21,42% (seis) entre 1 e 5 anos; 35,71% (10) entre 6 e 12 anos e 42,85% (12) entre 13 e 17 anos. Dos 104 pacientes estudados, dois evoluíram para tumor maligno da bainha do nervo periférico (1,92%).

**Conclusões:** Os neurofibromas plexiformes são manifestações relativamente comuns em pacientes com neurofibromatose tipo 1 e podem ser causa de aumento significativo da morbimortalidade entre os pacientes. Concluímos, em nosso estudo, que a frequência de neurofibroma plexiforme e de seu potencial de malignização na população observada está em conformidade com dados da literatura internacional.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(6):571-573: Neurofibromatose 1, neurofibroma plexiforme, prevalência.*

#### Abstract

**Objective:** To assess prevalence of plexiform neurofibroma in children and adolescents with type I neurofibromatosis and its malignant potential.

**Methods:** A retrospective study was conducted through analysis of the database at Centro Nacional de Neurofibromatose [Brazilian Neurofibromatosis Center], collected from the following reference services between 1996 and 2004: Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, Instituto de Pediatria e Puericultura Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro and Department of Immunology and Microbiology at Faculdade de Medicina de Teresópolis.

**Results:** Over that period, 104 patients aged between 1-17 years were admitted with clinical diagnosis of type I neurofibromatosis. Of these, 53 were male and 51 were female, and 28 patients (15 male and 13 female) had plexiform neurofibroma (26.9%). Division by age group resulted in 21.42% (six) between 1-5 years; 35.71% (10) between 6-12 years and 42.85% (12) between 13-17 years. Of the 104 patients, two developed a malignant peripheral nerve sheath tumor (1.92%).

**Conclusions:** Plexiform neurofibromas are relatively common manifestations in patients with type I neurofibromatosis and may be a cause of significant increase in morbidity and mortality among patients. In this study, we conclude that frequency of plexiform neurofibroma and its malignant potential in the population studied is in agreement with data from the international literature.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(6):571-573: Type I neurofibromatosis, plexiform neurofibroma, prevalence.*

1. Residente em Pediatria, Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, São Paulo, SP. Especializando em Pediatria Clínica, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.
2. Professor titular, Faculdade de Medicina, Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO), Teresópolis, RJ. Membro, Conselho Diretor, International Neurofibromatosis Association.
3. Professor, Pós-Graduação em Dermatologia, Hospital Naval Marcílio Dias, Rio de Janeiro, RJ.
4. Chefe de Serviço, Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay, Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ. Professor, Fundação Técnico-Educacional Souza Marques, Pontifícia Universidade Católica (PUC) e Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ.

Este estudo foi realizado no Centro Nacional de Neurofibromatose (CNNF), Rio de Janeiro, RJ. Serviços de referência: Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay, Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro; Instituto de Pediatria e Puericultura Martagão Gesteira Universidade Federal do Rio de Janeiro; Departamento de Imunologia e Microbiologia, Faculdade de Medicina de Teresópolis.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

**Como citar este artigo:** Darrigo Jr. LG, Geller M, Bonalumi Filho A, Azulay DR. Prevalence of plexiform neurofibroma in children and adolescents with type I neurofibromatosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(6):571-573.

Artigo submetido em 07.03.07, aceito em 30.05.07.

doi 10.2223/JPED.1718

## Introdução

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma desordem genética multissistêmica que apresenta importantes manifestações cutâneas, como manchas café-com-leite, efélides e neurofibromas<sup>1,2</sup>. A NF1 é considerada a mutação autossômica dominante espontânea "nova" mais comum nos seres humanos, apresentando completa penetrância, apesar de possuir expressão variável<sup>1,3,4</sup>. A incidência de NF1 é de aproximadamente 1:2.500 novos nascimentos, incidindo em todas as raças e possuindo correlação idêntica entre homens e mulheres<sup>1</sup>. A estimativa é de que existam hoje, no Brasil, cerca de 80.000 casos e, no mundo, cerca de 1,5 milhões de casos de NF1<sup>5</sup>.

A NF1 foi descrita em 1882 por Friedrich Daniel von Recklinghausen, que sugeriu o nome de neurofibroma para os tumores do tecido neural presentes nesta patologia e neurofibromatose para a condição com múltiplos neurofibromas<sup>6</sup>.

O diagnóstico da NF1, cujos critérios foram estabelecidos pelo National Institutes of Health (NIH) em 1987 e atualizados em 1997 (Tabela 1), depende de um exame clínico cuidadoso do paciente, de seus pais e irmãos e de uma história familiar detalhada, incluindo informações clínicas e, algumas vezes, exames complementares<sup>7,8</sup>.

Os critérios do NIH podem ser insuficientes para o diagnóstico de NF1 em crianças que representam o único caso na família e exibem apenas manchas café-com-leite, sem outras manifestações. Neste caso, recomenda-se o acompanhamento anual do caso suspeito, podendo-se utilizar a hibridização *in situ* de fluorescência (FISH) e a técnica de análise direta da mutação no DNA para esclarecer possíveis dúvidas diagnósticas ou simplesmente para auxiliar o diagnóstico mais precocemente<sup>9</sup>. Ao contrário, aquelas que herdaram a doença

de um dos progenitores podem geralmente ser identificadas durante o primeiro ano de vida, porque o diagnóstico requer apenas uma característica adicional, além da história familiar positiva<sup>7</sup>.

O neurofibroma plexiforme (NP), também chamado de neuroma plexiforme, paquidermatocele ou elefantíase neurofibromatosa, é classificado como um tumor benigno da bainha dos nervos periféricos que envolvem múltiplos fascículos nervosos<sup>5,10</sup>. É um tumor não-metastático, altamente vascularizado, de crescimento lento e localmente invasivo<sup>5</sup>. Os NP constituem uma das complicações significativas da NF1, que podem ocorrer durante a infância e raramente se desenvolvem depois da adolescência. Os NP podem originar tumores malignos da bainha do nervo periférico (MPNST), o que ocorre em 2-5% dos pacientes com plexiforme<sup>5</sup>. Os MPNST, anteriormente referidos como neurofibrossarcomas ou schwannomas malignos, constituem a principal causa de morte e a neoplasia mais comum nesse grupo<sup>5</sup>.

O objetivo deste estudo é avaliar a prevalência de NP em crianças e adolescentes com NF1, assim como o potencial de transformação maligna destes neurofibromas.

## Métodos

Observações constantes do banco de dados do Centro Nacional de Neurofibromatose (CNNF), coletado nos seguintes serviços de referência entre 1996 e 2004: Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, Instituto de Pediatria e Puericultura Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro e Departamento de Imunologia e Microbiologia da Faculdade de Medicina de Teresópolis. Neste período, foram atendidos 104 pacientes com idade entre 1 e 17 anos. Os pacientes atendidos pelo CNNF são de diferentes estados brasileiros, e alguns são oriundos de países vizinhos, como Uruguai, Peru, Bolívia e México. Todos os pacientes foram atendidos por pelo menos um dos autores, sendo feito o diagnóstico clínico de NF1 segundo os critérios clínicos postulado pela NIH *Consensus Conference*.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica da UNIFESO.

## Resultados

Dos 104 pacientes com menos de 17 anos analisados, tivemos 53 do sexo masculino e 51 do sexo feminino, demonstrando uma equidade entre os sexos. Destes, 28 pacientes (26,9%), 15 masculinos e 13 femininos, apresentaram NP, estando os dados de acordo com alguns estudos que relatam prevalência de 15%; entretanto, outros apontam prevalência de 16 a 40% em pacientes com NF1<sup>11</sup>. Em outro estudo, Huson et al. encontraram presença de NP evidentes ao exame físico em 32% dos pacientes com NF1<sup>11</sup>.

Divididos por faixa etária, observou-se 21,42% (seis) entre 1 e 5 anos; 35,71% (10) entre 6 e 12 anos e 42,85%

**Tabela 1** - Critérios diagnósticos da neurofibromatose tipo 1 (NIH, 1990)\*

---

Seis ou mais manchas café-com-leite > 5 mm de extensão em pacientes na pré-puberdade ou > 15 mm em pacientes na pós-puberdade
Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme
Efélides nas regiões axilares ou inguinais
Glioma óptico
Dois ou mais nódulos de Lisch
Uma lesão óssea característica, como displasia do osso esfenóide ou afilamento dos ossos longos do córtex, com ou sem pseudo-artroses
Quadro incompleto, porém possuindo um parente em primeiro grau (pai, irmão ou filho) que satisfaça os critérios do NIH

---

NIH = National Institutes of Health.

\* Dois ou mais dos critérios assinalados são necessários para confirmação diagnóstica.

(12) entre 13 e 17 anos. Em nosso estudo, dois pacientes (1,92%) evoluíram com MPNST.

### Discussão

Embora freqüente em pacientes com NF1, os NP não são um achado patognomônico dessa síndrome<sup>12</sup>. Os NP constituem uma causa importante de complicações clínicas na NF1 e desenvolvem-se principalmente na infância e adolescência. Sua localização mais comum é no tronco (43%), seguido pela cabeça e pescoço (42%) e extremidades (15%)<sup>13</sup>. Os NP apresentam uma história natural muito variável, pois algumas lesões podem se manter quiescentes por longo período, ao passo que outras podem crescer agressivamente, sobretudo durante a infância e adolescência. Os NP necessitam de acompanhamento clínico<sup>5,10</sup>, que deve ser realizado anualmente através de exames clínicos e de imagem, como raio X, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), sendo este último considerado padrão-ouro. A RM deve ser usada não apenas para localizar o NP, mas também para medi-lo, sendo este dado útil no acompanhamento do paciente<sup>5</sup>.

Durante o acompanhamento, deve-se estar alerta para a ocorrência de crescimento ou dor nos plexiformes, o que sugere uma transformação maligna. Nestes casos, indica-se a biópsia do tumor<sup>1,5,9</sup>. Outra ferramenta laboratorial que se encontra disponível para a detecção dos MPNST é a tomografia por emissão de pósitrons (PET) com análogo de glicose F-fluorodeoxiglicose (FDG). Trata-se de uma técnica que permite a visualização e a quantificação do metabolismo da glicose nas células e reflete o aumento do metabolismo dos tumores malignos<sup>5</sup>. O risco de desenvolvimento de MPNST tem sido estimado entre 2-5%<sup>1,5</sup>, sendo nestes casos extremamente agressivos com prognóstico reservado (sobrevivência de 5 anos em 34-52%)<sup>1,5</sup>. Outros processos neoplásicos menos freqüentes incluem glioma óptico, astrocitoma, feocromocitoma, rabdomyosarcoma e leucemia mielóide crônica juvenil<sup>5</sup>. Nestes casos, o tratamento deverá ser igual ao realizado em crianças com neoplasia e sem NF1<sup>14</sup>.

Os NP podem ser tratados cirurgicamente, apesar de os resultados serem freqüentemente insatisfatórios, visto que se envolvem intimamente com os nervos, e em razão de sua tendência a recidivar<sup>1</sup>. Fatores prognósticos para recidiva são: ter menos de 10 anos de idade na cirurgia inicial, presença de tumor inicial após a cirurgia e local do tumor (cabeça e pescoço)<sup>5</sup>.

Friedrich et al. sugerem que intervenções cirúrgicas precoces em NP de pequeno tamanho em crianças podem ser vantajosas, especialmente na estratégia de prevenção da progressão dos mesmos<sup>15</sup>. Desta forma, a precocidade do diagnóstico de uma possível transformação maligna acompanhada de ressecção cirúrgica pode alterar positivamente o prognóstico.

Os NP podem ser sintomáticos já ao nascer ou se tornarem sintomáticos ao longo do tempo. A precocidade do surgimento apóia a idéia de que os NP são lesões congênitas,

embora possa haver pacientes que desenvolvam os plexiformes após os 20 anos de idade<sup>5</sup>.

NP são manifestações relativamente comuns em pacientes com NF1 e podem ser causa de aumento significativo da morbimortalidade entre os pacientes<sup>5</sup>.

Concluimos que a freqüência de NP na população observada está em conformidade com dados da literatura internacional<sup>13</sup>.

### Referências

- Geller M, Bonalumi AF. Neurofibromatose. In: Carakushansky G. Doenças Genéticas em Pediatria. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 377-90.
- DeBella K, Szudek J, Friedman M. [Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children.](#) Pediatrics. 2000;105:608-14.
- Carey JC, Viskochil H. [Neurofibromatosis type 1: A model condition for the study of molecular basis of variable expressivity in human disorder.](#) Am J Med Genet. 1999;89:7-13.
- Friedman JM. [Epidemiology of neurofibromatosis type 1.](#) Am J Med Genet. 1999;89:1-6.
- Geller M, Bonalumi AF. Neurofibromatose; clínica, genética e terapêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
- Viskochil D. [Neurofibromatosis 1. Introduction.](#) Am J Med Genet. 1999;89:v-viii.
- Trovo AB, Goloni-Bertollo EM, Tajara EH. [Neurofibromatose tipo 1: uma revisão.](#) HB Cientifica. 2002;9:98-110.
- Neurofibromatosis. NIH Consens Statement 1987 Jul 13-15;6:1-19.
- Eichenfield LF, Levy ML, Paller AS, Riccardi VM. [Guidelines of care for neurofibromatosis type 1.](#) American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. J Am Acad Dermatol. 1997; 37:625-30.
- Geller M, Bonalumi AF, França FC, Nunes FP. Neurofibromatose. Síndrome de Von Recklinghausen: histórico, diagnósticos, exames clínicos e laboratoriais. JBM. 1998;75:15-21.
- Huson SM, Harper PS, Compston DA. [Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales.](#) Brain. 1988; 111:1355-81.
- Lin V, Daniel S, Forte V. [Is a plexiform neurofibroma pathognomonic of neurofibromatosis type 1?](#) Laryngoscope. 2004;114:1410-4.
- Waggoner DJ, Towbin J, Gottesman G, Gutmann DH. [Clinic-based study of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1.](#) Am J Med Genet. 2000;15;92:132-5.
- Health Supervision for Children with Neurofibromatosis. [American Academy of Pediatrics.](#) Committee on Genetics. Pediatrics. 1995; 96:368-72.
- Friedrich RE, Schmelzle R, Hartman M, Fünsterer C, Mautner VF. [Resection of small plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1 children.](#) World J Surg Oncol. 2005;3:6.

### Correspondência:

Luiz Guilherme Darrigo Junior  
Rua Martiniano de Carvalho, 1049, Paraíso  
CEP 01321001 – São Paulo, SP  
Tel.: (12) 9151.6435  
E-mail: guimedica@gmail.com