

Neurofibromatose tipo 1: aspectos radiológicos do tórax*

Type 1 neurofibromatosis: radiological findings of the chest

Marcos Pontes Muniz¹, Antonio Soares Souza², Divanei Aparecida Bottaro Criado³, José Roberto Lopes Ferraz Filho⁴, Rafael Marinelli Brandão⁵, Luciana Vargas Cardoso⁶, Eny Maria Goloni Bertollo⁷

Resumo OBJETIVO: Identificar alterações e frequências nas radiografias simples do tórax sugestivas de neurofibromatose tipo 1 e avaliar a possibilidade de inclusão de massa no mediastino posterior como critério de diagnóstico de neurofibromatose tipo 1. MATERIAIS E MÉTODOS: Foram realizadas radiografias com técnica padrão de tórax em pósterio-anterior e em perfil de 141 pacientes com neurofibromatose tipo 1, atendidos no Serviço de Radiologia do Hospital de Base e Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP. Os resultados obtidos foram avaliados por métodos não paramétricos ao nível de 0,05 de significância ($p = 0,05$). RESULTADOS: No presente estudo, 141 pacientes com neurofibromatose tipo 1 realizaram radiografia de tórax, sendo as alterações mais frequentes: erosão óssea das costelas (19,8%), peito escavado (12,0%), cifoescoliose (3,5%) e massas no mediastino posterior (7,1%). Esses resultados sugerem que as massas (neurofibroma e meningocele) devem ser incluídas como critério diagnóstico para neurofibromatose tipo 1, juntamente com displasia do osso esfenoide, pseudoartrose e afinamento do córtex de ossos longos, conforme definido pelo National Institutes of Health. CONCLUSÃO: A presença das massas no mediastino posterior associada às alterações ósseas características definidas pelo National Institutes of Health indicam ser um achado consistente para se considerar como critério diagnóstico da doença.

Unitermos: Neurofibromatose tipo 1; Radiologia; Radiografia torácica; Anormalidades ósseas; Neoplasias mediastinais.

Abstract OBJECTIVE: To identify chest radiography findings suggestive of type 1 neurofibromatosis, establishing their frequency and evaluating the possibility of including the presence of posterior mediastinal masses as a criterion for the diagnosis of type 1 neurofibromatosis. MATERIALS AND METHODS: The present study included 141 patients with type 1 neurofibromatosis assisted at the Service of Radiology of Hospital de Base and Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP, Brazil, and submitted to standard chest radiography in postero-anterior and lateral views. The results were analyzed by non-parametric methods and the level of statistical significance was set at 0.05 ($p = 0.05$). RESULTS: The most frequent findings were the following: ribs erosion (19.8%), pectus excavatum (12.0%), kyphoscoliosis (3.5%) and posterior mediastinal masses (7.1%). Such results suggest that posterior mediastinal masses (neurofibroma and meningocele) should be included as a diagnostic criterion of type 1 neurofibromatosis, in conjunction with dysplasia of the sphenoid wing, pseudoarthrosis and thinning of long bone cortex, as defined by the National Institutes of Health. CONCLUSION: The presence of posterior mediastinal masses in association with the typical bone changes defined by the National Institutes of Health is a consistent finding to be considered as a diagnostic criterion of the disease.

Keywords: Type 1 neurofibromatosis; Radiology; Chest radiography; Bone abnormalities; Mediastinal neoplasms.

Muniz MP, Souza AS, Criado DAB, Ferraz Filho JRL, Brandão RM, Cardoso LV, Bertollo EMG. Neurofibromatose tipo 1: aspectos radiológicos do tórax. *Radiol Bras.* 2010;43(3):167–170.

* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina e Hospital de Base de São José do Rio Preto, Departamento de Imagem, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

1. Doutor, Professor do Departamento de Imagem da Faculdade de Medicina, Chefe do Serviço de Radiologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

2. Doutor, Professor do Departamento de Imagem da Faculdade de Medicina, Chefe da Disciplina de Radiologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

3. Mestranda, Especialista em Radiodiagnóstico, Médica do Departamento de Imagem da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

4. Mestre, Especialista em Radiodiagnóstico, Chefe do Setor de Neurorradiologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

5. Acadêmico de Medicina da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

6. Médica Especialista em Radiodiagnóstico, Responsável pelo Setor de Tomografia Computadorizada do Hospital de Base de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

7. Livre-Docente, Professora do Departamento de Biologia Molecular da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Marcos Pontes Muniz, Faculdade de Medicina e Hospital de Base de São José do Rio Preto, Departamento de Imagem. Avenida Brigadeiro Faria Lima,

INTRODUÇÃO

A neurofibromatose (NF) é uma doença autossômica dominante, descrita primeiramente por Friedrich von Recklinghausen em 1882. Vários tipos de NF foram descri-

5416, Vila São Pedro. São José do Rio Preto, SP, Brasil, 15090-000. E-mail: depimagem@famerp.br

Recebido para publicação em 25/11/2009. Aceito, após revisão, em 3/5/2010.

tos, sendo o tipo 1 (NF1) o mais frequente e também denominado NF periférica ou clássica, ocorrendo em 1:3.000 indivíduos⁽¹⁾. Uma das principais características dessa doença é o envolvimento sistêmico e progressivo, manifestando-se por comprometimento das funções neurológicas⁽²⁾, e deformidades físicas⁽³⁾.

Em 1987, o National Institutes of Health (NIH) definiram os critérios para o diagnóstico de NF1⁽⁴⁾, que foram atualizados três anos depois⁽⁵⁾. As principais características clínicas da NF1 compreendem as manchas café-com-leite, neurofibromas dérmicos, efélides ou sardas axilares e/ou inguinais, neurofibromas plexiformes e nódulos de Lisch^(1,6,7).

As anormalidades ósseas encontradas na NF1 têm recebido crescente atenção e devem ser reconhecidas pelo radiologista, já que algumas são características da doença e outras sugerem fortemente seu diagnóstico^(8,9). Dentre as anormalidades esqueléticas, as mais frequentes são observadas na coluna dos pacientes portadores de NF, acometendo diretamente o sistema esquelético por displasia mesodérmica (ectasia dural e displasias ósseas), ou indiretamente por complicações secundárias como compressão tumoral, principalmente de neurofibromas e meningocelos⁽¹⁰⁾. As alterações mais frequentes incluem escoliose, cifoescoliose, anomalias da coluna cervical, erosão na parede posterior dos corpos vertebrais, erosão na parede anterior dos corpos vertebrais, alargamento dos forames intervertebrais, distúrbios do crescimento, pseudoartrose, afilamento da cortical dos ossos longos, lesões ósseas císticas, erosão de arcos costais, afilamento de pedículos, displasia da asa do esfenoide, lesões osteolíticas no crânio, deformidade facial/mandibular, proliferação óssea subperiosteal, compressão óssea decorrente de tumores de partes moles (neurofibromas, displasias da dura-máter, meningocelo intratorácica), sendo que as deformidades da coluna ocorrem com maior frequência⁽¹¹⁾.

Nas radiografias de tórax dos pacientes com NF1 podem ser detectadas erosões das bordas inferiores e irregularidade de arcos costais, deformidade da caixa torácica (peito escavado e cifoescoliose) e massa mediastinal (meningocele e neurofibromas)⁽¹⁰⁾.

As erosões de arcos costais podem ser causadas por compressão extrínseca de neurofibromas que produzem erosão da cortical das bordas inferiores das costelas ou em decorrência de um defeito primário displásico na formação óssea⁽¹²⁾.

Nas deformidades torácicas, o peito escavado, presente no exame clínico de 31% a 50% dos pacientes com NF1, representa uma depressão da porção inferior do esterno, determinando uma escavação da região anterior do tórax⁽¹¹⁾. Outra deformidade no tórax é a causada pela cifoescoliose, que pode determinar distorção na sua avaliação⁽¹¹⁾.

A meningocele torácica é uma anomalia da coluna vertebral que consiste de herniação das meninges através do forame intervertebral com curso benigno, sendo assintomática na maioria dos casos⁽¹³⁾. Cerca de 70% a 80% dos casos de meningocelos torácicos ocorrem em pacientes com NF⁽¹³⁾. Os neurofibromas do tórax são tumores benignos que se originam das raízes nervosas da medula espinhal, podendo ser uni- ou bilateral, e acometer vários segmentos da coluna. Nas radiografias simples de tórax em duas incidências essas massas mediastinais posteriores não são suficientes para a distinção diagnóstica, sendo necessários exames de tomografia computadorizada (TC) ou de ressonância magnética (RM)⁽¹⁴⁾.

Vários trabalhos relacionaram diferentes métodos de diagnóstico para NF1⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Visando a aplicação desses conceitos, principalmente quando se trata do diagnóstico precoce da doença, a observação dos achados torácicos, bem como a sua sensibilidade, são válidas. A elaboração do objetivo de tal estudo levou em consideração a facilidade de se realizar radiografias de tórax, bem como o baixo custo de tais procedimentos.

Os objetivos deste trabalho foram identificar alterações nas radiografias simples do tórax em pósterio-anterior e perfil que sugerem o diagnóstico de NF1, estabelecer a frequência com que essas alterações ocorrem, e avaliar a possibilidade de inclusão de massa no mediastino posterior como critério de diagnóstico de NF1. Com isso, este estudo pode alertar profissionais da área da saúde sobre a importância desse diagnóstico, encaminhando seus pacientes para exames mais específicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram estudados 141 pacientes com NF1 atendidos no Centro de Pesquisa e Atendimento em Neurofibromatose (Cepan), um serviço multidisciplinar do Hospital de Base e da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp), SP, sendo os pacientes posteriormente encaminhados ao Serviço de Radiologia do referido hospital.

Os pacientes foram submetidos a radiografias de tórax em pósterio-anterior e em perfil, realizadas em aparelho Philips, com técnica padrão: foco Bucky de 1,80 m, com filmes de base verde 35 × 35 (pósterio-anterior) e 30 × 40 (perfil), revelados em processadora automática Kodak-90[®]. A idade dos pacientes variou de 2 a 72 anos (média de 33,1 anos e desvio-padrão de 18,2 anos).

O estudo é do tipo duplo cego e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Famerp. As variáveis a serem analisadas são a presença ou não das alterações ósseas torácicas características encontradas em pacientes diagnosticados com NF1.

Os dados obtidos foram avaliados qualitativamente e quantitativamente, utilizando-se métodos estatísticos não paramétricos, com nível de significância de 0,05.

RESULTADOS

Entre os pacientes portadores de NF1 estudados, 39% ($n = 55$) apresentaram alterações ao exame radiográfico, sendo que 21 (14,9%) tiveram mais de uma alteração. Observou-se peito escavado em 17 (12%) dos pacientes, alterações em arcos costais (irregularidades e deformidades) em 28 (19,8%) e cifoescoliose em 5 (3,5%). A cifoescoliose determina uma deformidade da caixa torácica, simulando redução volumétrica dos pulmões e falso aumento da área cardíaca.

O alargamento do mediastino posterior, determinado por opacidades arredondadas e/ou lobuladas com densidade de partes moles, junto à coluna, foi encontrado em 10 (7,1%) dos pacientes que foram submetidos à TC (Figura 1), comprovando a presença de massa sólida homogênea em 9 e cística em 1. O paciente com a massa cística foi submetido a RM, comprovando-se ser meningocele (Figura 2).

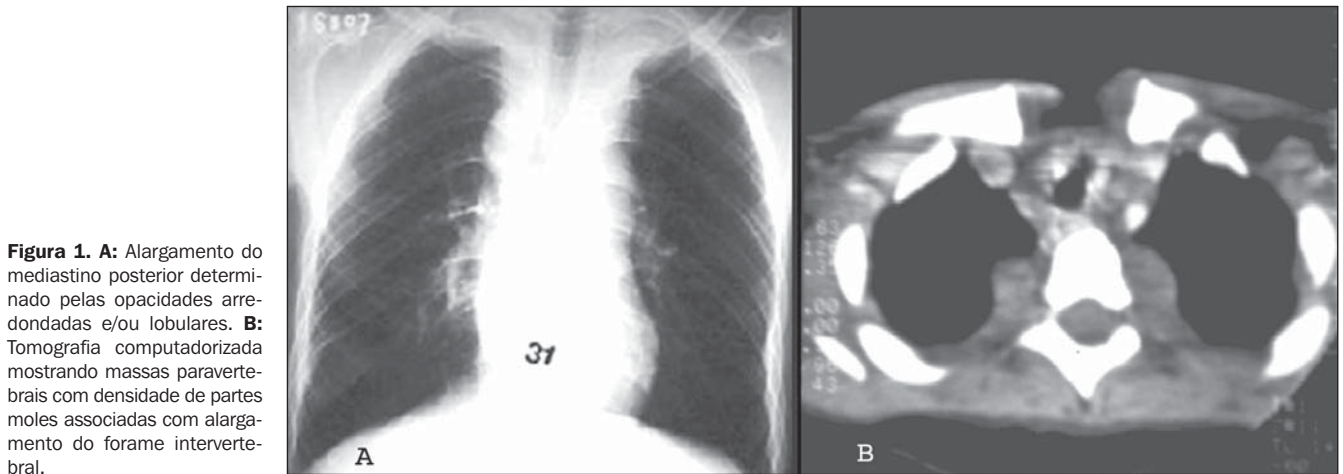


Figura 1. A: Alargamento do mediastino posterior determinado pelas opacidades arredondadas e/ou lobulares. **B:** Tomografia computadorizada mostrando massas paravertebrais com densidade de partes moles associadas com alargamento do forame intervertebral.

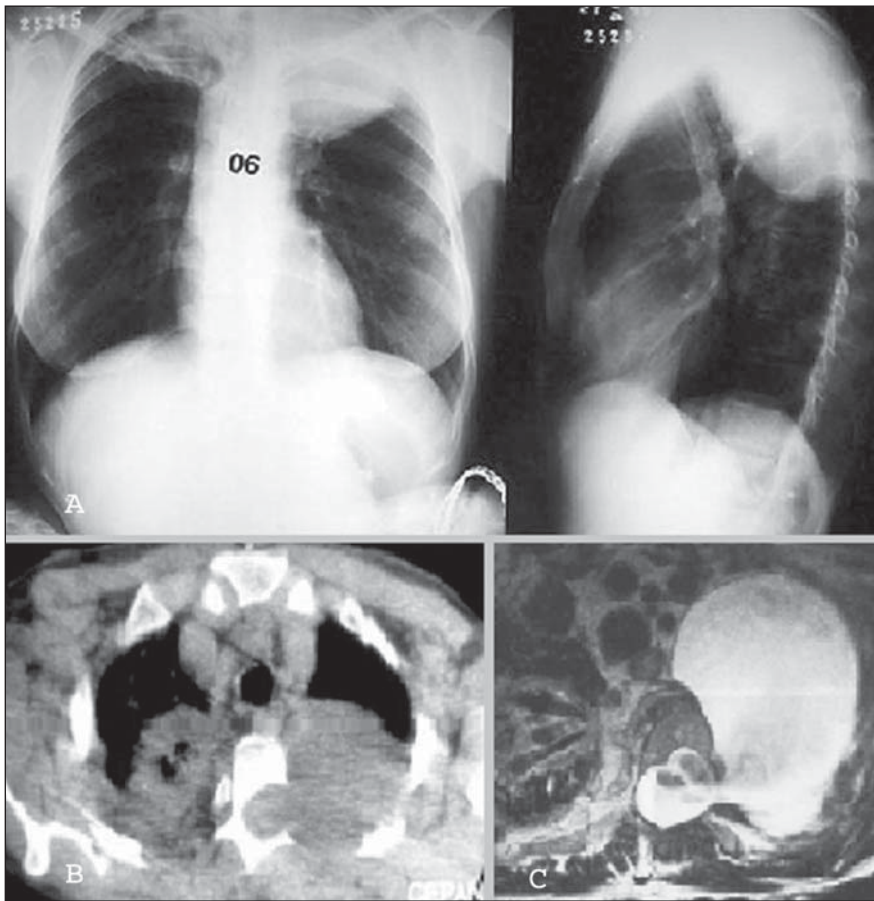


Figura 2. A: Radiografia de tórax em pósterio-anterior e perfil mostrando opacidade arredondada no mediastino súpero-posterior esquerdo, e infiltrado por tuberculose no lobo superior do pulmão direito. **B:** Tomografia computadorizada mostrando massa com opacidade de tecido mole na projeção do neuroforame esquerdo da coluna torácica. Infiltrado por tuberculose no lobo superior do pulmão direito. **C:** Ressonância magnética evidenciando formação cística hiperintensa em relaxamento T2 em contiguidade com o saco dural através do neuroforame esquerdo no segmento torácico.

DISCUSSÃO

Devido a grande variação na expressão clínica e heterogeneidade genética

nos pacientes com NF1, o seu diagnóstico se torna muito difícil, principalmente na infância^(19,20). Nem sempre a apresentação dos sinais físicos são característicos. Assim, a

radiologia pode contribuir fornecendo os achados característicos da doença, como displasia da asa do esfenóide, pseudoartrose e afilamento cortical dos ossos longos⁽¹¹⁾. A radiografia do tórax, um exame complementar, e associado à história clínica e ao exame físico, é a principal ferramenta e de alta sensibilidade para a avaliação das alterações torácica. Na presença de massa no mediastino posterior, associada a outros sinais clínicos, como manchas café-com-leite, a radiografia simples do tórax pode auxiliar no diagnóstico de NF1. Quando a massa do mediastino posterior mostra-se presente na radiografia do tórax, deve-se encaminhar esses pacientes para exames mais complexos (TC e RM), e além da confirmação diagnóstica, para fornecer dados sobre possíveis complicações.

Entre as alterações encontradas no estudo das radiografias de tórax, as irregularidades dos arcos costais foram as mais prevalentes (19,1%). A anomalia pode ocorrer por um defeito primário displásico na formação óssea ou pela erosão de um neurofibroma intercostal^(8,10,14). O aspecto em “fitas torcidas” é relatado com frequência⁽⁸⁻¹¹⁾. Na literatura pesquisada não foi encontrada a incidência com que as lesões dos arcos costais são observadas.

O peito escavado foi observado em 17 pacientes (12,0%) nas radiografias de perfil, e no exame clínico essa alteração foi encontrada em 31 pacientes. A alteração pode causar sintomas clínicos como respiração paradoxal ou dor tipo angina^(11,21,22).

As massas no mediastino posterior, encontradas em 10/141 (7,1%) pacientes,

apresentavam-se com densidade de partes moles arredondadas ou lobuladas, que surgiam do canal vertebral. Seguindo as divisões do mediastino em compartimentos⁽²³⁾ nas radiografias simples de tórax dos 141 pacientes com NF1, exclusivamente o compartimento do mediastino posterior apresentou massas, isto é, massas no mediastino médio e anterior não foram identificadas. As massas do mediastino posterior são associadas com NF1 e podem ser causadas por neurofibromas que se originam das raízes nervosas medulares ou meningoceles intratorácicas^(10,11,24). As radiografias simples do tórax não são suficientes para fazer a distinção entre neurofibromas e meningoceles, sendo necessários estudos por meio de técnicas mais avançadas, como a TC ou a RM. Dos 10 pacientes com presença de massas no mediastino posterior confirmada pela TC, 9 apresentavam massas sólidas, com diagnóstico presumível de neurofibroma, pois tinham relação com o neuroforame, e um apresentava massa cística na RM, com diagnóstico de meningocele intratorácica lateral esquerda.

Cerca de 80% dos pacientes que apresentam meningocele são portadores de NF1^(25,26). Dois ou mais neurofibromas de pele ou um neurofibroma plexiforme são critérios de diagnóstico de NF1 definidos pelo NIH⁽⁴⁾. Então podemos considerar a possibilidade de neurofibromas nas regiões paravertebrais serem de igual valor para o diagnóstico de NF1. Não foi encontrada, na literatura, a frequência com que ocorre massa mediastinal posterior nos pacientes com NF1 ou na população geral.

Dos critérios de lesões ósseas características definidas pelo NIH, a displasia da asa do esfenóide foi encontrada em 1%. Esta alteração é observada em exame radiográfico ou de TC, é bastante específico, todavia aparece com baixa incidência. A frequência de pseudoartrose é de 1:250.000 nascimentos e aproximadamente 50% a 90% dos casos são associados com NF1, sendo considerada um achado relativamente raro, com incidência em torno de 3,0%. O afilamento cortical dos ossos longos, observado em 8,5% dos pacientes, é

de baixa especificidade, sendo necessário radiografar todo o esqueleto apendicular, isto é, dos membros superiores e inferiores^(4,11). As radiografias do esqueleto, associadas à do tórax com presença de massa mediastinal posterior, podem tornar esses achados de lesões ósseas características mais valorizados. Assim, sugerimos a inclusão das massas do mediastino posterior como mais um critério para o diagnóstico de NF1. Na radiografia simples do tórax é possível identificar as alterações ósseas nos pacientes com NF1, e a presença de massa no mediastino posterior, junto com as alterações ósseas características definidas pelo NIH⁽⁴⁾, indicam serem um achado seguro para se propor como critério diagnóstico da doença.

CONCLUSÃO

A presença de massas no mediastino posterior, associada às alterações ósseas características definidas pelo NIH, indicam ser um achado consistente para se considerar como critério diagnóstico da doença.

REFERÊNCIAS

- Ruggieri M. The different forms of neurofibromatosis. *Childs Nerv Syst.* 1999;15:295–308.
- Mariaud-Schmidt RP, Rosales-Quintana S, Bitar E, et al. Hamartoma involving the pseudoarthrosis site in patients with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Dev Pathol.* 2005;8:190–6.
- Trovó-Marqui AB, Goloni-Bertollo EM, Valério NI, et al. High frequencies of plexiform neurofibromas, mental retardation, learning difficulties, and scoliosis in Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38:1441–7.
- [No authors listed]. Neurofibromatosis. Conference Statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol.* 1988;45:575–8.
- Mulvihill JJ, Parry DM, Sherman JL, et al. NIH Conference. Neurofibromatosis 1 (Recklinghausen disease) and neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis). An update. *Ann Intern Med.* 1990;113:39–52.
- Ruggieri M, Huson SM. The neurofibromatoses. An overview. *Ital J Neurol Sci.* 1999;20:89–108.
- Muniz MP, Ferraz Filho JRL, Souza AS, et al. Neurofibromatose tipo 1: aspectos clínicos e radiológicos. *Rev Imagem.* 2006;28:87–96.
- Li Y, O'Connell P, Breidenbach HH, et al. Genomic organization of the neurofibromatosis 1 gene (NF1). *Genomics.* 1995;25:9–18.
- Littler M, Morton NE. Segregation analysis of peripheral neurofibromatosis (NF1). *J Med Genet.* 1990;27:307–10.
- Alwan S, Tredwell SJ, Friedman JM. Is osseous dysplasia a primary feature of neurofibromatosis 1 (NF1)? *Clin Genet.* 2005;67:378–90.
- Muniz MP, Almeida JRM, Araújo Neto SA, et al. Prevalência de achados radiográficos da neurofibromatose tipo 1: estudo de 82 casos. *Radiol Bras.* 2002;35:65–70.
- Fortman BJ, Kuszyk BS, Urban BA, et al. Neurofibromatosis type 1: a diagnostic mimicker at CT. *Radiographics.* 2001;21:601–12.
- Andrade GC, Braga OP, Hisatugo MK, et al. Giant intrathoracic meningoceles associated with cutaneous neurofibromatosis type I: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61:677–81.
- Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, et al. Thoracic manifestations of neurofibromatosis-I. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173:1631–8.
- Hassell DS, Bancroft LW, Kransdorf MJ, et al. Imaging appearance of diffuse neurofibroma. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190:582–8.
- Lim R, Jaramillo D, Poussaint TY, et al. Superficial neurofibroma: a lesion with unique MRI characteristics in patients with neurofibromatosis type 1. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:962–8.
- Shu HH, Mirowitz SA, Wippold FJ 2nd. Neurofibromatosis: MR imaging findings involving the head and spine. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;160:159–64.
- Bredella MA, Torriani M, Hornicek F, et al. Value of PET in the assessment of patients with neurofibromatosis type 1. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:928–35.
- Khong PL, Goh WHS, Wong VCN, et al. MR imaging of spinal tumors in children with neurofibromatosis 1. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180:413–7.
- Mena E, Bookstein JJ, Holt JF, et al. Neurofibromatosis and renovascular hypertension in children. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1973;118:39–45.
- Vandenbroucke J, van Ooy A, Geukers C, et al. Dystrophic kyphoscoliosis in neurofibromatosis type I: a report of two cases and review of the literature. *Eur Spine J.* 1997;6:272–7.
- Zeller RD, Dubouset J. Progressive rotational dislocation in kyphoscoliotic deformities: presentation and treatment. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25:1092–7.
- Felson B. Radiología torácica. 2ª ed. corrigida. Barcelona: Editorial Científico Médica, 1994.
- Tsirikos AI, Ramachandran M, Lee J, et al. Assessment of vertebral scalloping in neurofibromatosis type 1 with plain radiography and MRI. *Clin Radiol.* 2004;59:1009–17.
- Hunt JC, Pugh DG. Skeletal lesions in neurofibromatosis. *Radiology.* 1961;76:1–20.
- Gripp KW, Scott CI Jr, Hughes HE, et al. Lateral meningocele syndrome: three new patients and review of the literature. *Am J Med Genet.* 1997;70:229–39.