

PUBERDADE E CRESCIMENTO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

ANA CAROLINA DE SÁ VIANA*, RAPHAEL DEL ROIO LIBERATORE JUNIOR, ENY MARIA GOLONI BERTOLLO

Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria e Cirurgia Pediátrica e Departamento de Genética Médica, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP.

RESUMO – OBJETIVO. Este estudo avalia parâmetros antropométricos e de desenvolvimento puberal em crianças e adolescentes com neurofibromatose tipo 1 (NF-1) de ocorrência esporádica e familiar.

MÉTODOS. O estudo envolveu 23 pacientes (15 meninos, oito meninas) com NF-1 esporádica (n=12) e familiar (sete mães e quatro pais afetados), com idade média de 12 anos (variação 5-20 anos). Todos os pacientes responderam inicialmente a um questionário padrão contendo dados pessoais e familiares e, em seguida, foram submetidos a um exame físico sistematizado, com coleta de dados antropométricos, avaliação dermatológica e do estágio puberal de Tanner.

RESULTADOS. Foi detectado um caso de baixa estatura em um paciente de 17 anos medindo 148,5cm, com Score Z de -4,16 e estando o mesmo fora do canal familiar. Três pacientes do sexo masculino possuíam perímetro cefálico acima de +2DP da média para a idade. Não foi encontrado nenhum caso de puberdade precoce ou atrasada.

CONCLUSÕES. Na casuística estudada, não foram encontradas alterações significativas em relação ao desenvolvimento estatural e puberal.

UNITERMOS: Neurofibromatose tipo 1. Puberdade. Baixa estatura. Crescimento.

INTRODUÇÃO

A neurofibromatose tipo 1 (NF-1) é uma das doenças genéticas mais comuns, transmitida por um gene autossômico dominante localizado no cromossomo 17 (17q11.2), com uma prevalência estimada de cerca de 1:2500-3300 nascidos vivos¹. Em aproximadamente 50% dos pacientes com NF-1, pelo menos um dos pais também é afetado e o restante é considerado representante de novas mutações. A penetrância é de quase 100% e a expressividade é altamente variável^{2,3}.

A NF-1 é uma doença multissistêmica caracterizada principalmente por manchas "café-au-lait" e tumores fibromatosos da pele (neurofibromas), mas também por sardas axilares, nódulos de Lisch (hamartomas pigmentados da íris) e envolvimento ocasional do esqueleto, sistema nervoso central e glândulas endócrinas⁴.

Em relação aos distúrbios endócrinos, que têm sido relatados em cerca de 1% a 3% dos pacientes com NF-1⁵, podem ocorrer:

baixa estatura^{3,5}, deficiência do hormônio de crescimento⁵, hipertrofia de clitóris⁶, acromegalia, doença de Addison, hiperparatireoidismo, ginecomastia, feocromocitoma⁷, hipogonadismo hipogonadotrófico⁸ e puberdade precoce^{5,8-11}.

Puberdade precoce é provavelmente a anormalidade endócrina mais comum em crianças com NF-1, com uma prevalência de cerca de 3% quando comparada com 0,06% na população pediátrica geral⁵.

Baixa estatura também tem sido observada como uma outra característica freqüente em pacientes com NF-1, afetando aproximadamente 24% dos pacientes pré-puberes e mais de 40% na estatura adulta⁵.

Uma vez que o Hospital de Base, hospital-escola da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, é um dos centros de referência em atendimento de pacientes com neurofibromatose e levando-se em conta que puberdade precoce e baixa estatura são alterações endocrinológicas comuns e de interesse nestes pacientes, este estudo tem como objetivo avaliar parâmetros antropométricos e de desenvolvimento puberal em crianças e adolescentes com NF-1 esporádica e familiar, sem contudo avaliar os fatores que poderiam afetar

esses parâmetros, tais como doenças do sistema nervoso central, alterações do perfil neuroendócrino ou padrões genéticos.

MÉTODOS

O estudo envolveu 23 pacientes com NF-1, dentre eles oito meninas e 15 meninos, selecionados a partir dos arquivos do CEPAN (Centro de Pesquisa e Atendimento em Neurofibromatose) do Hospital de Base, segundo um único critério: idade entre 5 e 20 anos. Na realidade, os arquivos do CEPAN totalizavam 44 pacientes entre 5 e 20 anos que poderiam ser inclusos no estudo e a todos foi solicitada a participação na pesquisa. Entretanto, dos 21 pacientes restantes, obtivemos diversas justificativas para a não participação, como motivos pessoais, distância desfavorável, falta de resposta às cartas enviadas e/ou telefonemas realizados, entre outras.

Os pacientes e seus pais foram diagnosticados para NF-1 de acordo com os critérios sugeridos pelo National Institutes of Health Consensus Development Conference¹.

Os pacientes responderam inicialmente a um questionário padrão contendo dados pessoais e familiares.

*Correspondência

Av. Jamil Kfoury, 36 – Ap. 31 – Bloco C
CEP: 15091-240 – São José do Rio Preto – SP

Em seguida, foram submetidos a um exame físico sistematizado com coleta dos seguintes dados: peso corporal (balança mecânica), estatura (estadiômetro de Harpenden), relação segmento superior/segmento inferior (SS/SI), perímetro cefálico, envergadura, volume testicular (orquidômetro de Prader) e estágio puberal de Tanner, além do exame físico dermatológico.

O peso e a estatura ao nascimento dos pacientes foram mencionados para referência, assim como o peso e a estatura dos pais.

Puberdade precoce foi definida como a ocorrência de estágio II de Tanner para desenvolvimento de seios antes dos oito anos de idade em meninas e volume testicular de pelo menos 4 ml antes dos nove anos em meninos.

Os valores de perímetro cefálico foram comparados com a tabela de Nellhaus¹².

Os Score Z para peso e altura relacionados à idade foram calculados com o programa Epi Info 2002, sendo o valor de referência para a normalidade considerado entre menos 2 e mais 2.

RESULTADOS

O estudo compreendeu 23 pacientes com NF-I, oito meninas (34,8%) e 15 meninos (65,2%), com idade média de 12 anos (variação 5-20 anos). Dentre os meninos, 10 possuíam idade ≥ 9 anos, ou seja, estavam iniciando ou desenvolvendo a puberdade e dentre as meninas, quatro possuíam idade \geq oito anos, considerada a idade inicial da puberdade para o sexo feminino. Seis meninos já se encontravam no final da adolescência, com idade ≥ 17 anos e estágio puberal IV ou V de Tanner. Das meninas, três eram ≥ 14 anos, também com estágio puberal IV ou V de Tanner.

Foram encontrados 12 casos de NF-I esporádicos e 11 familiares, dentre estes, quatro pais afetados (36,3%) e sete mães (63,7%) (Tabela 1).

As estaturas variaram de 104 a 178 cm, com média (M) de 142,86 e desvio padrão (DP) de 25,22. Foi detectado um caso de baixa estatura em um paciente de 17 anos, medindo 148,5 cm e Score Z no valor de -4,16, sendo que o mesmo também se encontrava fora do canal familiar, já que a altura da mãe era de 166 cm e do pai 174 cm. Este paciente era um caso esporádico de NF-I, sem história familiar da doença.

Tabela 1 – Antecedentes de NF-I

N	Esporádico	Familiar	
		Pai	Mãe
	12	4	7

As medidas de perímetro cefálico variaram de 51 a 62cm, com M=55,09 e DP = 2,84. Três pacientes do sexo masculino possuíam perímetro cefálico acima de +2DP da média para a idade.

As medidas das relações segmentos superior/inferior variaram de 0,737 a 1,250, com M=1,038 e DP=0,122. Todos os pacientes foram considerados normais.

Em relação ao estágio puberal, não foi encontrado nenhum caso de puberdade precoce ou atrasada, incluindo aquele paciente com baixa estatura, cujo desenvolvimento puberal também foi adequado. A Tabela 2 ilustra as características clínicas da casuística.

DISCUSSÃO

A NF-I é uma doença autossômica dominante que afeta cerca de 1:2500 - 3300 indivíduos. Os critérios diagnósticos foram estabelecidos pelo National Institutes of Health (NIH)¹³. As desordens endocrinológicas foram relatadas em aproximadamente 1% a 3% de todos os pacientes com NF-I.

No grupo pediátrico, puberdade precoce é provavelmente a mais comum anormalidade endócrina, sendo a mais freqüente dentre as ocorrências familiares de NF-I e, na sua maioria, atribuída ao envolvimento da região hipotalâmica (SNC) geralmente por tumores, sendo o mais comumente encontrado o glioma do tracto óptico⁸. Entretanto, já foram relatados casos de puberdade precoce central verdadeira em associação com NF-I na ausência deste tumor^{5,9,10}.

Em uma fração de pacientes sem uma causa atribuível óbvia, uma anormalidade em nível celular ou um hamartoma hipotalâmico de crescimento lento têm sido postulados como prováveis causas de puberdade precoce em crianças com NF-I^{5,11}. Em alguns casos, a puberdade precoce é de ocorrência ocasional acidental, já que foi observada em uma mesma freqüência se comparada com as crianças normais⁵.

Em relação à deficiência do hormônio de crescimento em crianças com NF-I, já foram relatados alguns casos com uma prevalência de

2,5%, significativamente mais alta do que 0,03% observada na população pediátrica geral, sendo alguns relacionados com glioma do quiasma óptico⁵.

Baixa estatura sem déficit de hormônio de crescimento também tem sido observada, mas não enfatizada, como uma outra característica da NF-I, ainda de etiologia pouco conhecida. Estatura adulta baixa é mais comumente observada em pacientes com NF-I familiar, particularmente quando o pai é afetado e entre os pacientes com patologia do SNC. É usualmente afetada pela velocidade de crescimento puberal relativamente pobre, resultando em uma redução gradual significativa na altura relativa para a idade durante a puberdade^{3,15}.

Uma característica antropométrica interessante também notada em crianças com NF-I é a discrepância entre o crescimento estatural e a circunferência cefálica que fica significativamente maior que o tamanho do corpo durante todo o período de crescimento, principalmente durante a puberdade. Assim, a resposta dos vários ossos do corpo aos fatores responsáveis pelas anormalidades do crescimento na NF-I é provavelmente diferente³.

No nosso estudo, não foi encontrado nenhum caso de puberdade precoce ou atrasada, diferentemente do que foi observado em outros estudos. Habiby et al.¹⁴ observaram 3% (7/219) de puberdade precoce, Cnossen et al.⁵ observaram 2,5% (3/122), Carmi et al.³, 5,6% (5/89) e Viridi et al.¹⁰, 2,4% (10/412).

Em relação à baixa estatura, foi encontrado apenas um caso dentre 23 (4,3%) na nossa casuística, enquanto em outros estudos a prevalência mostrou-se maior, como observaram Carmi et al.³ em 25,5% de seus pacientes. Esse paciente em que foi detectada baixa estatura já se encontrava no final da adolescência, com 17 anos de idade e estágio puberal IV de Tanner. Todavia, não podemos concluir se o seu déficit de crescimento foi mais evidente durante a puberdade ou no período pré-puberal, já que os pacientes do estudo não foram submetidos a um segmento longitudinal para o devido acompanhamento.

Tabela 2 – Dados clínicos de 23 pacientes com NF-I

Pacientes	Sexo	Idade (anos)	Peso Atual (kg)	Estatura Atual (cm)	Relação SS/SI	Envergadura menos estatura (cm)	PC (cm)	Z Score para peso	Z Score para estatura	Estágio puberal de Tanner
1	M	20	74,9	177,5	0,737	0,5	59,5			G5 P5
2	F	9	22,0	128,5	0,883	-3,5	51,0	-1,32	-0,34	M1 P1
3	M	11	46,9	142,0	0,909	0,0	58,0	0,87	-0,80	G2 P2
4	M	17	50,5	170,0	0,931	3,0	55,0	-1,82	-0,98	G3-4 P4
5	M	17	35,5	148,5	0,940	16,5	58,0	-3,43	-4,16	G4 P4
6	F	18	53,9	165,0	0,942	0,0	54,0			M5 P5
7	M	17	53,7	168,0	1,000	2,0	56,0	-1,59	-1,34	G5 P5
8	F	5	13,7	104,0	1,000	-3,0	51,0	-1,89	-0,63	M1 P1
9	F	7	19,0	109,0	1,013	-0,5	51,0	-1,07	-2,16	M1 P1
10	M	8	18,7	115,0	1,028	-1,0	53,5	-2,02	-2,04	G1-2 P1
11	F	14	59,0	159,0	1,036	-5,0	56,0	0,75	-0,17	M4 P3
12	M	7	37,4	130,0	1,036	3,0	53,0	2,76	0,70	G1 P1
13	M	7	23,8	118,0	1,047	-1,0	54,0	0,07	-1,02	G1 P1
14	F	6	18,4	112,0	1,056	-5,0	54,0	-0,89	-1,09	M1 P1
15	F	14	49,0	153,0	1,078	2,0	55,0	-0,50	-1,28	M4 P4
16	M	13	44,0	152,5	1,107	2,5	56,0	-0,12	-0,47	G2-3 P1
17	M	14	57,0	167,0	1,107	8,0	58,0	0,17	-0,03	G4 P4
18	M	17	66,2	178,0	1,137	-3,0	57,0	-0,01	0,27	G5 P5
19	M	18	65,0	170,0	1,170	6,0	62,0	-0,42	-1,04	G4 P4
20	M	13	45,4	150,0	1,213	-4,0	54,0	-0,30	-1,14	G3 P3
21	M	7	21,9	118,0	1,218	0,0	53,0	-0,78	-1,25	G1 P1
22	M	5	19,7	108,0	1,250	-2,0	53,0	0,61	-0,13	G1 P1
23	F	5	18,4	109,0	1,180	-9,0	51,0	0,32	0,26	M1 P1

M= masculino; F= feminino

Não foram encontradas justificativas para estas observações conflitantes com a literatura em geral. O pequeno tamanho da amostra pode ter sido o responsável pelo encontro destas observações.

CONCLUSÕES

Ao contrário do relatado na literatura, na casuística estudada, nem baixa estatura, nem alterações puberais foram encontradas com frequência importante.

Somente um caso de baixa estatura pôde ser encontrado, sem no entanto ter sido investigado sob o ponto de vista etiológico, uma vez que este não era o objetivo inicial do trabalho em questão. Entretanto, este paciente será encaminhado para um acompanhamento ambulatorial adequado para que possam ser realizadas as devidas avaliações laboratoriais e radiológicas a fim de investigarmos uma possível causa para sua alteração estatural. De acordo com as investigações, os resultados poderão ser publicados posteriormente em um novo trabalho científico.

Conflito de interesse: não há.

SUMMARY

PUBERTY AND GROWTH IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH NEURO FIBROMATOSIS TYPE I

BACKGROUND. This study evaluates anthropometric and pubertal development parameters in children and adolescents with sporadic and familial occurrence of neurofibromatosis type I (NF-I).

METHODS. The study involved 23 patients (15 boys, 8 girls) with sporadic (n=12) and familial NF-I (7 affected mothers and 4 fathers), with average age of 12 years (range 5-20 years). All patients answered to a standard questionnaire including family and personal data and, following, they underwent systematized physical examination, with special attention to anthropometric data, dermatologic and pubertal stage according to Tanner's criteria evaluation.

RESULTS. Short stature was detected in a 17 year-old patient, 148.5cm height, with score Z

of -4.16 and being the even outside of the family conduit. Three male patients had head circumference above of +2DP from on average for the age. It was not found no case of precocious or delayed puberty.

CONCLUSIONS. In our study, do not we find significant alterations regarding the stature and pubertal development. [Rev Assoc Med Bras 2004; 50(1): 163-6]

KEY WORDS: Neurofibromatosis type I. Short stature. Puberty. Growth.

REFERÊNCIAS

- Harper JL. Genetics and Genodermatoses. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, editors. Textbook of dermatology. 6th ed. Oxford: Blackwell Science; 1998. p.378-83.
- Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL. Genética médica. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
- Carmi D, Shohat M, Metzker A, Dickerman Z. Growth, puberty, and endocrine functions in patients with sporadic or familial neurofibromatosis type I: a longitudinal study. Pediatrics 1999; 103:1257-62.

4. Stone DL, McKusick VA, Wright MJ, Kelly J, Tiller GE, Rasmussen SA, et al. Neurofibromatosis, type I; NFI (162200). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/OMIM>.
5. Cnossen MH, Stam EN, Cooman LCMG, Simonsz HJ, Stroink H, Orange AP, et al. Endocrinologic disorders and optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type I. *Pediatrics* 1997; 100:667-70.
6. Sutphen R, Galan-Gomez E, Kousseff BG. Clitoromegaly in neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 1995; 55:325-30.
7. Saxena KM. Endocrine manifestations of neurofibromatosis in children. *Am J Dis Child* 1970; 120:265-71.
8. Biswas K, Kapoor A, Jain S, Ammini AC. Hypothalamic hamartoma as a cause of precocious puberty in neurofibromatosis type I: patient report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13:443-4.
9. Zacharin M. Precocious puberty in two children with neurofibromatosis type I in the absence of optic chiasmal glioma. *J Pediatr* 1997; 130:155-7.
10. Viridis R, Sigorini M, Laiolo A, Lorenzetti E, Street ME, Villani AR, et al. Neurofibromatosis type I and precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 (Suppl 1):841-4.
11. De Sanctis V, Corrias A, Rizzo V, Bertelloni S, Urso L, Galluzzi F, et al. Etiology of central precocious puberty in males: the results of the Italian Study Group for physiopathology of puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(Suppl 1):687-93.
12. Nellhaus G. Head circumference from birth to eighteen years. *Pediatrics* 1968; 41:105.
13. Conference Report. NIH Consensus Development Conference. Neurofibromatosis: conference statement. *Arch Neurol* 1988; 45:575-78.
14. Habiby R, Silverman B, Listernick R, Charrow J. Precocious puberty in children with neurofibromatosis type I. *J Pediatr* 1995; 126:364-7.
15. Viridis R, Street ME, Bandello MA, Tripodi C, Donadio A, Villani AR, et al. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type I. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16(Suppl 2):289-92.

Artigo recebido: 02/04/03
Aceito para publicação: 09/12/03

www.ramb.org.br

A Ramb disponibiliza agora um novo serviço para os nossos colaboradores: o envio de artigos pela internet. Através do nosso publicador, que agiliza o fluxo de submissão com mais rapidez e versatilidade, você poderá enviar seu artigo para publicação na Ramb. Experimente: é muito mais cômodo, muito mais rápido e você ainda poderá acompanhar *on line* o curso de sua apreciação.