

Neurofibromatose tipo 1 com manifestação parafaríngea na infância

Neurofibromatosis type 1 with parapharyngeal manifestation in childhood

Néidio Steffen¹, Viviane Feller Martha², Aline Silveira Martha³, Rafael Lessa Costa³

¹ Doutor em Otorrinolaringologia. Chefe do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

² Doutora em Medicina. Membro do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

³ Acadêmicos da Faculdade de Medicina da PUCRS.

RESUMO

Objetivos: apresentar um caso raro de comprometimento parafaríngeo em uma criança com neurofibromatose tipo I.

Descrição do caso: uma menina de um ano e quatro meses foi trazida ao consultório de otorrinolaringologia no Hospital São Lucas da PUCRS por aumento de volume em região parotídea esquerda, observado há aproximadamente 30 dias. Ao exame apresentava bom estado geral e na inspeção observou-se tumoração em região parotídea à esquerda, com pouca mobilidade. Uma tomografia computadorizada com contraste revelou tumoração extensa, com aparência sólida, desvio da artéria carótida interna para linha média com envolvimento da glândula parotídea e extensão para o espaço parafaríngeo. A biópsia excisional transoperatória revelou neoplasia benigna de tecido neural e o resultado anatomopatológico mostrou neuroma plexiforme. Revisando-se o exame físico foram observadas três máculas hiperpigmentadas (manchas café com leite) em região abdominal, apontado para o diagnóstico clínico de neurofibromatose tipo I, ou doença de Von Recklinghausen.

Conclusões: o neurofibroma do espaço parafaríngeo é uma complicação rara de neurofibromatose tipo I, ocorrendo em menos de 5% das neoplasias de espaço parafaríngeo. Com este relato de caso mostra-se a importância da correlação clínica para o diagnóstico de uma doença rara, especialmente na faixa etária pediátrica.

DESCRIPTORIOS: NEUROFIBROMATOSE 1/diagnóstico; NEUROFIBROMA/complicações; NEOPLASIAS FARÍNGEAS; RELATOS DE CASOS; CRIANÇA; LACTENTE.

ABSTRACT

Aims: To present a rare case of parapharyngeal involvement in a child with neurofibromatosis type I.

Case description: a girl one year and four months old was brought to the clinic of otolaryngology at the Hospital São Lucas da PUCRS because of a swelling in the left parotid region, observed for approximately 30 days. On examination she appeared healthy, and the inspection showed a tumor on the left parotid region, with little mobility. A computed tomography scan with contrast revealed extensive tumor with solid appearance, internal carotid artery bypass to the midline with involvement of the parotid gland and extension into the parapharyngeal space. Excisional biopsy examination with trans-operative freezing revealed a benign neoplasm of neural tissue and the pathological result showed plexiform neuroma. Reviewing the physical examination, three hyperpigmented macules (café au lait spots) were observed in the abdominal region, pointing to the clinical diagnosis of neurofibromatosis type I, or Von Recklinghausen's disease.

Conclusions: Neurofibroma of the parapharyngeal space is a rare complication of neurofibromatosis type I, occurring in less than 5% of tumors of the parapharyngeal space. This case report showed the importance of clinical correlation for diagnosis of a rare disease, especially in pediatric patients.

KEY WORDS: NEUROFIBROMATOSIS 1/diagnosis; NEUROFIBROMA/complications; PHARYNGEAL NEOPLASMS; CASE REPORTS; CHILD; INFANT.

Recebido: janeiro de 2011; aceito: julho de 2011.

INTRODUÇÃO

Existem dois tipos de neurofibromatose: tipo 1 (também chamada de doença de Von Recklinghausen) e tipo 2 (neurofibromatose central). São doenças

geneticamente distintas, porém existem algumas similaridades clínicas. A neurofibromatose tipo 1 (NF1) foi descoberta em 1882 por Friedrich Daniel Von Recklinghausen, que sugeriu o nome neurofibroma para tumores de tecido nervoso e neurofibromatose para a condição de múltiplos neurofibromas.^{1,2}

A NF1 uma doença autossômica dominante que afeta 100.000 pessoas nos Estados Unidos, 80.000 no Brasil e 1,5 milhão no mundo. É relativamente

Endereço para correspondência/Corresponding Author:
RAFAEL LESSA COSTA
Av. Cristóvão Colombo, 854 apto 11, Bairro Floresta
CEP 90.560-004, Porto Alegre, RS, Brasil
E-mail: rafaelllessac@gmail.com

comum, com uma incidência de 1:3.000. Entretanto, raramente apresenta-se na infância. Em 50% dos casos, há história familiar da doença, enquanto que nos outros 50% sugere-se possíveis novas mutações.^{3,4}

O neurofibroma de espaço parafaríngeo é uma complicação pouco frequente da NF1, existindo poucos relatos na literatura, principalmente relacionados a crianças. Neste estudo descreve-se esse tipo de comprometimento em uma menina de um ano de idade. Este relato de caso foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS e foi previamente apresentado no 10º Salão de Iniciação Científica da PUCRS, em 2009.⁵

RELATO DO CASO

Uma menina de um ano e quatro meses, branca, foi trazida por seus pais para atendimento em consultório de otorrinolaringologia no Hospital São Lucas da PUCRS, por aumento de volume em região parotídea esquerda, observado havia aproximadamente 30 dias (Figura 1).



Figura 1. Aumento de volume na região parotídea esquerda provocado por neuroma plexiforme, como manifestação de neurofibromatose do tipo 1.

Os pais negavam dificuldades de alimentação ou perda de peso da paciente. Ao exame, apresentava-se com bom estado geral, hidratada, nutrida e com mucosas de coloração normal. Observou-se tumoração em região parotídea à esquerda, sem sinais flogísticos, de aproximadamente 4 cm em seu maior diâmetro, de consistência endurecida à palpação, com pouca mobilidade. Na oroscopia havia abaulamento de região

palatina ipsilateral, com tonsila palatina grau 4 à esquerda e grau 1 à direita. Os demais aspectos do exame físico otorrinolaringológico foram normais. Solicitou-se, então, tomografia computadorizada com contraste, que revelou tumoração extensa, com aparência sólida, desvio da artéria carótida interna para linha média com envolvimento da glândula parótida e extensão para o espaço parafaríngeo (Figura 2). A paciente foi submetida a biópsia trans-operatória excisional por congelamento e o resultado anátomo-patológico revelou neoplasia benigna de tecido neural (neuroma plexiforme). Revisando-se o exame físico, foram observadas três máculas cutâneas hiperpigmentadas (manchas café com leite) em região abdominal, apontado para o diagnóstico clínico de neurofibromatose tipo I, ou doença de Von Recklinghausen (Figura 3).



Figura 2. Tomografia computadorizada com contraste da região cervical, revelando tumoração extensa com aparência sólida, provocando desvio da artéria carótida interna para linha média, com envolvimento da glândula parótida e extensão para o espaço parafaríngeo.



Figura 3. Máculas cutâneas hiperpigmentadas (manchas café com leite) na região abdominal.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de NF1 teve os critérios estabelecidos pelo *National Institutes of Health* em 1987, sendo os mesmos atualizados em 2001.⁶ Entretanto, esses critérios podem ser insuficientes para o diagnóstico em crianças que representam o único caso na família e somente apresentam algumas manchas café com leite. Nesses casos recomenda-se o seguimento anual e a hibridização fluorescente *in situ* (análise citogenética aliada a cariotipagem, uma vez que esta só pode ser feita em células em divisão *in vitro*).⁷

As três características principais da NF1 são neurofibromas (tumores neurais) múltiplos em qualquer lugar do corpo; numerosas lesões de pele pigmentadas (manchas café com leite); e nódulos de Lisch (hamartomas pigmentados na íris).⁸

Em 30 a 50% dos pacientes ocorrem lesões esqueléticas (defeito erosivo dos neurofibromas, escoliose, lesões císticas intraósseas, cistos ósseos subperiosteais, pseudoartrose da tíbia). Nesses pacientes a chance de desenvolver outros tumores (tumor de Wilms, rhabdomyosarcomas, meningiomas, gliomas ópticos, feocromocitomas) é de duas a quatro vezes maior, e crianças tem mais chance de desenvolver leucemia mielóide crônica. Há também uma tendência a inteligência reduzida.^{8,9}

A NF1 é uma doença autossômica dominante. O gene NF-1 foi mapeado no cromossomo 17q11.2 como o responsável pela doença. Ele codifica uma proteína chamada neurofibrina, que regula a função da oncoproteína p21RAS, portanto é um gene supressor de tumor. Pessoas que herdaram o gene mutante desenvolvem neurofibromas benignos como resultado da inativação da segunda cópia do gene. Os neurofibromas podem se transformar em neurofibrosarcomas.¹⁰

Os neurofibromas estão ligados, em geral, a troncos neurais e existem três tipos:¹⁰ 1) cutâneos – macios, fixos, podem ter menos de 1 cm ou mais de 20 cm de diâmetro;¹ 2) subcutâneos – massas firmes e dolorosas, também podendo ter de menos de 1 cm a mais de 20 cm de diâmetro;¹⁰ 3) plexiformes – tumores de nervo periférico benignos, não metastáticos, altamente vascularizados, invasivos localmente e de crescimento lento. Envolvem difusamente o tecido subcutâneo, contêm vários nervos tortuosos e espessados, e a pele que cobre esses nervos é geralmente hiperpigmentada. Tumores mais profundos tendem a ser maiores. Microscopicamente revelam proliferação de todos os elementos do nervo periférico, característica que facilita a evolução para schwannoma.

Em até 5% dos pacientes com NF1 os neuromas plexiformes tornam-se malignos, mais comumente quando os tumores são aderidos aos principais troncos neurais do pescoço ou das extremidades. Os tumores de casos de progressão e os schwannomas são as causas mais comuns de morte nesses pacientes.³ Neuromas plexiformes são a maior causa de complicações na NF1. Eles se localizam principalmente no tronco (43%), na cabeça e pescoço (42%) e nos membros (15%).¹⁰

As máculas cutâneas hiperpigmentadas, ou manchas café com leite, estão presentes em mais de 90% dos pacientes. Geralmente estão localizadas sobre os troncos neurais, sendo a forma redonda a oval, com o eixo maior paralelo ao nervo cutâneo subjacente.¹¹ Os nódulos de Lisch se encontram em mais de 94% dos pacientes com mais de seis anos de idade. Não produzem sintomas, mas são úteis no diagnóstico.¹¹

Considerando que a NF1 maligniza-se em até 5% das neoplasias do espaço parafaríngeo e é rara em pacientes pediátricos, há necessidade de se revisar detalhadamente a história, o exame físico e o exame anátomo-patológico para que se obtenha o diagnóstico clínico e histológico da doença.

REFERÊNCIAS

1. Reynolds RM, Browning GG, Nawroz I, Campbell IW. Von Recklinghausen's neurofibromatosis: neurofibromatosis type 1. *Lancet*. 2003;361:1552-4.
2. Bretscher A, Edwards K, Fehon RG. ERM proteins and merlin: integrators at the cell cortex. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3:586-99.
3. Darrigo Jr LG, Geller M, Bonalumi Filho A, et al. Prevalence of plexiform neurofibroma in children and adolescents with type I neurofibromatosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:571-3.
4. Geller M, Bonalumi AF. Neurofibromatose; clínica, genética e terapêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
5. Costa RL, Martha AS, Steffen N, et al. Neurofibromatose tipo I em criança com manifestação parafaríngea. *Anais do 10º Salão de Iniciação Científica da PUCRS; 2009 ago 31-set 4; Porto Alegre, Brasil. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2009. p.797-803. [acesso 2011 abr 19]. Disponível em: http://www.pucrs.br/edipucrs/XSalaofC/Ciencias_da_Saude/Medicina/71007-RAFAELLESCACOSTA.pdf*
6. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Neurobiology of disease in children: neurofibromatosis. Neurology of disease in children: neurofibromatosis. NINDS Workshop and Conference Proceedings; 2001 Oct 16; Victoria, Canada [4 p.]. [last updated 2011 Apr 11]. [acesso 2011 abr 18]. Disponível em: http://www.ninds.nih.gov/news_and_events/proceedings/Neurofibromatosis_2001.htm
7. Pergament E. New molecular techniques for chromosome analysis. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000;14:677-90.

8. Plon SE, Blazo M, Patterson MC, et al., editors. Neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen's disease). UpToDate. Online 19.1;2011 Jan [updated 2011 Fev 4]. [29 p.] [acesso 2011 abr.18].
9. Gutmann DH, Collins FS. Neurofibromatosis I. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 417-37.
10. Waggoner DJ, Towbin J, Gottesman G, et al. Gutmann DH. Clinic-based study of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis I. Am J Med Genet. 2000;92:132-5.
11. Riccardi VM, Eichner JE. Neurofibromatosis: phenotype, natural history, and pathogenesis. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1986.