

NEUROFIBROMATOSE TIPO I COM ACOMETIMENTO INTRABUCAL

NEUROFIBROMATOSIS TYPE I WITH INTRAORAL MANIFESTATION

Karla Coelho de Miranda FREITAS¹
George João Ferreira do NASCIMENTO²
Richard Ribeiro Alonso de ANDRADE³
Emanuel DIAS⁴
Belmiro Cavalcanti do Egito VASCONCELOS⁴
Ana Paula Veras SOBRAL³

RESUMO

A neurofibromatose tipo I é a variante clínica mais comum de um conjunto de distúrbios genéticos conhecidos como neurofibromatoses, que primariamente afetam o desenvolvimento dos tecidos nervosos. Este trabalho tem como finalidade descrever um caso clínico de uma paciente com neurofibromatose tipo I, com acometimento da cavidade oral. Os sinais clínicos da paciente preenchem os critérios diagnósticos do *National Institute of Health* para o diagnóstico clínico da neurofibromatose tipo I; a lesão nodular intra-oral foi removida e encaminhada para análise microscópica; após a coloração pelo H&E e pesquisa imunohistoquímica para a S-100, o diagnóstico de neurofibroma foi confirmado. Após dois meses, houve recidiva da lesão intra-oral.

Termos de indexação: boca; doença cutânea de von Recklinghausen; neurofibroma; neurofibromatose.

¹ Discente, Curso de Especialização em Cirurgia e Traumatologia Bucimaxilofacial, Faculdade de Odontologia, Universidade de Pernambuco. Recife, PE, Brasil.

² Mestrando, Curso de Mestrado em Patologia Oral, Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, RN, Brasil.

³ Professores, Disciplina de Patologia Bucal, Faculdade de Odontologia, Universidade de Pernambuco. Rua Monte Alverne, 107/05, Hipódromo, 52041-610, Recife, PE, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: A.P.V. SOBRAL. E-mail: <anapaula@fop.upe.br>.

⁴ Professores, Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Bucimaxilofacial, Faculdade de Odontologia, Universidade de Pernambuco. Recife, PE, Brasil.

ABSTRACT

Neurofibromatosis type I is the most common clinical variant of a group of genetic disorders known as neurofibromatosis that primarily affects the cell growth of neural tissues. The purpose of this work is to describe one case of a woman with neurofibromatosis type I presenting oral cavity involvement. The clinical signs of the patient fulfilled the National Institute of Health criteria for neurofibromatosis type I and the intraoral-nodular lesion was removed, analyzed microscopically, and after H&E staining and S-100 immunohistochemical assay, the diagnosis of neurofibroma was confirmed. After two months, this intraoral lesion recurred.

Indexing terms: mouth; von Recklinghausen's diseases; neurofibroma; neurofibromatosis.

INTRODUÇÃO

A neurofibromatose tipo I (NF-I) ou doença cutânea de von Recklinghausen corresponde a 85% a 90% dos casos de neurofibromatoses, um grupo de patologias associadas a defeitos nas proteínas que regulam o crescimento celular nervoso, acometendo em média um em cada 3 500 ou 4 mil nascimentos¹⁻³. Apesar de exibir caráter hereditário autossômico dominante, novas mutações parecem responder pelos casos não familiares da condição, com percentual em torno de 50%⁴.

A alteração genética responsável pela neurofibromatose tipo I foi mapeada no cromossomo 17q11.2, no locus do gene supressor de tumor NF-I que codifica uma proteína chamada neurofibromina. Nos indivíduos com a NF-I, a mutação no gene NF-I causa a expressão anormal da neurofibromina, que se torna incapaz de reduzir a ação das proteínas da família *ras*, e, conseqüentemente, o crescimento celular torna-se desordenado, desencadeando a doença^{1,5}.

Nos casos familiares de NF-I, a expressividade da doença é bastante variável, embora a penetrância seja sempre de 100%. Em decorrência da grande variabilidade na expressão clínica, o diagnóstico e o tratamento podem ser dificultados e assim responder pela morbidade e mortalidade associadas aos casos progressivos da doença^{1,6}.

Na tentativa de solucionar o problema do diagnóstico, a Conferência para Desenvolvimento de Consenso para o Diagnóstico de Neurofibromatose,

instituída pelo *National Institutes of Health* (NIH), estabeleceu critério diagnóstico - o paciente deve apresentar duas ou mais características clínicas para ser considerado portador da neurofibromatose tipo I: 1) seis ou mais manchas café-com-leite maiores que 5mm em seu maior diâmetro em indivíduos pré-puberais e maior que 15mm em indivíduos pós-puberais; 2) dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou apenas um neurofibroma plexiforme; 3) sardas na região axilar ou inguinal; 4) gliomas ópticos; 5) dois ou mais nódulos de Lisch (hamartomas da íris); 6) lesão óssea como a displasia esfenóide ou adelgaçamento do osso cortical com ou sem pseudoartrose; 7) um parente em primeiro grau (pais, irmãos ou filhos) afetado pelo NF-I.

Outras alterações clínicas também devem ser investigadas, tais como: dor, problemas visuais, distúrbios cognitivos ou psicomotores, dificuldade de aprendizagem, defeito neurológico progressivo, constipação, problemas de crescimento e ortopédicos, além de hipertensão arterial, que pode ser causada pelo estreitamento de uma artéria renal devido à compressão por algum tumor^{1,7}.

As lesões bucais ocorrem em 4% a 7% dos casos de NF-I, embora em alguns trabalhos tenha sido sugerido um percentual de 72% a 92%⁴. Clinicamente, o acometimento intrabucal parece ser mais significativo nos indivíduos portadores de neurofibromas do tipo plexiforme⁸.

As alterações intrabucais mais comuns são: 1) aumento das papilas fungiformes; em mais de 50% dos pacientes afetados, parece ser o achado

mais comum em boca, embora a real significância dessa correlação com a NF-I pareça ser desconhecida; 2) neurofibromas (em 25% dos casos), principalmente na língua e mucosa jugal; 3) retardo na erupção dentária em decorrência do envolvimento gengival; 4) lesão intra-óssea uni ou bilateral; e 5) aumento do forame mandibular ou ramificação do canal mandibular, encontrados em mais ou menos um quarto dos pacientes. Adicionalmente, tais alterações intrabucais podem provocar deslocamento dentário, deformidades ósseas, maloclusão e distúrbios dentários numéricos, como aplasia dos segundos molares inferiores e retenção dos terceiros molares^{4,9-12}.

O tratamento dos pacientes com a doença cutânea de von Recklinghausen não é específico para a condição, mas sim para suas alterações, incluindo medidas preventivas, medicamentosas e cirúrgicas. A dermoabrasão e o uso do laser com dióxido de carbono têm sido sugeridos no tratamento dos neurofibromas de grandes proporções^{4,7}. O uso de radioterapia e quimioterapia não deve ser instituído, e o atendimento psicológico do paciente mais o aconselhamento genético devem ser feitos, na tentativa de se minimizar problemas adicionais².

O prognóstico dos pacientes com NF-I depende do grau de acometimento das lesões cutâneas e não cutâneas. Entretanto, relevante é a possibilidade de transformação maligna dos neurofibromas em neurofibrossarcomas ou outros sarcomas neurogênicos, que pode ocorrer de 5% a 15% dos casos^{2,4,5,7}.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 27 anos de idade, melanoderma, procurou o Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial (CTBMF) da Faculdade de Odontologia da Universidade de Pernambuco (FOP/UPE), queixando-se de afastamento dentário causado por aumento de volume assintomático na mandíbula, há mais ou menos seis meses.

Ao exame físico visualizaram-se múltiplas massas nodulares indolores por todo o corpo de consistência esponjosa e coloração semelhante à da pele adjacente; manchas "café-com-leite", principalmente nas costas (Figura 1), sendo a maioria com mais de 15mm; e sardas axilares, com mais de 5mm, configurando o sinal de Crowe.

O exame intrabucal revelou lesão gengival nodular assintomática, com mais ou menos 5cm, de base séssil, situada entre os incisivos, canino e pré-molares inferiores direitos, causando afastamento dentário e estendendo-se pelo assoalho bucal (Figura 2). A paciente relatou não ter tido outra lesão na

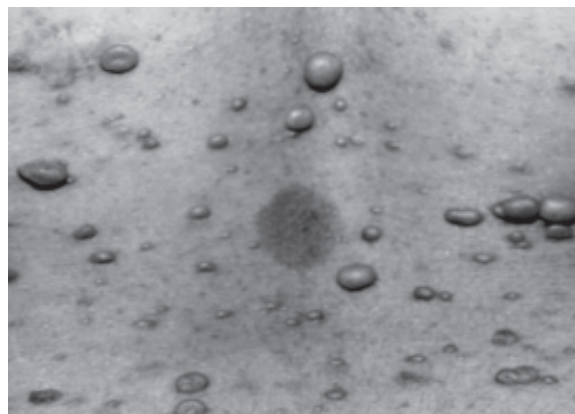


Figura 1. Múltiplos nódulos assintomáticos no dorso e membros superiores, bem como várias manchas "café-com-leite" de tamanhos variados.



Figura 2. Lesão gengival causando afastamento dos incisivos, canino e pré-molares inferior direito.

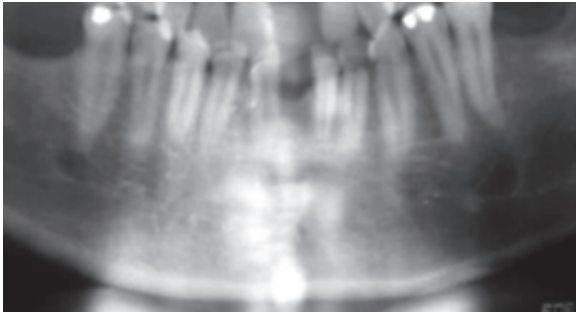


Figura 3. Radiografia panorâmica dos maxilares exibindo discreto aumento do forame mentoniano em ambos os lados.

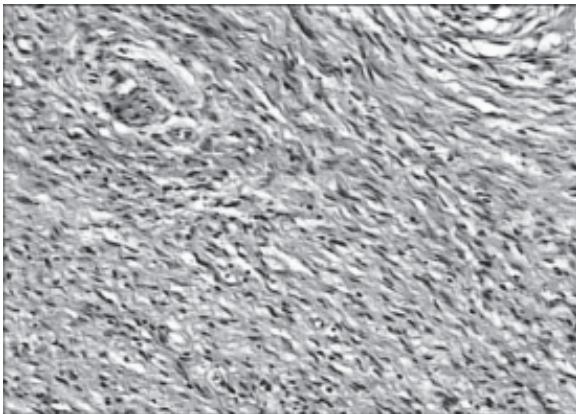


Figura 4. Proliferação de células fusiformes formando fusos ou feixes em matriz conjuntiva de aspecto predominantemente mixomatoso. H&E, 40x.

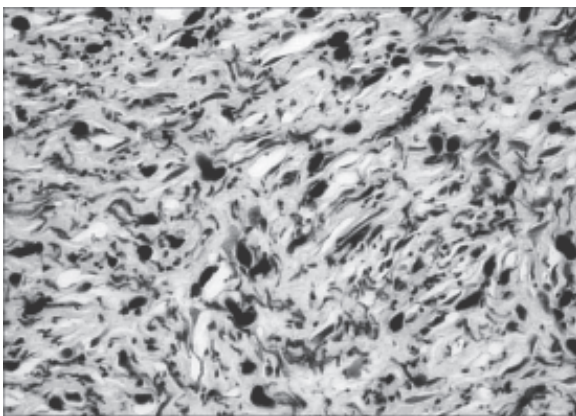


Figura 5. Expressão imunohistoquímica para a proteína S-100 em todas as células fusiformes tumorais, 40x.

cavidade oral. Na análise radiográfica panorâmica dos maxilares visualizou-se discreto aumento do forame mentoniano em ambos os lados (Figura 3).

Indagada sobre sua condição, relatou ter sido submetida, anos atrás, à remoção cirúrgica dos primeiros nódulos que surgiram próximos à região clavicular. A paciente também relatou desconhecer alguém na família com o mesmo problema e sua filha de seis anos de idade até o momento não apresenta sinais ou sintomas clínicos da NF-I.

A remoção cirúrgica da lesão gengival foi instituída, sendo suportada pelo diagnóstico clínico de neurofibroma e pelo fato de seus aspectos radiográficos não sugerirem malignidade. O material foi encaminhado ao Laboratório de Patologia Bucal da FOP/UPE. Os cortes corados em H&E revelaram neoplasia benigna constituída pela proliferação de células fusiformes de núcleo ondulado e extremidades afiladas, dispostas em feixes entrelaçados ou em blocos circunscritos, dentro da lâmina própria de tecido conjuntivo mixomatoso, sede de vasos sangüíneos congestionados (Figuras 4). O diagnóstico microscópico foi de neurofibroma. Apesar da confirmação histológica pelo H&E, pesquisa imunohistoquímica para a proteína S-100 foi realizada no Laboratório de Anatomia Patológica da FOUSP, evidenciando forte marcação nas células neoplásicas (Figura 5).

A lesão gengival recidivou após dois meses de sua remoção e a paciente foi informada da necessidade de novo procedimento cirúrgico, além da possibilidade de transformação maligna da lesão. Entretanto, a paciente negou-se à realização de cirurgia, estando sob acompanhamento clínico.

DISCUSSÃO

O presente caso parece ter decorrido de uma nova mutação, uma vez que a paciente não tem parentes em primeiro grau afetados pela NF-I. Embora não tenhamos encaminhado a paciente para análise genética, como recomenda Buske et al.¹³,

tal assertiva pode ser sugerida pelo fato de sua filha não apresentar qualquer sinal ou sintoma clínico relacionado à NF-I. Entretanto, a paciente foi informada do possível risco de sua filha também ser portadora da condição e, segundo Cotran et al.¹, Einchenfield et al.² e Neville et al.⁴, poder vir a manifestar a doença em idade mais avançada.

A apresentação clínica da doença na paciente pode ser considerada bem expressiva, já que ela era portadora de quatro dos sete sinais clínicos estabelecidos pelo NIH como critérios diagnósticos para a NF-I. Assim, o diagnóstico de NF-I pode ser instituído apenas com subsídios clínicos^{1,2,4,7}, embora nesses casos análises complementares devam ser sempre solicitadas para melhor enquadramento de toda situação clínica do paciente.

Em resumo, para os indivíduos suspeitos de acometimento pela NF-I, o exame clínico e testes diagnósticos devem, como um protocolo, perfazer análises cutâneas e não cutâneas como a investigação de problemas oftálmicos, esqueléticos e neurológicos, além de verificação da pressão arterial e de rara associação com neoplasias malignas, tais como tumores do sistema nervoso central e gastrintestinal, feocromocitoma, leucemia, rabiomiossarcoma e tumor de Wilms^{2,7}.

Friedrich et al.⁸ afirmam que os pacientes com neurofibromas disseminados por todo o corpo - o caso de nossa paciente -, em geral, não apresentam alterações intrabucais. Entretanto, no caso relatado, houve acometimento bucal. Dessa maneira, o acometimento da boca parece não ser dependente do tipo de neurofibroma, embora não se descarte que alguma correlação entre o tipo de neurofibroma e as alterações na cavidade bucal possa de fato existir.

O único achado radiográfico observado nos maxilares a partir de radiografia panorâmica, que pode ser sugerido como decorrente da neurofibromatose tipo I, foi o alargamento do canal mentoniano. Entretanto, tal achado não é específico da condição, assim como também pode simplesmente fazer parte de variação anatômica normal da

paciente. Por essa razão, apenas sugerimos que tal observação possa estar relacionada à NF-I.

Apesar de a lesão gengival ter sido diagnosticada como neurofibroma apenas pela H&E, devido ao padrão microscópico característico dessa neoplasia benigna de origem no tecido nervoso, enfatiza-se que, em alguns casos, o diagnóstico conclusivo só ocorrerá após análise imunoistoquímica, porque inúmeras lesões também constituídas por células fusiformes, benignas ou malignas, podem deixar dúvidas quanto ao diagnóstico, por apresentarem características similares^{7,14}.

Em nosso trabalho foi utilizada a pesquisa para a proteína S-100, que é um marcador específico para células de linhagem neurogênica como, por exemplo, as células de Schwann, de Langerhans e melanócitos^{4,7,15}. De acordo com Enzinger, Weiss⁷, talvez o maior uso diagnóstico da antigenidade para a proteína S-100 seja para a diferenciação de patologias benignas neurais, como o neurofibroma, e do melanoma com outros tumores de células fusiformes como o fibrossarcoma. Para esses autores, a expressão antigênica da S-100 em neurofibromas, em geral, é bem mais fraca que para os neurilemomas, pois aqueles são constituídos tanto por células de origem nervosa como também por fibroblastos. Entretanto, como pode ser conferida na figura 8, a marcação imunoistoquímica para a S-100 foi muito intensa.

Como observado, a doença cutânea de von Recklinghausen é bastante estigmatizante. Com o passar dos anos a doença torna-se cada vez mais progressiva, podendo inclusive aparecer outros sinais e sintomas clínicos não visualizados quando do diagnóstico^{1,2,4,7}.

No caso descrito, a lesão gengival recidivou após dois meses, apesar de a literatura citar raras recorrências dessa neoplasia em boca após tratamento cirúrgico⁴. Uma vez que a transformação maligna dos neurofibromas associados à NF-I possa acontecer, levando a uma significativa redução na sobrevida dos pacientes acometidos^{1,4,7}, novo procedimento cirúrgico será realizado para monitoramento da paciente.

Cabe ao clínico a execução de exame clínico minucioso, além de que o mesmo deve estar ciente da necessidade da interação multidisciplinar no tratamento desses pacientes, uma vez que as alterações clínicas apresentadas pelos pacientes portadores de NF-I têm grande variabilidade na sua expressão e gravidade, reforçando a necessidade do acompanhamento por várias especialidades da área da saúde.

CONCLUSÃO

Ressaltamos a importância do conhecimento da associação de lesões bucais com inúmeras síndromes ou distúrbios genéticos. Pois assim poder-se-á chegar a um melhor enquadramento clínico do paciente, resultando num melhor tratamento, que no caso da neurofibromatose tipo I é feito através de uma equipe multidisciplinar.

AGRADECIMENTOS

À equipe de Patologia Bucal da FOU SP pela realização das reações imunoistoquímicas.

REFERÊNCIAS

- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, Schoen FJ. Distúrbios genéticos. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, Schoen FJ, editors. Robbins: patologia estrutural e funcional. 5th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p.110-51.
- Einchenfield LF, Levy ML, Paller AS, Riccardi VM, Guidelines/Outcomes Committee. Guidelines of care for neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 37(4):625-3.
- Huson S. Neurofibromatosis type 1: Historical perspective and introductory overview. In: Upadhyaya M, Cooper DN, editors. Neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. Oxford: BIOS Sci Pub; 1998. p.1-13.
- Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Tumores de tecidos moles. In: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE, editors. Patologia oral e maxilofacial. 2nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p.353-405.
- Ling BC, Wu J, Miller SJ, Monk KR, Shamekh R, Rizvi TA, et al. Role for the epidermal growth factor receptor in neurofibromatosis-related peripheral nerve tumorigenesis. *Cancer Cell*. 2005; 7(1):65-75.
- Girolami UD, Anthony DC, Frosch MP. O sistema nervoso central. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, Schoen FJ, editors. Robbins: patologia estrutural e funcional. 5th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p.1171-226.
- Enziger FM, Weiss SW. Soft tissue tumours. St. Louis: Mosby; 1995. p.139-63.
- Friedrich RE, Giese M, Schmelzle R, Mautner VF, Scheuer HA. Jaw malformations plus displacement and numerical aberrances of teeth in neurofibromatosis type 1: a descriptive analysis of patients based on panoramic radiographs and oral findings. *J Craniomaxillofac Surg*. 2003; 31(1):1-9.
- Langford RJ, Rippin JW. Bilateral intra-osseous neurofibromata of the mandible. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1990; 28(5):344-6.
- Geist JR, Gander DL, Stefanac SJ. Oral manifestations of neurofibromatosis types I and II. *Oral Surg Oral Méd Oral Pathol*. 1992; 73(3):376-82.
- Bekisz O, Darimont F, Rompen EH. Diffuse but unilateral gingival enlargement associated with Recklinghausen neurofibromatosis: a case report. *J Clin Periodontol*. 2000; 27(5):361-365.
- Zuccoli G, Ferrozzi F, Tognini G, Troiso A. Enlarging tongue masses in neurofibromatosis type 1: MR findings of two cases. *Clin Imaging*. 2001; 25(4): 268-71.
- Buske A, Gewies A, Lehman R, Ruther K, Algermissen B, Nurnbe Tinschert S. Recurrent NF1 gene mutation in a patient with oligosymptomatic neurofibromatosis type 1 (NF1). *Am J Med Genet*. 1999; 86(4):328-30.
- Sobral APV, Nascimento GJF, Soubhia AMP, Pinto Jr DS, Araújo NS. Leiomiossarcoma de boca: estudo histoquímico e imuno-histoquímico de dois casos clínicos. *J Bras Patol Med Lab*. 2004; 40(5):361-6.
- Seixas MT, Cançado CG, Bacchi CE. Tumores de partes moles. In: Alves VAF. Manual de imunoistoquímica. São Paulo: SBP; 1999. p.10-2.

Recebido em: 4/5/2005
Aprovado em: 6/10/2005