

Genes, Crianças e Pediatras

Mafalda Barbosa¹, Jorge Pinto-Basto², Margarida Reis Lima³, Ana Maria Fortuna¹, Gabriela Soares¹

Criança do sexo masculino, com 4 anos e 4 meses, enviada à consulta de Genética por ADPM e manchas hiperpigmentadas. Trata-se do primeiro filho de um casal jovem e não consanguíneo. A mãe apresentava alterações pigmentares semelhantes às do filho. O pai é saudável. Restante história familiar irrelevante. Gestação vigiada e sem intercorrências. Parto eutócico hospitalar às 36 semanas. Apgar 9/10.

Antropometria ao nascimento (percentis corrigidos para a idade gestacional): peso - 2668g (P50-75), comprimento - 45cm (P25) e perímetro cefálico - 33,5cm (P75).

No período neonatal foram detetadas manchas tipo café com leite de bordos suaves (Figura 1). Nos primeiros 2 anos de vida teve 5 episódios de convulsões tónico-clónicas em períodos de piroxia que foram controladas após tratamento com ácido valpróico.

Ao exame físico apresentava boa evolução estatura-ponderal com macrocefalia relativa: peso no P25, comprimento no P10-25, perímetro cefálico no P75-90. A tensão arterial era 93/67 mm Hg. A postura e a marcha eram normais. Foram observadas mais de 18 manchas café com leite disseminadas (com mais de 0,5 cm de diâmetro) e efélides axilares e inguinais; sem outras alterações cutâneas. A visão, a audição e o exame neurológico eram normais. Restante exame físico normal.

A avaliação formal (teste de Griffiths) do desenvolvimento mostrou um QD de 74,6 aos 4 anos e 5 meses. O perfil

psicométrico revelou algumas assimetrias com áreas mais prejudicadas (área da motricidade grosseira-53, motricidade fina-64, raciocínio prático-68) e outras mais adequadas (sociabilidade-86, audição/linguagem-94, realização-83).

A RMN cerebral efectuada quando tinha 2 anos de idade mostrava lesão supra e infratentorial na substância branca e cinzenta. O EEG revelou actividade lenta de predomínio no hemisfério direito.

Uma vez que a mãe apresentava alterações cutâneas foi também avaliada em consulta. Quando questionada foi perceptível que tinha tido algumas dificuldades escolares, tendo atingido o 8º ano aos 15 anos. Apresentava mais de 6 manchas café-com leite (com mais de 1,5cm de diâmetro), mais de 2 de neurofibromas assim como efélides axilares

(Figura 2) e inguinais. A observação oftalmológica permitiu detectar nódulos de Lisch em ambas as íris. Foi realizada RMN cerebral que revelou glioma do nervo óptico.

RESUMO

Criança do sexo masculino avaliada pela primeira vez na consulta de Genética aos 4 anos e 4 meses, com de manchas café com leite, efélides axilares e inguinais, convulsões e compromisso do desenvolvimento psicomotor. A mãe do doente apresenta QI *borderline*, manchas café com leite, neurofibromas, axilar e inguinal, nódulos de Lisch e glioma do nervo óptico.

Qual é o seu diagnóstico?



Figura 1



Figura 2

¹ Centro de Genética Médica Jacinto Magalhães - INSA

² Instituto de Biologia Molecular e Celular – UP

³ Hospital Privado da Boavista

COMENTÁRIOS

O diagnóstico deste doente é: **Neurofibromatose tipo 1 (NF1)** ou Doença de Von Recklinghausen, MIM +162200.

A NF1 é uma das doenças genéticas mais comuns, com uma prevalência de 1:3000 indivíduos.

De acordo com os critérios desenvolvidos pelos NIH (National Institutes of Health), o diagnóstico clínico de NF1 é estabelecido na presença de 2 ou mais dos seguintes critérios: 6 ou mais manchas café com leite (com mais de 0,5 cm em indivíduo em idade pré-pubertária ou com mais de 1,5 cm pós-puberdade); 2 ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme; efélides axilares ou inguinais; glioma óptico; 2 ou mais nódulos de Lisch (hamartomas da íris); lesão óssea específica (ex. displasia esfenóide ou pseudoartrose da tibia); familiar em 1º grau com diagnóstico clínico de NF1 de acordo com os critérios supracitados.

Os critérios de diagnóstico da NIH têm elevada sensibilidade e especificidade para doentes em idade adulta. Contudo, apenas metade das crianças com suspeita de NF1 mas sem história familiar satisfaz os critérios de diagnóstico NIH aos 12 meses de idade. Isto acontece porque muitas das características da NF1 aumentam de frequência com a idade (penetrância dependente da idade), sendo que por volta dos 8 anos, quase todos os doentes já cumprem os critérios. No caso de crianças com história familiar de NF1, o diagnóstico pode ser facilmente estabelecido antes dos 12 meses uma vez que o diagnóstico requer apenas mais um critério além de uma história familiar positiva. Esse sinal clínico é geralmente manchas café com leite múltiplas, que se desenvolvem na infância, em mais de 95% dos indivíduos.

A somatometria é habitualmente normal mas cerca de 13% dos doentes têm baixa estatura e 24% dos doentes tem macrocefalia. O ADPM está presente em cerca de um terço dos doentes sendo a maioria (30%) leve a moderado. Nos restantes doentes, apesar de terem um QD/QI normal, é comum a referência a dificuldades de aprendizagem em

áreas específicas, nomeadamente nas áreas da motricidade fina e raciocínio prático.

A história natural da doença pode incluir múltiplas e diferentes complicações que podem surgir em diferentes faixas etárias cuja revisão está para além do âmbito deste artigo mas cuja detalhada descrição poderá ser consultada nas referências bibliográficas. Apesar de muitas vezes o prognóstico ser favorável, estudos demonstram que a esperança de vida destes doentes está encurtada em cerca de 15 anos estando esta redução substancialmente relacionada com a transformação maligna de tumores do tecido conjuntivo.

Há mais de 100 doenças genéticas que cursam com manchas café com leite ou outros sinais clínicos partilhados com a NF1 mas, efectivamente, raramente essas entidades são confundidas com NF1. Entre os diagnósticos diferenciais mais importantes encontram-se: Síndrome de Noonan, Síndrome NF1-like (gene *SPRED1*), Neurofibromatose tipo 2, Schwannomatose e Síndrome LEOPARD.

Na abordagem inicial de um doente é importante avaliar a extensão da doença colhendo cuidadosamente a história familiar, história pessoal e exame físico, focando com particular atenção os sistemas e aparelhos em que reconhecida a NF1 pode trazer mais complicações: pele, esquelético, cardiovascular e neurológico. Deverá ser solicitada observação por oftalmologia e feita uma avaliação formal do desenvolvimento. Os restantes exames complementares de diagnóstico deverão ser pedidos consoante a clínica de cada doente.

No acompanhamento destes doentes é recomendável a monitorização anual com: exame físico detalhado, exame oftalmológico, avaliação do desenvolvimento psicomotor e pressão arterial. A monitorização de problemas relacionados com o sistema nervoso, esquelético ou cardiovascular deverá ser feito pelos respectivos especialistas e personalizado para cada doente. O doente e a família deverão ser referenciados a uma consulta de Genética Médica para confirmação molecular do diagnóstico e realização de Aconselhamento Genético.

A NF1 é causada por mutação do gene *NF1* (locus 17q11.2) que é um gene com 60 exões. Estão descritas mais de 500 mutações diferentes. A doença resulta de mutação pontual (identificada por sequenciação) em 90% dos doentes, deleções/duplicações (detectável por *MLPA-multiplex ligation-dependent probe amplification*) em cerca de 6% dos doentes e de rearranjo cromossómico (detectável em cariótipo com bandas de alta resolução) em menos de 1% dos doentes. Por este motivo a análise molecular deste gene torna-se morosa e complexa. O gene *NF1* codifica a proteína Neurofibromina, que é um putativo supressor tumoral/regulador do ciclo celular. A mutação do gene condiciona na maioria dos casos perda de função da proteína.

No doente descrito, o diagnóstico clínico foi confirmado molecularmente tendo sido identificada uma mutação patogénica no exão 10c do gene *NF1*: uma deleção de 2 pares de bases (causando mutação do tipo *frameshift*): c.1541-1542delAG.

Em cerca de 50% dos doentes verifica-se que um dos progenitores é também afectado. Tratando-se de uma doença autossómica dominante, o risco de recorrência em irmãos é de 50%. Uma vez detectada a alteração genética no probando, pode ser oferecido Diagnóstico Pré-Natal específico. No entanto, deverá ser explicado que esta é uma doença com significativa variabilidade intrafamiliar o que significa que a detecção da mutação num feto permite afirmar que ele será seguramente afectado (penetrância completa) mas não é possível prever a gravidade da doença com base na história da doença nos indivíduos afectados da família (expressividade variável). Poderá ser também discutido com o casal a possibilidade de Diagnóstico Genético Pré-Implantação.

Nos restantes doentes, com uma mutação aparentemente *de novo*, é recomendável que os progenitores sejam observados, com particular atenção ao exame dermatológico e deverá ser sistemicamente solicitada a colaboração de Oftalmologia para exclusão da presença de nódulos de Lisch nos pais. Confirmando-se que efectivamente nenhum

dos progenitores é clinicamente afetado, o risco de recorrência em irmãos do probando é baixo mas ainda assim superior ao da população geral devido à possibilidade de mosaïcismo gonadal. Por esse motivo, se o estudo molecular for conclusivo no probando, deverá também ser oferecido DPN específico a estes casais.

Nascer e Crescer 2009; 18(2): 130-132

BIBLIOGRAFIA

1. Ferner RE. Practical Geenetics: Neurofibromatosis 1. *Eur J Hum Genet.* 2007, 15: 131-138.
2. Committee on Genetics (1995) American Academy of Pediatrics: Health care supervision for children with Neurofibromatosis. *Pediatrics* 96:368-372
3. Helen V Firth, Jane A Hurts, with Judith G Hall (consulting editor). Oxford Desk Reference: Clinical Genetics. Oxford University Press, 2005.
4. Emery and Rimoin's. Principles and Practice of Medical Genetics (5th edition) Churchill Livingstone Elsevier, 2006.
5. Jones K L. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation (6th edition) Philadelphia. Elsevier Saunders, 2006.
6. J M Friedman, Neurofibromatosis type 1. In: Genereviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database on-line). University of Washington, Seattle, 1998-2009. Available at <http://www.genetests.org>
7. Orphanet: www.orpha.net