

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GABRIEL PAZ MASCHIO

RELATO DE CASO: ANÁLISE DIAGNÓSTICA DE UM CORPO COM
NEUROFIBROMATOSE

CURITIBA

2018

GABRIEL PAZ MASCHIO

RELATO DE CASO: ANÁLISE DIAGNÓSTICA DE UM CORPO COM
NEUROFIBROMATOSE

Trabalho de conclusão de curso de Graduação em Biomedicina, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Djanira Aparecida da Luz Veronez

CURITIBA

2018

RESUMO

A neurofibromatose (NF1) é uma doença negligenciada, pouco compreendida pela ciência. Esta patologia afeta cerca de 1,5 milhão de pessoas ao redor do mundo. Chega a ser mais frequente que algumas doenças importantes e famosas, como o *Diabetes Mellitus* e a fibrose cística. Importante ressaltar que a NF1 muitas vezes impede os seus portadores de executar atividades cotidianas como trabalhar e estudar e até viver em sociedade, devido ao estigma e preconceito sofrido por esses pacientes. Neste sentido, este estudo de caso foi realizado com o intuito de relatar as manifestações da doença e agrupar aspectos fisiopatológicos diagnósticos para contribuir com seu entendimento. Para isso, foi analisado o prontuário médico hospitalar de uma paciente do sexo feminino, com 56 anos de idade e que foi a óbito por insuficiência respiratória aguda e NF1. Seu corpo foi cedido ao Departamento de Anatomia da Universidade Federal do Paraná para pesquisa e ensino. Nesse caso, foi possível observar um neurofibroma, localizado no ápice do pulmão, que acabou invadindo a medula espinhal em sua porção cervical. Em vida, a paciente apresentou paraplegia de caráter permanente, conforme histórico hospitalar, levando também a um quadro de dor muito importante e de difícil controle, questões essas que, apesar da tentativa de controle dos sintomas e das intervenções cirúrgicas realizadas, contribuíram de maneira decisiva para a piora do quadro da paciente e consequente óbito.

Palavras chave: Neurofibromatose; NF1; Relato de caso; Prontuário hospitalar

ABSTRACT

Neurofibromatosis (NF1) is a neglected disease, poorly understood by science. This pathology affects about 1.5 million people around the world. It is more frequent than some important and famous diseases, such as Diabetes Mellitus and cystic fibrosis. It is important to emphasize that NF1 often prevents its patients from performing daily activities such as work and study and even living in society due to the stigma and prejudice suffered by these patients. In this sense, this case study was carried out with the intuition of reporting the manifestations of the disease and grouping physiopathological aspects to contribute with its understanding. For that, the hospital medical record of a female patient, 56 years old, which died due to acute respiratory failure and NF1, was analyzed. Her body was assigned to the Department of Anatomy of the Federal University of Paraná for research and teaching. In this case, it was possible to observe a neurofibroma, located at the apex of the lung, which eventually invaded the spinal cord in its cervical portion. During life, the patient presented permanent paraplegia, according to hospital history, also leading to a very important and difficult to control pain, which, despite the attempt to control the symptoms and the surgical interventions performed, contributed decisively to worsening of the patient's condition and consequent death.

Key-words: Neurofibromatosis; NF1; Case report; Hospital records

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	4
2. OBJETIVOS	5
2.1.OBJETIVO GERAL	6
2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	6
3. JUSTIFICATIVA	6
4. REVISÃO DA LITERATURA	7
4.1.CONCEITO	7
4.2.BASE HISTÓRICA.....	7
4.3.ETIOLOGIA DA DOENÇA	9
4.4.FISIOPATOLOGIA DA NEUROFIBROMATOSE	9
4.5.INCIDÊNCIA X PREVALÊNCIA.....	12
5. RELATO DO CASO	13
5.1.IDENTIFICAÇÃO	13
5.2.HISTÓRICO CIRURGICO.....	13
5.3.HISTÓRICO DE REGISTRO DOS DADOS CLÍNICOS	14
5.4.HISTÓRIAS CLÍNICAS, SINTOMATOLOGIA, EVOLUÇÃO E TRATAMENTO DA DOENÇA	15
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
REFERÊNCIAS	24

1. INTRODUÇÃO

Os critérios para o diagnóstico da NF1 foram estabelecidos pelo National Institutes of Health (NIH) em uma Conferência de Desenvolvimento de Consenso, feita em 1987, e foram atualizados pela última vez em 1997. Nessa conferência foi decidido que esse diagnóstico dependeria de um exame clínico extremamente meticuloso do paciente, dos seus pais e de seus irmãos e de um histórico familiar detalhado, com todas as informações clínicas possíveis da família em questão e, em alguns casos, exames complementares. A confirmação diagnóstica da doença se dá quando o paciente possui dois ou mais dos sintomas apresentados a seguir:

- Seis ou mais manchas café-com-leite com mais que 5mm de extensão em pacientes na pré-puberdade ou mais que 15mm de extensão em pacientes que já passaram pela puberdade;
 - Dois ou mais nódulos de Lisch;
 - Efélides nas regiões axilares ou inguinais;
 - Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou apenas um neurofibroma plexiforme;
 - Glioma óptico;
 - Uma lesão óssea característica, como displasia do osso esfenoide ou afilamento dos ossos longos do córtex, com ou sem pseudo-artroses;
 - Quadro incompleto, porém possuindo um parente em primeiro grau (pai, mãe, irmão ou filho) que satisfaça os critérios do NIH.

Apesar dos critérios para o diagnóstico da NF1 serem estabelecidos e vastamente empregados no mundo inteiro, há um agravante que dificulta muito a identificação dessa doença: a NF1 tem um fenótipo extremamente variável. Alguns pacientes são levemente afetados, enquanto outros apresentam manifestações graves da doença, além disso, existem complicações específicas que estão fortemente associadas a faixa etária do paciente em questão, e algumas ainda são progressivas, o que torna o diagnóstico dessa

doença muito difícil e trabalhoso, requerendo acompanhamento sistemático em clínicas especializadas (BREMS et al., 2009; DARRIGO JR et al., 2007).

Apesar dos sintomas dessa doença serem muito bem conhecidos, as causas que levam à manifestação desses sintomas ainda são obscuras. É estabelecido na literatura que a neurofibromatose é causada por uma mutação no gene NF1, que codifica para a proteína Neurofibrina, cuja única função bem estabelecida até o presente momento é a de downregulation da proteína RAS, funcionando como um RAS-GAP. Sem essa regulação das proteínas RAS dentro da célula, elas permanecem sempre ativadas, conduzindo a proliferação desordenada das células cancerosas mesmo na ausência de estimulação de fator de crescimento (WALKER; UPADHYAYA, 2018).

Isso por si só consegue explicar somente a proliferação tumoral que acontece na NF1, porém, deixa a desejar na elucidação dos outros sintomas, que permanecem com causa desconhecida devido à falta de estudos direcionados.

A maioria das drogas usadas hoje no tratamento da neurofibromatose são direcionadas exclusivamente ao tratamento dos tumores, ou seja, são drogas já estabelecidas no mercado que atuam no tratamento do câncer. Como a compreensão dos sintomas e de suas causas ainda não é satisfatória, o tratamento existente hoje acaba sendo simplesmente um tratamento comum para câncer, o que não é tão interessante pelo fato do paciente ainda continuar com NF1 e manifestando a grande maioria de seus sintomas.

Em vez de procurar um tratamento universal, que seja efetivo para todas as manifestações da doença, as estratégias terapêuticas possíveis para a NF1 exigirão uma compreensão da especificidade de cada defeito causado pela falta da neurofibrina em tipos celulares definidos, subjacentes a um sintoma em particular (WALKER; UPADHYAYA, 2018; BREMS et al., 2009).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

O objetivo desse trabalho é relatar as manifestações da NF1 presentes na paciente analisada, abordando todos os aspectos fisiopatológicos da doença e os tratamentos empregados, visando um maior entendimento sobre a doença.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Relatar detalhadamente todos os aspectos fisiopatológicos diagnósticos presentes no prontuário médico da paciente;
- Fazer a descrição completa e detalhada de todos os tratamentos farmacológicos a que a paciente foi submetida;
- Descrever todas as intervenções cirúrgicas realizadas;
- Entender a causa do óbito da paciente.

3. JUSTIFICATIVA

A neurofibromatose 1 é uma doença genética que afeta cerca de 1,5 milhão de pessoas ao redor do mundo, sendo 80000 desses casos no Brasil (DARRIGO JR et al., 2007; FERNER, 2007; DARRIGO JR et al., 2008), porém, ainda não possui um tratamento específico ou eficiente e, como as manifestações dessa doença tem como consequência um grande impacto na aparência física dos afetados, gera um estigma para com esses indivíduos, muitas vezes impedindo-os de executar muitas de suas atividades cotidianas, como estudar, trabalhar e conviver em sociedade, levando uma parte desses pacientes até a viver em situação de rua por culpa desse preconceito da sociedade.

Outro aspecto alarmante sobre essa doença é o fato de não ter, ainda, um conhecimento aprofundado, por parte de pesquisadores e docentes, de todas as alterações celulares, teciduais e fisiopatológicas geradas a partir da mutação do gene NF1, que é a causa conhecida da doença, tudo isso decorrente da escassez de trabalhos explorando todos os aspectos dessa doença, tanto em um âmbito geral quanto em manifestações específicas.

Tendo tudo isso em vista, o presente relato de caso foi realizado com o intuito de expor e explorar todos os aspectos clínicos presentes na paciente em questão, de certa forma negligenciados até o momento, para que seja gerado mais conhecimento sobre essa doença e, assim, poder gerar o máximo de compreensão possível sobre todos os aspectos da doença e também influenciar a forma como essa doença é tratada, tanto no meio científico quanto na sociedade em geral.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. CONCEITO

A neurofibromatose (NF) é uma síndrome autossômica dominante de predisposição tumoral, uma vez que o paciente desenvolve uma predisposição ao desenvolvimento de tumores, tanto de caráter benigno como maligno, em comparação com as pessoas que não apresentam a mutação no gene responsável pelo desenvolvimento da NF1 e com quase 100% de penetração, mas expressão variável – isto é, pode haver uma grande variação nas manifestações clínicas dentro de uma mesma família. Além disso 50% dos casos são esporádicos, ou seja, são originários de mutações ocorridas em células germinativas (ROSSET et al., 2018; MARQUES; DINIZ, 2013; REYNOLDS et al., 2003). Essa desordem genética abrange três principais doenças: Neurofibromatose 1 (NF1 ou Doença de von Recklinghausen), Neurofibromatose 2 (NF2) e Schwannomatose (MARQUES; VERONEZ, 2015). Os tipos de NF são clinicamente e geneticamente distintos, sendo a NF1 comumente associada aos nervos periféricos enquanto a NF2 acomete principalmente o Sistema Nervoso Central (HALEFOGLU, 2012).

4.2. BASE HISTÓRICA

Descrições de indivíduos com sintomas que caracterizavam neurofibromatose foram descobertas em manuscritos que datados do ano 1000 (ZANCA; ZANCA, 1980). A primeira publicação de um caso confirmado de NF

ocorreu em 1768 com a descrição de um paciente com neurofibromas cutâneos e que teria herdado essa condição de seu pai (SOUZA et al., 2009). Os indivíduos portadores dessa doença, devido às suas manifestações cutâneas características, sofreram vários estigmas durante a história, sendo tratados como monstros e sofrendo preconceito até por parte de médicos, que muitas vezes se recusavam atender a esses pacientes devido à falta de conhecimento sobre a doença. Um ótimo exemplo para ilustrar esse olhar, tanto da medicina quanto da sociedade como um todo, sobre os pacientes com a NF, é o caso de Joseph Carey Merrick, mais conhecido como o “Homem elefante”, que foi tratado como objeto de exibicionismo em espetáculos circenses a maior parte de sua vida. Mais tarde, com o avanço da ciência e os conhecimentos adquiridos sobre a doença, foi constatado que Joseph na realidade sofria da Síndrome de Proteus, ao contrário do que sugeriu o antropologista inglês Ashley Montagu, em seu livro “The Elephant Man: A study in human dignity”, que afirmava que Joseph sofria de NF1 (WITTKOWER, 1942; MARQUES; VERONEZ, 2015).

Os primeiros relatos científicos de casos prováveis de neurofibromatose datam do século XVI e a primeira revisão da doença foi publicada em 1849 por Robert W. Smith, professor de cirurgia em Dublin, que sugeriu que os tumores eram originários do tecido conjuntivo que circunda pequenos nervos (REYNOLDS, 2003). Entretanto, somente em 1881 foi que o médico e patologista alemão Friedrich Daniel von Recklinghausen usou o termo “neurofibroma” quando ele observou os tumores benignos que surgiam da bainha de nervos periféricos. Seus colegas honraram sua contribuição à ciência, nomeando essa condição de “Doença de von Recklinghausen”. No entanto, as diferentes formas de neurofibromatose não foram separadas e delineadas até a o final do século XX (FERNER et al., 2007).

Em 1900, Thomsom salientou o caráter hereditário da NF1 e, em 1918, Preiser e Devenport afirmaram e esclareceram que essa doença seguia os mecanismos de herança sugeridos por Mendel, com o caráter autossômico dominante, e confirmou que não era ligada ao sexo. No final da década de 1990, Barker et al. e Seizinger et al. mapearam o gene da NF1 que está localizado no braço longo do cromossomo 17 (DARRIGO JR et al., 2008).

4.3. ETIOLOGIA DA DOENÇA

A NF é a síndrome humana mais frequente causada por um defeito em um único gene (SOUZA et al., 2009). Apenas cerca de 50% dos indivíduos acometidos pela NF1 tem a doença por conta de uma herança familiar, os outros 50% apresentam uma mutação espontânea, levando ao primeiro caso da doença na família (MARQUES; VERONEZ, 2015). A NF normalmente se manifesta durante uma ou duas gerações, mas, em alguns casos, pode ocorrer em até seis gerações da mesma família (DARRIGO JR et al., 2008).

Apesar da etiologia da neurofibromatose ainda permanecer obscura devido à falta de estudos mais esclarecedores sobre o assunto, é sabido que as duas principais doenças (NF1 e NF2) são causadas por mutações que acarretam na perda de função dos genes supressores de tumor NF1 e NF2, respectivamente. O gene NF1 possui aproximadamente 350 Kb de DNA, contendo 58 exons e exibindo uma das maiores taxas de mutação entre todos os genes. O gene NF1 codifica para a Neurofibrina, que é uma proteína citoplasmática que atua como um regulador negativo da proteína RAS, via sua ativação RAS – GTPase ativando o domínio da proteína (GAP), ou seja, a falta de neurofibrina acarreta em um aumento da atividade RAS na célula (PARK et al., 2013). Deleções e duplicações, sejam multiexon ou de um único exon, representam cerca de 20% das mutações geradoras de NF1 e de 5% a 10% dessas mutações são microdeleções que abrangem não só o NF1 mas também alguns genes vizinhos e são mediadas pelo número de cópias que se repetem perto do NF1. As microdeleções mais comuns desse gene são as do tipo 1 (1,4 Mb), tipo 2 (1,2 Mb) e do tipo 3. Existem também algumas deleções atípicas que ocorrem neste gene, são de tamanho variável e caracterizam-se por pontos de interrupção não recorrentes (ROSSET et al., 2018).

4.4. FISIOPATOLOGIA DA NEUROFIBROMATOSE

Dentre os sintomas e características da NF1 pode-se destacar: múltiplas manchas café com leite espalhadas pelo corpo, efélides principalmente nas regiões axilares e inguinais, neurofibromas cutâneos e nódulos de Lisch na íris, todas essas sendo apresentadas em cerca de 90% dos indivíduos afetados pela doença (RIETMAN et al., 2018). Outras características comuns dessa

síndrome, porém menos frequentes, são dificuldades de aprendizagem, doenças vasculares, gliomas ópticos, neurofibromas plexiformes, tumores nos Sistema Nervoso Central e Periférico e podem desenvolver anomalias esqueléticas (KO et al., 2013). Já os indivíduos com NF2 apresentam propensão ao desenvolvimento de schwannomas no oitavo nervo cranial e na medula espinhal, além de meningiomas e ependimomas, com sintomas associados, como zumbidos, perda de audição e disfunção do equilíbrio (FERNER, 2010).

As manchas café com leite características da NF1 são geralmente ovais, planas, com bordas irregulares e sua coloração varia do amarelo ao marrom, estando presentes quase na totalidade dos pacientes acometidos pela NF1. Essas manchas geralmente estão localizadas nas partes do corpo menos expostas ao sol e, apesar de serem tratadas como a principal característica da NF1, não são patognomônicas, uma vez que se manifestam em várias outras patologias e também de forma familiar. Apesar de não-patognomônicas, é altamente recomendado que crianças nascidas com seis ou mais manchas café com leite com mais de 5 mm de diâmetro sejam acompanhadas cuidadosamente, uma vez que a possibilidade dessas crianças virem a desenvolver outras manifestações da neurofibromatose é grande, ainda na infância ou até mesmo na adolescência (DARRIGO JR et al., 2008).

Efélides cutâneas, que se desenvolvem na primeira infância, geralmente entre 3 e 5 anos de vida, é geralmente a segunda manifestação da NF1 a ser desenvolvida pelas crianças acometidas pela doença e está presente em cerca de 75% dos pacientes (HERSH, 2008). As efélides consistem em hiperpigmentações das células da camada basal da pele dos pacientes. Essa característica acomete cerca de 90% dos pacientes com até sete anos de idade, principalmente entre 3 e 5 anos, e é um dos critérios diagnósticos mais importantes na criança e na adolescência (STOLL, 2002; MARQUES; VERONEZ, 2015). Estão localizadas normalmente nas axilas e na região inguinal, porém podem se manifestar em outras partes do corpo, como nuca, pescoço e região inframamária para as mulheres. Existe certa variação populacional no padrão das efélides, sendo elas mais presentes na população

negra e bem menos manifestada nos asiáticos (KHOSROTEHRANI et al., 2003).

Dentre os aspectos oftalmológicos da NF1, as manifestações que aparecem com maior frequência são os nódulos de Lisch, presentes em cerca de 75% dos pacientes, geralmente na parte inferior da íris. São observados como hamatomas da superfície da íris, assintomáticos, de formato arredondado, geralmente sem cor, porém podem ter um tom levemente amarronzado, acometem os dois olhos e são formados por melanócitos (MARQUES; VERONEZ, 2015).

Uma das manifestações mais graves da NF1 em crianças é o desenvolvimento de gliomas ópticos, que são tumores provenientes das células da glia e se desenvolvem em torno do nervo óptico. A maioria desses gliomas são astrocitomas pilocíticos e apresentam crescimento lento, porém, em alguns casos, há a presença de astrocitomas mais agressivos e de crescimento mais rápido, geralmente sintomáticos e sendo diagnosticados na idade adulta (FERNER, 2010; FRERET; GUTMANN, 2018). Esses tumores afetam cerca de 20% de todas as crianças com NF1 e podem levar a sérias consequências, incluindo defeitos no campo de visão, estrabismo, proptose e perda permanente da visão (FERNER, 2007). Felizmente esses tumores permanecem assintomáticos na maioria dos pacientes. Atualmente, não é muito recomendado o monitoramento rotineiro das crianças com NF1 por ressonância magnética para os gliomas ópticos, pois como a maioria dos tumores é indolor, não se torna tão vantajoso expor a criança a esse monitoramento sendo que a detecção precoce, nesse caso, não faz diferença no tratamento. Fatores como localização do tumor e alterações na microestrutura do tecido foram propostos para prever quais gliomas ópticos se tornariam sintomáticos, no entanto, estes achados permanecem controversos (SELLMER et al., 2018).

Os neurofibromas começam a aparecer nos pacientes em períodos com grandes mudanças hormonais, como por exemplo, a puberdade, onde geralmente ocorre o agravamento e a multiplicação desses neurofibromas pelo corpo. Eles são tumores benignos e encontrados em 95% dos indivíduos com

NF1, situam-se abaixo da derme e, apesar de não invadirem tecidos vizinhos, podem chegar a um volume grande e conseqüentemente causar complicações como compressão de nervos e órgãos e até tumores torácicos (REYNOLDS et al., 2003). São geralmente assintomáticos, porém, pode ocorrer a sensação de “agulhadas” e coceira esporadicamente, semelhante a uma alergia, mas a resposta à anti-histamínicos é mínima para o tratamento desses sintomas. A remoção cirúrgica dos neurofibromas não é recomendada pelos médicos por estar fortemente associada ao aparecimento de cicatrizes hipertróficas (FERNER, 2007). São formados por um conjunto contendo células de Schwann, células perineurais e fibroblastos endoneurais, tendo como resultado uma massa bem definida ao longo das bainhas nervosas (MARQUES; VERONEZ, 2015).

Os neurofibromas plexiformes, presentes em menor frequência nos indivíduos com NF1, apresentam-se como massas subcutâneas, surgindo a partir de células de Schwann, que envolvem e invadem outros tecidos mais profundos. Ocorrem em 20 a 50% dos pacientes e podem ser uma importante fonte de morbidade e complicação da doença. Estas lesões podem ser encontradas em todos os sistemas e órgãos do corpo do paciente, dando origem a sintomas específicos dependendo da sua localização, tamanho, forma e do grau de invasão do tecido circundante. Essas lesões podem ter um crescimento acentuado em qualquer período da infância, seguido por longos períodos de quiescência. Uma vez que o neurofibroma plexiforme pode surgir ao longo de qualquer nervo periférico, as morbidades associadas podem variar de desfiguração da aparência e dores leves a complicações potencialmente fatais, como a obstrução completa de vias aéreas. Até o presente momento, a remoção cirúrgica tem sido o único tratamento potencialmente eficaz para essa condição, porém, devido à sua natureza infiltrativa, os riscos da cirurgia e do pós-operatório muitas vezes superam os benefícios. Além disso, muitos desses neurofibromas plexiformes não podem ser completamente removidos devido a sua localização e frequentemente acabam crescendo novamente e ficando até maiores do que antes do procedimento cirúrgico (HERSH, 2008; GROSS et al., 2018).

4.5. INCIDÊNCIA X PREVALÊNCIA

A NF1 possui incidência de 1/2000 a 1/7000 nascidos vivos, sendo assim uma das doenças genéticas de herança autossômica dominante mais frequente. Além disso, essa doença tem sido observada em todo o mundo, em todas as etnias e com presença nos dois sexos (MORAES; SANTOS; SALOMÃO, 2013; ALHASHEM et al., 2018; RIETMAN et al., 2018). Essa doença é mais frequente que algumas outras doenças importantes como fibrose cística (1/10000) ou o *Diabetes mellitus* tipo 1 (1/13000) (SOUZA et al., 2009). Os dados mais atuais sobre a prevalência dessa doença são de 2004, quando a estimativa era de que existiam, no Brasil, cerca de 80000 casos e, no mundo, cerca de 1,5 milhão, evidenciando a alta prevalência dessa doença em indivíduos jovens. (DARRIGO JR et al., 2007; FERNER, 2007; DARRIGO JR et al., 2008).

Já a NF2 e a Schwannomatose são mais raras, acometendo cerca de 1/25000 a 1/33000 nascidos vivos ao redor do mundo. (CHEN et al., 2018; MORRIS et al., 2016; SOUZA et al., 2009).

5. RELATO DO CASO

5.1. IDENTIFICAÇÃO

Paciente do sexo feminino, 56 anos, brasileira, casada. Completou o nível de escolaridade primário. Desempenhava trabalhos de serventia em domicílios e hotéis. Residia na companhia do marido, em casa própria, de alvenaria, em zona urbana, com acesso à luz e água tratada. A família tinha uma renda mensal de 1 a 2 salários mínimos.

5.2. HISTÓRICO CIRURGICO

A paciente possuía um histórico consistido de quatro intervenções cirúrgicas realizadas por questões envolvidas com a NF1.

As cirurgias realizadas foram:

- Ressecção de um neurofibroma localizado no mediastino – realizada em 2002;
- Ressecção de um neurofibroma localizado na axila direita – realizada em 2005;
- Ressecção de um neurofibroma localizado na coxa direita – realizada em 2006;
- Ressecção de um neurofibroma recidivado localizado na coxa direita – realizada em 2008.

5.3. HISTÓRICO DE REGISTRO DOS DADOS CLÍNICOS

Foi constituído um levantamento de dados obtidos por meio das fichas clínicas que acompanham o corpo:

1. *Prontuário:* 2.008.913
2. *Identificação:* _____
3. *Idade:* () 1. 0-20 anos () 2. 21-40 anos (X) 3. 41-60 anos () 4. 61-80 anos
4. *Gênero:* (X) 1. Feminino () 2. Masculino
5. *Raça:* (X) 1. Branca () 2. Amarela () 3. Negra () 4. Outra
6. *Diagnóstico clínico:* Neurofibroma de ápice pulmonar com invasão no canal medular.
7. *Diâmetro da lesão (cm):* () 1. 0,1-1,0 () 2. 1,1-2,0
() 3. 2,1-3,0 (X) 4. Mais de 3,0
8. *Síndrome:* (X) 1. Sim () 2. Não () 3. Não informado/Nada consta
9. *Se sim qual?* Neurofibromatose tipo I
10. *Outros familiares afetados* (X) 1. Sim () 2. Não () 3. Não informado
11. *Lesões:* () 1. Isoladas (X) 2. Múltiplas
12. *Localização* Presentes em toda extensão corporal.

13. *Sintomas:* () 1. Presente () 2. Ausente Se presente, qual ? _____
14. *Tempo de duração da lesão:*
15. () 1. Desde o nascimento () 2. Desde a infância () 3. < 5 anos
() 4. > 5 anos (X) 5. Não informado
16. *Recidiva:* () 1. Sim (X) 2. Não 3. Ignorado
17. *Se sim, após quanto tempo?* _____

5.4. HISTÓRIAS CLÍNICAS, SINTOMATOLOGIA, EVOLUÇÃO E TRATAMENTO DA DOENÇA

O primeiro registro dessa paciente data de 19/10/2017, em que a paciente é submetida a uma tomografia computadorizada de tórax. Na análise dessa tomografia foram feitas algumas constatações:

- Traquéia e brônquios principais de calibre e morfologia normais;
- Grandes vasos mediastinais com calibre normal;
- Ausência de linfonodomegalias intestinais;
- Nódulos calcificados com 3 e 6 mm no pulmão direito e esquerdo;
- Espaços pleurais virtuais;
- Lesão expansiva, heterogênea, predominantemente hipoatenuante, com realce pelo contraste, localizada em região paravertebral esquerda, medindo 53 x 49 x 43 mm. A lesão promove destruição óssea no corpo de D2, D3 e porções de D1, bem como no arco posterior de D2, primeiro e segundo arcos costais, com sinais de expansão do forame neural e extensão para o interior do canal vertebral.

Posteriormente, já no dia 25/10/2017 essa paciente volta ao hospital alegando dor intensa em tórax posterior e membro superior esquerdo, sem alterações na força. Os médicos de plantão examinam a paciente e essa não tem alterações na ausculta pulmonar. Devido às alegações e ao histórico clínico da paciente, os médicos solicitam avaliação da ortopedia para a possibilidade de ressecção desse tumor em conjunto.

No dia 30/10 mais dois exames são realizados na paciente, tomografias computadorizadas e pescoço e da região da coluna lombossacral. A da região

lombossacral não atestou nenhuma alteração importante, mostrando corpos vertebrais anatômicos, canal vertebral de dimensões normais e sem sinais de protrusão discal. Já a análise da tomografia do pescoço mostrou as seguintes constatações:

- Laringe sem anormalidades;
- Ausência de linfonomegalia cervical;
- Lesão comprometendo os corpos vertebrais de D1 e D2 a

esquerda da linha média, com 65 mm com comprometimento de partes moles paravertebrais e do canal vertebral, com redução de cerca de 80 %.

Compromete também os arcos costais adjacentes.

Após procedimento e análise, os exames foram encaminhados para a ortopedia para discussão sobre retirada ou não desse tumor.

Dia 11/11/2017 a paciente retorna ao hospital para a realização de mais um exame complementar, uma ressonância magnética da coluna torácica, após análise foram feitas as seguintes constatações:

- Volumosa formação predominantemente sólida, com componente de partes moles e ósseos associados, de aspecto destrutivo, na altura do aspecto lateral do corpo vertebral e elemento ósseo esquerdo de D2, apresentando áreas de degeneração cística ou necrose de permeio. Esta formação destrutiva apresenta invasão do forame neural esquerdo de D1-D2 e, aparentemente e parcialmente, o forame neural esquerdo de D2-D3, bem como apresenta invasão parcial do canal espinhal em D2-D3 com deslocamento da medula espinhal torácica para a direita sem sinais de mielopatia. Associa-se a deslocamento anterior da artéria subclávia e vertebral esquerda sem apresentar invasão destas estruturas vasculares;
- Leve desvio no eixo cervical para a direita e acentuada escoliose torácica alta para a esquerda;
- Demais corpos vertebrais com alinhamento posterior e altura preservados;

- Desidratação dos discos cervicais com perda leve da altura em C6-C7.

Os níveis discais avaliados evidenciam:

- Hipertrofia uncovertebral bilateral em C4-C5, C5-C6 e C6-C7 sem abaulamentos significativos ou hérnias discais;
- Demais níveis cervicais sem alterações degenerativas significativas;
- Níveis discais torácicos sem alterações degenerativas significativas;
- Ausência de hérnias discais;
- Restante do canal espinhal e demais forames neurais preservados;
- Restante da medula cervical com calibre e sinal preservado;
- Múltiplos nódulos sólidos com impregnação homogênea pelo contraste nas partes moles subcutâneas cervicais e torácicas posteriores, esparsos, medindo até 8 mm na região cervical posterior baixa direita.

A paciente retornou ao hospital no dia 13/11/2017 para a realização de um raio X, que após análise contactou:

- Escoliose dorsal;
- Clips cirúrgicos no ápice esquerdo;
- Lesão nodular com 27 mm no ápice do pulmão esquerdo;
- Solução de continuidade óssea na 1ª costela esquerda;
- Deformidade de arcos costais superiores à esquerda;
- Coração com forma, volume e situação anatômicas;
- Seios costofrênicos permeáveis.

Apesar dessas constatações, a falta de informações da suspeita clínica, dos achados de exames físicos, laboratoriais ou cirúrgicos e eventuais terapêuticas instituídas na requisição do exame, impede a correlação dos sinais radiológicos, limita a interpretação dos achados de imagem e tolhe do médico radiologista a correta conclusão diagnóstica.

A paciente retorna ao plantão do hospital no dia 22/11/2017, com dor intensa em hemitórax esquerdo e região lombar esquerda, o médico plantonista executa avaliação física na paciente, atestando condições normais (afebril, FC 89 e PA 133 x 98) e a paciente relata que o hábito intestinal está mais obstipado, com a última evacuação há 3 dias, mas está eliminando flatos. Fez uso de paracetamol e morfina em casa

, para controle da dor, deu entrada no plantão apenas quando a intensidade da dor aumentou muito. A conduta dos médicos foi de pedir internamento da paciente para controle de dor e iniciar corticoterapia.

Com a paciente internada no serviço de cirurgia do tórax, os médicos conseguem controlar a dor com administração de medicação e posteriormente solicitam transferência da paciente para o setor de ortopedia para avaliação da paciente e discussão do caso. Transferida para a ortopedia, a paciente passa por uma avaliação que constata sintomas neurológicos sensitivos no dermatomo correspondente e também que não há déficit de força nos membros superiores e nem nos membros inferiores.

Foi realizada a discussão do caso com a participação da equipe de cirurgia do tórax e da equipe de ortopedia, para uma abordagem conjunta do caso, devido às características biológicas do tumor (extensão, tumor não radiosensível e de crescimento lento), entende-se ter um benefício com a ressecção do tumor, que ocorreria em dois tempos, inicialmente com a equipe de cirurgia torácica, abordando o tumor na parede torácica e sequencialmente com a ortopedia, para abordar a coluna. Há risco iminente de ficar um tumor residual, porém, devido ao seu crescimento lento os médicos acreditam que essa seja a melhor abordagem para a paciente.

Após isso é feita a orientação da paciente e de familiares, alertando sobre os riscos da cirurgia que incluem hemorragia grave e óbito, eles entendem e aceitam a abordagem. A paciente recebe alta, já está com a dor controlada e dados vitais estáveis. Leva para casa receita de medicamentos para analgesia.

No dia 25/12/2017 a paciente retorna ao plantão do hospital com queixa de dor na coluna toracolombar com irradiação para membro superior esquerdo

e que não foi resolvida com os medicamentos receitados pelos médicos após o ultimo internamento. A medicação é alterada e a paciente tem melhora significativa na dor, sendo liberada pelos médicos para ir pra casa. É agendado o tratamento cirúrgico para o dia 16/01 às 13 horas, com internamento às 10 horas do mesmo dia em jejum de 12 horas.

A paciente acaba retornando ao hospital no dia 31/12 com sintomas semelhantes aos da última internação, como a paciente faz uso de morfina 10 mg 4/4h sem melhora no quadro álgico, a equipe médica decide alterar receita de analgesia e consegue melhorar a dor da paciente, é dada alta hospitalar porém a paciente é orientada a retornar imediatamente caso aconteçam sinais de alarme.

No dia 11/01/2018 a paciente vai ao hospital com queixa de perda de força nos membros inferiores, com piora nas últimas 24h, acompanhada de retenção urinária. Ao exame é constatada que a perda de força é de grau 1, após discussão a equipe de médicos solicita internamento da paciente e adiantamento da cirurgia para o dia 12. Foi realizado o exame neurológico e nele foi constatada força grau 3 em coxa e grau 4 em dorso do pé, com espasticidade e alteração de esfíncter vesical.

A paciente nesse momento foi deixada em jejum, e foi iniciada a terapia com altas doses de corticóides, protocolo para compressão medular. Cirurgia marcada para as 7h do dia seguinte.

A cirurgia de descompressão medular foi realizada com sucesso e a paciente foi encaminhada à UTI para os cuidados do pós-operatório, foi iniciado o uso de antibiótico profilático. Dois dias depois da cirurgia, com um pós-operatório sem intercorrências a paciente já foi encaminhada para o leito normal. No dia 15/01/2018 foi feita uma avaliação da paciente e constatado um quadro de ansiedade, os médicos iniciam o tratamento com medicamento ansiolítico, orientam a família e a paciente a se manter sentada durante o dia, ensinam cateterismo intermitente limpo e dão alta hospitalar para a paciente.

No dia 22/01/2018 a paciente volta ao pronto socorro do hospital para avaliação da ferida operatória, essa apresenta secreção serosa, sem pus, com

um episódio de febre no dia anterior, mas sem febre no momento da avaliação, os médicos iniciaram tratamento com cefalexina e liberaram a paciente para voltar pra casa.

Dias depois, no dia 26, a paciente é levada ao hospital pelo SAMU por piora de padrão respiratório, a família também reporta que a secreção saindo da ferida operatória ficou mais abundante, sem episódios de febre, a paciente encontra-se urinando por via de cateterismo intermitente. Ao exame é constatada a desidratação e mucosas hipocoradas da paciente. Os médicos começam a discutir as hipóteses e chegam a conclusão que a infecção da ferida operatória e quadro respiratório secundário à sepse parece ser a mais provável delas. Levando isso em conta solicitam o internamento, para antibioticoterapia e medidas de suporte ventilatório, solicitam também hemocultura e urocultura, foi iniciado tratamento com cefepime, vancomicina e metronidazol empírico.

A família mostra um resultado de urocultura coletada dia 22/01 e aponta *E. coli* > 100.000 UFC resistente somente a ampicilina, a conduta dos médicos foi de manter o tratamento com cefepime e vancomicina. Nesse momento foi realizada outra avaliação da paciente e feitas as seguintes constatações:

- Melhora no padrão ventilatório e da ausculta após ventilação não invasiva;
- Tosse produtiva, o corpo médico solicita acompanhamento da fisioterapia para melhorar mobilização da secreção pulmonar;
- Tem extensa massa tumoral localizada na região do hemitórax esquerdo, com pequeno foco de consolidação sugerindo processo infeccioso associado;
- Conforme já discutido entre as equipes médicas, paraplegia pela compressão medular prévia é de caráter permanente.

Nesse momento a paciente é encaminhada para a Unidade de Cuidados Intermediários para uma avaliação completa de todos os sistemas.

MOTIVOS PARA INTERNAMENTO NA UCI

- Sepsis/Choque séptico: Sim

- Queixas atuais do paciente: Paciente relata melhora no estado geral, continua com tosse, porém menos produtiva e sem hemoptise. Boa resposta à ventilação não invasiva, porém relata desconforto importante durante a primeira sessão. Aceitação parcial da dieta via oral. Diurese via sonda vesical de demora. Constipação.

EXAME POR SISTEMAS: NEUROLÓGICO

- Escala de Glasgow: 15;
- Pupilas iso/fotorreagentes: Miose e ptose à esquerda, fotorreagentes bilateralmente;
- Paciente agitado: Não;
- Força e reflexos dos quatro membros: Normal.

CARDIOVASCULAR

- Uso de droga vasoativa: Não;
- Pressão arterial média: 124/82;
- Frequência cardíaca: 128;
- Bulas cardíacas rítmicas e normofonéticas: Sim;
- Perfusão periférica: Preservada.

RESPIRATÓRIO

- Murmúrio vesicular: Presente, reduzido em ápice esquerdo;
- Ruídos adventícios: Sopro tubário em terço médio à esquerda;
- Tipo de suporte respiratório / Ventilação espontânea: Névoa 2L;
- SpO₂: 92 – 98%.

GASTROINTESTINAL

- Dieta: Pastosa;
- Glicemias: 123 – 135;
- Evacuação presente: Não;
- Ruído hidroaéreo; Presentes;
- Ferida operatória sem sinais de infecção; Não, secreção purulenta em FO;

- TGO: 26;
- TGP: 45.

RENAL

- Diurese: 800 mL;
- Terapia de substituição renal: Não;
- Bicarbonato: 25,4;
- Cr: 0,4;
- U: 21;
- Na; 136;
- K: 4,6.

INFECCIOSO

- Uso de antibiótico e dia: Dia 0 cefepime + vancomicina;
- Febre: 36,1 (relata hipertermia em casa);
- PCR: 5,7.

HEMATOLÓGICO

- Anemia: 9,6;
- Neutropenia: 10700;
- Plaquetopenia: 318000;
- Membros inferiores: Sem edema.

Com essa avaliação mais completa da paciente os médicos decidem aumentar a dosagem de gabapentina (analgesia), manter o tratamento com antibiótico e solicitam avaliação da psicologia devido ao comportamento ansioso da paciente.

A paciente continuou internada no hospital, debilitada, até que devido às complicações da própria neurofibromatose e também a uma insuficiência respiratório aguda veio a falecer às 03h00 da manhã do dia 16/02/2018.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A neurofibromatose é uma doença cujas manifestações clínicas características são de fácil diagnóstico e também motivo de grande e constante preocupação, devido à possibilidade real de malignização dos neurofibromas, como o que ocorreu no caso relatado neste trabalho, demandando series de intervenções cirúrgicas como tentativas de contenção ou prevenção dessas mudanças de tamanho e forma que tornam os neurofibromas problemas sérios para o paciente.

Nesse caso, foi possível observar um neurofibroma, localizado no ápice do pulmão, que acabou invadindo a medula espinhal em sua porção cervical e causando paraplegia de caráter permanente na paciente em questão, levando também a um quadro de dor muito importante e de difícil controle, questões essas que, apesar da tentativa de controle dos sintomas e das intervenções cirúrgicas realizadas, contribuíram de maneira decisiva para a piora do quadro da paciente e conseqüente óbito.

Até o presente momento não existem tratamentos eficazes para a cura ou melhora de qualidade de vida dos pacientes, somente há a disponibilidade de intervenções cirúrgicas pontuais para ressecção de neurofibromas. Por esse motivo, mais estudos e relatos de caso como este são necessários para que haja uma ampliação do conhecimento sobre a doença e novas portas se abram para a descoberta de uma possível abordagem eficaz da doença.

REFERÊNCIAS

- ALHASHEM, F. *et al.* Biliary Rhabdomyosarcoma in an Infant Male With Neurofibromatosis Type 1: **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, p. 1, 2018.
- ARDERN-HOLMES, S. L.; NORTH, K. N. Treatment for plexiform neurofibromas in patients with NF1. **The Lancet Oncology**, v. 13, n. 12, p. 1175–1176, 2012.
- ARNOLD, S. S. *et al.* Preliteracy impairments in children with neurofibromatosis type 1. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 60, n. 7, p. 703–710, 2018.
- BREMS, H. *et al.* Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. **The Lancet Oncology**, v. 10, n. 5, p. 508–515, 2009.
- CHEN, L.-H. *et al.* Microsurgery for patients diagnosed with neurofibromatosis type 2 complicated by vestibular schwannomas: Clinical experience and strategy for treatments. **Medicine**, v. 97, n. 17, p. e0270, 2018.
- DARRIGO JR., L. G. *et al.* Prevalence of plexiform neurofibroma in children and adolescents with type I neurofibromatosis. **Jornal de Pediatria**, v. 0, n. 0, 2007. Disponível em: <http://www.jped.com.br/conteudo/Ing_resumo.asp?varArtigo=1725&cod=&idSecao=1>. Acesso em: 25/6/2018.
- DARRIGO JR, L. G. *et al.* Neurofibromatose tipo 1 na infância: revisão dos aspectos clínicos. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 26, n. 2, p. 176–182, 2008.
- EVANS, D. G. *et al.* Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: Estimates from a UK family genetic register service. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 152A, n. 2, p. 327–332, 2010.
- FERNER, R. E. The neurofibromatoses. **Practical Neurology**, v. 10, n. 2, p. 82–93, 2010.
- FERNER, R. E. *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. **Journal of Medical Genetics**, v. 44, n. 2, p. 81–88, 2006.
- FISHER, M. J. *et al.* 2016 Children's Tumor Foundation conference on neurofibromatosis type 1, neurofibromatosis type 2, and schwannomatosis. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 176, n. 5, p. 1258–1269, 2016.

FRERET, M. E.; GUTMANN, D. H. Insights into optic pathway glioma vision loss from mouse models of neurofibromatosis type 1. **Journal of Neuroscience Research**, 2018. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/jnr.24250>>. Acesso em: 25/6/2018.

GALVAN, J. M.; HOFKAMP, M. P. Usefulness of intrapartum magnetic resonance imaging for a parturient with neurofibromatosis type 1 during induction of labor for preeclampsia. **Baylor University Medical Center Proceedings**, v. 31, n. 1, p. 92–93, 2018.

GRAZIADIO, C. *et al.* Múltiplas hiperintensidades no sistema nervoso central em uma criança com neurofibromatose do tipo 1. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 29, n. 4, p. 694–698, 2011.

GROSS, A. M. *et al.* Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. **Neuro-Oncology**. Disponível em: <<https://academic.oup.com/neuro-oncology/advance-article/doi/10.1093/neuonc/noy067/4989835>>. Acesso em: 25/6/2018.

HALEFOGLU, A. M. Neurofibromatosis Type 1 Presenting with Plexiform Neurofibromas in Two Patients: MRI Features. **Case Reports in Medicine**, v. 2012, p. 1–3, 2012.

HAUTH, L.; MONTAGNA, M.; CRAS, P. Stroke-like symptoms and leptomeningeal FLAIR hyperintensity in a neurofibromatosis type 1 patient with primary leptomeningeal melanoma. **Acta Neurologica Belgica**, v. 118, n. 2, p. 335–336, 2018.

HERSH, J. H.; COMMITTEE ON GENETICS. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis. **PEDIATRICS**, v. 121, n. 3, p. 633–642, 2008.

HUSON, S. M. What level of care for the neurofibromatoses? **The Lancet**, v. 353, n. 9159, p. 1114–1116, 1999.

JEONG, S. C. *et al.* Successful surgical treatment of massive spontaneous hemothorax due to intrathoracic secondary degeneration of a neurofibroma from mediastinal involvement of type 1 neurofibromatosis. **Journal of Thoracic Disease**, v. 10, n. 3, p. E203–E206, 2018..

KHOSROTEHRANI, K. *et al.* Clinical risk factors for mortality in patients with neurofibromatosis 1: a cohort study of 378 patients. **Archives of Dermatology**, v. 139, n. 2, p. 187–191, 2003.

KLEIN-TASMAN, B. P. *et al.* Adaptive Behavior in Young Children with Neurofibromatosis Type 1. **International Journal of Pediatrics**, v. 2013, p. 1–7, 2013.

KLEIN-TASMAN, B. P. *et al.* Cognitive and Psychosocial Phenotype of Young Children with Neurofibromatosis-1. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 20, n. 01, p. 88–98, 2014.

KO, J. M. *et al.* Mutation Spectrum of NF1 and Clinical Characteristics in 78 Korean Patients With Neurofibromatosis Type 1. **Pediatric Neurology**, v. 48, n. 6, p. 447–453, 2013.

MALBARI, F. *et al.* Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors in Neurofibromatosis: Impact of Family History. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, p. 1, 2018.

MARQUES, A. C.; DINIS, F. Neurofibromatose tipo 1: relato de um caso clínico. **Rev Port Med Geral Fam**, Lisboa, v. 29, n. 5, p. 322-326, 2013.

MARQUES, M. S.; VERONEZ, D. A. DA L. Desmistificando a Neurofibromatose Tipo 1 Na Infância: Artigo de Revisão. **Revista Médica da UFPR**, v. 2, n. 2, p. 79, 2015.

MARTIN, S. *et al.* Attitudes About Internet Support Groups Among Adolescents and Young Adults with Neurofibromatosis Type 1 and their Parents. **Journal of Genetic Counseling**, v. 23, n. 5, p. 796–804, 2014.

MIYAHARA, R. *et al.* Communicating hydrocephalus and coexisting nonenhancing tumor: An ominous sign for patients with neurofibromatosis type 1? **Radiology Case Reports**, v. 13, n. 3, p. 693–696, 2018.

MORAES, F. S.; SANTOS, W. E. DE M.; SALOMÃO, G. H. Neurofibromatose tipo I. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 72, n. 2, p. 128–131, 2013.

MORRIS, K. A. *et al.* Bevacizumab in neurofibromatosis type 2 (NF2) related vestibular schwannomas: a nationally coordinated approach to delivery and prospective evaluation. **Neuro-Oncology Practice**, v. 3, n. 4, p. 281–289, 2016.

PAINE R. S. A clinical, pathological and genetic study of multiple neurofibromatosis. **American Journal of Human Genetics**, v. 8, n. 3, p. 190-191, 1956.

PARK, S.-J. *et al.* Serum biomarkers for neurofibromatosis type 1 and early detection of malignant peripheral nerve-sheath tumors. **BMC Medicine**, v. 11, n. 1, 2013. Disponível em: <<http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-109>>. Acesso em: 25/6/2018.

REYNOLDS, R. M. *et al.* Von Recklinghausen's neurofibromatosis: neurofibromatosis type 1. **Lancet (London, England)**, v. 361, n. 9368, p. 1552–1554, 2003.

RIETMAN, A. B. *et al.* Worries and needs of adults and parents of adults with neurofibromatosis type 1. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 176, n. 5, p. 1150–1160, 2018.

ROBERTSON, K. A. *et al.* Imatinib mesylate for plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1: a phase 2 trial. **The Lancet Oncology**, v. 13, n. 12, p. 1218–1224, 2012.

ROSSET, C. *et al.* Clinical and molecular characterization of neurofibromatosis in southern Brazil. **Expert Review of Molecular Diagnostics**, v. 18, n. 6, p. 577–586, 2018.

SELLMER, L. *et al.* Serial MRIs provide novel insight into natural history of optic pathway gliomas in patients with neurofibromatosis 1. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 13, n. 1, 2018. Disponível em: <<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-018-0811-9>>. Acesso em: 25/6/2018.

SOUZA, J. F. DE. Neurofibromatose Tipo 1: mais comum e mais grave do que se imagina. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/1843/ECJS-7N9FFE>>. Acesso em: 25/6/2018.

STOLL, C. Difficulties in the diagnosis of neurofibromatosis-1 in children. **American Journal of Medical Genetics**, v. 112, n. 4, p. 422–426, 2002.

THOMPSON, H. L. Evaluation of phonological processing skills of young children with neurofibromatosis type 1. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 60, n. 7, p. 642–642, 2018.

VIANA, A. C. DE S.; LIBERATORE JR, R. D. R.; BERTOLLO, E. M. G. Puberdade e crescimento em crianças e adolescentes com neurofibromatose tipo 1. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 50, n. 2, p. 163–166, 2004.

WAINER, S. A child with axillary freckling and café au lait spots. **CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne**, v. 167, n. 3, p. 282–283, 2002.

WALKER, J. A.; UPADHYAYA, M. Emerging therapeutic targets for neurofibromatosis type 1. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, v. 22, n. 5, p. 419–437, 2018.

WITTKOWER, R. Marvels of the East. A Study in the History of Monsters. **Journal of the Warburg and Courtauld Institutes**, v. 5, p. 159, 1942.

YOSHIDA, Y. *et al.* Simple method for estimating cutaneous neurofibromas in patients with neurofibromatosis 1. **The Journal of Dermatology**, v. 45, n. 5, p. 626–627, 2018.

ZANCA, A.; ZANCA, A. Antique Illustrations of Neurofibromatosis. **International Journal of Dermatology**, v. 19, n. 1, p. 55–58, 1980.