

Neurofibromatose tipo II: A propósito de casos clínicos

Neurofibromatosis type II: Case reports

Miguel Silva • José Romão • António Diogo de Paiva

RESUMO

Introdução: A neurofibromatose tipo II é uma doença autossómica dominante rara, caracterizada pelo aparecimento de múltiplas neoplasias benignas no sistema nervoso. As manifestações clínicas são variadas. Dependendo da extensão e da localização das neoplasias, as queixas mais frequentes são hipoacusia, acufenos, alterações de equilíbrio, sinais neurológicos focais e hidrocefalia.

Objectivo: Apresentação de três casos clínicos cuja manifestação inaugural foi um quadro clínico do foro otorrinolaringológico. Pretende-se chamar atenção para esta patologia e realizar uma revisão da literatura.

Material e Métodos: Neste artigo são apresentados os últimos três casos clínicos diagnosticados no serviço de Otorrinolaringologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Reportam-se as manifestações clínicas inaugurais, os exames complementares de diagnóstico utilizados, a terapêutica seleccionada e o seu resultado clínico.

Discussão: Na neurofibromatose tipo II, ocorre uma mutação genética, localizada no braço longo do cromossoma 22. O gene de NF2 mutante provoca diminuição da produção ou da função de uma proteína supressora tumoral, a merlina. Os indivíduos afectados desenvolvem, ao longo da vida, quadro clínico secundário a neoplasias benignas dispersas no sistema nervoso central, destacando-se o schwannoma vestibular bilateral.

O diagnóstico de neurofibromatose tipo II exige um índice elevado de suspeição dado a variabilidade nas formas de apresentação clínica e na idade de surgimento. Com este trabalho, demonstrámos que a manifestação inaugural desta doença grave, que limita quer a qualidade de vida quer a esperança média de vida, pode ser um quadro clínico comum na consulta de otorrinolaringologia.

Conclusão: O otorrinolaringologista é, muitas vezes, o primeiro clínico a detectar manifestações desta doença. É importante incluir esta patologia no diagnóstico diferencial das alterações inespecíficas de equilíbrio acompanhadas por outros sinais neurológicos focais, doentes com hipoacusia neurosensorial bilateral assimétricas e doentes com surdez súbita bilateral.

Palavras-chave: Neurofibromatose, schwannoma vestibular

Miguel Silva

Interno(a) do Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

José Romão

Assistente Hospitalar do Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

António Diogo de Paiva

Director de Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Correspondência

Miguel Silva

HUC/CHUC

Praceta Prof. Mota Pinto 3000-075 Coimbra, Portugal

Telefone: 230400400

E-mail: stoj_@hotmail.com

ABSTRACT

Introduction: Neurofibromatosis type II is a rare genetic disorder with an autosomal dominant mode of transmission characterized by the growth of multiples benign tumors in the nervous system. There is a broad clinical spectrum known. Manifestations of the disease depends on the extension and the localization of the tumors, the most common complaints are hearing loss, tinnitus, loss of balance, focal neurological deficits and hydrocephalia.

Aim: This paper presents three cases of neurofibromatosis type II in which inaugural manifestation was within the field of Otolaryngology. We pretend to call awareness of this syndrome within our field and review of literature.

Material and Methods: In this paper, we present the last three patients diagnosed with neurofibromatosis type II in the department of Otolaryngology at University Hospital of Coimbra.

Discussion: Neurofibromatosis type II is caused by a genetic mutation located on the long arm of chromosome 22. The mutated gene decrease the production or the function of a tumor suppressor peptide, merlin. Affected patients developed signs and symptoms secondary of dispersed benign tumors in the central nervous system, highlight by bilateral vestibular schwannoma.

The diagnosis of neurofibromatosis type II requires a high index of suspicion due to the variability of clinical manifestation. In this article, we showed that the inaugural manifestation of this disease may be an ordinary sign and symptom found in otolaryngology clinic.

Conclusion: Otolaryngologist is usually the first physician to detect clinical signs and symptoms of this disease, which lead to significant loss on quality of life and average life expectancy. It is important to include this disease in the differential diagnosis of unspecific dizziness accompanied by focal neurologic signs, asymmetric bilateral sensorineural hearing loss and bilateral sudden hearing loss.

Keywords: Neurofibromatosis, vestibular schwannoma

INTRODUÇÃO

A neurofibromatose tipo II (NF2) é uma doença autossómica dominante rara, caracterizada pelo aparecimento de múltiplas neoplasias benignas no sistema nervoso central e periférico. Embora seja uma doença com transmissão autossómica, metade dos indivíduos afectados apresentam uma mutação genética de novo, localizada no braço longo do cromossoma 22. O gene de NF2 mutante provoca diminuição da produção ou diminuição da função de uma proteína supressora tumoral, a merlina. A prevalência desta doença é estimada em 1/60000, sendo o diagnóstico geralmente feito na 2ª ou 3ª década de vida, podendo, no entanto, variar desde os primeiros meses de vida até uma idade avançada.

Ao contrário da neurofibromatose tipo I, as neoplasias na neurofibromatose tipo II têm um risco muito baixo de

malignização e compreendem o schwannoma, meningioma, ependiomas e gliomas, sendo que a maioria dos doentes desenvolvem schwannoma bilateral do nervo vestibular superior¹.

As manifestações clínicas da doença são muito variadas, dependendo da localização das neoplasias no sistema nervoso central e periférico. A diminuição auditiva progressiva, acufeno e alterações do equilíbrio são as queixas mais frequentes e precoces da doença. A hipoacusia geralmente é unilateral no momento do diagnóstico, podendo ser precedida por acufeno. No entanto, com a evolução da doença, muitos doentes desenvolvem surdez bilateral, cuja reabilitação auditiva se torna um desafio para o otorrinolaringologista. O schwannoma vestibular com crescimento rápido pode provocar paralisia facial, hidrocefalia e compressão do tronco cerebral. Schwannomas de outros pares cranianos, embora mais indolentes e de evolução lenta, são encontrados em mais de 50% dos doentes, geralmente em indivíduos com diagnóstico feito mais precocemente, sendo mais frequente nos III e V pares cranianos. Quando ocorrem schwannomas no foramen jugular, os doentes podem apresentar disfagia, disfonia, pneumonias de aspiração e alterações da motilidade esofágica. Os meningiomas intracranianos, dependendo da sua localização, provocam múltiplas alterações neurológicas incluindo cefaleias, convulsões, parestesias, entre outras. Podem ser encontrados a nível da medula espinhal meningiomas e outras neoplasias malignas de baixo grau, como os ependiomas e gliomas, provocando queixas de mialgias, parestesias e diminuição da força muscular. As queixas oftalmológicas são igualmente proeminentes nos indivíduos

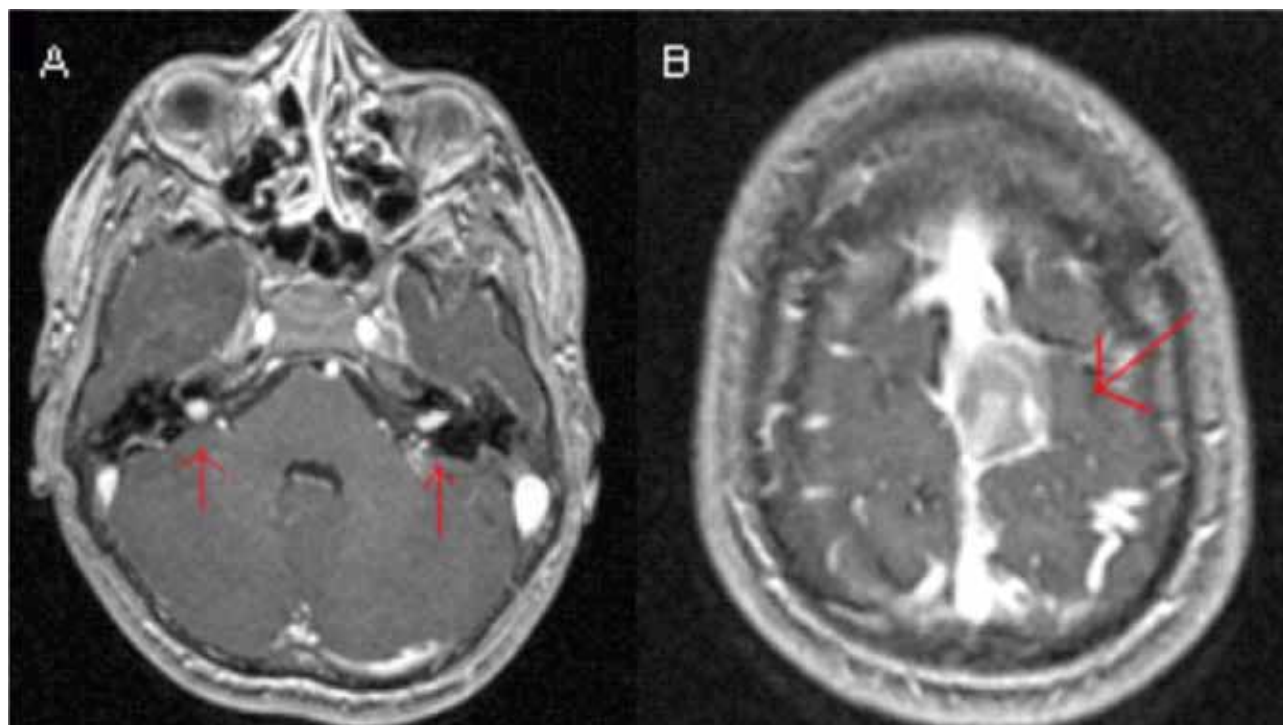
afectados, sendo que 60 a 80% apresentam catarata lenticular posterior juvenil subcapsular². Podem também ocorrer hamartomas e meningiomas do nervo óptico, embora menos frequentes. Ao contrário da NF1, lesões dermatológicas como manchas "café-au-lait" e neurofibromas cutâneos, são subtis nesses indivíduos, não contribuindo para o diagnóstico mais precoce da doença³.

Caso Clínico 1

Doente de 13 anos, do sexo masculino, saudável, jogador de futebol que iniciou queixas de marcha arrastada e diminuição da força muscular do membro inferior direito com algumas semanas de evolução de forma lenta e progressiva. Negava outro tipo de sintomatologia. Sem antecedentes familiares relevantes. Apresentava bom estado geral e desenvolvimento psicomotor normal. Ao exame neurológico apresentava unicamente limitação da dorsiflexão do pé direito. Foi realizada electromiografia cujo resultado revelou radiculopatia L5-S1. Enquanto aguardava exame imagiológico, iniciou quadro de tonturas quando se encontrava em decúbito, ocasional, sem sintomatologia auditiva. Realizou ressonância magnética crânio-encefálica (RM-C.E.) e do neuroeixo que mostrou lesão neoplásica na transição bulbo-cervical (com 17.5mm), lesões punctiformes a nível dos espaços L2-L3 (o maior com 7,3mm), schwannoma dos pares cranianos VIII bilateral (cerca de 11mm) (Fig.1), par craniano V esquerdo a nível gasseriano com leve extensão ao seio cavernoso, par craniano XII esquerdo, dois meningiomas no foice cerebral parassagital esquerdo (7-8 mm) e a nível da dura-máter parassagital esquerda (Fig.1).

FIGURA 1

A ressonância magnética mostrou: A - schwannoma vestibular bilateral, B - meningioma parassagital



O exame objectivo realizado na consulta de Otorrinolaringologia foi irrelevante, os exames audio-impedancimétricos e os potenciais evocados auditivos foram normais, a craniocorpografia não mostrou alterações e a videonistagmografia mostrou défice vestibular esquerdo ligeiro e compensado. O exame oftalmológico não revelou alterações. O doente ficou a ser seguido nas consultas de neurocirurgia e de otorrinolaringologia e optou-se por tratamento expectante. Com a evolução da doença, iniciou fasciculações da pálpebra inferior direita e atrofia muscular do membro inferior direito (Fig.2), encontrando-se a realizar fisioterapia. Na última consulta de follow-up de Otorrinolaringologia, o doente queixou-se de disфонia e à laringoscopia indirecta apresentou parésia bilateral das cordas vocais. Realizou-se nova RM-C.E. e o resultado foi sobreponível ao anterior. O doente encontra-se sob vigilância na consulta.

Caso Clínico 2

Doente de 32 anos, sexo masculino, saudável, sem antecedentes familiares relevantes. Apresentou quadro de surdez súbita bilateral (mais grave à esquerda), sem outra sintomatologia. Os exames ORL e neurológico foram

FIGURA 2

Atrofia muscular do membro inferior direito



irrelevantes. Iniciou tratamento com corticoterapia sistémica mas não apresentou melhoria clínica. A RM-C.E. e a RM dos ouvidos internos não revelaram alterações. Passados quatro meses, o doente queixou-se de agravamento súbito da

hipoacusia à esquerda. A audiometria tonal revelou cofose do ouvido esquerdo e hipoacusia neurosensoria severa à direita. Foi iniciada corticoterapia sistémica, igualmente sem melhoria. A nova realização de RM-C.E. e dos ouvidos internos mostraram a presença de schwannoma vestibular bilateral (9x11mm à direita e 7x4mm à esquerda) (Fig.3) e de schwannoma do V par craniano direito (7x7mm) (Fig.4).

Nos meses seguintes, o doente apresentou queixas de tonturas ocasionais de característica não rotatória, súbitas e

FIGURA 3

Schwannoma vestibular bilateral



FIGURA 4

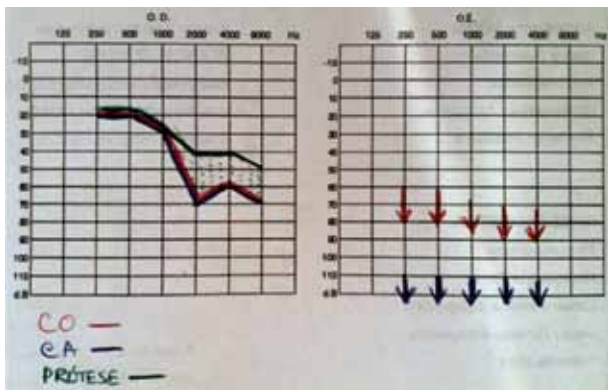
Schwannoma do V par craniano direito



sem factor desencadeante, com duração de alguns minutos, incapacitantes para a profissão que exerce. Os exames oftalmológicos e dermatológicos foram irrelevantes. Optou-se por realizar radiocirurgia. Neste momento, o doente não apresenta queixas de tonturas, a audição mantém-se estável e foi realizada reabilitação com prótese auditiva (Fig.5).

FIGURA 5

Audiograma tonal e com prótese auditiva



Caso Clínico 3

Doente de 54 anos, do sexo feminino, saudável, sem antecedentes familiares relevantes. Apresentou queixas de acufeno unilateral à esquerda e hipoacusia bilateral. O audiograma realizado apresentou hipoacusia neurosensorial bilateral com marcada assimetria (Fig.6), despertando suspeita de patologia retrococlear. Assim, a realização de RM-C.E. e dos ouvidos internos evidenciaram schwannoma bilateral, de maiores dimensões à esquerda (Fig.7). Optou-se por realizar vigilância e tratamento expectante.

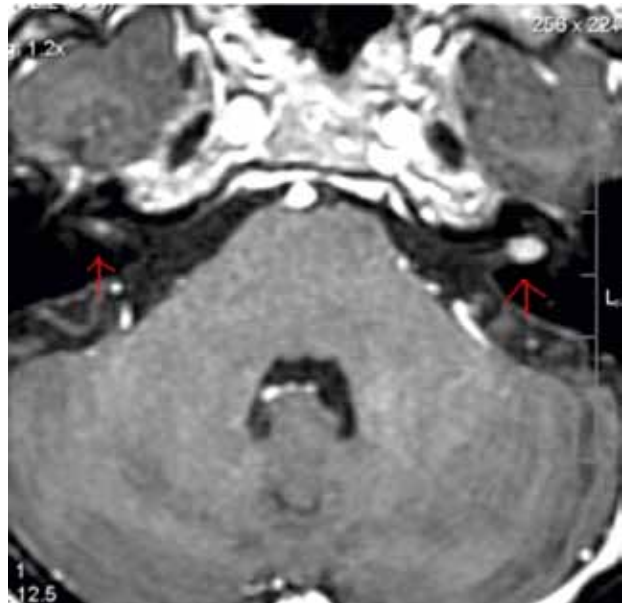
FIGURA 6

Audiograma tonal e acufenometria



FIGURA 7

Schwannoma vestibular bilateral



DISCUSSÃO

Os primeiros critérios de diagnóstico para a neurofibromatose tipo II foram propostos na conferência do National Institute of Health (NIH) em 1987. No entanto, a sua utilização na prática clínica é difícil devido à sua complexidade. Actualmente, os critérios de diagnóstico de Manchester (Tabela 1) são considerados os mais específicos e com maior sensibilidade para a doença⁴.

TABELA 1

Crítérios de Diagnóstico de Manchester

A) Schwannoma vestibular bilateral
B) Parente de 1º grau com NF2 associado a: 1- Schwannoma vestibular unilateral 2- Dois dos seguintes tumores: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, opacidade juvenil subcapsular posterior do cristalino
C) Schwannoma vestibular unilateral associada a: 1- Dois dos seguintes tumores: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, opacidade juvenil subcapsular posterior do cristalino
D) Múltiplos meningiomas (dois ou mais) associada a: 1- Schwannoma vestibular unilateral 2- Dois dos seguintes tumores: schwannoma, glioma, neurofibroma, opacidade juvenil subcapsular posterior do cristalino

Existem duas formas de apresentação clínica da doença, descritas como Wishart e Gardner^{5,6}. A forma mais severa é o tipo Wishart, caracteriza-se pelo aparecimento mais precoce da doença, geralmente antes dos 25 anos, com evolução rápida

e presença de múltiplos tumores associados a schwannoma vestibular. A forma menos severa, tipo Gardner, ocorre numa idade mais avançada, apresenta evolução lenta e raramente desenvolve outros tumores além do schwannoma vestibular. Rutledge et al correlacionaram essas formas de apresentação com as diferentes mutações que ocorrem no gene de NF27.

Os factores preditivos de gravidade da doença são descritos como idade precoce de apresentação, presença de meningiomas e sintomas não relacionados com schwannoma vestibular⁸.

O primeiro caso clínico mostra que a neurofibromatose tipo II é uma patologia que afecta quer o sistema nervoso central quer o sistema nervoso periférico. O doente apresenta a forma severa da doença (forma Wishart), com surgimento precoce de sintomatologia, quadro clínico não relacionado com o schwannoma vestibular, múltiplos pares cranianos afectados, múltiplos tumores intracranianos e na medula espinhal.

O segundo caso (forma Gardner) apresentou surdez súbita bilateral de repetição como manifestação inaugural. O primeiro exame imagiológico realizado não apresentou lesão visível nas imagens obtidas. O diagnóstico foi feito após o segundo episódio de surdez súbita. Apesar da surdez bilateral, a reabilitação auditiva foi considerada de sucesso, pois a melhoria da acuidade auditiva proporcionada possibilitou uma recuperação da qualidade de vida socioprofissional. Após o tratamento radiocirúrgico, o doente não voltou a referir alterações do equilíbrio.

O terceiro caso (forma Gardner) apresenta uma forma muito leve de doença, com início em idade mais avançada. A doente apresenta queixas secundárias aos schwannoma vestibulares e não apresentava outro tipo de tumores. Assim, optou-se por não realizar qualquer tipo de tratamento e a doente encontra-se em vigilância nas consultas de otorrinolaringologia e de neurocirurgia.

As queixas oftalmológicas nestes três doentes são pouco proeminentes, ao contrário do que é descrito na literatura.

Actualmente, não existe consenso quanto ao tratamento da neurofibromatose tipo 2, pelo que depende da experiência da equipa clínica⁹. O tratamento cirúrgico tem sido realizado para o tratamento de lesões neoplásicas sintomáticas, no entanto, têm sido desenvolvidas as técnicas de radiocirurgia para promover a diminuição do volume tumoral. Mais recentemente, a investigação clínica está focada na terapia farmacológica para a inibição de angiogénese, necessitando de ensaios clínicos randomizados para comprovar a sua eficácia no tratamento desta doença¹⁰.

CONCLUSÃO

O diagnóstico de neurofibromatose tipo II exige um índice elevado de suspeição dado a variabilidade nas formas de apresentação clínica e na idade de surgimento. Com este trabalho, demonstrámos que a manifestação inaugural desta doença grave, que limita quer a qualidade de vida quer a esperança média de vida, pode ser um quadro clínico frequente no dia-a-dia da clínica de ORL. No entanto, apresenta tendência para a evolução progressiva, terminando muitas vezes em

défices neurológicos graves e incapacitantes. O diagnóstico pode ser despoletado igualmente por manifestações secundárias a lesões do sistema nervoso periférico. É importante incluir esta patologia no diagnóstico diferencial das alterações inespecíficas de equilíbrio acompanhadas por outros sinais neurológicos focais, doentes com hipoacusia neurossensorial bilateral assimétrica e doentes com surdez súbita bilateral. O acompanhamento destes doentes deve ser “ad eternum” e exige uma equipa multidisciplinar que englobe principalmente o otorrinolaringologista, o neurocirurgião, o oftalmologista e o radioterapeuta.

Protecção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Conflito de interesses

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Referências bibliográficas

- Evans DG. Neurofibromatosis type 2 (NF2): A clinical and molecular review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2009, 4:16 1186/750
- Evans DG, Huson S, Donnai D, Neary W, et al. A clinical study of type 2 neurofibromatosis. *Q J Med* 1992, 84:603-18.
- Evans DG. Neurofibromatosis type 2. *Handb Clin Neur*. 2015;132:87-96
- SM Huson. The neurofibromatosis: more than just a medical curiosity. *J R Coll Physicians Edinb* 2006; 36:44-50
- Wishart JH. Case of tumours in the skull, dura mater, and brain. *Edinburgh Med Surg J*. 1822;18:393-97.
- Gardner, J & Frazier C. Bilateral acoustic neurofibromas: a clinical study and field survey of a family of five generations with bilateral deafness in thirty eight members. *Arch Neurol Psych*, 1930;23:266-302
- Rutledge, Martin H., Phelan C, Claudio J, et al. "Type of Mutation in the Neurofibromatosis Type 2 Gene (NF2) Frequently Determines Severity of Disease." *American Journal of Human Genetics*. 1996, 59: 331-42,
- Michael E. Baser, Aeschlinman D, Joe H, et al. Predictors of the Risk of Mortality in Neurofibromatosis 2. *Am. J. Hum. Genet*. 2002, 71:715-23,
- Szudek J, Briggs R, Leung R. Surgery for neurofibromatosis 2. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Oct; 20(5):347-52.
- Subbiah V, Slopis J, et al. Treatment of patients with advanced neurofibromatosis type 2 with novel molecularly targeted therapies: from bench to bedside. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 10;30(5):e64-8.