

Guia de vigilância para adultos com Neurofibromatose Tipo 1 na Áustria

Consulte o documento original [AQUI](#)

(tradução para português)

Resumo

Contexto

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma síndrome rara de predisposição tumoral autossômica dominante, com uma prevalência ao nascimento de aproximadamente 1 em 2000–3000 indivíduos. O tratamento de tumores benignos e malignos em indivíduos com NF1 é exigente, e os tumores podem ser difíceis de tratar. Assim, os programas de vigilância padronizados e individuais são de extrema importância para prevenir a morbidade e mortalidade em pacientes com NF1.

Métodos

As diretrizes para a gestão clínica da NF1, recentemente propostas pela Rede de Referência Europeia para Síndromes de Risco Genético de Tumores, são a base do presente guia de vigilância. Foram discutidas em três rondas de votação e numa reunião final de consenso que envolveu especialistas de cinco centros clínicos austríacos e um centro alemão de NF1 para adultos, além de um representante de uma organização de pacientes. Posteriormente, 31 itens, distribuídos por 4 categorias, foram integrados no guia de vigilância proposto para a Áustria. Todas as recomendações, a menos que especificado de outra forma, referem-se a pacientes assintomáticos em seguimento de rotina.

Recomendações

Na transição dos cuidados pediátricos para a vigilância adulta ou na visita inicial à vigilância adulta, sugerimos uma avaliação clínica, laboratorial e radiológica minuciosa para obter uma linha de base para futuros diagnósticos. Para cumprir as recomendações gerais de rastreio na Áustria, sugerimos aumentar a frequência das visitas clínicas de anuais para bienais a partir dos 50 anos. Em casos de dinâmicas clínicas, recomenda-se um seguimento precoce para facilitar a deteção rápida de potenciais complicações. Deve ser dada especial ênfase à educação preventiva dos pacientes.

Introdução

Com aproximadamente 1 em cada 2000-3000 indivíduos afetados, a neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma das síndromes hereditárias de predisposição ao cancro mais comuns. Aproximadamente 50% dos pacientes herdam o distúrbio de forma autossômica dominante, enquanto os outros 50% apresentam mutações de novo no gene NF1. Embora a NF1 seja causada por

uma variante patogénica num único gene, o amplo espectro mutacional dos transcritos do NF1 resulta num fenótipo clínico heterogéneo nos indivíduos afetados, tornando a previsão do curso da doença para cada paciente em grande parte imprevisível. Notavelmente, com mais de 3000 variantes constitucionais conhecidas do transcrito NF1, apenas algumas são atualmente consideradas preditores relevantes dos desfechos de saúde.

Atualmente, a NF1 pode ser diagnosticada pela presença de ≥ 2 dos critérios diagnósticos revistos: ≥ 6 manchas café com leite bilaterais (CALM), sardas bilaterais nas pregas cutâneas, neurofibromas (plexiformes ou não), gliomas da via ótica, nódulos de Lisch ou anomalias coroidais, displasia óssea, presença de uma variante patogénica heterozigótica do gene NF1 ou presença de um progenitor com NF1. (Fig.1)

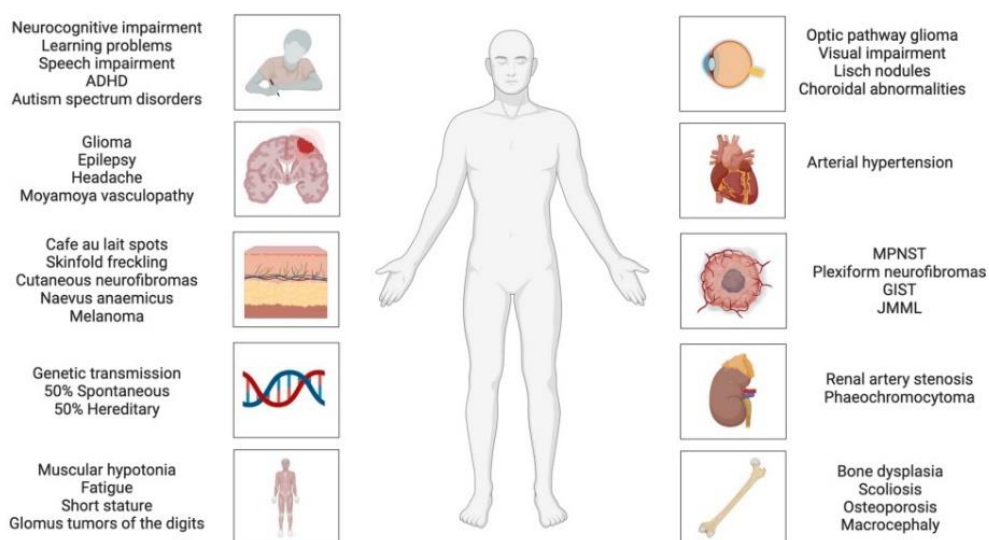


Fig. 1 Manifestations of neurofibromatosis type 1. *ADHD* attention deficit hyperactivity disorder, *GIST* gastrointestinal stromal tumor, *JMML* juvenile myelomonocytic leukemia, *MPNST* malignant peripheral nerve sheath tumor

O amplo espectro da doença não se limita a estes critérios diagnósticos, mas inclui também deficiências neurocognitivas (dificuldades de aprendizagem, transtornos do espectro do autismo, transtornos comportamentais, perturbação de hiperatividade com défice de atenção), stress psicossocial e, principalmente, o desenvolvimento precoce de malignidades. Notavelmente, as características clínicas predominantes, como escoliose, neurofibromas cutâneos e neurofibromas plexiformes inoperáveis de grande dimensão, são acompanhadas por dor neuropática e considerações estéticas, exigindo um conceito terapêutico multidisciplinar que inclua especialidades farmacológicas, cirúrgicas e (neuro)psicológicas.

Estudos recentes mostraram que aproximadamente um terço dos indivíduos com NF1 desenvolvem neoplasias não neurofibromatosas e que 7,2% desenvolvem

múltiplas neoplasias não neurofibromatosas, a uma idade mais jovem em comparação com a população em geral. Neoplasias como gliomas de baixo e alto grau, tumores malignos da bainha do nervo periférico (MPNST), tumores estromais gastrointestinais (GIST), cancro da mama ou feocromocitomas têm uma incidência mais elevada em indivíduos com NF1 do que em populações de controlo saudáveis.

O aumento do risco de malignidades e a consequente morbilidade também explicam a diminuição da esperança média de vida em 10–15 anos para os pacientes afetados. O manejo de tumores benignos e malignos que surgem em indivíduos com NF1 é exigente e é acompanhado de dores neuropáticas, deformidades e stress psicossocial. O tratamento cirúrgico de tumores complexos da bainha do nervo é frequentemente desafiador, especialmente se diagnosticados tardiamente, e a radioterapia acarreta um risco elevado de malignidades secundárias em indivíduos com mutações na linha germinal. A quimioterapia sistémica também tem demonstrado eficácia limitada em várias malignidades associadas à NF1. A vigilância é, portanto, de extrema importância na gestão dos indivíduos com NF1 e é fundamental para o manejo clínico.

Métodos

Objetivo e população-alvo do guia de vigilância para adultos com neurofibromatose tipo 1

O objetivo do guia de vigilância para adultos com neurofibromatose tipo 1 (NF1) é fornecer orientação abrangente, fácil de implementar e baseada em evidências para médicos que tratam indivíduos com NF1 na Áustria. As recomendações destinam-se a indivíduos adultos com idade ≥ 18 anos, iniciando na transição dos cuidados de saúde (HCT) da pediatria com diagnóstico estabelecido de NF1, sem sinais e sintomas sugestivos de malignidade, ou indivíduos com idade ≥ 18 anos com diagnóstico estabelecido de NF1 e sem contacto prévio com um centro de especialização. Para atender às recomendações gerais de rastreio de saúde na Áustria, subdividimos a população-alvo em indivíduos com menos de 50 anos e com mais de 50 anos, sendo que o rastreio para doenças malignas, particularmente o rastreio do cancro da mama, é ampliado.

Desenvolvimento do guia de vigilância

As diretrizes recentemente publicadas pela ERN GENTURIS [15] forneceram a base deste guia de vigilância (Fig. 2). Num processo iterativo de tomada de decisão, especialistas austríacos em NF1 de cinco centros clínicos e uma organização de pacientes (Fig. 3) discutiram a relevância de cada aspeto identificado no contexto do sistema de saúde austríaco. Após discussão com um especialista alemão em NF1, 3 rondas de votação e 1 reunião de consenso, 4 categorias (exame clínico e anamnese; parâmetros laboratoriais; imagiologia;

consulta com outras especialidades médicas) com um total de 31 itens pertinentes aos cuidados clínicos de pacientes com NF1 foram incluídos no guiafinal.

(Fig. 2)

Guia de Vigilância para Adultos com Neurofibromatose Tipo 1 (NF1)

Exame Clínico / Histórico Médico	Menos de 50 anos	Mais de 50 anos	Transição	Primeira Consulta	Seguimento
Sinais de MPNST (tumor maligno da bainha do nervo periférico)	1x/ano ou em caso de deterioração	1x a cada 2 anos ou em caso de deterioração	X	X	X
Sinais de tumor do SNC (sistema nervoso central)	1x/ano ou em caso de deterioração	1x a cada 2 anos ou em caso de deterioração	X	X	X
Sinais de GIST (tumor estromal gastrointestinal)	1x/ano ou em caso de deterioração	1x a cada 2 anos ou em caso de deterioração	X	X	X
Pressão arterial (monitorização de feocromocitoma)	Auto-monitorização mensal	Auto-monitorização mensal	X	X	X
Stress psicossocial (ansiedade, depressão, distúrbios do sono)	Conforme necessidade	Conforme necessidade	X	X	X
Exame de Pele (neurofibromas cutâneos)	1x/ano ou em caso de deterioração	1x a cada 2 anos ou em caso de deterioração	X	X	X
Exame Neurológico	Conforme necessidade	Conforme necessidade	X	X	X
Vacinações	De acordo com o plano de vacinação da Áustria	De acordo com o plano de vacinação da Áustria	X	X	X
Exames Médicos de Rotina	De acordo com as recomendações austríacas	De acordo com as recomendações austríacas	X	X	X
Diagnósticos Genéticos	Menos de 50 anos	Mais de 50 anos	Transição	Primeira Consulta	Seguimento
Metanefrinas no sangue/urina	Conforme necessidade clínica	Conforme necessidade clínica	X	X	Conforme necessário
Diagnóstico genético (se ainda não realizado)	X	X	X	X	Conforme necessário
Diagnóstico por Imagem	Menos de 50 anos	Mais de 50 anos	Transição	Primeira Consulta	Seguimento
RM da Mama ou mamografia (2ª melhor opção)**	1x/ano a partir dos 30 anos	1x/ano conforme diretrizes	X	-	X

Exame Clínico / Histórico Médico	Menos de 50 anos	Mais de 50 anos	Transição	Primeira Consulta	Seguimento
RM de corpo inteiro	Conforme necessidade	Conforme necessidade	X	X	X
Sonografia (abdómen, retroperítoneo, nervos)	Avaliação inicial e conforme necessidade	Avaliação inicial e conforme necessidade	(X)	(X)	-
RM do crânio (em caso de sintomas neurológicos)	Conforme necessidade	Conforme necessidade	X	X	-
Locoregional RM (suspeita de MPNST ou ANNUBP)	Conforme necessidade	Conforme necessidade	X	X	-
PET-RM/TC (suspeita de MPNST)	Conforme necessário	Conforme necessário	X	-	-
Gestão Multidisciplinar	Menos de 50 anos	Mais de 50 anos	Transição	Primeira Consulta	Seguimento
Apoio (neuro)psicológico	Conforme necessário	Conforme necessário	X	-	Conforme necessário
Aconselhamento genético e de fertilidade	Conforme necessário	Conforme necessário	X	-	Conforme necessário
Oftalmologia (campo visual, fundos, etc.)	1x/ano	1x/ano	X	-	X
Conselho Interdisciplinar de NF	Conforme necessário	Conforme necessário	X	X	X
Ginecologia (educação sobre autoexame e monitorização intensificada)	Conforme necessário	Conforme necessário	X	-	Conforme necessário
Consultas em Dermatologia, Endocrinologia, Oncologia, Cirurgia, Medicina Interna, Ortopedia, Psiquiatria e Reabilitação	Conforme necessidade	Conforme necessidade	-	-	Conforme necessário

O Guia de Vigilância para Adultos com Neurofibromatose Tipo 1 na Áustria

Transição dos cuidados de saúde

A transição dos cuidados de saúde (HCT) da medicina centrada na criança e na família para a medicina centrada no paciente adulto constitui um desafio e uma mudança de paradigma para indivíduos com NF1. Embora algumas

complicações associadas à NF1 estejam mais relacionadas com a juventude, outras são mais comuns na idade adulta (e.g., MPNSTs, problemas cardiovasculares, GISTs, cancro da mama). Esforços para detetar precocemente possíveis complicações devem, portanto, mudar em relação à adolescência. No entanto, uma anamnese abrangente e um exame clínico, incluindo um exame neurológico e cutâneo, continuam a ser a pedra angular na deteção precoce de complicações na NF1 e devem ser considerados na HCT e em cada visita clínica subsequente. A anamnese e o exame clínico na HCT devem estar em conformidade com a abordagem que descrevemos abaixo. Além disso, deve ser oferecido a cada paciente o início ou conclusão do teste genético. Recomenda-se a avaliação mensal da pressão arterial em casa a partir da HCT como ferramenta de rastreio para feocromocitoma e estenose da artéria renal.

Para o monitoramento dos neurofibromas plexiformes, recomenda-se a realização de uma ressonância magnética (RM) corporal total ou equivalente na HCT para determinar a carga tumoral interna como um preditor do desenvolvimento de MPNST. De forma semelhante, recomenda-se uma RM craniana na HCT para monitorizar o desenvolvimento de gliomas. Para pacientes que se apresentam mais tarde na vida, pode ser considerada uma RM corporal total ou espinhal como linha de base, se não tiver sido realizado anteriormente qualquer vigilância por RM corporal ou espinhal. Caso não haja neurofibromas plexiformes internos, a realização de RM corporal ou espinhal não é necessária, uma vez que o risco geral de MPNST é considerado baixo. Se uma alta carga tumoral interna for detetada na HCT, programas de rastreio mais refinados utilizando RM corporal total, RM regional, ressonância magnética por tomografia por emissão de positrões (PET-RM) ou tomografia computadorizada por PET (PET-TC) devem ser considerados, caso surjam ou se agravem os sintomas.

A ausência de uma alta carga tumoral interna na RM na transição não exclui a formação de MPNST mais tarde na vida. Se a RM corporal total ou TC não estiverem prontamente disponíveis, pode considerar-se a ultrassonografia como modalidade preferencial.

Anamnese e exame clínico

De acordo com as recomendações publicadas, sugerimos exames clínicos anuais para adultos com NF1 ≤ 50 anos e pelo menos uma avaliação bienal para indivíduos com mais de 50 anos. Cada avaliação deve abordar o desenvolvimento atual e longitudinal das manifestações clínicas e sintomas, bem como os seus efeitos na qualidade de vida.

Os neurofibromas cutâneos são tumores benignos originários das células de Schwann, que afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes e são frequentemente citados como os principais fatores de stress psicológico para os pacientes com NF1. Por isso, um exame dermatológico, por inspeção e palpação da pele, deve ser realizado em todas as consultas. A cirurgia a laser ou outras opções terapêuticas devem ser discutidas com cada paciente, caso seja considerado necessário.

De forma semelhante, deve ser considerado um exame neurológico completo, incluindo uma anamnese da dor, em cada avaliação. A deteção de sintomas neurológicos focais (e.g., fraqueza muscular ou paralisia, má coordenação, perda de sensibilidade, dor, confusão ou alteração do estado de consciência) durante o exame neurológico clínico é eficiente em termos de custos antes do início de mais diagnósticos. A dor (neuropática) secundária à progressão de neurofibromas plexiformes, escoliose ou condições neuropsiquiátricas ou psicossociais deve ser tratada precocemente. Além disso, o rastreio e tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos, como depressão, ansiedade ou distúrbios do sono, primários ou secundários à dor neuropática crónica, devem ser avaliados ativamente.

Nem todos os tumores relacionados com NF1 são encontrados frequentemente em pacientes adultos. Portanto, sugerimos focar-nos nos sinais e sintomas clínicos associados à transformação de neurofibromas plexiformes em MPNSTs (aumento de tamanho ou alteração da consistência dos neurofibromas pré-existentes, dor, novos sintomas neurológicos).

Para além da transformação maligna, deve ser monitorizada a progressão contínua dos neurofibromas plexiformes benignos, e o tratamento farmacológico e cirúrgico deve ser iniciado quando clinicamente necessário. Sugerimos também o rastreio do desenvolvimento de tumores do sistema nervoso central (CNS) (sintomas neurológicos focais, dores de cabeça novas ou em alteração, convulsões epiléticas, alterações neurocognitivas) e GISTs (alterações na digestão ou consistência das fezes, dor abdominal, perda de peso) antes de iniciar a imagiologia, bem como tumores glómicos dos dedos (dor, sensibilidade localizada, sensibilidade ao frio).

Como 1-5% dos indivíduos com NF1 desenvolvem feocromocitoma durante a sua vida, e a NF1 predispõe ao desenvolvimento de estenose da artéria renal, sugerimos a monitorização mensal da pressão arterial em casa, que deve ser verificada em cada consulta clínica para detetar precocemente hipertensão arterial.

Exame laboratorial

Atualmente, o trabalho diagnóstico na suspeita de NF1 inclui, geralmente, testes genéticos abrangentes e análise do transcrito NF1. Se o trabalho genético não tiver sido concluído adequadamente, recomendamos a sua conclusão de acordo com os SOPs locais na HCT ou no primeiro contacto. Se houver suspeita de síndrome de Legius (≥ 6 CALMs bilaterais com ou sem sardas nas pregas cutâneas, sem outras manifestações sugestivas de NF 1), recomenda-se a sequenciação do gene SPRED1 para confirmar ou excluir a síndrome de Legius.

Se houver suspeita de feocromocitoma com base em medições de pressão arterial ou imagiologia, recomendamos a medição dos níveis de metanefrinas no sangue ou na urina. Em particular, a medição dos níveis de catecolaminas deve ser considerada e discutida antes de uma gravidez planeada e/ou cirurgia. Exames laboratoriais de rotina em consultas clínicas não são recomendados se o indivíduo estiver assintomático.

Modalidades de Imagem

A NF1 aumenta inerentemente o risco de desenvolvimento de malignidades. Portanto, é importante limitar a exposição a radiações sempre que possível. A ressonância magnética (RM) deve ser preferida à tomografia computadorizada (TC), especialmente em pacientes jovens.

Não se recomenda a realização de RM de corpo inteiro anual para todos os indivíduos; no entanto, pode ser indicada em constelações de alto risco selecionadas, como neoplasmas neurofibromatosos atípicos com potencial biológico incerto (ANNUBP), uma elevada carga tumoral interna detetada através de RM na HCT ou em constelações genéticas de alto risco, como microdeleções NF1 que afetam todo o gene NF1 e vários genes adjacentes ou uma deleção completa do gene NF1. Além disso, se houver suspeita clínica de transformação maligna de neurofibromas sintomáticos para MPNST, é altamente recomendada a realização de uma RM regional ou de uma PET-RM. Importa destacar que a avaliação guiada por ultrassonografia oferece uma alternativa económica e isenta de radiação se a RM não estiver prontamente disponível.

Para mulheres, o rastreio anual do cancro da mama deve começar aos 30 anos de idade, o que difere das recomendações para a população geral. Como a presença de neurofibromas geralmente limita a interpretação da mamografia tradicional, recomenda-se o uso de RM com contraste para o rastreio do cancro da mama em vez da mamografia. Como o risco de cancro da mama da população geral e da população com NF1 converge com o aumento da idade, as imagens mamográficas acima dos 50 anos devem ser realizadas de acordo com as mesmas diretrizes da população geral.

Gestão multidisciplinar

É importante notar que a NF1 é uma condição muito heterogénea que exige uma abordagem multidisciplinar para otimizar a gestão clínica. Por isso, a consulta com outras especialidades médicas é fortemente aconselhada:

Embora atualmente não existam terapêuticas farmacológicas licenciadas para aliviar o fardo dos neurofibromas cutâneos, vários procedimentos dermatológicos e cirúrgicos, como a ablação a laser, a remoção cirúrgica, a eletrodissecação ou a ablação por radiofrequência, estão bem estabelecidos para o tratamento de neurofibromas cutâneos. A consulta com dermatologistas e cirurgiões plásticos é, portanto, fundamental para proporcionar cuidados ótimos aos pacientes com NF1.

Cerca de um em cada cinco indivíduos com NF1 desenvolve um glioma das vias óticas (OPG) numa idade jovem. Na idade adulta, os tumores intracranianos, como os OPGs ou os astrocitomas pilocíticos, tendem a sofrer alterações negligenciáveis em comparação com os pacientes pediátricos com NF1 ou com os pacientes não portadores de NF1. Tal como recomendado pela Câmara Austríaca de Médicos para indivíduos com risco de doença oftalmológica, recomendamos um exame clínico por um oftalmologista treinado pelo menos uma vez por ano, em conformidade com as recomendações de rastreio para pacientes pediátricos com OPGs.

Se não houver evidência de OPG na RM basal, o exame oftalmológico deve ser iniciado se os sintomas clínicos se tornarem evidentes. Os exames devem incluir testes de acuidade visual corrigida, exame de fundo, perimetria e tomografia de coerência ótica (OCT), se disponível. A realização de RM craniana é recomendada se forem detetadas anomalias para rastrear o glioma ótico, com consulta neurocirúrgica subsequente, se necessário.

Os feocromocitomas, entre várias outras complicações que exigem uma gestão interdisciplinar, representam um desafio significativo. Embora a deteção clínica seja direta, utilizando medições rotineiras da pressão arterial, os níveis de catecolaminas e exames de imagem, os desequilíbrios endócrinos emergentes devem ser avaliados e geridos em concordância com um endocrinologista.

Para além das manifestações orgânicas, o fardo psicossocial associado à NF1 deve ser abordado. Portanto, é recomendado fornecer serviços neuropsicológicos, psiquiátricos e sociais a cada paciente, caso necessário ou solicitado. Como a NF1 é herdada de forma autossómica dominante, o risco de transmissão para os descendentes deve ser abordado, e devem ser oferecidas consultas genéticas e em clínicas de fertilidade (incluindo aconselhamento sobre controlo de natalidade) aos indivíduos afetados.

Implicações práticas

A heterogeneidade marcante, que varia desde um curso de doença assintomático ao longo de décadas até complicações graves e, por vezes, com risco de vida numa idade jovem, exige esforços de vigilância direcionados para crianças, adolescentes e adultos com NF1. De facto, a deteção precoce de malignidades provou ser o recurso mais valioso para mitigar a morbilidade e a mortalidade na NF1 até à data. No entanto, é crucial equilibrar cuidadosamente a necessidade de fornecer diagnósticos significativos para alguns pacientes com NF1, enquanto esforços diagnósticos menos extensivos podem ser suficientes para outros. Portanto, os esforços de vigilância sistemática devem ser apoiados por evidências robustas, e o impacto potencial sobre os pacientes e o sistema de saúde deve ser ponderado em relação aos benefícios.