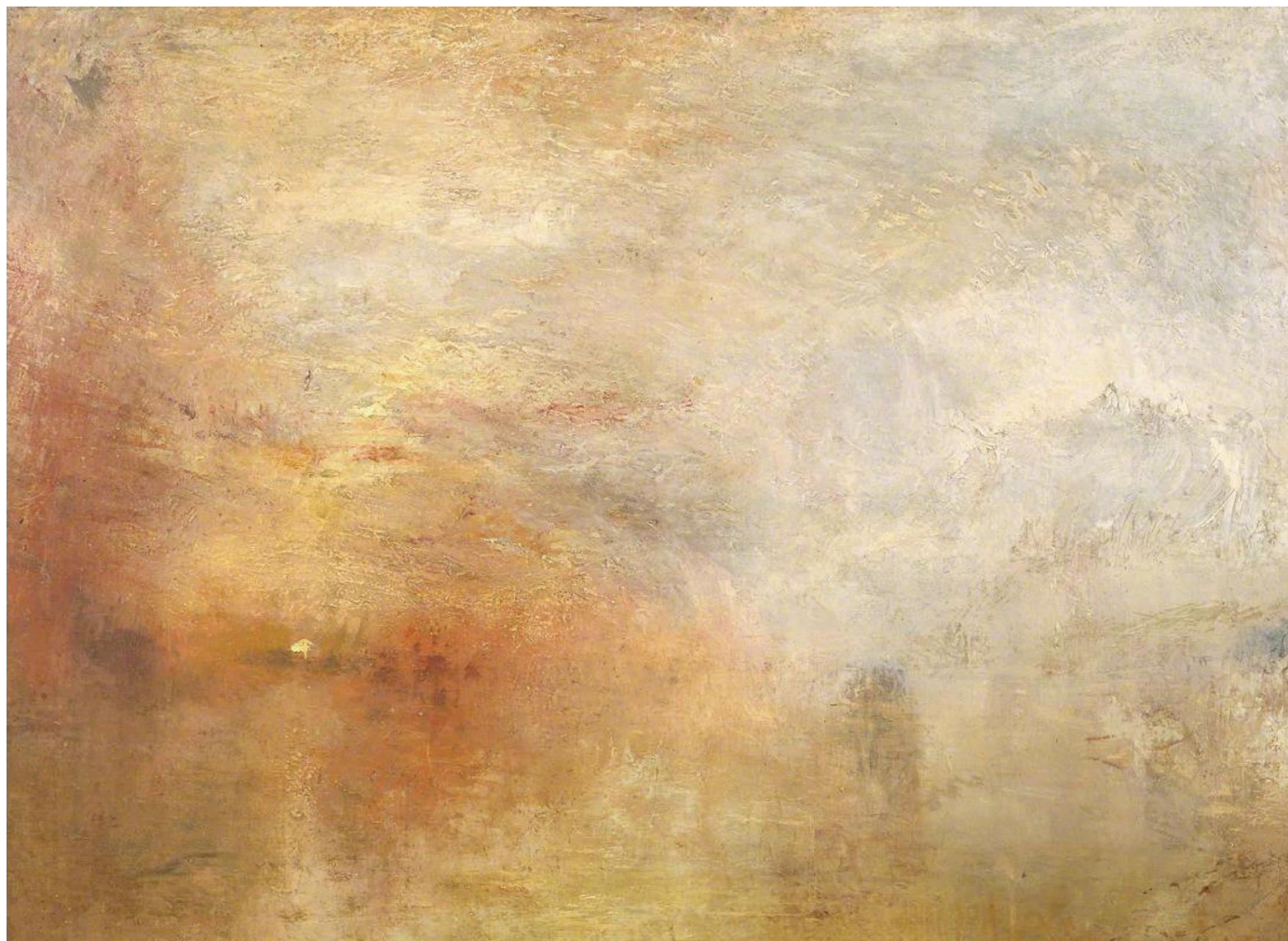


Acompanhamento de Doentes com Neurofibromatose

Impacto da Ressonância de Corpo
Inteiro e da Abordagem
Multidisciplinar no IPO

João Passos
Serviço de Neurologia, Unidade de Neuro-
Oncologia Pediátrica



APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



IPO
LISBOA
FRANCISCO GENTIL

Neurofibromatose Tipo 1 (NF1)

Incidência: 1 em 3.000

Autossômica dominante

Penetrância completa

Fenótipo altamente variável

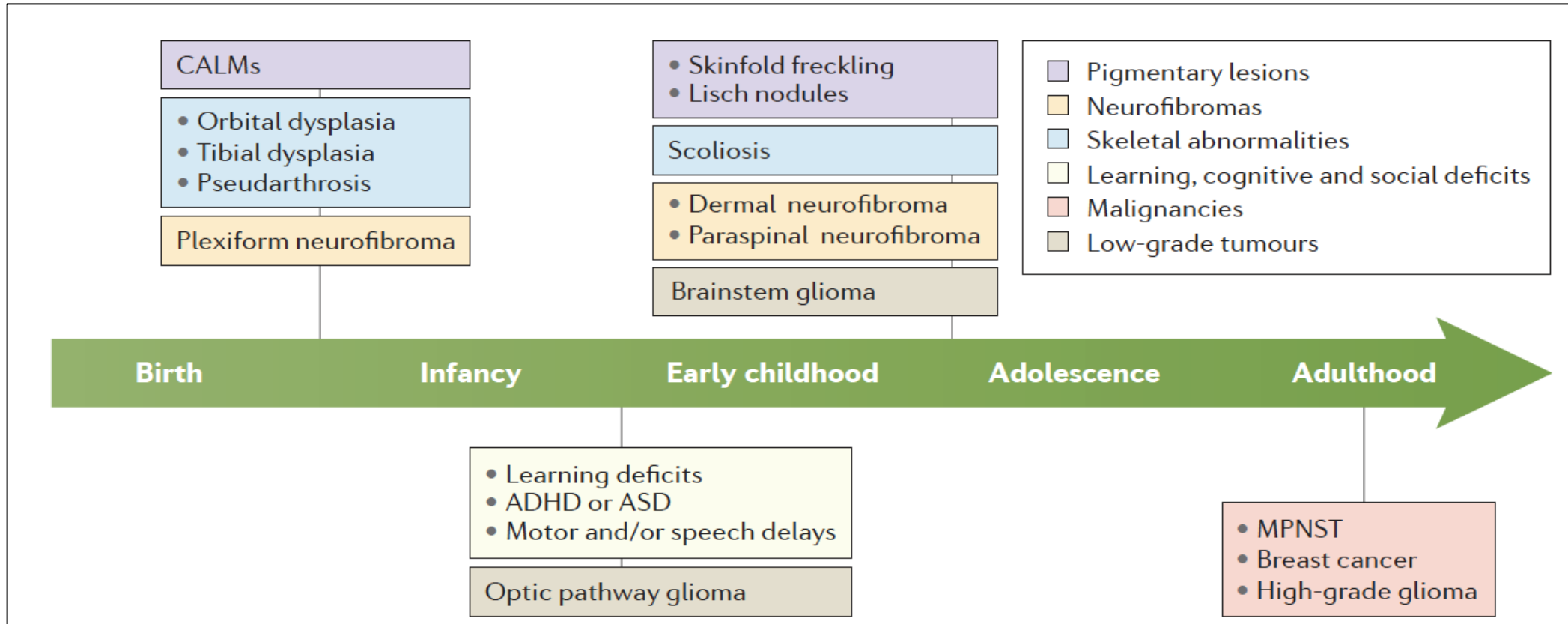
Até 50% dos casos são esporádicos

≈1:2000

1:4500

Prevalência Estimada

NF1 – Evolução das manifestações com a idade



Gutmann, D. H. et al. (2017) Neurofibromatosis type 1 Nat. Rev. Dis. Primers doi:10.1038/nrdp.2017.4

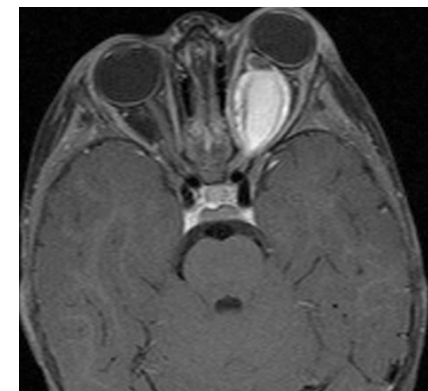
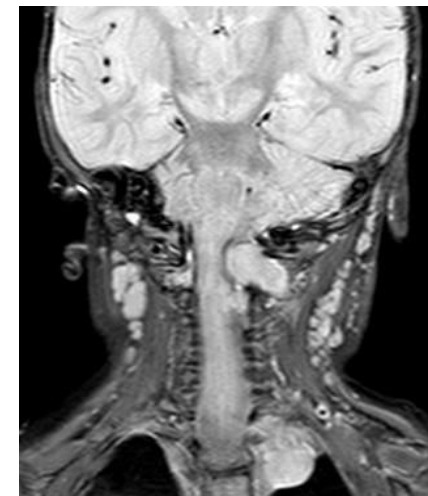
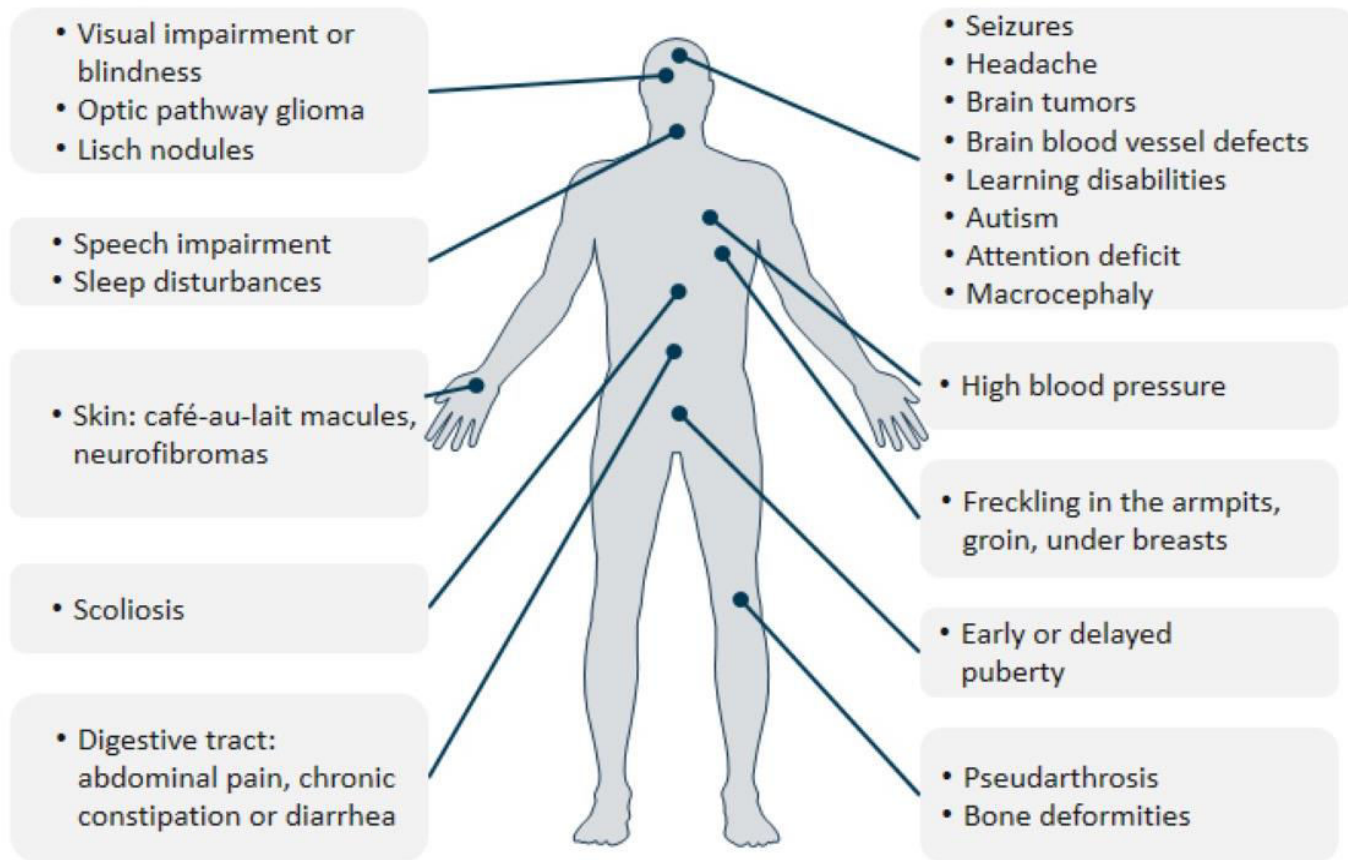


APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



NF1 – Distribuição das manifestações pelo corpo



Korf BR. Handbook Clinical Neurology 2013;111: 333-340



APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



IPO
LISBOA
FRANCISCO GENTIL

Critérios de Diagnóstico Revistos para NF1 (2021)

≥ 2

- Seis ou mais manchas café com leite com diâmetro superior a 5 mm em indivíduos pré-púberes ou superior a 15 mm em indivíduos pós-púberes
- Efélides (sardas) nas regiões axilar ou inguinal
- Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo, ou um neurofibroma plexiforme
- Glioma da via óptica
- Dois ou mais nódulos de Lisch na íris, ou duas ou mais anomalias coroidais
- Lesão óssea característica (ex.: displasia do esfenoide ou pseudartrose)
- Variante patogénica heterozigótica no gene NF1, com fração alélica de 50% em tecido aparentemente normal

Pai ou Mãe com NF1 ≥ 1

Legius E, et al International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC); Huson SM, Evans DG, Plotkin SR. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. Genet Med. 2021 Aug;23(8):1506-1513. doi: 10.1038/s41436-021-01170-5. Epub 2021 May 19. PMID: 34012067; PMCID: PMC8354850.



APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



Schwannomatose relacionada com NF2 (NF2)

Incidência: 1:50:000

Autossómica dominante

Penetrância completa

≈1:60:000
Estimated prevalence

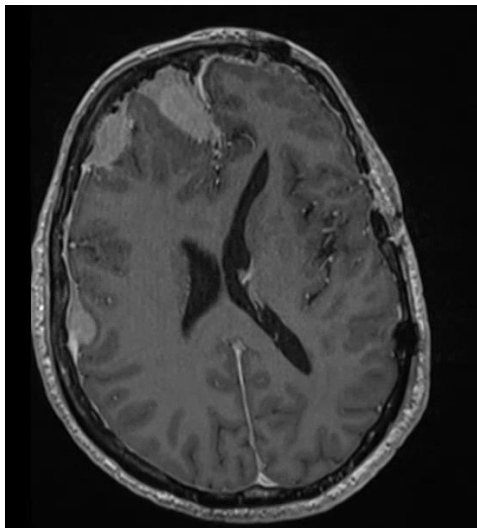
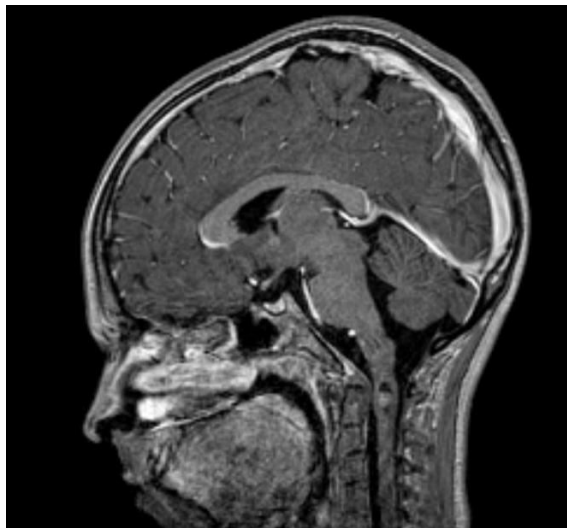


APNF

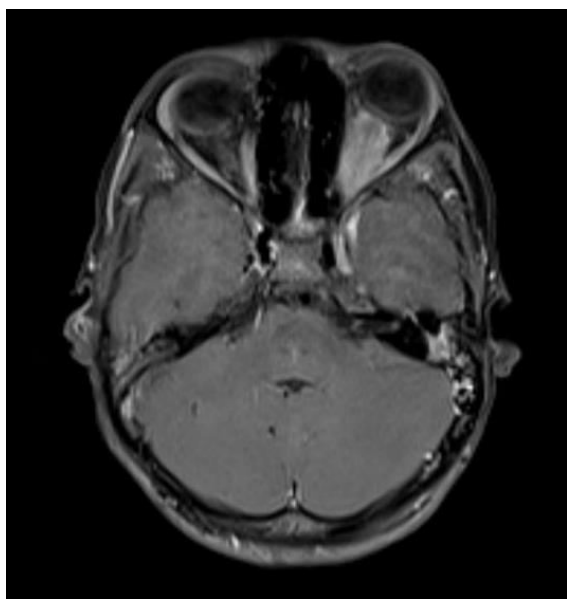
Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



NF2 – Sintomas por regiões



No sentido dos ponteiros do relógio, começando no canto superior esquerdo: ependimoma espinal; múltiplos meningiomas; nervo óptico; schwannomas vestibulares bilaterais; meningioma do nervo óptico esquerdo.



Os sintomas associados foram os seguintes: assintomático; cefaleia e crises epiléticas; cegueira do olho esquerdo; surdez do ouvido direito e hipoacusia do ouvido esquerdo.



APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



IPO
LISBOA
FRANCISCO GENTIL

Critérios de Diagnóstico NF2

1

- Schwannoma vestibular bilateral (um de cada lado)
- Uma variante patogénica idêntica no gene NF2 identificada em dois ou mais tumores relacionados com a NF2, anatomicamente distintos*
- Dois critérios major
- Um critério major e dois critérios minor

* (schwannoma, meningioma, e ou ependimoma)

Evans DG. NF2-Related Schwannomatosis. 1998 Oct 14 [Updated 2023 Apr 20]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1201/>



APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



Critérios de Diagnóstico NF2

Critérios Major

- Schwannoma vestibular unilateral
- Um familiar de primeiro grau que não seja um irmão com NF2
- Dois ou mais meningiomas
- Variante patogénica de NF2 em tecido não afetado (por exemplo, sangue)*

* Nota: Se a fração da variante alélica num tecido não afetado for claramente inferior a 50%, o diagnóstico é NF2 em mosaico.

Evans DG. NF2-Related Schwannomatosis. 1998 Oct 14 [Updated 2023 Apr 20]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1201/>



APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



Critérios Minor

- Ependimoma, schwannoma (não vestibular)*
- Um único meningioma**
- Catarata subcapsular ou cortical juvenil, hamartoma da retina, membrana epirretiniana***

- * Nota: Dois ependimomas ou dois schwannomas não vestibulares contam como dois critérios menores.
- ** Nota: Dois meningiomas contam como um critério maior.
- *** Nota: Cada manifestação ocular que ocorra bilateralmente conta apenas como um critério menor.
- Evans DG. NF2-Related Schwannomatosis. 1998 Oct 14 [Updated 2023 Apr 20]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1201/>



APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



TUMOR

Massa anómala de tecido que se forma quando as células crescem e se dividem mais do que deviam ou não morrem quando deviam.



Tumor benigno versus maligno

Benigno: não se dissemina nem invade os tecidos adjacentes ou outras partes do corpo.



maligno: pode disseminar-se para, ou invadir, tecidos adjacentes ou outras partes do corpo.



Tumor benigno versus maligno – *Visão pessoal*

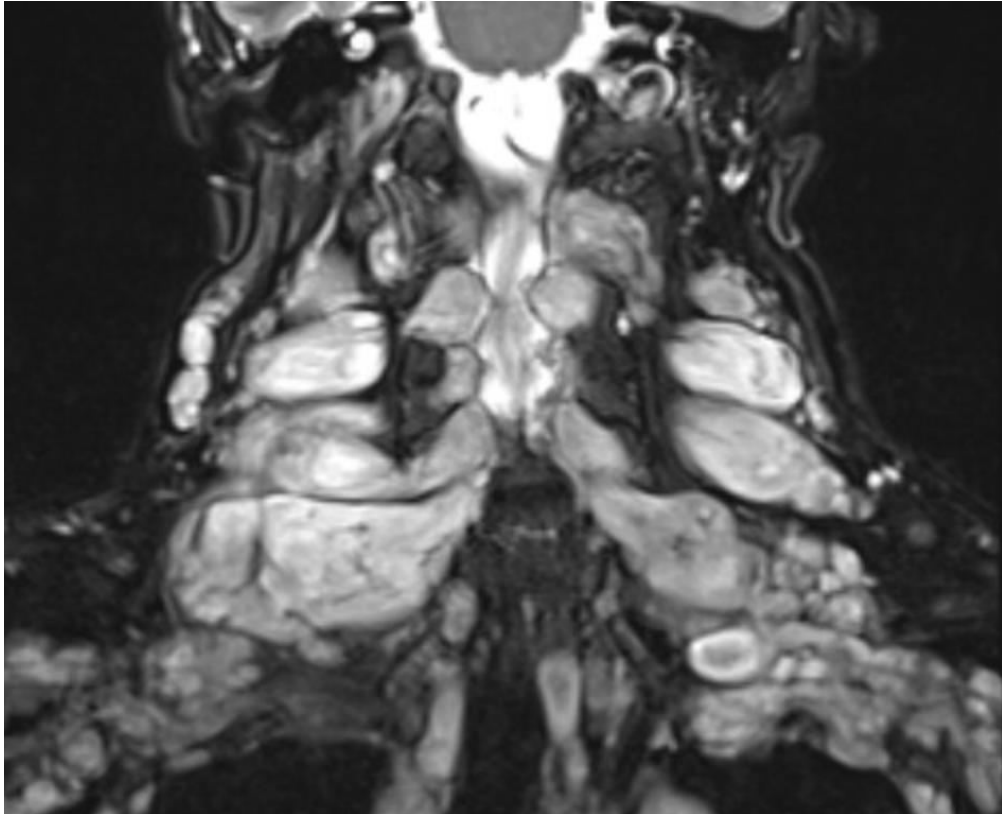
Benigno: baixa letalidade e impacto funcional geralmente ligeiro.



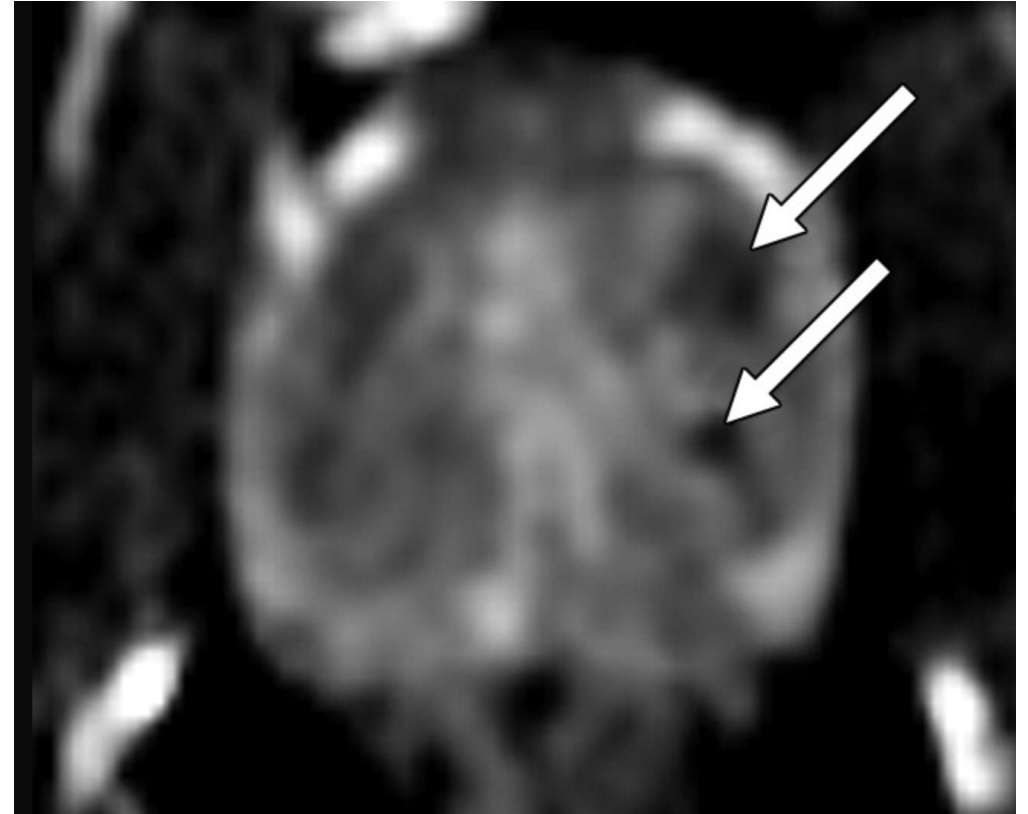
Maligno: elevada letalidade e/ou comprometimento funcional significativo.



Tumor benigno versus maligno – *Visão pessoal*



≠



<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/tumor>, Accessed at 17.11.2024



APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



IPO
LISBOA
FRANCISCO GENTIL

Manchas "Café com Leite": Perspetiva Pediátrica

Africanos	18%
Hispânicos	3%
Árabes	0.5%
Chineses	0.4%
Caucasianos	0.3%
Judeus	0.1%



APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



IPO
LISBOA
FRANCISCO GENTIL

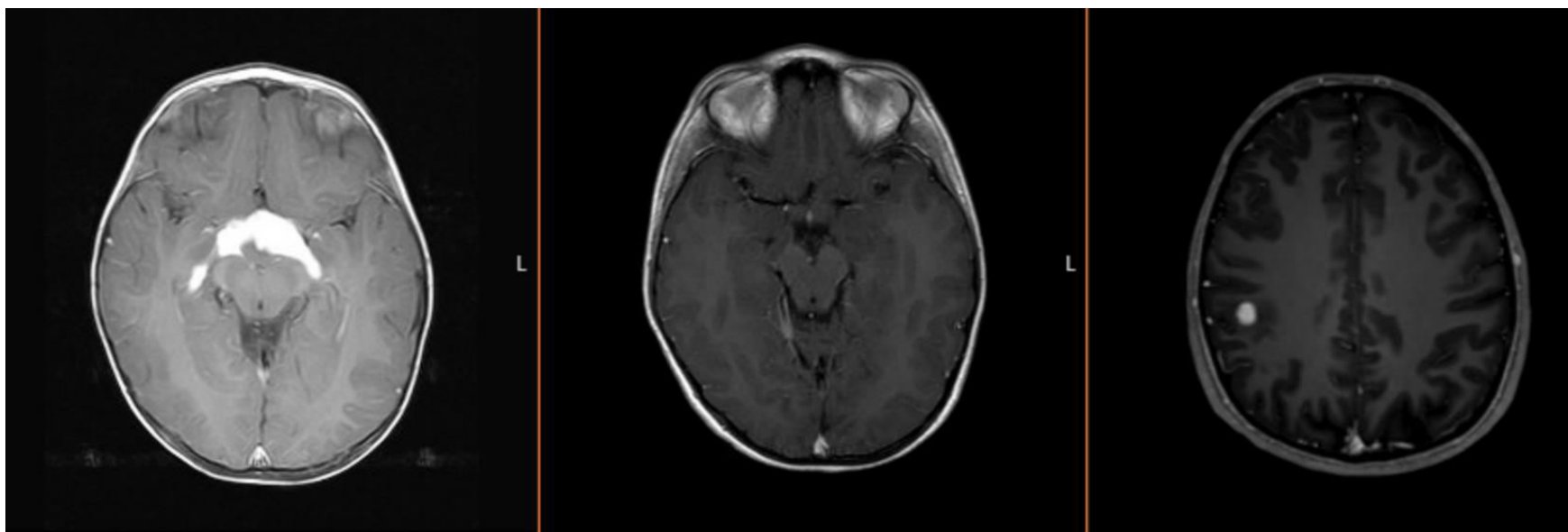
Tumores malignos associados à NF1

Classificação	Tipo de tumor
Específicos NF1	Tumores malignos da bainha dos nervos Gliomas intracranianos
Relacionados com NF1	Mama; Tumor dos estroma Gastrointestinal; Tiroide



Tumores benignos associados à NF1

Tumor	Prevalência
Glioma de baixo grau	desconhecida
Glioma das vias ópticas (GVO)	15-20%



18 anos. GVO na infância. Cego. Puberdade precoce. Espasticidade e paresia *de novo*, do membro inferior esquerdo.

Listernick R, et al.. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. J Pediatr. 1989 May;114(5):788-92. doi: 10.1016/s0022-3476(89)80137-4. PMID: 2497236.

Blazo MA, et al. Outcomes of systematic screening for optic pathway tumors in children with Neurofibromatosis Type 1. Am J Med Genet A. 2004 Jun 15;127A(3):224-9. doi: 10.1002/ajmg.a.20650. PMID: 15150770.



APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



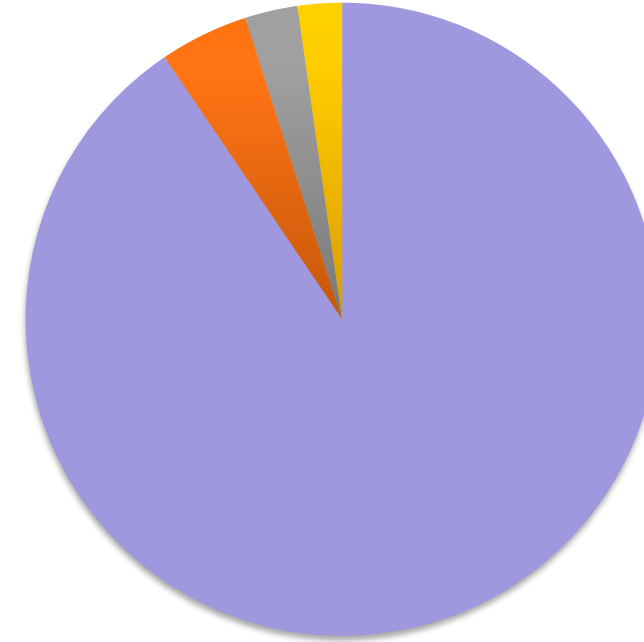
IPO
LISBOA
FRANCISCO GENTIL

Clínica de NF no IPO

Número total de casos

Análise até Dezembro de 2023

- 640 NF1
- 32 NF2
- 19 Schwannomas múltiplos
- 16 schwannomas isolados



■ NF1

■ NF2

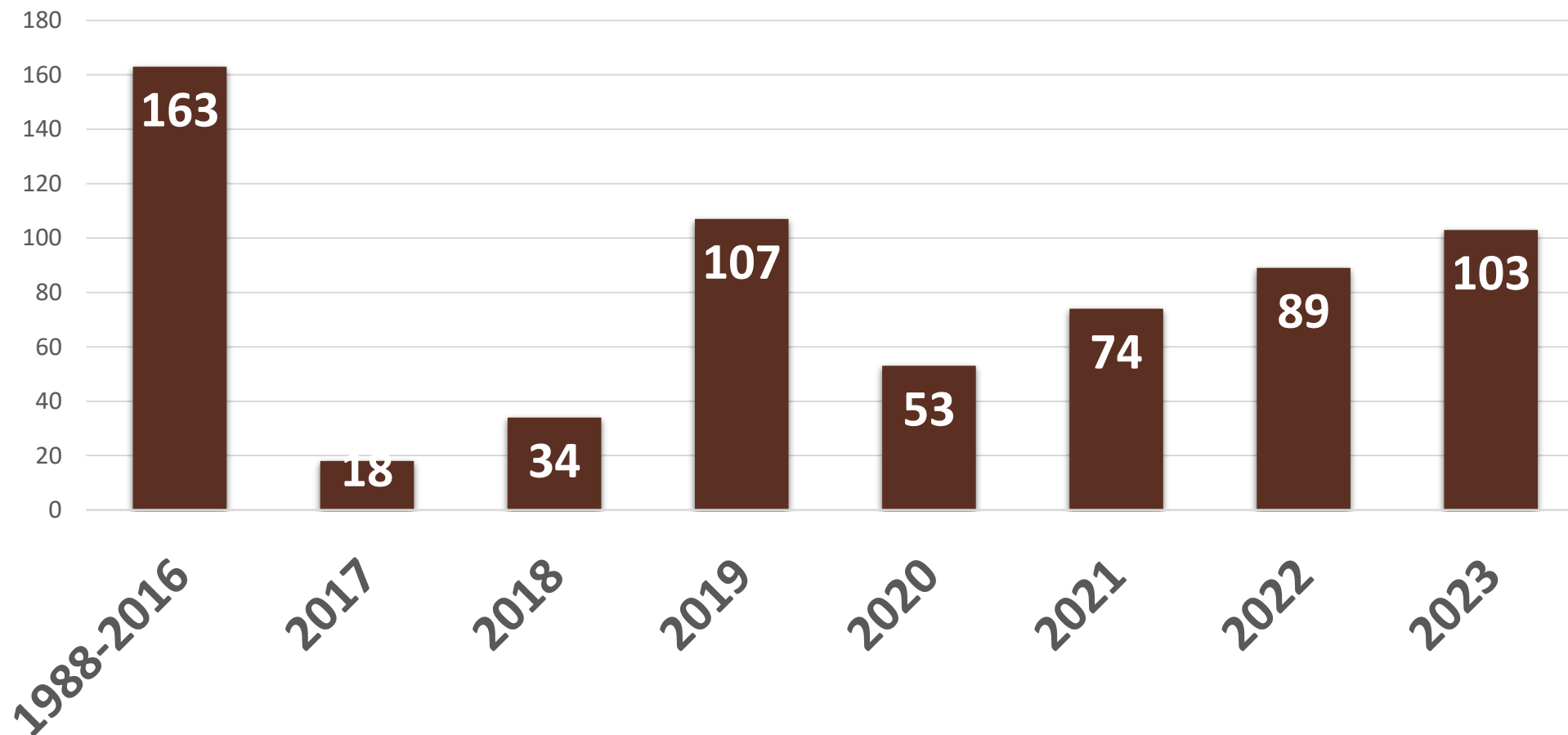


APNF


Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



Novos doentes com NF1 ao longo dos anos



Circuito de Referenciações

- Centros de Saúde – médico de família
- Hospitais: neurologia, dermatologia, genética, pediatria
-  **APNF**
Associação Portuguesa
de Neurofibromatose
- Familiares



APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



IPO
LISBOA
FRANCISCO GENTIL

Avaliação base

- Revisão da história
- Exame físico
- Revisão dos exames e exames complementares
- Estratificação do risco – Doente de baixo risco/Doente de alto risco
- Identificação de doentes complexos



APNF

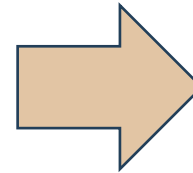
Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



IPO
LISBOA
FRANCISCO GENTIL

Doente complexo

- Múltiplas comorbilidades
- Tumores benignos sintomáticos
- Tumores malignos



Consulta Grupo
Multidisciplinar



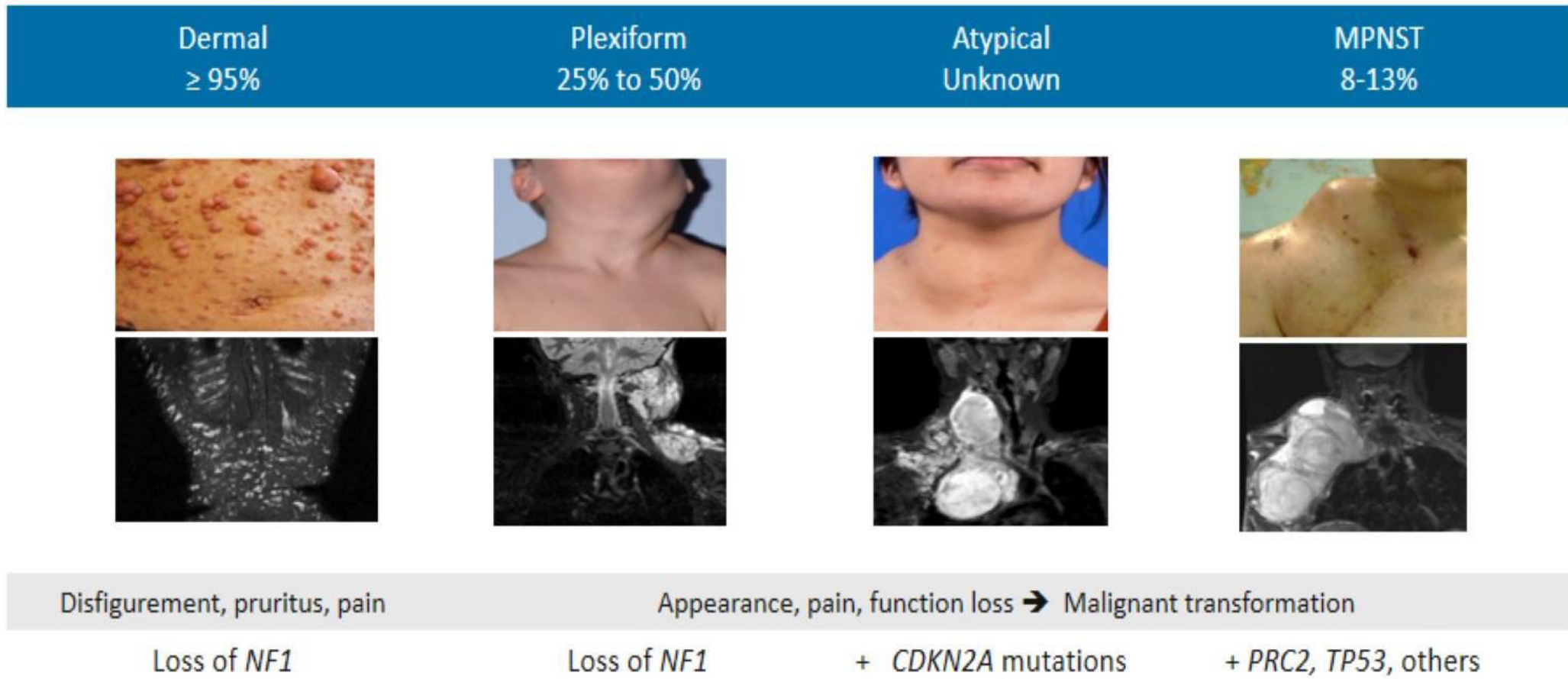
APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



IPO
LISBOA
FRANCISCO GENTIL

Evolução dos Neurofibromas Plexiformes



Kim A, et al. Sarcoma. 2017



APNF
Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



Avaliação Multidisciplinar

Ortopedia	Neuropediatria	Dermatologia	Endocrinologia	Psicologia
Cirurgia Cabeça e Pescoço	Oncologia Médica	Cirurgia Plástica		Cirurgia Geral
Reabilitação	Anatomia Patológica	Radiologia	ORL	Serviço Social
		Enfermagem	Medicina Nuclear	
Genética	Neuro-Oftalmologia	Radio-Oncologia	Neurologia	Biologia Molecular



APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



IPO
LISBOA
FRANCISCO GENTIL

Formação do Grupo Multidisciplinar

Pessoas chave:

Dr. Duarte Salgado – Diretor do Serviço de Neurologia

Dra. Maria João Fernandes – Administradora Hospitalar, Responsável pela Neurologia

Dra. Márcia Santos – Responsável pela Qualidade e Risco IPO de Lisboa

Estatutos revistos e aprovados pelo Conselho Clínico em 2023

Reuniões mensais em curso desde janeiro de 2024



APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



IPO
LISBOA
FRANCISCO GENTIL

Consulta Grupo Multidisciplinar

Discussão de 92
doentes complexos até
Maio de 2025

Consulta do Grupo Multidisciplinar de Neurofibromatose



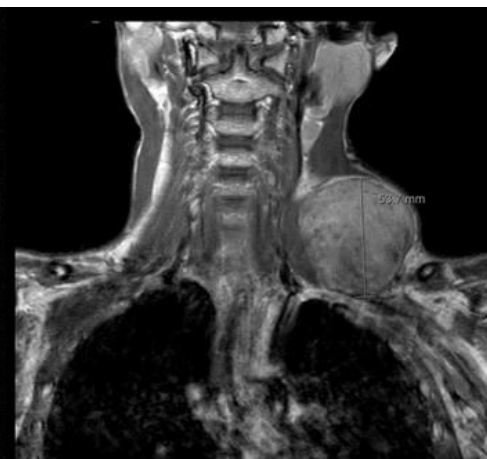
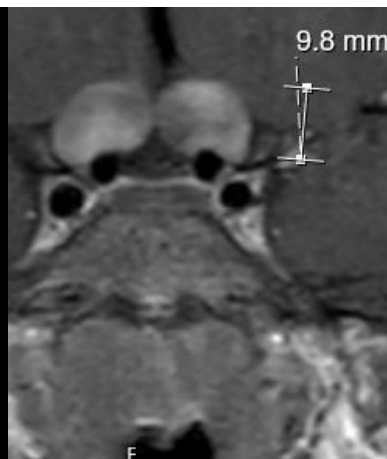
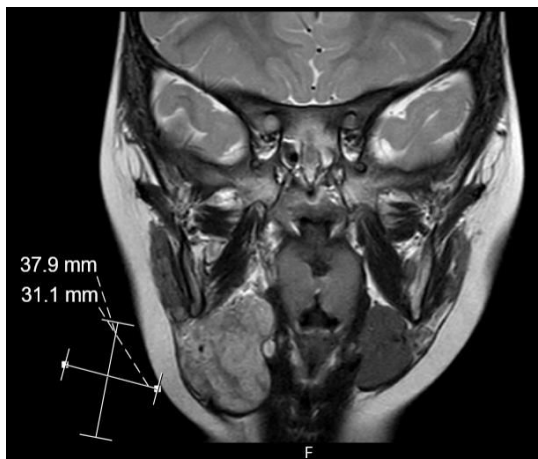
APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



IPO
LISBOA
FRANCISCO GENTIL

NF1 – O que é operável?



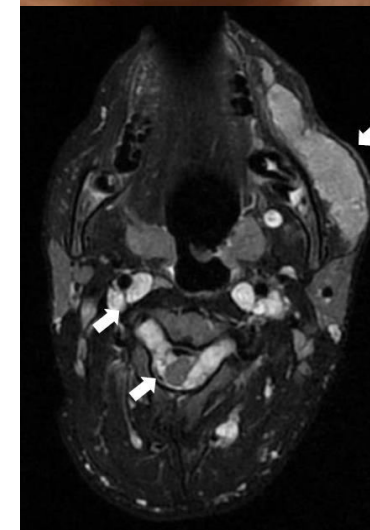
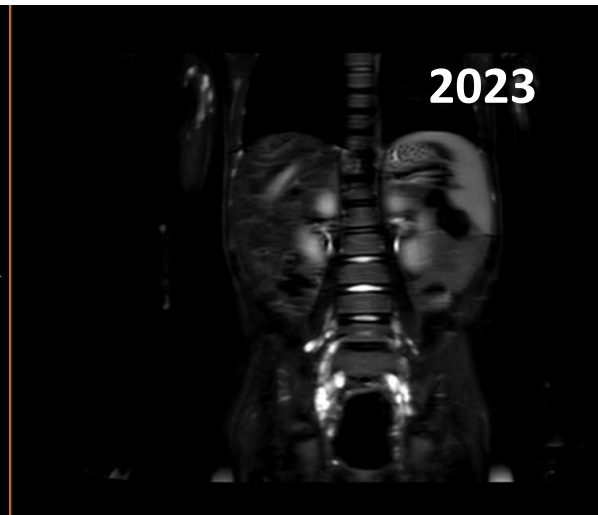
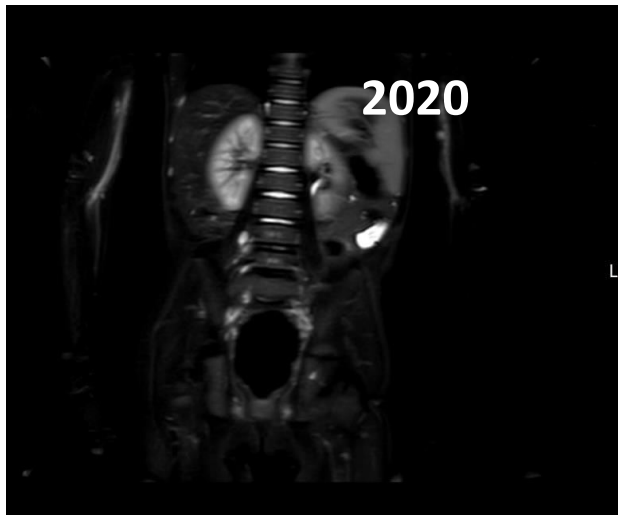
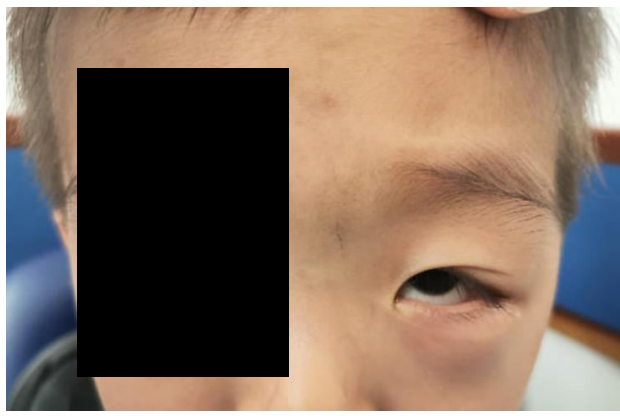
APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



IPO
LISBOA
FRANCISCO GENTIL

NF1 – Quem irá beneficiar mais?



APNF
Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



IPO
LISBOA
FRANCISCO GENTIL

O que está a mudar no IPO?

- Medicina Nuclear: Protocolos de diagnóstico otimizados.
- Radiologia: Implementação da ressonância magnética de corpo inteiro para monitorização abrangente.
- Neurologia: Melhoria na estratificação de risco e protocolos de seguimento personalizados.
- Endocrinologia: Melhor estratificação do risco e estratégias de seguimento mais específicas.
- Dermatologia: Gestão proativa dos efeitos adversos dos inibidores de MEK (MEKi).
- Cirurgia: Aperfeiçoamento da avaliação de risco e estratégias terapêuticas.



APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose

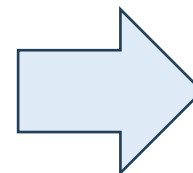


IPO
LISBOA
FRANCISCO GENTIL

Experiência do IPO, doentes sob inibidores MEK

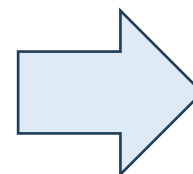
- N=93 doentes tratados entre 2018 e 2024

Selumetinib – 79
doentes tratados



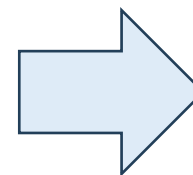
70 em
tratamento

Binimetinib – 6
doentes tratados



5 em
tratamento

Trametinib – 8
doentes tratados



4 em
tratamento



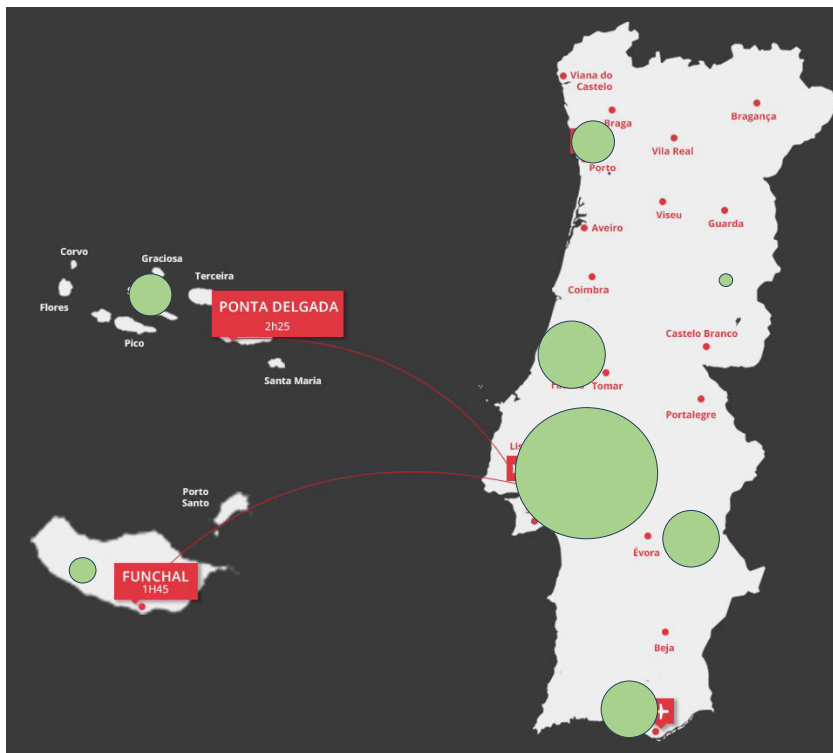
APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



IPO
LISBOA
FRANCISCO GENTIL

Experiência do IPO, doentes sob inibidores MEK



■ N=77; 83%

- Algarve, n=5
- Porto, n=4
- Açores, n=3
- Coimbra, n=1
- Guarda, n=1
- Madeira, n=1



■ N=16; 17%

- Brasil, n= 4
- Republica de Cabo Verde, n=4
- Republica Democrática de São Tomé and Príncipe, n=3
- Guiné-Bissau, n=3
- Republica de Angola, n=1
- Reino Unido n=1



APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



IPO
LISBOA
FRANCISCO GENTIL

Experiência do IPO

- Análise até abril de 2023
- Incluídos todos os doentes tratados com selumetinib.
- População: 54 doentes com NF1 e neurofibroma plexiforme.
- Seguimento: Utilização de FDG-PET/CT e RM para monitorização da doença.
- Resultados: Estabilização tumoral em 58,8%; melhoria da dor e da função em 37%.
- Segurança: Boa tolerância ao tratamento, apesar de alguns efeitos adversos.
- Abordagem multidisciplinar: Coordenação essencial para otimizar os cuidados.

João Passos, Marta P Soares, et al, A single-center case study series assessing the effect of selumetinib use in patients with neurofibromatosis-related plexiform neurofibromas, *Neuro-Oncology Advances*, 2024;, vdae177, <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdae177>



APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



IPO
LISBOA
FRANCISCO GENTIL

Papel da RM de corpo – Estratificação



11 anos. Massa torácica incidental em RM de corpo.



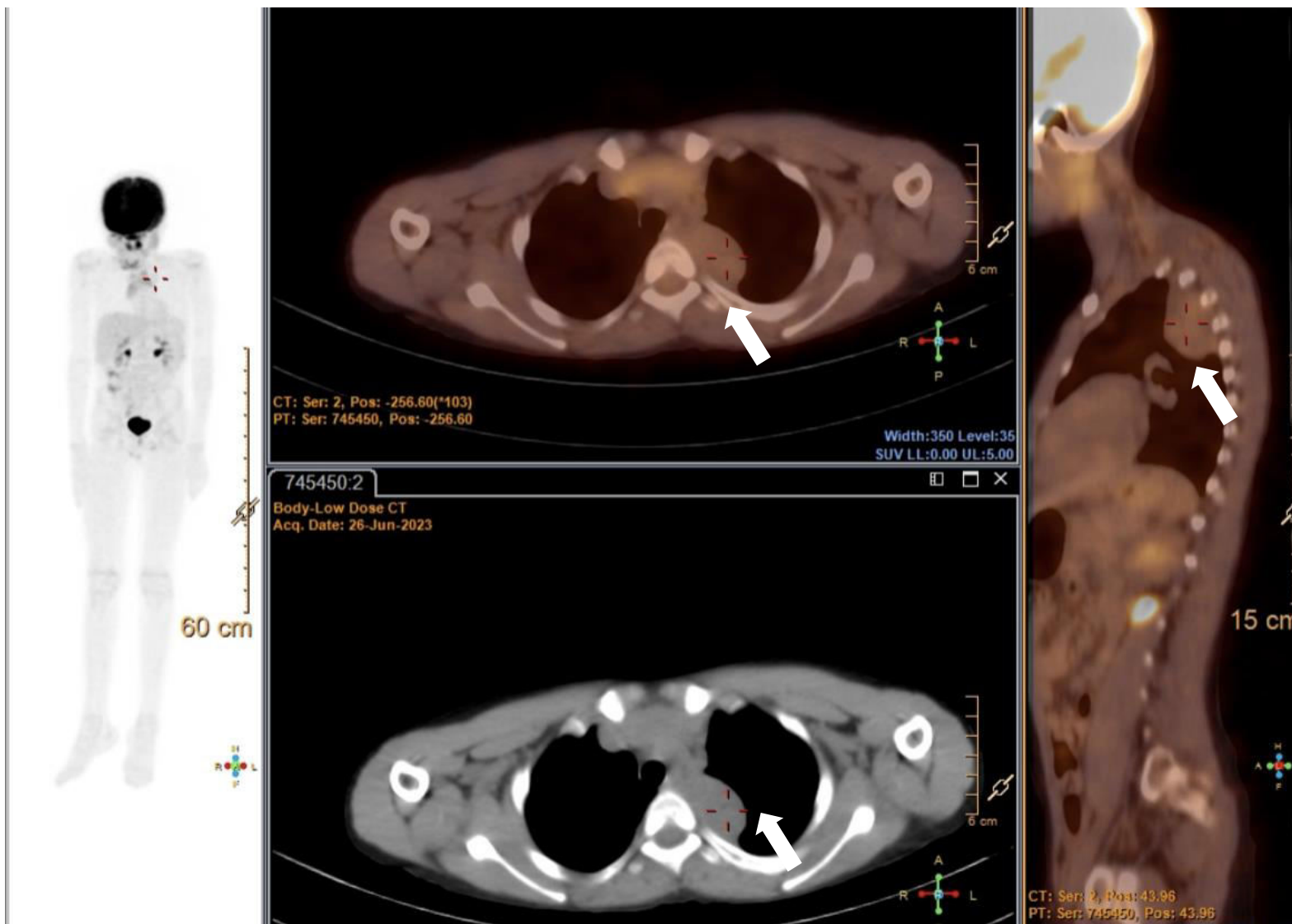
APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



IPO
LISBOA
FRANCISCO GENTIL

Papel da RM de corpo – Estratificação



11 anos. Massa torácica incidental em RM de corpo.



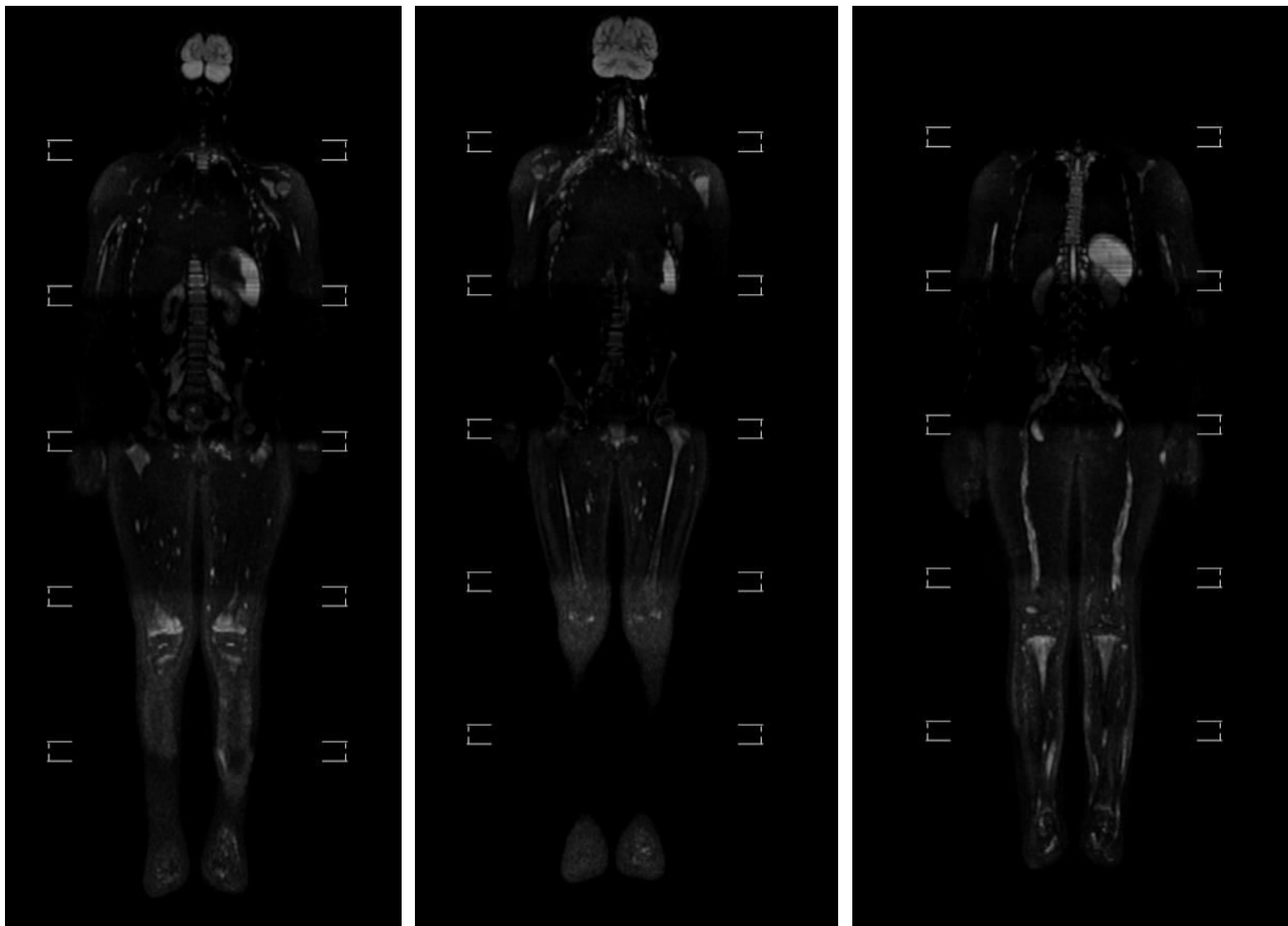
APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



IPO
LISBOA
FRANCISCO GENTIL

Papel da RM de corpo – Estratificação



11 anos. Neurofibromas ao longo de todas as raízes nervosas, plexos e principais nervos.



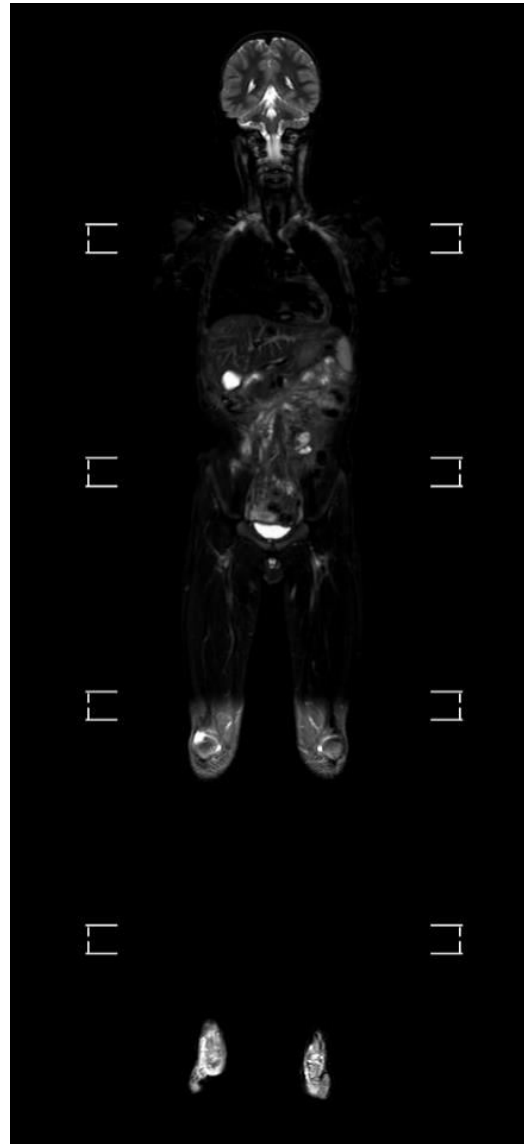
APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



IPO
LISBOA
FRANCISCO GENTIL

Papel da RM de corpo – Estratificação



10 anos. RM de corpo sem alterações.



APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose

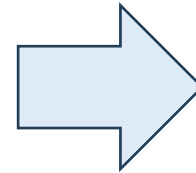


IPO
LISBOA
FRANCISCO GENTIL

Doentes com NF2 sob tratamento médico

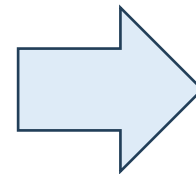
- N=18 doentes tratados entre 2016 e 2024
- N=3 morte devido a progressão de doença

Bevacizumab – 18
doentes tratados



14 em
tratamento

Brigatinib – 2
doentes tratados



0 em
tratamento



APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



Projetos

- NF1-Cognição – Recolha e análise dos dados
- NF1-Brain – Recolha de amostras e análise de amostras
- Bionerf – Consórcio internacional europeu – submissão
- KidQuest – Consórcio internacional europeu – submissão



APNF

Associação Portuguesa
de Neurofibromatose



IPO
LISBOA
FRANCISCO GENTIL

Obrigado



IPO LISBOA
FRANCISCO GENTIL

