



Artigo Revisão

## Implicações no Crescimento e Desenvolvimento Pubertário da Neurofibromatose Tipo 1



Cátia Priscila Oliveira<sup>a,\*</sup>, Rita Santos-Silva<sup>a</sup>, Manuel Fontoura<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidade de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica do Centro Hospitalar Universitário de S. João, Porto, Portugal / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2019-03-22

Accepted/Aceite: 2019-06-13

Online: 2020-01-22

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

#### Palavras-chave:

Neurofibromatose 1;  
Perturbações do Crescimento;  
Puberdade Precoce

#### Keywords:

Growth Disorders;  
Neurofibromatosis 1;  
Puberty, Precocious

### R E S U M O

**Introdução:** A neurofibromatose tipo 1 (NF1), apesar de rara, é uma das doenças genéticas mais comuns. As crianças com NF1 podem apresentar várias comorbilidades endócrinas. O objetivo deste estudo foi sintetizar a evidência mais recente no que diz respeito à implicação da NF1 no crescimento e na puberdade.

**Métodos:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science* com as palavras-chave “neurofibromatosis 1”; “precocious puberty”; “GH excess”; “GH deficiency”; “short stature”; “growth impairment” e “puberty development”.

**Conclusão:** As crianças com NF1, independentemente da presença ou não de glioma ótico (GO), estão em risco de desenvolver doença endócrina. No entanto, a coexistência de GO parece influenciar o aparecimento de patologias endócrinas.

Do ponto de vista do desenvolvimento pubertário, os doentes com NF1 têm maior risco de desenvolver puberdade precoce central (PPC) e, ao contrário do que acontece na PPC idiopática, este risco parece ser maior no sexo masculino. Por outro lado, alguns doentes com NF1, por mecanismos fisiopatológicos não totalmente esclarecidos, apresentam mais tarde hipogonadismo hipogonadotrófico. Relativamente ao crescimento, quase 40% dos indivíduos com NF1 apresentam uma estatura inferior ao seu potencial genético. Esse atraso do crescimento parece ter uma etiologia multifatorial e para ele contribuem disfunção hipotalâmica, alterações esqueléticas, PPC, déficit de hormona de crescimento e um surto de crescimento pubertário subnormal. No entanto, algumas crianças e jovens com NF1 podem apresentar excesso de hormona de crescimento que, embora transitório, pode ter importantes consequências sistémicas, como a progressão ou malignização de tumores.

## Growth and Pubertal Development of Neurofibromatosis Type 1 Patients

### A B S T R A C T

**Introduction:** Type 1 neurofibromatosis (NF1), although rare, is one of the most common genetic diseases. It has been previously reported that children with NF1 may have several endocrine disorders. Our aim is to summarize recent findings on comorbidities related with growth and pubertal development in the NF1 pediatric population.

**Methods:** A bibliographic search was conducted in PubMed, Scopus and Web of Science databases using the following key words: “neurofibromatosis 1”; “precocious puberty”; “GH excess”; “GH deficiency”; “short stature”; “growth impairment” and “pubertal development”.

**Conclusion:** Children with NF1 with or without optic pathway glioma (OPG) are at risk of developing endocrine disorders related to growth and pubertal development. The presence of an OPG seems

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [catiapsoliveira8@gmail.com](mailto:catiapsoliveira8@gmail.com) (Cátia Priscila Santos Oliveira)

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto,

Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ar190009>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

to influence the prevalence of the endocrine comorbidities.

Regarding sexual development, children with NF1 have a higher risk of central precocious puberty (CPP), especially males, in opposition to what is found in idiopathic CPP. On the other hand, patients with NF1 can develop hypogonadotropic hypogonadism, although the underlying physiopathological mechanisms are still a matter of discussion.

In what concerns growth, almost 40% of the NF1 individuals present a stature below their genetic potential. This poor growth has a multifactorial etiology that comprehends hypothalamic dysfunction, skeletal malformations, CPP, growth hormone deficiency and a subnormal pubertal growth spurt. However, some children and adolescents with NF1 present an excess of growth hormone that, despite being almost always transitory, may have important consequences, like tumor progression or malignization.

## Introdução

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma síndrome neurocutânea hereditária, autossômica dominante. A sua prevalência em Portugal é desconhecida. Em países do Norte da Europa, estima-se que afete 1:3000 a 1:5000 indivíduos.<sup>1-3</sup>

A NF1 é causada por uma variante patogénica com perda de função no gene *Nf1* (17q11.2). O *Nf1*, com mais de 3000 variantes patogénicas descritas,<sup>4</sup> codifica uma proteína supressora tumoral, a neurofibromina. A neurofibromina é uma proteína citoplasmática com um domínio ativador da GTPase que se expressa nos neurónios, nas células gliais, no sistema imunológico, no endotélio e na medula adrenal.<sup>4</sup> A perda de função desta proteína oncosupressora leva à hiperativação do proto-oncogene RAS que, por sua vez, causa um aumento da atividade das vias efetoras

AKT-mTOR e MEK-ERK, levando a uma maior proliferação e sobrevivência celular.<sup>5,6</sup>

Cerca de metade dos casos de NF1 são familiares (hereditários) e a outra metade são consequentes a variantes patogénicas *de novo*. O fenótipo pode ser distinto em função da fase do desenvolvimento embrionário em que ocorre a variante patogénica, no caso das variantes somáticas. Variantes patogénicas em fases mais tardias causam patologia mais localizada e muitas vezes unilateral (NF1 segmentar ou em mosaico).<sup>4,7,8</sup>

A NF1 tem uma penetrância completa e tem também um carácter progressivo, muito embora a severidade das complicações seja muito variável e haja uma fraca correlação genótipo-fenótipo.<sup>9</sup>

O mecanismo subjacente ao desenvolvimento das manifestações clínicas é também variável. Certas manifestações resultam de haploinsuficiência, enquanto outras requerem inativação bia-

Tabela 1. Critérios de diagnóstico da Neurofibromatose tipo 1 (NF1)

Critério	Descrição	Idade de apresentação
≥ 6 manchas-de-café com leite com o maior diâmetro: > 0,5 cm em criança pré-pubertária; > 1,5 cm em indivíduos pós-puberdade.	Manchas hiperpigmentadas redondas/ovais com bordos bem definidos.	Muitas vezes presentes ao nascimento. Aumentam de número e tamanho nos primeiros 5-7 anos de vida.
Sardas axilares/inguinais	Manchas hiperpigmentadas de qualquer tamanho nas axilas e/ou virilhas.	Surgem mais frequentemente após os 5-7 anos de vida.
≥ 1 glioma ótico	Tipicamente é um astrocitoma pilocítico grau 1.	Sintomas surgem mais frequentemente entre os 15 meses e os 7 anos.
≥ 2 nódulos de Lisch (também designados hamartomas da íris)	Manchas castanho-avermelhadas na íris de pessoas com olhos azuis/verdes ou manchas hipopigmentadas em pessoas com olhos castanhos que não afetam a visão.	Desenvolvem-se mais frequentemente na adolescência.
≥ 2 neurofibromas cutâneos ou ≥ 1 neurofibroma plexiforme	<i>Neurofibromas cutâneos</i> são tumores da bainha nervosa de nervos periféricos que se apresentam como depressões arroxeadas ou lesões pediculadas. <i>Neurofibromas plexiformes</i> envolvem nervos maiores, tais como raízes dorsais dos nervos espinhais, plexos nervosos ou cadeia simpática e podem envolver a pele ou serem completamente internos. Podem apresentar-se como lesões discretas, homogêneas e bem circunscritas ou difusas, heterogêneas e infiltrativas.	<i>Neurofibromas cutâneos</i> : desenvolvem-se na puberdade ou em idade adulta, aumentando em número e tamanho até à idade adulta. <i>Neurofibromas plexiformes</i> : provavelmente presentes ao nascimento. O crescimento e a extensão do tumor são imprevisíveis.
≥ 1 lesão óssea característica	<i>Displasia dos ossos longos ± Pseudoartrose</i> : mais frequente na tíbia/perónio que se podem tornar encurvados; <i>Displasia da asa do esfenoide</i> : pode manifestar-se como assimetria orbitária ou proptose; <i>Cifoescoliose severa</i> .	<i>Displasia óssea</i> : Surge ao nascimento ou nos primeiros meses de vida. <i>Cifoescoliose severa</i> : surge entre os 3 e os 5 anos.
≥ 1 familiar de 1º grau com Neurofibromatose tipo 1		

Para o diagnóstico clínico, é necessária a presença de pelo menos dois critérios.

Adaptado de Bizzarri C, et al. Endocrine implications of neurofibromatosis 1 in childhood. *Horm Res Paediatr*. 2015;83:232-41.7 e Tonsgard JH. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol*. 2006;13:2-7.<sup>4,9</sup>

lética ou fatores modificadores adicionais. Por exemplo, a inativação bialélica é necessária para o desenvolvimento de manchas café-com-leite e neurofibromas, enquanto que para a formação de tumores malignos das bainhas nervosas periféricas é necessária uma alteração genética adicional, nomeadamente do gene TP53.<sup>4</sup>

A esperança média de vida destes doentes encontra-se diminuída, sendo a principal causa de morte as neoplasias malignas. De momento, não há tratamento definitivo e a gestão da doença passa pela vigilância e tratamento das complicações.<sup>4</sup> No entanto, estão a surgir novos tratamentos que têm como alvo a via do mTOR e a via da MAPK.<sup>10</sup>

Apesar da diversidade de manifestações, existem certas características chave que permitem o diagnóstico. As manifestações da NF1 acumulam-se com a idade e, por isso, a maioria das crianças com NF1 preenche os critérios do National Institute of Health (NIH) pelos 8 anos de idade. Antes dessa idade, o diagnóstico pode ser difícil, pelo que uma criança suspeita de ter NF1 deve ser vigiada.<sup>8</sup> Os critérios de diagnóstico do NIH para a NF1, bem como o período em que habitualmente surgem, encontram-se na Tabela 1. Para que seja estabelecido o diagnóstico clínico, a criança deve apresentar pelo menos dois dos critérios. O diagnóstico molecular é possível em cerca de 95% dos casos.<sup>11</sup>

Para além das manifestações incluídas nos critérios de diagnóstico, os doentes com NF1 podem também apresentar perturbações do neurodesenvolvimento (dificuldades de aprendizagem, perturbação da hiperatividade e défice de atenção (PHDA), perturbação do espectro do autismo e distúrbios do sono).<sup>8</sup> A NF1 está também associada a hipertensão, vasculopatias e cardiopatias congénitas.<sup>8</sup> A nível neurológico, os indivíduos com NF1 podem apresentar doença cerebrovascular, epilepsia e hipoacusia neurosensorial.<sup>8</sup> Para além do aumento de frequência dos tumores do sistema nervoso na NF1, também a frequência de cancro da mama e de feocromocitoma está aumentada.<sup>8</sup>

Do ponto de vista endócrino, a NF1 pode associar-se a um variado leque de entidades clínicas, como baixa estatura e puberdade precoce central (PPC).<sup>12</sup> Há muito que se tem tentado perceber qual a repercussão da NF1 no sistema endócrino e se existe uma influência direta da doença independentemente do desenvolvimento de um glioma ótico (GO).

Esta revisão tem como objetivo sintetizar a informação mais atual no que diz respeito às comorbilidades endócrinas relacionadas com o crescimento e o desenvolvimento pubertário das crianças e jovens com NF1.

## Métodos

A pesquisa foi realizada no período entre agosto de 2018 e setembro de 2018 nas bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science* usando os termos MeSH “neurofibromatosis 1”; “puberty, precocious” e as palavras-chave “neurofibromatosis 1”; “precocious puberty”; “GH excess”; “GH deficiency”. A pesquisa foi restrita a artigos em língua portuguesa ou inglesa, publicados após 1990, e a populações pediátricas.

Foram incluídos estudos observacionais transversais ou longitudinais, retrospectivos ou prospetivos e revisões sistemáticas ou bibliográficas acerca do tema, bem como estudos laboratoriais acerca da fisiopatologia. Para complementar alguns tópicos, foram selecionadas algumas séries de caso. Após leitura do título e resumo, foram selecionados e analisados 26 artigos.

Uma pesquisa adicional foi realizada nas mesmas bases de dados com as palavras-chave: “neurofibromatosis type 1”; “short stature”; “growth impairment”; “puberty development”. Após

aplicação dos mesmos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 5 artigos. Por fim, foi selecionado um artigo referenciado em um dos artigos incluídos pela sua grande relevância para o esclarecimento da fisiopatologia de uma alteração nos doentes com NF1 explorada neste artigo.

## Resultados

### Glioma ótico (GO) e doença endócrina

Os GO são astrocitomas pilocíticos de grau 1<sup>8</sup> com prevalência descrita entre 1% e 30% nos indivíduos com NF1, dependendo se são ou não utilizados métodos imagiológicos de forma sistemática para avaliar estas crianças.<sup>8,13-17</sup>

Muito embora GO associados à NF1 (NF1-GO) sintomáticos possam ocorrer em qualquer idade,<sup>8,13,15,16</sup> eles são mais comuns em crianças com menos de 7 anos.<sup>18,19</sup> Relativamente ao rastreio de NF1-GO, a Academia Americana de Pediatria recomenda um exame oftalmológico anual até aos 7 anos e bianual dos 8 aos 18 anos, bem como uma avaliação do crescimento anual.<sup>20</sup> O rastreio imagiológico não parece ter vantagem, uma vez que a maioria dos GO identificados serão não evolutivos e assintomáticos. A neuroimagem não prediz o comportamento clínico do tumor e não altera a vigilância do doente.<sup>8,13,16,21</sup> Assim, a neuroimagem deve ser reservada para o rastreio quando uma avaliação oftalmológica confiável não é possível, para a avaliação da presença de um GO em doentes com sintomatologia visual ou rastreio oftalmológico anormal e para avaliação de progressão tumoral de doentes com diagnóstico de GO.<sup>21,22</sup>

O objetivo primário do tratamento do NF1-GO é preservar a visão e prevenir as complicações, pelo que só está recomendada intervenção no caso de progressão tumoral ou aparecimento de sintomas. A quimioterapia é o tratamento de primeira linha.<sup>23</sup>

Os NF1-GO são tumores benignos e indolentes, associados a baixa taxa de mortalidade. No entanto, acarretam elevada morbidade, nomeadamente endócrina. A localização dos NF1-GO condiciona as sequelas endócrinas. A localização pode ser classificada de acordo com os critérios de Dodge. O estadio I corresponde a tumores confinados aos nervos óticos. Os tumores em estadio II envolvem o quiasma, com ou sem envolvimento ótico, enquanto o estadio III diz respeito a tumores com envolvimento hipotalâmico e/ou de estruturas adjacentes.<sup>24</sup> Dada a sua proximidade anatômica e funcional com a hipófise, apenas os NF1-GO estadio II e III estão geralmente associados a sequelas endócrinas.<sup>23</sup> A puberdade precoce central (PPC), o défice de hormona de crescimento (DHC) e o excesso de hormona de crescimento (EHC) são apontadas como as sequelas mais frequentes. Sani *et al* registaram a evolução temporal das sequelas endócrinas numa amostra de crianças com NF1-GO não submetidas a radiação ou cirurgia e mostraram que, por um lado, a sequela endócrina mais precoce parece ser a PPC, sendo o atingimento dos restantes eixos hormonais mais raro.<sup>23</sup> Nesta amostra, o défice de TSH e o défice de ACTH ocorreram em 2,7% e 5,5% dos doentes.<sup>23</sup> Dada a sua gravidade, o défice de ACTH deve ser excluído em todas as crianças com GO com envolvimento quiasmático ou hipotalâmico.

Apesar da localização quiasmática e retroquiasmática ser mais frequente nos GO esporádicos, as complicações endócrinas parecem ser mais comuns nos NF1-GO, o que indica uma possível relação direta entre a NF1 e a patologia endócrina.<sup>18,21,25</sup>

Na Tabela 2 encontram-se sumariados os resultados dos principais estudos analisados no que diz respeito à prevalência de PPC, hipogonadismo hipogonadotrófico, DHC e EHC em popu-

Tabela 2. Resultados dos principais estudos analisados.

	Número de doentes	NF1-GO	%	PPC	%	HH	%	DHC	%	EHC	%	Ref.
Sani (2017)*	36	36	100%	12/36	33,3%	1/36	2,7%	13/36	36,1%	2/36	5,5%	(23)
Cambiaso (2017) *	64	64	100%	2/64	3,1%	-	-	-	-	7/64	11%	(31)
Listernick (1995) †	36	17	47%	5/17	29%	-	-	-	-	-	-	(18)
Parkhurst (2016)	708	30/708	4,2%	4/30*	13,3%*	-	-	-	-	-	-	(13)
Segal (2010)	331	44/331	13%	6/44*	14%*	-	-	-	-	-	-	(16)
Boulanger (2005)	279	41/279	14,7%	9/279	3,2%	-	-	-	-	-	-	(17)
Habiby (1995)	219	33/171#	19%	7/219	3,2%	-	-	-	-	-	-	(14)
Cnossen (1997)	122	15/122	12,3%	3/122	2,5%	-	-	3/122	2,5%	-	-	(25)
Carmi (1999)	89	12/89	13,4%	5/89	5,6%	-	-	-	-	-	-	(38)

A proporção de casos de puberdade precoce central é mais elevada nos grupos de doentes com glioma ótico do que em amostras não selecionadas de doentes com NF1. De notar a escassez de resultados para outras patologias endócrinas que não a puberdade precoce central. O défice de hormona de crescimento também parece ser mais frequente entre doentes com glioma ótico do que em amostras não selecionadas de doentes com NF1.

\*Estudos realizados em amostras selecionadas de doentes com glioma ótico associado à neurofibromatose tipo 1; † Comparação entre um grupo de 17 crianças com glioma ótico associado à neurofibromatose tipo 1 e um grupo de 19 crianças com neurofibromatose tipo 1 sem glioma ótico; + Autores pesquisaram puberdade precoce central apenas nos doentes com glioma ótico; # Apenas 171 doentes foram submetidos a neuroimagem para diagnóstico de glioma ótico; NF1-GO = glioma ótico associado à neurofibromatose tipo 1, PPC = puberdade precoce central, HH = hipogonadismo hipogonadotrófico, DHC = défice de hormona de crescimento, EHC = excesso de hormona de crescimento.

lações pediátricas com NF1. Os resultados dos diferentes estudos serão discutidos ao longo do texto.

### Puberdade precoce central (PPC)

A prevalência de PPC na população com NF1 é mais elevada do que na população geral.<sup>14,17,25-27</sup> As prevalências descritas de PPC nos doentes com NF1-GO vão de 15%<sup>13,17</sup> a 30%.<sup>14, 23,26</sup> Nestes estudos, a grande maioria dos casos tinham GO quiasmáticos ou com envolvimento hipotalâmico, sendo que há apenas três casos descritos de PPC e GO confinado ao nervo ótico.<sup>28</sup> Esta maior prevalência de PPC nos GO quiasmáticos ou próximos do hipotálamo resulta de uma provável perda dos mecanismos inibitórios sobre o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, com consequente início prematuro da puberdade.<sup>7,23</sup>

Nos doentes com NF1 sem GO, a PPC tem uma frequência comparável à da população geral.<sup>14,26,28</sup> Contudo, ao contrário do que acontece na população geral,<sup>7</sup> nos doentes com NF1 parece haver uma prevalência maior de PPC no sexo masculino.<sup>14,25</sup>

A PPC associada à NF1 é tratada com agonistas da *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH), sendo as indicações terapêuticas similares às das crianças com PPC idiopática ou não relacionada com NF1.<sup>7,28</sup>

### Hipogonadismo hipogonadotrófico (HH)

Nos doentes com NF1 também pode ocorrer hipogonadismo hipogonadotrófico. Virdis *et al* mostraram numa coorte de 123 crianças do sexo feminino com NF1 que a menarca ocorreu mais tarde do que nas suas mães saudáveis.<sup>26</sup> Há casos descritos de jovens com NF1-GO submetidos<sup>29</sup> e não submetidos<sup>23</sup> a radioterapia que apresentaram numa primeira fase PPC e posteriormente défice de gonadotrofinas. Tendo em conta que o HH foi descrito em doentes com NF1 sem GO<sup>26</sup> e em doentes com NF1-GO,<sup>23</sup> é necessário compreender melhor a relação entre o HH e a NF1, nomeadamente se surge por compressão tumoral por um GO ou se faz parte do espectro de manifestações da NF1.

### Excesso de hormona de crescimento (EHC)

O EHC foi definido nos diferentes estudos como crescimento linear acelerado (estatura e/ou velocidade de crescimento superior a 2 desvios-padrões para a idade e o sexo), níveis elevados de IGF-1 e ausência de supressão da hormona de crescimento (HC) durante uma prova de tolerância à glicose oral (PTGO) para valores <1,0 ng/mL<sup>7,23, 30</sup> ou valor de HC após PTGO > 0,4 ng/mL.<sup>31</sup> É importante referir que Cambiaso *et al* consideraram que níveis elevados de IGF-1 ou ausência de supressão da HC após PTGO juntamente com crescimento linear acelerado eram suficientes para o diagnóstico de EHC, enquanto nos restantes estudos o EHC foi diagnosticado apenas quando os três critérios se encontravam presentes.

A prevalência de EHC em crianças com NF1 não está bem estabelecida e estará provavelmente subdiagnosticada, uma vez que os clínicos estão mais atentos ao atraso do crescimento do que a uma velocidade de crescimento anormalmente elevada ou a uma alta estatura. Sani *et al* reportaram no seu estudo uma prevalência de 5,6% em crianças com NF1-GO,<sup>23</sup> enquanto Cambiaso *et al* relataram uma prevalência de 10,9%.<sup>31</sup> O facto de Cambiaso *et al* terem definido o EHC de forma diferente dos restantes estudos poderá justificar a diferença apresentada. O EHC parece ser mais frequente no sexo masculino.<sup>31</sup>

O EHC tem sido descrito associado à PPC<sup>30,31</sup> e parece limitar-se, à semelhança do observado na PPC, aos casos de NF1 com GO.<sup>7</sup> O EHC pode resultar do envolvimento quiasmático ou hipotalâmico pelo glioma,<sup>23,31</sup> ou seja, a infiltração tumoral nas vias da somatostatina resulta numa diminuição da inibição sobre a produção de HC, com consequente aumento da hormona.<sup>7,31</sup> Devido à relação entre o EHC e o GO, Cambiaso *et al* sugerem que o EHC possa ser um preditor útil de GO nas crianças com NF1.<sup>31</sup>

O EHC parece ser um fenómeno transitório que resolve espontaneamente na peri-puberdade. Josefson *et al* e Cambiaso *et al* descreveram casos de doentes com GO que tiveram resolução espontânea do EHC.<sup>30,31</sup> No entanto, níveis elevados de IGF-1 levam à intolerância à glicose, cardiomegalia, obesidade e possível crescimento tumoral. Recetores da HC foram identificados em neurofibromas plexiformes, pelo que estes precursores de tumores

malignos das bainhas nervosas periféricas parecem ter a capacidade de responder à HC.<sup>32</sup>

Assim, mesmo reconhecendo que o EHC possa ser um fenómeno transitório, estas crianças devem ser tratadas. O tratamento passa pela administração de um análogo da somatostatina, tal como a lanreotida. As crianças tratadas com análogo da somatostatina parecem ter resolução da EHC após término da terapêutica.<sup>23,30,31</sup> No entanto, Cambiaso *et al* relataram no seu estudo uma criança que teve recorrência do EHC com progressão tumoral anos após ter terminado a terapêutica.<sup>31</sup> Este caso levanta questões quanto ao tempo de tratamento e o tempo de seguimento destes doentes, ambos difíceis de definir com o conhecimento atual.

### Atraso do crescimento e déficit de hormona de crescimento (DHC)

A baixa estatura, definida como uma estatura inferior ou igual a 2 desvios-padrão ou abaixo do percentil 3 para a idade, o sexo e o estadió pubertário em relação a uma população de referência, tem sido descrita em 13% a 33% da população de NF1.<sup>33-35</sup> Estudos mais recentes estimaram uma prevalência mais baixa, de cerca de 8% em crianças.<sup>36,37</sup> No entanto, cerca de 25% das crianças pré-púberes<sup>38</sup> e 18% a 43% dos adultos com NF1 têm uma estatura abaixo do percentil 10.<sup>26,38</sup> Assim, mesmo que não cumpram critérios de baixa estatura, a maioria dos doentes com NF1 têm uma estatura aquém do seu potencial genético.<sup>35-37</sup> Por outro lado, nas crianças com NF1, não parece haver diferenças entre o *z-score* da sua estatura e o da estatura-alvo familiar quando um dos pais tem também NF1, o que torna claro o efeito da variante patogénica do gene NF1 no crescimento através de fatores adicionais e ainda não esclarecidos.<sup>37,38</sup>

A baixa estatura nos doentes com NF1 é multifatorial e alguns dos fatores implicados estão ainda mal-esclarecidos.

A NF1 pode estar associada a déficit de hormona de crescimento (DHC), muito embora a prevalência do DHC nesta população não esteja bem definida e coexistam vários confundidores, relacionados com a existência ou não de glioma e com possíveis antecedentes de radioterapia ou cirurgia do sistema nervoso central. Sani *et al* reportaram uma prevalência de DHC de 36,1% entre crianças com NF1-GO que não foram submetidas nem a radioterapia nem a cirurgia.<sup>23</sup> Cnossen *et al* descreveram uma prevalência de DHC de 2,5% em crianças com NF1, prevalência essa que aumentava para 20% quando se tinha em consideração apenas as crianças com NF1-GO.<sup>25</sup> O DHC tem sido descrito como transitório.<sup>23</sup>

A etiopatogenia do DHC associado à NF1 não está totalmente esclarecido e, muito embora seja mais comum na presença de um tumor intracraniano, pode surgir mesmo na ausência de uma neoplasia,<sup>25,34</sup> o que sugere que existe uma relação entre a NF1 e o DHC independente da existência de lesão hipofisária.

Estudos experimentais mostraram que ratos sem neurofibromina no hipotálamo apresentam uma diminuição de libertação de *growth hormone-releasing hormone* (GHRH), com consequente diminuição da produção HC e IGF-1,<sup>5</sup> o que evidencia o papel fundamental que a neurofibromina tem na função do eixo hipotálamo-hipofisário.

Nas crianças com NF1 e DHC, o tratamento com HC é eficaz e traduz-se num aumento da velocidade de crescimento.<sup>23,39</sup> Contudo, o resultado do tratamento com HC fica aquém do observado nas crianças com déficit idiopático de HC.<sup>39</sup>

Nenhum dos estudos analisados reportou os níveis de IGF-1 nas crianças com NF1 e DHC durante e após o tratamento com HC. Assim, a resistência à HC pode dever-se a alterações nos receptores de HC hepáticos ou nas vias de sinalização intracelulares

que não permitam a estimulação da produção de IGF-1 pela HC, mesmo após a normalização dos seus níveis.

Relativamente aos efeitos laterais, leva à progressão da escoliose,<sup>23</sup> mas não parece aumentar nem a taxa de progressão tumoral nem o risco de desenvolvimento de outras neoplasias.<sup>23,29,39</sup>

Para além do déficit de HC, a PPC também contribui para uma possível baixa estatura nos indivíduos com NF1, fundamentalmente se não tratada. Mesmo nos indivíduos sem PPC, os jovens com NF1 parecem apresentar uma diminuição da velocidade de crescimento durante o surto de crescimento pubertário.<sup>33,36,38</sup> Enquanto Clementi *et al* descrevem um pico de crescimento diminuído e antecipado em crianças com NF1 do sexo masculino,<sup>33</sup> Zessis *et al* mostraram que o pico de crescimento ocorre em idade similar à da população geral, mas com menor amplitude em ambos os sexos.<sup>36</sup>

Armstrong *et al* demonstraram no seu estudo caso-controlo que os casos com NF1 eram significativamente mais baixos e tinham um conteúdo mineral ósseo significativamente menor em relação aos seus irmãos não afetados, estando o osso trabecular mais severamente afetado que o osso cortical.<sup>40</sup> Estas diferenças esqueléticas podem resultar de uma resposta óssea aos fatores de crescimento (como a HC e o IGF-1) alterada,<sup>36,40</sup> o que pode justificar o atraso mais significativo do crescimento na puberdade, mesmo em doentes sem DHC,<sup>33,36,38</sup> e a aparente resistência à HC que os doentes com NF1 e DHC exibem.<sup>36,39</sup>

### Alta estatura

Enquanto a macrocefalia, o atraso no crescimento e a baixa estatura são características bem conhecidas de doentes com NF1 clássica, Spiegel *et al* descreveram em 21 doentes com microdeleções *NF1 1.4/1.3 Mb* a coexistência de alta estatura e aumento da idade óssea em crianças em idade pré-escolar.<sup>41</sup> Mautner *et al*<sup>42</sup> também encontraram uma elevada proporção de alta estatura entre doentes com grandes deleções do gene *NF1 1.4 Mb*. O crescimento aumentado na infância faz parte do fenótipo dos doentes com estas deleções e resulta provavelmente do facto de na região do cromossoma onde ocorrem essas microdeleções existir um gene cuja haploinsuficiência causa hipercrecimento.<sup>41</sup>

### Discussão

Esta revisão da literatura mostra que a NF1 tem implicações óbvias no crescimento e no desenvolvimento pubertários. A doença endócrina nos doentes com NF1 é mais frequente se coexistir um GO, muito embora possam existir comorbilidades endócrinas mesmo na ausência de GO.

Do ponto de vista do desenvolvimento pubertário, os doentes com NF1 têm maior risco de PPC. Ao contrário do que acontece na PPC idiopática, este risco parece ser acrescido para os doentes do sexo masculino. A PPC tem sido a comorbilidade endócrina mais estudada nestes doentes, estando a sua avaliação e tratamento bem definidos. Por outro lado, alguns doentes com NF1, por mecanismos fisiopatológicos não totalmente esclarecidos, apresentam mais tarde hipogonadismo hipogonadotrófico.

Relativamente ao crescimento, cerca de 40% dos adultos com NF1 apresentam uma estatura inferior ao seu potencial genético, de etiologia multifatorial. Parecem contribuir para o atraso do crescimento associado à NF1 anomalias esqueléticas, como a escoliose e a pseudartrose, o tratamento da PHDA, patologias endócrinas, como a PPC e a DHC,<sup>37</sup> uma possível disfunção hipotalâmica,<sup>5,43</sup> alterações na resposta óssea a fatores de crescimento,<sup>36,40</sup>

e uma diminuição da velocidade de crescimento durante o surto de crescimento pubertário.<sup>33,36,38</sup> No entanto, algumas crianças e jovens com NF1 parecem apresentar um excesso de HC que, embora transitório, pode ter consequências sistêmicas, nomeadamente a possível progressão ou malignização de tumores.

Uma vez que não existem recomendações nacionais, o seguimento e a avaliação das crianças com NF1 deve ser feito de acordo com *guidelines* internacionais.<sup>20,44</sup> No que diz respeito às complicações endócrinas, os autores consideram que uma avaliação endócrina e um seguimento prolongado estão recomendados, mesmo na ausência de um GO. Julgam ainda que a vigilância das crianças e jovens com NF1 deve ser efetuada em centros de referência, de forma a diminuir o número e a gravidade das complicações.

Esta revisão sistemática mostra as lacunas que existem nesta área.

Desconhece-se ao certo a prevalência do DHC e do EHC, que podem estar sub ou sobreestimadas.

Em relação ao DHC, permanecem as dúvidas relativamente à sua história natural e à sua associação com a NF1, nomeadamente, se depende do desenvolvimento de um GO. Parece haver alguma resistência ao tratamento com HC por parte dos doentes com NF1 e DHC, que poderá ser explicada por alterações a nível ósseo<sup>36,40</sup> ou hepático. Howell *et al* propuseram o uso de doses supra-fisiológicas para ultrapassar a resposta sub-ótima ao tratamento com HC, mas a sua eficácia e segurança a longo prazo ainda não estão exaustivamente avaliadas.<sup>39</sup>

No EHC também há dúvidas quanto à eficácia, segurança, doses e duração do tratamento com análogos de somatostatina devido ao número reduzido de doentes tratados nos diferentes estudos. Em relação ao uso de EHC como preditor de GO,<sup>31</sup> ainda não se conhece a sua sensibilidade/especificidade.

Assim, os autores consideram importante a realização de estudos de coorte longitudinais com amostras representativas da população NF1 que permitam definir a prevalência e a história natural das características clínicas e auxológicas até ao diagnóstico do DHC e do EHC. Para além disso, são essenciais ensaios clínicos que avaliem o tratamento do DHC e do EHC, comparando grupos tratados com diferentes doses e, no caso dos análogos da somatostatina, os diferentes fármacos. Por último, é necessária investigação básica que permita aprofundar os mecanismos de resistência à HC nos seus órgãos-alvo, nomeadamente, no fígado e no osso.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

1. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of

- neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol.* 2005;141:71-4.
2. Poyhonen M, Kytola S, Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. *J Med Genet.* 2000;37:632-6.
3. Huson SM, Compston DA, Clark P, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet.* 1989;26:704-11.
4. Gutmann DH, Ferner RE, Listerick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17004. doi: 10.1038/nrdp.2017.4.
5. Hegedus B, Yeh T-H, Lee DY, Emmett RJ, Li J, Gutmann DH. Neurofibromin regulates somatic growth through the hypothalamic-pituitary axis. *Hum Mol Genet.* 2008;17:2956-66. doi: 10.1093/hmg/ddn194.
6. Basu TN, Gutmann DH, Fletcher JA, Glover TW, Collins FS, Downward J. Aberrant regulation of ras proteins in malignant tumour cells from type 1 neurofibromatosis patients. *Nature.* 1992;356:713-5.
7. Bizzarri C, Bottaro G. Endocrine implications of neurofibromatosis 1 in childhood. *Horm Res Paediatr.* 2015;83:232-41. doi: 10.1159/000369802.
8. Dunning-Davies BM, Parker AP. Annual review of children with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2016;101:102-11. doi: 10.1136/archdischild-2014-308084.
9. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med.* 2010;12:1-11.
10. Karacanjic T, Whist E, Jamieson RV, Flaherty MP, Grigg JRB. Neurofibromatosis type 1: review and update on emerging therapies. *Asia Pac J Ophthalmol.* 2019;8:62-72. doi: 10.22608/APO.2018182.
11. Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol.* 2013;115:939-55. doi: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00053-9.
12. Campen CJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol.* 2018;33:73-81. doi: 10.1177/0883073817739509.
13. Parkhurst E, Abboy S. Optic gliomas in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2016;53:334-8. doi: 10.3928/01913913-20160810-03.
14. Habiby R, Silverman B, Listerick R, Charrow J. Precocious puberty in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr.* 1995;126:364-7.
15. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R, Viano J, Garcia-Segura JM, Botella MP. Neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas. A series of 80 patients. *Rev Neurol.* 2008;46:530-6.
16. Segal L, Darvish-Zargar M, Dilenge M-E, Ortenberg J, Polomeno RC. Optic pathway gliomas in patients with neurofibromatosis type 1: Follow-up of 44 patients. *J AAPOS.* 2010;14:155-8. doi: 10.1016/j.jaapos.2009.11.020.
17. Boulanger JM, Larbrisseau A. Neurofibromatosis type 1 in a pediatric population: Ste-Justine's experience. *Can J Neurol Sci.* 2005;32:225-31.
18. Listerick R, Darling C, Greenwald M, Strauss L, Charrow J. Optic pathway tumors in children: The effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history. *J Pediatr.* 1995;127:718-22.
19. Listerick R, Charrow J, Greenwald M, Mets M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: A longitudinal study. *J Pediatr.* 1994;125:63-6.
20. Hersh JH. Health supervision for children with neurofibromatosis. *Pediatrics.* 2008;121:633-42.
21. Listerick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol.* 2007;61:189-98.
22. Bodey C, Seal A. Question 1: Should a child with neurofibromatosis type 1 be screened for central nervous system tumours with neuroimaging? *Arch Dis Child.* 2014;99:595-7. doi: 10.1136/archdischild-2014-306047.
23. Sani I, Albanese A. Endocrine long-term follow-up of children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway glioma. *Horm Res Paediatr.* 2017;87:179-88. doi: 10.1159/000458525.
24. Dodge HW, Jr., Love JG, Craig WM, Dockerty MB, Kearns TP, Holman CB, et al. Gliomas of the optic nerves. *AMA Arch Neurol Psychiatry.* 1958;79:607-21.
25. Cnossen MH, Stam EN, Cooman LCMG, Simonsz HJ, Stroink H, Oranje AP, et al. Endocrinologic disorders and optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics.* 1997;100:667-70.
26. Virdis R, Street ME, Bandello MA, Tripodi C, Donadio A, Villani AR, et al. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16:s289-92.
27. Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: A descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet.* 1997;70:138-43.
28. Virdis R, Sigorini M, Laiolo A, Lorenzetti E, Street ME, Villani AR, et al.

- Neurofibromatosis type 1 and precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13 Suppl 1:841-4.
29. Huguenin M, Trivin C, Zerah M, Doz F, Brugieres L, Brauner R. Adult height after cranial irradiation for optic pathway tumors: relationship with neurofibromatosis. *J Pediatr.* 2003;142:699-703.
  30. Josefson JL, Listerick R, Charrow J, Habiby RL. Growth hormone excess in children with optic pathway tumors is a transient phenomenon. *Horm Res Paediatr.* 2016;86:35-8. doi: 10.1159/000447326.
  31. Cambiaso P, Galassi S, Palmiero M, Mastronuzzi A, Del Bufalo F, Capolino R, et al. Growth hormone excess in children with neurofibromatosis type-1 and optic glioma. *Am J Med Genet A.* 2017;173:2353-8. doi: 10.1002/ajmg.a.38308.
  32. Cunha KSG, Barboza EP, da Fonseca EC. Identification of growth hormone receptor in plexiform neurofibromas of patients with neurofibromatosis type 1. *Clinics.* 2008;63:39-42.
  33. Clementi M, Milani S, Mammi I, Boni S, Monciotti C, Tenconi R. Neurofibromatosis type 1 growth charts. *Am J Med Genet.* 1999;87:317-23.
  34. Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Slopis JK. Growth hormone deficiency in children with neurofibromatosis type 1 without suprasellar lesions. *Pediatr Neurol.* 2000;22:355-8.
  35. Szudek J, Birch P, Friedman JM. Growth in North American white children with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet.* 2000;37:933-8.
  36. Zesis NR, Gao F, Vadlamudi G, Gutmann DH, Hollander AS. Height growth impairment in children with neurofibromatosis type 1 is characterized by decreased pubertal growth velocity in both sexes. *J Child Neurol.* 2018;33:762-6. doi: 10.1177/0883073818786807.
  37. Soucy EA, van Oppen D, Nejedly NL, Gao F, Gutmann DH, Hollander AS. Height assessments in children with neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol.* 2013;28:303-7. doi: 10.1177/0883073812446310.
  38. Carmi D, Shohat M, Metzker A, Dickerman Z. Growth, puberty, and endocrine functions in patients with sporadic or familial neurofibromatosis type 1: A longitudinal study. *Pediatrics.* 1999;103:1257-62.
  39. Howell SJ, Wilton P, Lindberg A, Shaleta SM. Growth hormone and neurofibromatosis. *Horm Res.* 2000;53:70-6.
  40. Armstrong L, Jett K, Birch P, Kendler DL, McKay H, Tsang E, et al. The generalized bone phenotype in children with neurofibromatosis 1: a sibling matched case-control study. *Am J Med Genet A.* 2013;161a:1654-61. doi: 10.1002/ajmg.a.36001.
  41. Spiegel M, Oexle K, Horn D, Windt E, Buske A, Albrecht B, et al. Childhood overgrowth in patients with common NF1 microdeletions. *Eur J Hum Genet.* 2005;13:883-8.
  42. Mautner VF, Kluwe L, Friedrich RE, Roehl AC, Bammert S, Hogel J, et al. Clinical characterisation of 29 neurofibromatosis type-1 patients with molecularly ascertained 1.4 Mb type-1 NF1 deletions. *J Med Genet.* 2010;47:623-30. doi: 10.1136/jmg.2009.075937.
  43. Josefson J, Listerick R, Fangusaro JR, Charrow J, Habiby R. Growth hormone excess in children with neurofibromatosis type 1-associated and sporadic optic pathway tumors. *J Pediatr.* 2011;158:433-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.09.013.
  44. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007;44:81-8.
  45. Tonsgard JH. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13:2-7.