

NEUROFIBROMATOSE TIPO 1: ASPECTOS GENÉTICOS E MOLECULARES¹

Saulo Bueno de Azeredo², Igor Fagundes Sartori³, Francisco Costa Beber Lemanski⁴, Cassiano Mateus Forcelini⁵

¹ Revisão de Literatura desenvolvida na disciplina de Neurologia da Faculdade de Medicina de Passo Fundo

² Acadêmico de Medicina da Universidade de Passo Fundo

³ Acadêmico de Medicina da Universidade de Passo Fundo

⁴ Acadêmico de Medicina da Universidade de Passo Fundo

⁵ Professor da Faculdade de Medicina de Passo Fundo, Médico Neurologista, especialista em Medicina do Sono, Mestre em Farmacologia Médica e Doutor em Neurogastroenterologia

Introdução: A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença genética relativamente rara que acomete, geralmente, os tecidos nervoso central e periférico além do cutâneo. A NF1 está associada com aumento da probabilidade de desenvolvimento tanto de tumores benignos quanto malignos. Os sintomas da NF1 são variáveis e dependem, principalmente, do conjunto de alterações genéticas no indivíduo acometido, com tendência de surgirem na infância. Mais caracteristicamente, os neurofibromas, tumorações cutâneas de tamanho variável, as manchas café com leite e os hamartomas pigmentados de íris (nódulos de Lisch) representam as entidades clínicas benignas. Os tumores malignos associados a NF1 são: glioma de via óptica, glioblastoma, tumor de bainha de nervo periférico, além dos tumores que ocorrem no trato gastrointestinal e vias linfáticas. O diagnóstico é firmado com a presença de duas ou mais manifestações clínicas características da doença. Não existe ainda tratamento específico comprovado para NF1 como entidade patológica, sendo o manejo específico para cada uma das manifestações clínicas da doença, além de acompanhamento regular, as condutas mais adequadas. **Objetivo:** Revisar as causas genéticas e moleculares relacionadas à neurofibromatose tipo 1, bem como citar as principais manifestações clínicas diretamente relacionadas. **Metodologia:** A constituição desse trabalho é uma revisão narrativa de literatura sobre as causas genéticas e moleculares da neurofibromatose tipo 1. Utilizou-se como base de dados Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e National Library of Medicine (PUBMED) com o descritor: “Neurofibromatose tipo 1”, e sua variante em inglês. Foram selecionados artigos publicados a partir do ano de 2018, dando preferência àqueles vinculados a revistas ou jornais com maior fator de impacto. **Resultados:** A NF1 é uma doença genética hereditária dominante com penetrância completa que resulta de uma mutação da linha germinativa no gene supressor de tumor NF1. A doença foi primeiramente descrita por Frederich von Recklinghausen em 1882. NF1 é relativamente comum, afetando um a cada 2500 indivíduos, independentemente do sexo ou origem étnica. A doença apresenta variabilidade na expressão clínica, mesmo em parentes de mesma família, a depender das variáveis mutações genéticas do indivíduo acometido. Geralmente, a ordem de aparecimento das manifestações clínicas são máculas café com leite, sardas axilares e/ou inguinais, nódulos de

Lisch (hamartomas pigmentados de íris) e neurofibromas. As displasias ósseas, se presentes, geralmente aparecem durante o primeiro ano de vida após o nascimento, enquanto o glioma de vias ópticas (OPG) geralmente ocorre quando o paciente atinge os três anos de idade. Outros tumores e complicações neurológicas geralmente começam a aparecer após o primeiro ano de vida. No entanto, a NF1 é altamente variável em sua expressão, ou seja, a gravidade e as manifestações do transtorno variam entre os indivíduos afetados dentro da mesma família e de uma família para outra. A mutação somática ou perda de heterozigossidade no locus corresponde a NF1, em combinação com uma mutação no gene de NF1 da linha germinativa (GNF1), leva à perda completa da expressão de neurofibromina (NFM) que é observada em lesões de NF1, como pseudoartrose e neurofibromas. O GNF1, portanto, funciona como um gene supressor de tumor. É possível que a heterozigossidade para uma variante patogênica com um segundo alelo intacto seja responsável por alguns aspectos do fenótipo, como problemas neurocognitivos. A NF1 segmentar é causada por mosaicismos somáticos devido a uma mutação pós-zigótica no gene NF1. Isso resulta em algumas células com dois GNF1 normais e outras células contendo uma variante patogênica em uma cópia do GNF1. Pessoas com NF1 segmentar não têm pais afetados. Quando um adulto com NF1 que tem mosaicismos somáticos e gonadais transmite a mutação para uma criança, a prole carregará a mutação GNF1 em todas as células. Foram descritos indivíduos raros que apresentam apenas mosaicismos da linha germinativa sem características somáticas aparentes. GNF1 está localizado no cromossomo 17q11.2 e codifica NFM. Essa proteína funciona, em parte, como um regulador negativo do proto-oncogene Ras, molécula chave no controle do crescimento celular. Os indivíduos afetados começam a vida com uma cópia mutada (não funcional) e uma cópia funcional de GNF1 em cada célula de seu corpo. Embora muito da clínica da NF1 seja aparente desde o nascimento, a perda completa da função do gene é necessária para a formação de tumores. Além disso, os astrócitos e neurônios NF1-mutantes contêm níveis diminuídos de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) intracelular. Nos neurônios do SNC, o AMPC atua promovendo a sobrevivência celular em resposta a lesões excitotóxicas, oxidativas e por esmagamento, bem como mantém o crescimento de neuritos e a disseminação do cone de crescimento. Por último, a redução da expressão de NFM resulta em redução da homeostase da dopamina no cérebro. Essas anormalidades nos níveis de dopamina resultam em comportamentos exploratórios reduzidos e defeitos de aprendizagem e memória. **Conclusão:** Tendo em vista o que foi apresentado, NF1 é causada pela uma mutação no gene supressor de tumor da NF1, localizado no cromossomo 17q11.2. O GNF1 codifica uma proteína citoplasmática chamada de NFM. Saber a fisiopatologia que leva a deficiência de NFM é fundamental para se pensar em medidas terapêuticas específicas, diminuindo assim as consequências da doença. Além do mais, por mais que a NF1 esteja associada com alterações neurocutâneas, como incapacidades intelectuais, os pacientes acometidos podem ser pessoas talentosas e capazes de sucesso nas diferentes áreas da vida.

Palavras-chave: Neurofibromina 1, Mosaicismos, Neurofibroma, Manchas Café com Leite, Glioma do Nervo Óptico