



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Fabiano Morais Nogueira

**Ressonância Magnética da Coluna Vertebral
de Crianças e Adolescentes com
Neurofibromatose tipo 1**

São José do Rio Preto
2013

Fabiano Morais Nogueira

Ressonância Magnética da Coluna Vertebral de Crianças e Adolescentes com Neurofibromatose tipo 1

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina de São José do Rio Preto
para obtenção do título de Mestre no
Curso de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde, Eixo Temático: Medicina
Interna.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Soares Souza

São José do Rio Preto
2013

Nogueira, Fabiano Morais

Ressonância Magnética da Coluna Vertebral de Crianças e Adolescentes com Neurofibromatose tipo 1/Fabiano Morais Nogueira. São José do Rio Preto, 2013. 95 p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Antônio Soares Souza

1.Neurofibromatose tipo 1; 2.Coluna vertebral; 3.Ressonância magnética; 4.Criança; 5.Adolescente

**Ressonância Magnética da Coluna Vertebral de
Crianças e Adolescentes com Neurofibromatose
tipo 1**

BANCA EXAMINADORA

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE

Presidente e Orientador:

Orientador: Prof. Dr. Antônio Soares Souza_____

2º Examinador: Prof. Dr. Mauro dos Santos Volpi_____

3º Examinador: Prof. Dr. Alceu Gomes Chueire_____

Suplentes: Dr. Fábio Stuchi Devito_____

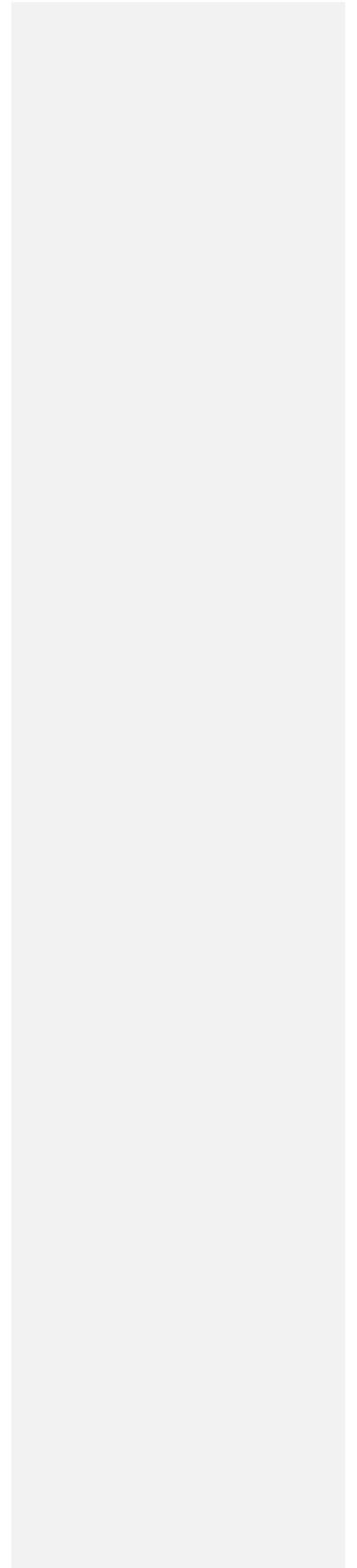
Suplentes: Dr. Luis Henrique Fonseca Damasceno_____

São José do Rio Preto, 11/07/2013.

Sumário

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| Dedicatória..... | i |
| Agradecimentos especiais..... | ii |
| Agradecimentos..... | iii |
| Epígrafe..... | vi |
| Lista de Figuras..... | vii |
| Lista de Tabelas e Quadros..... | ix |
| Lista de Abreviaturas..... | xi |
| Resumo..... | xii |
| Abstract..... | xv |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 2 |
| 1.1. Classificação e diagnóstico..... | 3 |
| 1.2. Deformidades espinhais..... | 5 |
| 1.2.1. Escoliose não distrófica..... | 6 |
| 1.2.2. Escoliose distrófica..... | 7 |
| 1.3. Tumores paravertebrais..... | 10 |
| 1.4. Exames de Imagem..... | 11 |
| 1.5 Objetivo..... | 13 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA..... | 15 |
| 3. CASUÍSTICA E MÉTODO..... | 19 |

| | |
|---|-----------|
| 4. RESULTADOS | 26 |
| 5. DISCUSSÃO..... | 37 |
| 6. CONCLUSÕES..... | 53 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 56 |
| Anexos..... | 65 |



Dedicatória

- ✓ A **Deus**, pelas lindas palavras que me sustentam até o presente momento.

- ✓ À minha mãe **Eulália**, em retribuição singela a toda dedicação dispensada em minha formação.

- ✓ À minha esposa **Priscila**, que com amor verdadeiro faz de mim um homem bem mais feliz.

Agradecimentos Especiais

- ✓ Ao meu orientador ***Prof. Dr. Antônio Soares Souza***, pela confiança e disposição empreendida neste projeto desde o primeiro momento.

- ✓ À minha amiga, ***Profa. Dra. Rosana Parente***, por ter ido além da análise bioestatística, não medindo esforços em apoiar-me em cada dificuldade.

Agradecimentos

- ✓ Ao **Prof. Dr. Alceu Gomes Chueire**, pela oportunidade, ensinamentos e confiança ao aceitar-me em seu ambulatório de deformidades da coluna infantil, proporcionando experiência e conhecimentos indispensáveis para o desenvolvimento desta tese.
- ✓ Ao **Dr. José Roberto Lopes Ferraz Filho**, neurorradiologista, pelas constantes discussões sobre o presente tema e sua dedicação na análise das imagens de ressonância magnética, cerne deste trabalho.
- ✓ À **Profa. Dra. Eny Maria Goloni Bertollo**, subchefe do Departamento de Biologia Molecular, pelo entusiasmo e constante solicitude no encaminhamento dos pacientes, permitindo-me participar do seu ambulatório de Genética
- ✓ À **Dra. Erika Cristina Pavarino**, membro do Departamento de Genética, pelo apoio e préstimos no atendimento ambulatorial aos pacientes com neurofibromatose.
- ✓ À diretoria do Hospital de Base, na pessoa do seu diretor executivo, **Dr. Horácio José Ramalho** e diretor administrativo, **Dr. Jorge Fares**, por oferecerem todas as condições técnicas necessárias para que este projeto seguisse adiante.
- ✓ À Pós-graduação da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, na pessoa do Diretor Adjunto de Pós-Graduação, **Prof. Dr. Domingo**

Marcolino Braille, pela oportunidade em realizar esta tese.

- ✓ Ao **Centro do Cérebro e Coluna**, meus colegas de trabalho, por proporcionarem, através do trabalho em equipe, minha dedicação especial às deformidades da coluna.
- ✓ Ao meu amigo, **Dr. Dionei Freitas de Moraes**, por seu apoio, orientação e companheirismo nas cirurgias mais laboriosas.
- ✓ Ao amigo, professor e advogado **Dr. Francisco Lima** pelas palavras de incentivo, sugestões e correções ortográficas.
- ✓ Aos **Residentes da Neurocirurgia**, pelo amadurecimento acadêmico que me proporcionam a cada dia.
- ✓ A todos os **técnicos da ressonância magnética, tomografia e radiologia** do Hospital de Base, pela paciência e aceitação em discutir sempre com bom ânimo as imagens adquiridas.
- ✓ Ao técnico da ressonância magnética, **Gustavo**, pelo empenho na execução e otimização dos protocolos de aquisição de imagens da coluna vertebral dos pacientes com neurofibromatose.
- ✓ À pesquisadora literária da Famerp, **Zélia Cristina Régis**, pela prontidão e empenho na realização do extenuante levantamento bibliográfico.
- ✓ Às **secretárias** do Ambulatório do Hospital de Base, na pessoa da encarregada do setor Rosimary Cristina Teixeira e secretária Marcia Balestreiro Machado, pela atenção e cordialidade aos pacientes deste

v

projeto no agendamento de seus exames.

- ✓ Aos **pacientes** e **familiares** que aceitaram participar desta pesquisa.

Nós todos temos sonhos.

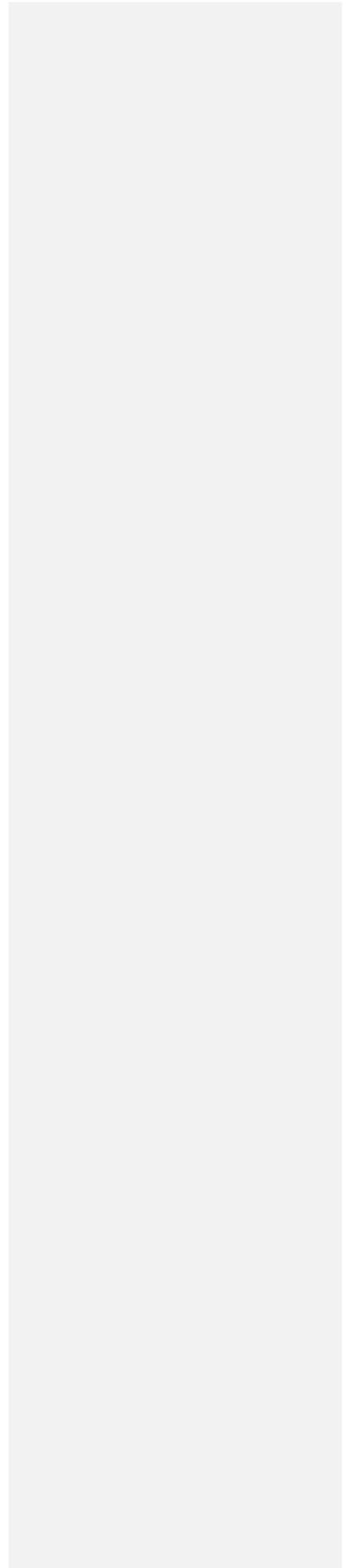
*Mas, para tornar os sonhos realidade, é preciso uma enorme quantidade de
determinação, dedicação, autodisciplina e esforço.*

Jesse Owens

Lista de Figuras

- Figura 1.** A, Raio X de coluna total em visão posteroanterior (PA) evidenciando escoliose torácica à direita (seta branca). B, Paciente em vista posterior evidenciando o ângulo de talhe (seta branca). C, Paciente com inclinação anterior do tronco (teste de Adams) evidenciando gibosidade à direita (seta branca)..... 21
- Figura 2.** Desenho esquemático do método de medição de curvas escolióticas no plano coronal. Método de Cobb..... 22
- Figura 3.** Imagens de ressonância magnética. A. Caso 6: corte coronal evidenciando massa paravertebral sugestiva de neurofibroma na concavidade da curva escoliótica (setas brancas). B e C. Caso 22: corte coronal e axial evidenciando massa paravertebral sugestiva de neurofibroma na convexidade da curva escoliótica (setas brancas)..... 31
- Figura 4.** A. Erosão vertebral posterior associada a ectasia dural (seta preta). B. Erosão vertebral lateral associada a neurofibroma (seta branca)..... 33
- Figura 5.** Distribuição espacial do número de vértebras acometidas por erosões e o ângulo de Cobb em 5 pacientes portadores de erosões vertebrais..... 34
- Figura 6.** Imagens de ressonância magnética ponderadas em T2 evidenciando meningocele associada a convexidade da curva escoliótica principal em corte coronal (seta branca maior) e corte axial (seta branca menor)..... 35

Figura 7. Imagens de ressonância magnética em corte axial evidenciando presença de costela no interior do canal raquidiano (setas brancas)..... 35



Lista de Tabelas e Quadros

| | | |
|------------------|---|----|
| Quadro 1. | Achados radiográficos e de ressonância magnética de coluna total em crianças e adolescentes portadores de neurofibromatose tipo 1..... | 27 |
| Tabela 1. | Comparação de médias do ângulo de Cobb entre os grupos de pacientes com escoliose distrófica e não distrófica..... | 28 |
| Tabela 2. | Comparação de médias do número de vértebras envolvidas na curva entre os grupos de pacientes com escoliose distrófica e não distrófica..... | 29 |
| Tabela 3. | Distribuição dos pacientes portadores de neurofibroma segundo a faixa etária com p-valor calculado pelo teste Exato de Fischer..... | 29 |
| Tabela 4. | Distribuição dos pacientes portadores de neurofibroma segundo a presença de escoliose e o tipo de escoliose com os p-valores para os testes Exato de Fischer e Qui-quadrado da Máxima Verossimilhança, respectivamente..... | 30 |
| Tabela 5. | Distribuição dos pacientes portadores de neurofibroma segundo o tipo de escoliose com o p-valor calculado pelo teste Qui-quadrado da Máxima Verossimilhança, respectivamente..... | 31 |
| Tabela 6. | Distribuição da frequência de vértebras com erosões entre pacientes portadores de neurofibromatose tipo 1..... | 32 |
| Tabela 7. | Distribuição da frequência das erosões vertebrais pelos diferentes segmentos da coluna vertebral..... | 32 |

| | |
|--|----|
| Tabela 8. Distribuição da frequência das erosões vertebrais associadas a curva escoliótica..... | 33 |
| Tabela 9. Prevalência da escoliose em crianças portadoras de neurofibromatose tipo 1 em diferentes estudos populacionais..... | 38 |

Lista de Abreviaturas

1. NF1 - Neurofibromatose tipo 1.
2. NIH - National Institute of Health.
3. TMBNP - Tumores malignos da bainha neural periférica.
4. NF2 - Neurofibromatose tipo 2.
5. CEPAN - Centro de Pesquisa e Atendimento em Neurofibromatose.
6. FAMERP - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.
7. DICOM - Digital Imaging and Communications in Medicine.
8. SAS - Statistical Analysis Systems.

Introdução: A neurofibromatose tipo 1 (NF1) está entre as desordens genéticas mais comuns causada por mutações no cromossomo 17 e caracterizada por um amplo espectro de manifestações clínicas. A escoliose é uma das alterações musculoesqueléticas mais frequentes, podendo estar acompanhada por lesões distróficas e tumorais associadas a coluna. **Objetivo:** Identificar a prevalência das alterações distróficas e tumorais presentes na coluna vertebral de crianças e adolescentes portadores de NF1 avaliados por imagens de ressonância magnética, bem como analisar possíveis correlações entre esses achados e a presença de deformidades espinhais. **Casuística e Métodos:** Vinte e dois pacientes portadores de NF1, menores de 21 anos, foram submetidos a exames clínicos e de ressonância magnética da coluna vertebral entre setembro de 2009 e julho de 2011. O grupo apresentava 13 meninas e 9 meninos, com idade média de 13,04 anos (variação de 4 a 20 anos). Apenas os pacientes com evidências clínicas de escoliose foram submetidos ao raio x de coluna total para medição do ângulo de Cobb. A análise estatística foi realizada no programa Statistical Analysis Systems. O nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** A escoliose foi diagnosticada em 13 pacientes com ápice da curva predominando na região torácica (69,23%). Excluindo-se 3 pacientes não submetidos ao raio X de coluna total, 4 pacientes apresentavam escoliose distrófica com ângulo de Cobb médio de 57,75 graus e 6 pacientes com escoliose não distrófica e ângulo de Cobb médio de 15,33 graus ($p=0,0017$). Os neurofibromas

associados à coluna vertebral estavam presentes em 9 pacientes e predominavam nas crianças maiores de 12 anos (77,7%) porém sem significância estatística ($p=0,2031$). Entre os portadores de neurofibromas, 6 pacientes (66,7%) apresentavam associação com escoliose ($p=0,674$). As alterações distróficas foram encontradas em 5 pacientes (22,72%), todos com escoliose. A erosão vertebral foi o achado distrófico mais frequente, sendo 31 lesões distribuídas em 25 vértebras, a maioria localizada concomitantemente na região posterior da vértebra e no segmento torácico da coluna (54,84%). As erosões vertebrais estavam associadas à curva escoliótica em 96,7% dos casos, a ectasias durais em 87,5 % dos casos e pacientes com maior número dessas lesões apresentavam maior magnitude de suas curvas (Pearson=0,8275; $p=0,0838$). Um paciente apresentou múltiplas meningoceles e um paciente apresentou duas costelas intracanal, ambos associados a curvas distróficas. **Conclusão:** A avaliação das imagens de ressonância magnética da coluna vertebral, foram capazes de identificar as principais alterações distróficas e tumorais, correlacionar com a presença de deformidades vertebrais e analisar sua distribuição em relação à área da curva. A erosão vertebral foi o achado mais frequente nas escolioses distróficas com uma tendência de correlação entre as curvas mais graves e maior número de vértebras erodidas. Neurofibromas associados a coluna predominaram nas crianças mais velhas e tenderam a ocorrer mais frequentemente em pacientes com escoliose. Em ambos os casos, estudos com maior casuística são necessários para que essas tendências sejam evidenciadas.

Palavras-chave: 1. Neurofibromatose tipo 1; 2. Coluna vertebral;
3. Ressonância magnética; 4. Criança; 5. Adolescente.

Abstract

Introduction: Neurofibromatosis type 1 (NF1) is among the most common genetic disorders caused by mutations on chromosome 17 and characterized by a broad spectrum of clinical manifestations. Scoliosis is one of the most frequently musculoskeletal alterations and may be accompanied by dystrophic changes and tumor-related spine. **Objective:** To identify the prevalence of tumors and dystrophic changes in the spine of children and adolescents with neurofibromatosis type 1 assessed by magnetic resonance imaging and to analyze possible correlations between these findings and the presence of spinal deformities. **Methods:** Twenty-two patients with NF1, less than 21 years, underwent clinical and magnetic resonance imaging of the spine between September 2009 and July 2011. The group had 13 girls and 9 boys, with a mean age of 13.04 years (range 4-20 years). Only patients with clinical evidence of scoliosis were subjected to x-ray total spine for measuring the Cobb angle. Statistical analysis was performed using the Statistical Analysis Systems. The level of significance for all tests was 5%. **Results:** Scoliosis was diagnosed in 13 patients at the apex of the curve in the thoracic region predominantly represented by nine patients (69.23%). Excluding 3 patients did not undergo X-ray, 4 patients presented with dystrophic scoliosis mean Cobb angle of 57.75 degrees and 6 patients with non-dystrophic scoliosis and average Cobb angle of 15.33 degrees ($p=0.0017$). Neurofibromas associated to the spine were present in 9 patients (40.91%) and predominated in children older than 12 years (77.7%) but without statistical significance ($p=0.2031$). Among the patients with

neurofibromas, 6 patients (66.7%) had associated with scoliosis ($p=0.674$). The dystrophic changes were found in 5 patients (22.72%), all with scoliosis. The vertebral erosion was the most frequent finding dystrophic, with 31 lesions in 25 vertebrae, mostly located in the posterior region of the vertebra and thoracic spine (54.84%). The vertebral erosions were associated with scoliotic curve in 96.7% of cases, dural ectasia in 87.5% of cases and patients with the greatest number of these lesions had a higher magnitude of their curves (Pearson=0.8275; $p=0.0838$). One patient had multiple meningoceles and one patient had two ribs intracanal, both associated with dystrophic curves.

Conclusion: The evaluation with magnetic resonance imaging of the spine was able to identify the main tumor and dystrophic changes, correlate with the presence of vertebral deformities and analyze their distribution area of the curve. The vertebral erosion was the most common finding in dystrophic scoliosis curve and showed a tendency of correlation between the curves more severe and patients with higher number of vertebrae eroded. Neurofibromas that were associated with the spine were mainly found in the older children and tended to occur more frequently in the patients with scoliosis. In both cases, studies with larger samples are needed to assess whether these trends are evident.

Keywords: 1. Neurofibromatosis type 1; 2. Spine; 3. Magnetic resonance image; 4. Child; 5. Adolescent.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A neurofibromatose foi inicialmente descrita pelo patologista alemão Friedrich Daniel von Recklinghausen em 1881, quando foi utilizado pela primeira vez o termo "neurofibroma" para descrever tumores benignos relacionados ao sistema nervoso periférico.⁽¹⁾ Trata-se de uma síndrome neurocutânea de causa genética e com padrão de herança autossômica dominante, caracterizada por mutações no cromossomo 17q11.2, onde se localiza o gene responsável pela produção da neurofibromina, uma proteína supressora tumoral com importantes implicações no controle das manifestações tumorais benignas e malignas do sistema nervoso central e periférico.⁽²⁾ A neurofibromatose pode ser considerada como uma das formas mais comuns de desordens genéticas, acometendo 1 indivíduo em cada 4000 nascimentos da população geral, prevalecendo em aproximadamente 1 milhão de pessoas em todo o mundo e não apresentando predileção por raças ou grupos étnicos específicos.⁽³⁾ Embora sua herança seja autossômica dominante, com penetrância completa, aproximadamente 50% dos casos são atribuídos a novas mutações, sendo a expressividade da doença altamente variável, determinando um amplo espectro fenotípico.⁽⁴⁾

As manifestações clínicas são heterogêneas por apresentarem origem não apenas nos folhetos embrionários neuroectodérmicos e mesodérmicos, mas também nos endodérmicos, acometendo diversos órgãos como a pele, sistema nervoso, ossos e tecidos moles.⁽⁵⁾

As variáveis que esta pesquisa se propõe a discutir pressupõe o conhecimento prévio da classificação dos tipos desta patologia e a apresentação de seus respectivos critérios diagnósticos, passando por uma abordagem sobre as deformidades espinhais e tumores paravertebrais, frequentemente encontrados em pacientes portadores de neurofibromatose tipo 1 (NF1), bem como por uma referência aos exames de imagem mais recomendados para investigação de tal patologia.

1.1 Classificação e diagnóstico

Atualmente existem três formas principais de neurofibromatose: a) NF1 ou periférica, caracteriza-se por manchas café-com-leite, neurofibromas, gliomas ópticos, hamartomas da íris e anormalidades ósseas, sendo frequentemente diagnosticada na infância; b) neurofibromatose tipo 2 ou central, menos frequente, caracteriza-se por meningiomas, ependimomas e principalmente pelo schwanoma vestibular bilateral causando tinnitus e alteração do equilíbrio, cujo diagnóstico geralmente ocorre no adulto jovem, sendo raras as complicações musculoesqueléticas; c) schwanomatoze, ainda pouco compreendida, caracteriza-se por schwanomas periféricos frequentemente dolorosos e de difícil tratamento sendo seu diagnóstico baseado em critérios clínicos.⁽⁶⁻⁷⁾ O presente estudo deu ênfase exclusivamente à NF1, a fim de avaliar a prevalência das alterações distróficas e tumorais presentes na coluna vertebral de crianças e adolescentes portadores dessa patologia.

As lesões ósseas displásicas características da NF1 apresentam-se como um dos critérios diagnósticos definidos pelo National Institute of Health (NIH) Consensus Development Conference em Bethesda (1988), necessitando, para a sua confirmação diagnóstica, da presença de, pelo menos, dois dos sete critérios abaixo:

- a.** seis ou mais manchas café-com-leite maiores que 5mm em pré-púberes e maior que 15 mm em pós-púberes;
- b.** dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme;
- c.** múltiplas sardas axilares ou inguinais;
- d.** glioma óptico;
- e.** dois ou mais hamartomas de íris (nódulos de Lisch);
- f.** lesões ósseas distintivas como a displasia do osso esfenóide ou afinamento do córtex de ossos longos com ou sem pseudoartrose;
- g.** parente de primeiro grau portador de NF1 com diagnóstico firmado através dos critérios acima. ⁽⁸⁻⁹⁾

Na esteira da discussão sobre a prevalência das alterações distróficas e tumorais presentes na coluna vertebral de crianças e adolescentes portadores de NF1, uma indagação emerge como decorrência lógica, a saber, quais as possíveis correlações entre essa patologia e a presença de deformidades espinhais no grupo estudado. Daí a necessidade de recorrer-se, aqui, a uma breve explanação sobre o assunto.

1.2 Deformidades espinhais

A deformidade da coluna vertebral representada pela escoliose trata-se de manifestação musculoesquelética mais comum em pacientes portadores de NF1. Aproximadamente 2% dos portadores de escoliose apresentam o diagnóstico de neurofibromatose enquanto 10 a 30 % dos portadores de NF1 apresentam algum grau de escoliose.⁽¹⁰⁾ A real prevalência dessa deformidade é incerta e muito variável na literatura, com valores variando entre 10 e 60 %, sendo este fato explicado por alguns autores como decorrente de uma pré-seleção de pacientes encaminhados a médicos ou instituições de saúde consideradas referência em cirurgia de coluna ou, ainda, de encaminhamento preferencial dos pacientes portadores de manifestações mais graves da doença.^(2,11) Em estudos de Akbarnia *et al.*,⁽⁵⁾ encontrou-se uma prevalência de apenas 10% em um grupo de 220 pacientes referenciados a um serviço multidisciplinar dedicado a portadores de neurofibromatose, enquanto outro estudo realizado por Trovó-Marqui *et al.*,⁽⁴⁾ em que se analisaram os achados clínicos de um grupo de 55 pacientes brasileiros portadores de NF1, encontrou 49% de indivíduos com algum grau de escoliose aos exames de raios X. A significativa associação entre deformidades espinhais e NF1 foi também demonstrada por DiSimone *et al.*,⁽¹²⁾ em estudo no qual se pode observar que 53% dos indivíduos de um grupo de 47 pacientes apresentavam escoliose.⁽¹²⁾

A escoliose pode se manifestar na NF1 de duas diferentes formas, sendo estas: a) escoliose não distrófica: semelhante à escoliose idiopática observada em não portadores de neurofibromatose, como, por exemplo, a

escoliose idiopática do adolescente; b) escoliose distrófica: rapidamente progressiva e associada a alterações ósseas distróficas das vértebras e costelas vistas por raios X e por ressonância magnética.⁽¹³⁾

A importância em se diagnosticar as alterações distróficas da coluna vertebral consiste em diferenciar, ainda na fase inicial do desenvolvimento esquelético, o tipo de escoliose, uma vez que a presença dessas alterações está associada a uma evolução clínica mais grave e rapidamente progressiva, conduzindo geralmente o paciente a uma intervenção cirúrgica precoce em um cenário em que os coletes são quase sempre ineficientes para o controle das deformidades.⁽¹⁴⁾ Adiante, comentam-se em maiores detalhes os tipos de escoliose presentes na NF1.

1.2.1 Escoliose não distrófica

A escoliose não distrófica é a mais frequente deformidade espinhal encontrada entre os portadores de NF1 e seus achados são muito semelhantes ao da escoliose idiopática do adolescente, assim como seu tratamento e manejo clínico. Embora haja semelhanças morfológicas entre elas, algumas características são peculiares aos portadores de NF1, tais como manifestação da curva em faixa etária mais precoce, padrão de progressão com uma tendência pior quando comparada à idiopática e ocorrência de maior taxa de pseudoartrose pós-operatória. Essas diferenças podem ser explicadas pelo fenômeno de modulação, em que uma curva não distrófica pode, ao longo do tempo, começar a manifestar achados distróficos.^(2, 15)

O tratamento da escoliose não distrófica é semelhante ao da escoliose idiopática. As curvas com ângulo inferior a 20-25 graus devem ser observadas clinicamente com radiografias seriadas a cada 4 ou 6 meses. Os coletes estão indicados apenas para curvas entre 20 e 40 graus, desde que o paciente ainda apresente potencial de crescimento esquelético. As curvas maiores de 40 graus podem ser tratadas com cirurgia por abordagem posterior e artrodese da coluna com instrumentação segmentar e fusão óssea, utilizando, preferencialmente, enxerto autólogo de crista ilíaca. Nos casos de curvas maiores de 60 graus, considerando serem essas curvas mais rígidas do que as idiopáticas, as cirurgias combinadas pela via anterior e posterior estão indicadas, objetivando assim uma melhor correção da deformidade e maior taxa de fusão óssea.⁽¹⁶⁾

1.2.2 Escoliose distrófica

A escoliose distrófica é caracterizada por uma curva aguda e de raio curto envolvendo aproximadamente 4 a 6 vértebras, com ângulo de alto grau, formado pelas vértebras das extremidades da curva, frequentemente localizado na região torácica. Além dessas características, a presença das manifestações ósseas distróficas encontradas nas radiografias da coluna vertebral é fundamental para classificar esse tipo de curva.⁽¹⁷⁾ Embora não existam critérios universalmente aceitos que definam as características da escoliose distrófica, Durrani *et al.*,⁽¹⁵⁾ em estudo retrospectivo de 457 crianças portadoras

de NF1, das quais 91 apresentavam escoliose, demonstraram as principais manifestações ósseas radiográficas encontradas no esqueleto axial: ⁽¹⁸⁾

- 1) costela em ponta de lápis;
- 2) rotação da vértebra apical;
- 3) erosão na parede posterior do corpo vertebral;
- 4) erosão na parede anterior do corpo vertebral;
- 5) erosão na parede lateral do corpo vertebral;
- 6) acunhamento do corpo vertebral sagital ou coronal;
- 7) afilamento do processo transversos;
- 8) alargamento do espaço interpedicular;
- 9) aumento do espaço neuroforaminal.

Outros achados frequentes na escoliose distrófica são as ectasias durais, definidas como uma expansão do saco dural de etiologia desconhecida associada ao alargamento do canal vertebral. A meningocele pode ser considerada como uma variação do mesmo fenômeno descrito anteriormente, porém, nesse caso, há uma protrusão da meninge, contendo líquido, pelo neuroforame intervertebral alargado ou por erosões da parede vertebral em direção as regiões paravertebrais, localizada, frequentemente, na região torácica. Ainda não está claro se esta expansão dural é a representação de uma malformação primária, isto é, uma displasia mesodérmica da meninge ou se há uma anormalidade vertebral em que a expansão do tecido dural ocorre apenas como uma maneira de ocupar o novo espaço criado pela erosão óssea do corpo vertebral. ⁽¹⁹⁾

A fisiopatogenia das alterações distróficas ainda permanece desconhecida. Alwan et al.,⁽²⁰⁾ criaram a hipótese de que as lesões distróficas ocorram por uma resposta anormal do tecido ósseo a estímulos mecânicos que normalmente contribuem para um remodelamento ósseo normal. Nesse caso, o osso dos portadores de NF1 apresenta uma "anormalidade do remodelamento ósseo", tornando-o mecanicamente mal adaptado para responder ao estresse biomecânico habitual, e, caso haja ainda alguma lesão associada paravertebral, como, por exemplo, um neurofibroma, o remodelamento que já é ineficiente se tornará pior, manifestando-se clinicamente como alterações ósseas distróficas.

O tratamento da escoliose distrófica deve ser agressivo devido sua forte tendência à progressão da curva mesmo após cirurgias de artrodese espinal. Os coletes não apresentam adequado controle da curva e cirurgias precoces, ainda na infância, podem ser indicadas. O potencial de crescimento dessas crianças é limitado devido à constante piora da curva e ao baixo potencial de crescimento das vértebras envolvidas, permitindo que procedimentos de fusão espinal possam ser uma opção cirúrgica mesmo em crianças esqueleticamente imaturas, isto é, que ainda não finalizaram seu crescimento, uma vez que a deformidade comprometerá mais gravemente a altura final da criança do que a cirurgia.⁽²¹⁾

As curvas menores que 20 graus são acompanhadas clinicamente com radiografias seriadas. As crianças que apresentam curvas de 20 a 40 graus podem ser avaliadas quanto ao tratamento cirúrgico ainda nesta fase, diferentemente da conduta utilizada nas escolioses não distróficas, em que se

utilizam apenas coletes. As curvas maiores que 40 graus geralmente necessitam de uma abordagem cirúrgica combinada com procedimentos por via anterior e posterior, principalmente nos casos de associação com hipercifose torácica, garantindo, assim, uma ampla área de fusão óssea e adequado controle da progressão da deformidade.⁽¹⁶⁾

1.3 Tumores paravertebrais

O acometimento espinhal na NF1 envolve não apenas as alterações ósseas descritas acima, mas também as dos tecidos moles adjacentes à coluna vertebral. Os tumores espinhais originados na bainha neural periférica podem ser benignos, como é o caso dos neurofibromas e schwannomas, ou malignos, representados pelos tumores malignos da bainha neural periférica (TMBNP). Outros tumores não relacionados à bainha neural, originados de células gliais ou neuroectodérmicos, também podem estar associados a NF1, como, por exemplo, o meduloblastoma, o astrocitoma, o meningioma e o ganglioneuroma.⁽²²⁾ A associação entre escoliose e a presença de tumores adjacentes à coluna vertebral em pacientes com NF1 ainda não foi claramente evidenciada embora haja alguns indícios de que ela exista.

Khong et al.,⁽²³⁾ estudaram 62 crianças com NF1 por imagens de ressonância magnética da coluna vertebral, relatando uma incidência de neurofibromas espinhais em 13,2 % dos pacientes, sendo que esse grupo apresentou uma associação com escoliose em 71,4 % dos casos, contrastando com apenas 30,4% no restante do grupo não portador de neurofibromas.

Outros autores também encontraram essa mesma tendência, como demonstrado por Ramachadran *et al.*,⁽¹¹⁾ que encontraram neurofibromas na ressonância magnética de indivíduos com NF1 em 27,3 % dos portadores de escoliose não distrófica sem uma relação evidente entre estes fatores, porém quase 50% dos pacientes com escoliose distrófica apresentavam neurofibromas intraespinhais ou paraespinhais com tendência a localizarem-se na porção convexa da curva.

Em contrapartida, Egelhoff *et al.*,⁽²⁴⁾ encontraram uma alta ocorrência de tumores espinhais em uma população de 28 portadores de NF1 (35,7%), formada por adultos e crianças, não sendo evidenciada associação com deformidades espinhais.

Ainda que alguns autores tenham sugerido a associação entre massas paravertebrais e curvas escolióticas, pouco se sabe quanto à existência de uma correlação direta de causa e efeito dessas alterações sobre a magnitude e progressão das deformidades.

Atualmente existem poucas séries que avaliaram a incidência de tumores espinhais e alterações distróficas vertebrais na população de crianças e adolescentes portadores de NF1.

1.4 Exames de Imagem

A utilização de imagens de ressonância magnética da coluna vertebral tem sido recomendada rotineiramente, especialmente quando há déficits neurológicos ou o paciente é candidato a tratamento cirúrgico embora a

realização desse exame rotineiramente em pacientes assintomáticos apresenta ainda algumas controvérsias.

Alguns autores relatam que os estudos de ressonância magnética, embora apresentem alta sensibilidade na detecção das alterações de partes moles, quando se trata de indivíduos assintomáticos, essa informação é de utilidade questionável, uma vez que não há uma conduta específica para o tratamento dessas lesões.⁽²³⁾

Em estudo publicado por Tsirikos *et al.*,⁽¹⁸⁾ observaram-se, por ressonância magnética, alterações distróficas em 36,3 % dos pacientes que tinham sido erroneamente classificados como portadores de escoliose não distrófica, de acordo com a análise inicial que utilizou apenas exames de raios X. 25% desse subgrupo acabaram por apresentar evolução rapidamente progressiva da curva, sendo necessária a realização de tratamento cirúrgico precoce, demonstrando impacto positivo na determinação prognóstica e decisão terapêutica desses pacientes.⁽¹⁴⁾

Egelhoff *et al.*,⁽²⁴⁾ após terem encontrado alta incidência de patologias intra-raquianas (35,7%), recomendam que indivíduos assintomáticos portadores de NF1 e NF2 sejam submetidos à avaliação preventiva com ressonância magnética de toda a coluna vertebral para identificar lesões com risco potencial de deterioração neurológica.

A ressonância magnética da coluna vertebral tem se mostrado superior na identificação de alterações distróficas ocultas não visualizadas inicialmente nos exames radiográficos bem como é o exame de escolha na investigação de alterações de partes moles, neoplasias intra e extrarraquianas, ectasias durais

e meningoceles, achados comumente encontrados em portadores de NF1.^(22,25) Estudos de ressonância magnética de todo o corpo nas sequências axial e coronal estão sendo empregados em portadores de NF1 com o objetivo de avaliar a distribuição, tamanho e morfologia dos neurofibromas bem como utilizar essas informações como ponto de partida para o acompanhamento clínico, considerando o alto risco desses pacientes em desenvolver lesões malignas.⁽²⁶⁾

A utilização dessa modalidade de exame na avaliação de rotina dos portadores de NF1 tem se tornado cada vez mais frequente em nosso meio, auxiliando na avaliação prognóstica e no tratamento precoce das lesões tumorais e deformidades da coluna.

1.5 Objetivo

Considerando os problemas apresentados nos itens anteriores, os objetivos do presente estudo foram:

- identificar a prevalência das alterações distróficas e tumorais presentes na coluna vertebral de crianças e adolescentes portadores de NF1 avaliados por imagens de ressonância magnética;
- analisar possíveis correlações entre esses achados e a presença de deformidades espinhais.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

O objetivo desta revisão sistemática foi buscar na literatura os artigos mais relevantes com dados que possam avaliar a presença de alterações distróficas e tumorais na coluna vertebral de crianças e adolescentes portadores de NF1 bem como sua associação com deformidades espinhais, tais como a escoliose e cifo escoliose. A prevalência desses achados foram comparados aos encontrados em nossos pacientes e utilizados na discussão dos resultados.

2.1 Estratégia de busca

Realizou-se uma busca ativa nas bases de dados PubMed, Scopus, Scielo e Lilacs, nas quais, utilizando-se a lógica booleana, foi combinada ao termo “neurofibromatosis” a terminologia AND, seguida dos seguintes unitermos, um por vez: *spine, spine deformity, spinal deformity, magnetic resonance, MRI, scoliosis, kyphoscoliosis, neurofibroma, plexiform neurofibroma, spinal tumors, spinal tumours, dystrophic.*

A busca identificou um total de 6.709 artigos, dos quais foram selecionados, apenas pela leitura do título, 483, sendo descartados aqueles que não apresentavam relação com o tema. Em seguida, procedeu-se à leitura dos resumos, sendo considerados elegíveis para a revisão apenas 154 artigos, dos quais 49 foram excluídos, sendo 45 presentes em mais de uma base de dados e 4 não obtidos, resultando em 105 artigos para serem avaliados em sua íntegra (Anexo 3). Nessa última fase, selecionaram-se 53 artigos

considerados aptos a serem utilizados na discussão da presente tese, seguindo os critérios de inclusão apresentados a seguir.

2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão

A busca dos artigos compreendeu o período de janeiro de 1980 a maio de 2011 sendo estes escritos nos idiomas inglês, português e espanhol, excluindo-se todas as demais línguas.

Em seguida os seguintes tipos de estudos foram selecionados: série de casos, estudos transversais, estudos de coorte e estudos caso-controle. Os relatos de caso (artigos com um ou dois pacientes apenas) foram excluídos da avaliação a fim de se evitar o viés de um aumento irreal das incidências de alterações da coluna desses pacientes, uma vez que é inerente a esses relatos a presença da patologia. A relativa raridade da doença de von Recklinghausen faz com que praticamente não haja ensaios clínicos randomizados com grandes grupos de pacientes e referência específica às patologias da coluna, o que justifica a ausência desse tipo de artigo na busca realizada. Os artigos de revisão não foram incluídos na discussão por não apresentarem grupos de estudos em sua metodologia não sendo possível compará-los aos nossos resultados.

Os artigos selecionados deveriam conter em seu grupo de estudo apenas portadores de NF1, sendo que ao menos 1 indivíduo deveria apresentar idade igual ou menor a 21 anos.

Finalmente, os artigos deveriam apresentar em seus resultados dados referentes à avaliação da coluna vertebral por métodos clínicos ou imagenológicos tais como deformidades, tumores paravertebrais e alterações distróficas.

Crítérios de exclusão

Excluíram-se os artigos que utilizaram grupos de estudo com outras patologias diferentes da NF1, evitando-se, assim, comparar os achados de coluna com populações portadoras de outras doenças. Nos artigos em que o grupo comparativo é a população normal, isto é, grupo controle, esse critério não foi aplicado.

Os estudos populacionais de portadores de NF1 foram excluídos apenas nos casos em que não houve diferenciação de faixa etária na apresentação dos resultados, uma vez que tais achados não poderiam ser considerados como exclusivamente pertencentes à população pediátrica.

Artigos em que o objetivo foi avaliar a eficácia de técnicas cirúrgicas ou resultados pós-operatórios não participaram desta revisão, pois o tratamento das doenças da coluna em portadores de NF1 não está entre os objetivos abordados na presente dissertação. Nos artigos em que o objetivo foi avaliar a história natural da doença em pacientes operados e não operados, esse critério não foi aplicado.

Na apresentação da discussão desta pesquisa, estabelecer-se-á um cotejo entre os achados desses artigos selecionados e os resultados aqui encontrados.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 Seleção dos pacientes

Os dados dos pacientes selecionados foram provenientes do banco de dados dos ambulatórios referentes ao Centro de Pesquisa e Atendimento em Neurofibromatose (CEPAN), Departamento de Ciências Neurológicas/Disciplina de Neurocirurgia, Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Fundação e Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto e clínica privada Centro do Cérebro e Coluna, localizada em São José do Rio Preto - São Paulo. Os pacientes novos que realizaram seu primeiro atendimento no período da pesquisa compreendido entre Setembro de 2009 e Julho de 2011 também foram incluídos no estudo. Todos os pacientes que apresentavam diagnóstico confirmado de NF1 e possuíam idade igual ou inferior a 21 anos foram convidados a participar da pesquisa por carta ou telefone.

Ao todo, havia 54 pacientes no banco de dados fornecido, dos quais 22 foram incluídos no grupo de pesquisa, sendo excluídos 11 pacientes que não realizaram exames por serem referentes à outra regional de saúde, 9 não foram localizados, 5 se recusaram a participar do projeto, 4 não confirmaram diagnóstico de NF1, 2 aguardam realização do exame e 1 paciente faltou à consulta. Dos 22 pacientes participantes da pesquisa, 13 (59,1%) eram do sexo feminino e 9 (40,9%) do sexo masculino, com idades variando de 4 a 20 anos (média: 13,04 anos).

A avaliação clínica inicial consistiu na confirmação diagnóstica de NF1, baseada nos critérios diagnósticos de neurofibromatose definidos pelo NIH

Consensus Development Conference em Bethesda, no ano de 1987.⁽⁸⁾ Tal avaliação foi realizada em consulta médica, obtendo-se a história clínica, exame físico geral, exame neurológico e exame específico da coluna vertebral.

Os pacientes e seus respectivos responsáveis legais foram convidados a participar da pesquisa, sendo-lhes colhidas as assinaturas no termo de consentimento (Anexo 1), após as devidas explicações. A realização de exames clínicos e de imagem ocorreram após o projeto ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FAMERP (Anexo 2).

3.2 Exames de Imagem

Concluída a avaliação clínica, foi solicitado exame de ressonância magnética da coluna vertebral dos três segmentos (cervical, torácico e lombar) a todos os pacientes. Solicitou-se também a radiografia simples de coluna total em duas incidências, posteroanterior e lateral, apenas aos pacientes com evidência clínica de deformidades espinhais caracterizadas por desequilíbrio da cintura escapular, proeminência de escápulas, curva visível, desequilíbrio pélvico, ângulo de talhe ou gibosidade no teste de flexão anterior do tronco também denominado teste de Adams (Figura 1).



Figura 1. A, Raio X de coluna total em visão posteroanterior (PA) evidenciando escoliose torácica à direita (seta branca). B, Paciente em vista posterior evidenciando o ângulo de talhe (seta branca). C, Paciente com inclinação anterior do tronco (teste de Adams) evidenciando gibosidade à direita (seta branca).

O exame de ressonância magnética da coluna total foi realizado na Unidade de Ressonância Magnética do Serviço de Radiologia do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São Paulo, em aparelho Philips Medical Systems Gyroscan Intera de 1,5 Tesla (Best, Netherlands), com o paciente posicionado na mesa de exame em decúbito dorsal. O protocolo de aquisição de imagens incluiu as seguintes sequências: Sagital T2 cervical; Sagital T1 cervical; Axial T2 cervical; Coronal T2 Spir cervical; Sagital T2 toracolombar; Sagital T1 toracolombar; Axial T2 toracolombar; Coronal T2 Spir toracolombar. Na presença de lesões tumorais ou neurofibromas foram adicionadas as sequências com contraste em Axial T1 e Coronal T1 Spir do segmento onde se apresentou a lesão.

As imagens radiográficas da coluna total foram avaliadas quanto à presença de deformidades espinhais sendo submetidas à medição do ângulo da curva pela técnica de Cobb.⁽²⁷⁾ Esse método permite quantificar em graus o ângulo da curva, utilizando o exame de radiografia da coluna em visão posteroanterior onde, inicialmente, traçou-se uma linha sobre a superfície superior da vértebra mais proximal que ainda se inclina para o centro da curva e traçou-se, também, uma linha sobre a superfície inferior da vértebra mais caudal da curva que ainda se inclina para o centro da curva. Em seguida, traçou-se uma linha perpendicular a essas vértebras, obtendo-se, assim, um ângulo de intersecção entre elas, o ângulo de Cobb (Figura 2).

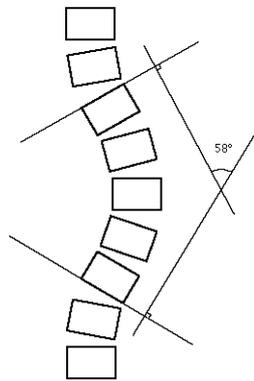


Figura 2. Desenho esquemático do método de medição de curvas escolióticas no plano coronal. Método de Cobb

Seguindo os mesmos princípios de medição, utilizaram-se as radiografias em perfil para quantificar em graus a cifose torácica, determinando,

assim, a presença de cifoescolioses ou lordoescolioses, uma vez que esses achados são considerados critérios de gravidade para o prognóstico de evolução das curvas.⁽²⁸⁾ A aferição do ângulo de Cobb foi realizada pelo método manual diretamente nos filmes radiográficos ou por programa de computador SurgimapSpine™ (Nemaris Inc, New York), utilizando imagens radiológicas formatadas no padrão DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine).

As imagens foram analisadas em conjunto pelo pesquisador e radiologista colaborador com experiência em exames de ressonância magnética e estudos da coluna vertebral.

3.3 Análise estatística

Um banco de dados foi montado no programa Excel do pacote da Microsoft Office versão 2010, e submetido a análise no programa Statistical Analysis Systems – SAS – versão 9.0 para microcomputador. A análise estatística descritiva baseou-se em cálculo de duas medidas de tendência central e uma de variabilidade: média, mediana e erro padrão da média respectivamente para as variáveis idades, ângulo de Cobb e número de vértebras envolvidas na curva escoliótica. Para avaliação da distribuição normal das variáveis contínuas foi utilizado o teste de Shapiro-Wilks. Não aceita a hipótese de normalidade, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Não rejeitada a hipótese de normalidade, utilizou-se o teste t de Student para comparação de amostras independentes com variâncias desconhecidas e não admitidas como iguais. Para verificar as associações

entre as diversas variáveis, sexo, presença de escoliose, presença de neurofibroma e tipo de escoliose, utilizou-se o teste do χ^2 (Qui-quadrado), porém, quando algum valor esperado foi igual ou inferior a 5 ou a tabela era do tipo 2x2, optou-se pelo teste Exato de Fisher ou da razão de verossimilhança, de acordo com o caso. O nível de significância adotado para todos os testes foi de 5%.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Características gerais

O grupo formado por 22 pacientes foi avaliado clinicamente sendo solicitado a todos estes o exame de ressonância magnética de coluna vertebral total e somente 10 pacientes realizaram exame de radiografia da coluna vertebral total devido achados clínicos ao exame físico sugestivos de escoliose ou presença de outras alterações ósseas evidentes (Quadro 1).

Quadro 1. Achados radiográficos e de ressonância magnética de coluna total em crianças e adolescentes portadores de neurofibromatose tipo1

| Pac. | Idade | Sexo | Escoliose | Tipo de Escoliose | Número de vertebrae envolvidas na curva/Local | Ângulo de Cobb Escoliose/Cifose | NF | EV | ED | MC | CI |
|------|-------|------|-----------|-------------------|---|---------------------------------|----|----|----|----|----|
| 1 | 8 | F | Sim | Não distrófica | 6/T | 11/39 | - | + | - | - | - |
| 2 | 9 | M | Não | - | - | - | + | - | - | - | - |
| 3 | 19 | M | Não | - | - | - | + | - | - | - | - |
| 4 | 11 | F | Sim | * | * | * | - | - | - | - | - |
| 5 | 18 | F | Sim | * | * | * | - | - | - | - | - |
| 6 | 14 | F | Sim | Distrófica | 6, 5/T, T | 86, 86/42 | + | + | + | + | - |
| 7 | 16 | M | Sim | Não distrófica | 5, 7/L, T | 19, 15/40 | + | - | - | - | - |
| 8 | 15 | M | Sim | Não distrófica | 8, 6/TL, T | 16, 12/40 | + | - | - | - | - |
| 9 | 16 | F | Não | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 15 | F | Sim | Distrófica | 4, 6/T, L | 67, 52/62 | + | + | + | - | + |
| 11 | 11 | F | Sim | Não distrófica | 14/T | 20/41 | - | - | - | - | - |
| 12 | 15 | M | Sim | Não distrófica | 7/T | 17/21 | - | - | - | - | - |
| 13 | 8 | M | Não | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 16 | F | Não | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 15 | 7 | F | Não | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 16 | 4 | F | Não | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 17 | 5 | M | Sim | Não distrófica | 9, 6/T, L | 14, 14/39 | - | - | - | - | - |
| 18 | 20 | F | Não | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 19 | 18 | M | Sim | * | * | * | + | - | - | - | - |
| 20 | 17 | F | Sim | Distrófica | 6, 3/TL, L | 32, 16/42 | - | + | + | - | - |
| 21 | 10 | M | Não | - | - | - | + | - | - | - | - |
| 22 | 15 | F | Sim | Distrófica | 6, 7/T, T | 76, 47/75 | + | + | + | - | - |

*Pacientes sem imagens radiográficas com escoliose diagnosticada por ressonância magnética.
T=torácica, L=lombar, TL=toracolombar, NF=Neurofibroma, EV= Erosão Vertebral, ED= Ectasia Dural, MC= Meningocel, CI= Costela intracanal (-) =ausente e (+)=presente.

A presença de escoliose ocorreu em 13 pacientes (59,09%) com o ápice da curva localizado na região torácica em 9 casos (69,23%), toracolombar em 2 casos (15,38%) e lombar em 2 casos (15,38%). Em 2 pacientes o diagnóstico de escoliose ocorreu durante o exame de ressonância magnética e 1 paciente com escoliose detectada clinicamente não compareceu para a realização do exame de raios X, não sendo possível, nesses 3 casos, avaliar o ângulo de Cobb e classificar o tipo de escoliose. Os 10 pacientes com escoliose e raios X realizados apresentaram ângulo de Cobb médio de 35,29 graus (EP \pm 9,12 graus; variação 11 a 86 graus), sendo que 4 apresentavam características distróficas e 6 foram considerados como escolioses não distróficas.

O grupo portador de escoliose distrófica apresentou ângulo médio de Cobb de 57,75 graus enquanto no grupo da escoliose não distrófica o ângulo médio de Cobb foi de 15,33 graus ($p=0,0017$). O número médio de vértebras envolvidas na curva foi de 5,37 vértebras para escoliose distrófica e 7,55 vértebras para a escoliose não distrófica ($p=0,0403$) (Tabela 1 e 2).

Tabela 1. Comparação de médias do ângulo de Cobb entre os grupos de pacientes com escoliose distrófica e não distrófica

| Tipo de Escoliose | Pacientes | Mínimo | Máximo | Média (graus) | Mediana (graus) | Erro Padrão | p-valor |
|-------------------|-----------|--------|--------|---------------|-----------------|-------------|---------|
| Distrófica | 4 | 16 | 86 | 57,75 | 59,50 | 9,0332 | 0,0017* |
| Não distrófica | 6 | 11 | 20 | 15,33 | 15,00 | 1,0000 | |
| Total | 10 | | | 35,29 | 19,00 | 6,7141 | |

* p-valor menor que 0,05 indica significância estatística - teste de Man Withney

Tabela 2. Comparação de médias do número de vértebras envolvidas na curva entre os grupos de pacientes com escoliose distrófica e não distrófica

| Tipo de Escoliose | Pacientes | Mínimo | Máximo | Média (número de vértebras) | Mediana (número de vértebras) | Erro Padrão | p-valor |
|-------------------|-----------|--------|--------|-----------------------------|-------------------------------|-------------|---------|
| Distrófica | 4 | 3 | 7 | 5,37 | 6,00 | 0,4605 | 0,0403* |
| Não distrófica | 6 | 5 | 14 | 7,55 | 7,00 | 0,8992 | |
| Total | 10 | | | 6,53 | 6,00 | 0,5760 | |

* p-valor menor que 0,05 indica significância estatística - teste de Man Withney

4.2 Neurofibromas

Ao exame de ressonância magnética da coluna total identificaram-se 9 pacientes (40,91%) portadores de neurofibromas sendo que 77,7% desses eram maiores de 12 anos (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição dos pacientes portadores de neurofibroma segundo a faixa etária com p-valor calculado pelo teste Exato de Fischer

| Faixa etária | Portadores de Neurofibromas | Não portadores de Neurofibromas | p-valor |
|--------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------|
| Menor ou igual a 12 anos | 2 (22,2%) | 7 (53,8%) | 0,2031 (ns) |
| Maior que 12 anos | 7 (77,8%) | 6 (46,2%) | |
| Total | 9 (100%) | 13 (100%) | |

p-valor maior que 0,05 indica ausência de significância estatística para o teste (ns).

Em 6 casos (66,7%), os portadores de neurofibromas apresentavam concomitantemente deformidade vertebral, enquanto 3 pacientes (33,3%) eram do grupo sem escoliose, não havendo significância estatística para estes achados (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição dos pacientes portadores de neurofibroma segundo a presença de escoliose e o tipo de escoliose com os p-valores para os testes Exato de Fischer e Qui-quadrado da Máxima Verossimilhança, respectivamente.

| Presença Escoliose | Portadores Neurofibromas | Não portadores Neurofibromas | p-valor |
|---------------------------|--------------------------|------------------------------|----------------|
| Sim | 6 (66,7%) | 7 (53,8) | 0,674 (ns) |
| Não | 3 (33,3%) | 6 (46,2%) | |
| Total | 9 (100%) | 13 (100%) | 22 |
| Tipo Escoliose | | | |
| Distrófico | 3 (37,5%) | 1 (9,1%) | 0,3215 (ns) |
| Não distrófico | 2 (25,0%) | 4 (36,3%) | |
| Sem escoliose | 3 (37,5%) | 6 (54,6%) | |
| Total | 8 (100%) | 11 (100%) | 19* |

*Excluído 3 pacientes em que o tipo de escoliose não pode ser determinado

Entre os integrantes do grupo com escoliose distrófica havia 3 portadores de neurofibromas, representando 75% desse grupo em contraste com os portadores de escoliose não distrófica, bem como do grupo sem escoliose, em que a presença dos neurofibromas representavam 33,3 % em ambos os grupos (Tabela 5).

Tabela 5. Distribuição dos pacientes portadores de neurofibroma segundo o tipo de escoliose com o p-valor calculado pelo teste Qui-quadrado da Máxima Verossimilhança, respectivamente.

| Neurofibromas | Distrófica | Não Distrófica | Sem Escoliose | p-valor |
|---------------|------------|----------------|---------------|-------------|
| Sim | 3 (75%) | 2 (33,3%) | 3 (33,3%) | 0,3215 (ns) |
| Não | 1 (25%) | 4 (66,6%) | 6 (66,6%) | |
| Total | 4 (100%) | 6 (100%) | 9 (100%) | 19* |

(ns) p-valor maior que 0,05 indica ausência de significância estatística para o teste.

* Excluídos 3 pacientes portadores de escoliose não classificadas pela ausência de raios X.

A distribuição dos neurofibromas em relação ao local da curva escoliótica nos 6 casos citados acima foi de 2 pacientes com lesões na convexidade, 2 pacientes com lesões bilaterais (concavidade e convexidade), 1 paciente com lesão na concavidade e 1 paciente em que os neurofibromas não se relacionavam à área da curva (Figura 3).

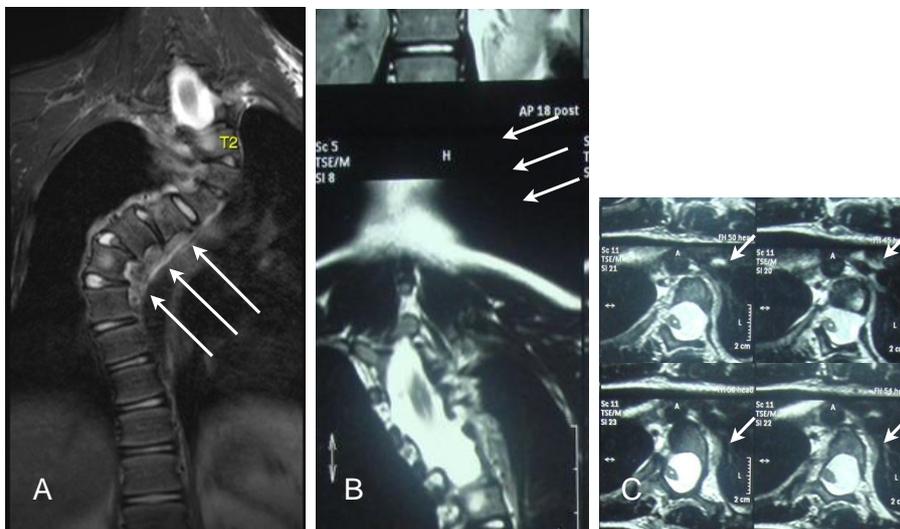


Figura 3. Imagens de ressonância magnética. A. Caso 6: corte coronal evidenciando massa paravertebral sugestiva de neurofibroma na concavidade da curva escoliótica (setas brancas). B e C. Caso 22: corte coronal e axial evidenciando massa paravertebral sugestiva de neurofibroma na convexidade da curva escoliótica (setas brancas).

4.3 Alterações distróficas

As alterações distróficas foram encontradas em 5 pacientes (22,72%) por exames de ressonância magnética, compreendendo erosões vertebrais, ectasias durais, meningoceles e costelas no interior do canal raquidiano sendo que desses, 4 eram portadores de escoliose distrófica. Apenas 1 paciente apresentava escoliose classificada pelo exame de raio X como não distrófica, porém foi possível detectar erosão na quinta vértebra lombar (L5) não relacionada a curva escoliótica. Os demais pacientes apresentavam escoliose distrófica com valores angulares da curva principal variando de 32 a 86 graus.

As erosões vertebrais ocorreram em 25 vértebras distribuídas pelos 5 pacientes (Tabela 6) manifestando-se como erosões vertebrais anteriores, erosões vertebrais laterais e erosões vertebrais posteriores, envolvendo os segmentos cervicotorácico (C7 a T1), torácico (T2 ao disco T11T12) e lombar (disco L1L2 a L4) (Tabela 7).

Tabela 6. Distribuição da frequência de vértebras com erosões entre pacientes portadores de neurofibromatose tipo 1

| Paciente | Tipo de Escoliose ao raio X | Número de Vértebras com Erosões | % |
|--------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------|
| 1 | Não Distrófica | 1 | 4,00 |
| 6 | Distrófica | 9 | 36,00 |
| 10 | Distrófica | 3 | 12,00 |
| 20 | Distrófica | 4 | 16,00 |
| 22 | Distrófica | 8 | 32,00 |
| TOTAL | | 25 | 100,00 |

Tabela 7. Distribuição da frequência das erosões vertebrais pelos diferentes segmentos da coluna vertebral.

| Tipo de Erosão Vertebral | Cervicotorácica | Lombar | Torácica |
|---------------------------------|------------------------|-------------------|--------------------|
| Erosão Vertebral Anterior (1) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (3,23%) |
| Erosão Vertebral Lateral (6) | 0 (0%) | 1 (3,23%) | 5 (16,13%) |
| Erosão Vertebral Posterior (24) | 2 (6,45%) | 5 (16,13%) | 17 (54,84%) |
| Total | (31) | 6 (19,35%) | 23 (74,19%) |

As erosões vertebrais identificadas distribuíram-se na frequência de 24 erosões na face posterior da vértebra, 6 na face lateral da vértebra e 1 na face anterior da vértebra, totalizando 31 ocorrências. Os achados estavam presentes nas vértebras integrantes da curva escoliótica em 96,7% das ocorrências com participação de 74,19% de erosões vertebrais posteriores (Tabela 8).

Tabela 8. Distribuição da frequência das erosões vertebrais associadas a curva escoliótica.

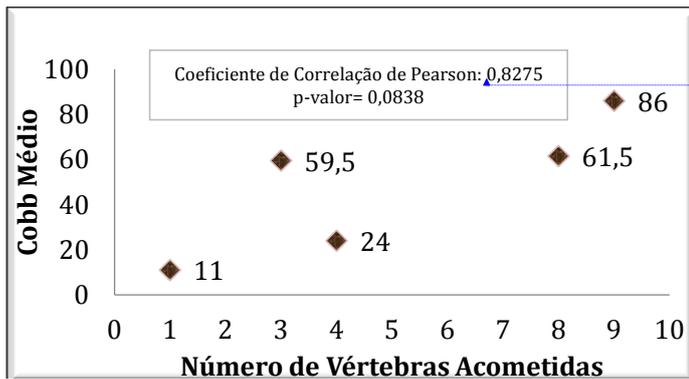
| Tipo de Erosão Vertebral | Curva escoliótica |
|---------------------------------|--------------------------|
| Erosão Vertebral Anterior (1) | 1 (3,23%) |
| Erosão Vertebral Lateral (6) | 6 (19,4%%) |
| Erosão Vertebral Posterior (24) | 23 (74,19%) |
| Total | 30 (96,7%) |

As erosões vertebrais posteriores apresentaram associação com ectasias durais em 21 lesões (87,5%) enquanto dentre as 6 erosões laterais 3 (50%) estavam relacionadas a um neurofibroma adjacente (Figura 4).



Figura 4. A. Erosão vertebral posterior associada a ectasia dural (seta preta). B. Erosão vertebral lateral associada a neurofibroma (seta branca).

O ângulo de Cobb dos pacientes com curvas únicas e o ângulo médio de Cobb dos pacientes com curvas duplas apresentaram correlação positiva ao serem relacionados com o número de vértebras acometidas por erosões vertebrais ($p=0,0838$) (Figura 5).



Formatado: Fonte: Português (Brasil)

Figura 5. Distribuição espacial do número de vértebras acometidas por erosões e o ângulo de Cobb em 5 pacientes portadores de erosões vertebrais.

A meningocele foi encontrada em apenas 1 paciente portador de escoliose distrófica com ângulo de Cobb de 86 graus perfazendo um total de 9 lesões, sendo as maiores localizadas na convexidade da curva em número de 6 lesões e as menores na concavidade da curva em número de 3 lesões (Figura 6).

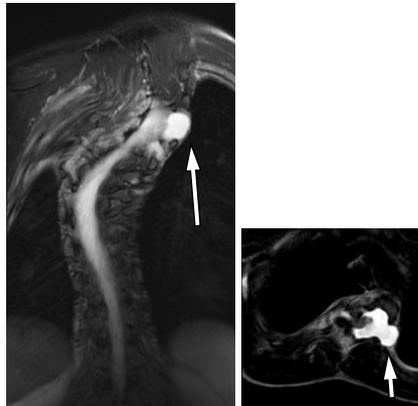


Figura 6. Imagens de ressonância magnética ponderadas em T2 evidenciando meningocele associada a convexidade da curva escoliótica principal em corte coronal (seta branca maior) e corte axial (seta branca menor).

Em apenas 1 paciente foi observada a presença de 2 costelas no interior do canal vertebral relacionada ao ápice da convexidade da curva escoliótica ao nível da nona e décima vértebra torácica (T9 e T10) (Figura 7).

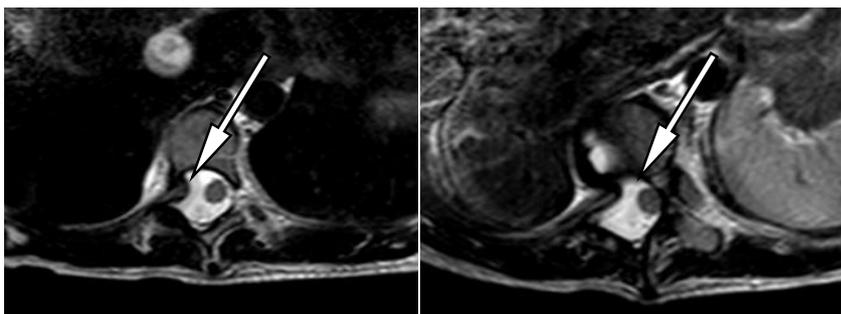


Figura 7. Imagens de ressonância magnética em corte axial evidenciando presença de costela no interior do canal raquidiano (setas brancas).

5. DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

A NF1 é uma doença autossômica dominante, causada por alterações no gene de mesmo nome - localizado no cromossomo 17q11.2 - que comprometem suas funções de supressão tumoral, assumindo, assim, uma doença de caráter tumorigênico.⁽²⁹⁾ O acometimento embriológico desta mutação ataca não apenas os folhetos neuroectodérmicos e mesodérmicos, mas também a endoderme, permitindo, dessa forma, amplo espectro de manifestações clínicas, podendo atingir diferentes órgãos e sistemas do corpo humano.⁽⁵⁾

O acometimento do sistema esquelético pode causar lesões ósseas características como a displasia do osso esfenóide, afilamento da cortical de ossos longos, pseudoartroses congênicas, arqueamento de ossos longos como a tíbia e deformidades na coluna vertebral, sendo esta última uma das manifestações musculoesqueléticas mais frequentes com incidência de 10 a 60% conforme relatos da literatura.^(2,11,18,30)

No presente estudo, uma população pediátrica de 22 pacientes portadores de NF1 foi submetida à avaliação clínica e imagenológica da coluna vertebral, em que, 59,1% eram portadores de escoliose. Estudos populacionais realizados em vários países apresentam dados divergentes ao encontrado em nossa casuística o que dificulta a tentativa de se estabelecer a real incidência da escoliose nesses indivíduos (Tabela 9).

Tabela 9. Prevalência da escoliose em crianças portadoras de neurofibromatose tipo 1 em diferentes estudos populacionais.

| Ano | Autor | País | Idade (anos) | Total de pacientes | Escoliose |
|------|------------------------------|-------------|--------------|--------------------|-----------|
| 1982 | Rivera-Reyes ⁽³¹⁾ | Porto Rico | < 14 | 31 | 19,4% |
| 1989 | Mion ⁽³²⁾ | Argentina | < 18 | 16 | 12,5% |
| 1992 | Akbarnia ⁽⁵⁾ | EUA | < 18 | 159 | 10,7% |
| 1994 | Wong ⁽³³⁾ | China | < 18 | 50 | 22,0% |
| 1998 | Crossen ⁽³⁴⁾ | Holanda | < 18 | 150 | 3,0% |
| 2003 | López-Pisón ⁽³⁵⁾ | Espanha | < 22 | 46 | 19,6% |
| 2005 | Boulanger ⁽³⁶⁾ | Canadá | < 15 | 279 | 11,8% |
| 2008 | McKeever ⁽³⁾ | Reino Unido | < 16 | 75 | 8,0% |
| 2008 | Praxedes ⁽³⁷⁾ | Brasil | < 15 | 93 | 17% |

As diferentes abordagens metodológicas empregadas para o diagnóstico da escoliose na população pediátrica de portadores de NF1 podem estar relacionadas a essa divergência. Em estudos de Crossen *et al.*,⁽³⁴⁾ notamos apenas 3% de portadores de escoliose nessa população específica, porém somente foram incluídos nestes resultados os casos de escoliose severa, isto é, escolioses com indicação de tratamento cirúrgico ou uso de órteses. Trovó-Marqui *et al.*,⁽⁴⁾ apresentam um grupo de 55 portadores de NF1, formado por adultos e crianças onde a escoliose foi diagnosticada em 49% dos casos, sendo esse dado atribuído à inclusão de casos com deformidades de baixo valor angular detectados por avaliações radiológicas. Em uma população de brasileiros menores de 15 anos, Praxedes *et al.*⁽³⁷⁾ encontraram 17% de indivíduos com curvas espinhais anormais avaliados exclusivamente por

métodos clínicos.

A realização de uma busca ativa por meio de exame físico direcionado à coluna, seleção de pacientes para exames radiográficos e imagens por ressonância magnética contribuíram para a detecção de uma maior proporção de casos portadores de escoliose. Acrescenta-se ainda o fato de o local da pesquisa ser um centro de atendimento terciário provido de ambulatório específico em deformidades da coluna envolvido com cirurgia de escoliose, aumentando assim a referência de pacientes com patologias espinhais, em geral, sintomáticos.

A classificação da escoliose em dois tipos, distrófica e não distrófica, tem sido relatada em consenso por muitos autores com objetivo de melhor compreender as diferenças na sua história natural e manejo terapêutico.^(2,30,38-40)

A escoliose não distrófica é a deformidade mais comum na NF1, correspondendo a 60% das deformidades de nossa casuística. Suas características clínicas, formas de tratamento e complicações são semelhantes à escoliose idiopática do adolescente, exceto por sua instalação ser mais precoce, evolução pior da curva e maior taxa de pseudoartrose pós operatória.⁽²⁾

A escoliose distrófica é definida por achados radiográficos notados em indivíduos com NF1 a partir dos 3 anos de idade. As curvas apresentam características específicas como segmentos curtos envolvendo geralmente 4 a 6 vértebras, deformidades de ângulo agudo também denominadas de curvas de raio curto e predomínio na região torácica. Além do aspecto típico dessas

curvas, achados distróficos nas vértebras ou costelas podem ser vistos, tais como: costela afilada ("em ponta de lápis"), rotação da vértebra apical, erosões das paredes dos corpos vertebrais, acunhamento vertebral, processos transversos afilados, alargamento do forame intervertebral e ampliação da distância interpedicular.⁽²⁾

Dentre os 13 casos de escoliose diagnosticados por raios X ou ressonância magnética, 9 (69,2%) apresentaram curvas na região torácica, sendo este considerado o local mais comum de manifestação. Deste grupo, 10 pacientes foram submetidos a raios X, sendo 4 pacientes (40%) classificados como portadores de alterações distróficas. Nesse grupo, o ângulo de Cobb médio foi de 57,75 graus em comparação com o grupo não distrófico, que apresentou Cobb médio de 15,33 graus, demonstrando a maior severidade das escolioses distróficas. Essas curvas apresentam menor número de vértebras envolvidas por terem um raio curto e alto valor angular, com um número médio de 5,37 vértebras enquanto as escolioses não distróficas apresentaram 7,55 vértebras envolvidas na curva. A diferença do angulo de Cobb médio e o número de vértebras envolvidas entre as escolioses distróficas e não distróficas apresentaram significância estatística em ambos os casos.

Em uma casuística demonstrada por Crawford *et al.*,⁽³⁰⁾ de 74 crianças menores de 12 anos portadoras de escoliose, 24,32% apresentavam o tipo distrófico com predomínio no segmento torácico da coluna. Joseph *et al.*,⁽²⁸⁾ apresentaram artigo com 44 portadores de NF1 com idades entre 1 e 17 anos em que a escoliose estava presente em 77,3% dos casos, sendo que, desse grupo, 23 (68%) tratava-se de escoliose distrófica. Embora a escoliose não

distrófica seja mais prevalente, alguns estudos demonstram predomínio das escolioses distróficas, o que pode ser justificado pela maior severidade e indicação cirúrgica desses pacientes, fazendo com que estejam mais presentes nos serviços de atendimento especializado e sejam alvo frequente de estudos clínicos relacionados à sua história natural.⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾

A observação dos achados distróficos, bem como a classificação das escolioses em distróficas e não distróficas, são baseadas em avaliações radiográficas da coluna. A escoliose distrófica, em que esses achados se fazem presentes, está claramente associada a curvas de pior prognóstico quanto a sua evolução e magnitude, principalmente quando se manifestam ainda na infância. Funasaki *et al.*,⁽⁴²⁾ estudaram em 71 pacientes portadores de escoliose distrófica a prevalência desses achados, sua evolução e os fatores de risco para progressão da curva. Ao examinar as radiografias de 48 indivíduos, a costela afilada estava presente em 63% dos casos enquanto em avaliação de 65 exames disponíveis observou-se que 48% apresentavam erosões vertebrais predominantes na região torácica. Esses achados apresentaram progressão e disseminação para outras vértebras em proporções variadas sempre na faixa etária dos 3 aos 10 anos de idade. Os fatores de risco para progressão da curva além dos classicamente conhecidos como curvas de alta magnitude e imaturidade esquelética foram a presença de rotação da vértebra apical erodida maior do que 11 graus, costela afilada no lado côncavo, costelas afiladas bilateralmente e presença de 4 ou mais costelas afiladas.

Embora os exames radiográficos sejam o padrão para a identificação desses achados distróficos, o uso da ressonância magnética tem sido cada vez mais empregado na identificação de achados distróficos em crianças, uma vez que não se utiliza radiação ionizante e a maior sensibilidade do método pode identificar lesões ainda não vistas a raios X. Apresentamos 5 pacientes com escoliose e alterações distróficas diagnosticadas pela ressonância magnética, no entanto o caso 1, paciente de 8 anos de idade, apresentava erosão da quinta vértebra lombar não visível a raios X. Em estudo conduzido por Tsirikos *et al.*,⁽¹⁸⁾ em que comparam a detecção de lesões distróficas por método de raios X e ressonância magnética em 19 pacientes portadores de deformidades espinhais e NF1 de diferentes idades, identificaram-se 16 pacientes com achados distróficos enquanto na RM, além desses, outros 3 indivíduos apresentavam lesões não previamente identificadas. As erosões vertebrais foram identificadas em 56% dos pacientes por raios X enquanto 100% dos pacientes apresentavam erosões vertebrais ao exame de ressonância magnética, totalizando 24 locais onde essa lesão esteve presente, sendo possível, também, identificar sua associação com ectasias durais e neurofibromas em 62,5% dos casos ou, de maneira isolada, como visto, em 37,5% dos casos. Ramachandran *et al.*,⁽¹¹⁾ em continuidade a casuística de Tsirikos *et al.*,⁽¹⁸⁾ apresentaram um estudo com 27 pacientes portadores de escoliose associado a NF1 em que 11 eram portadores de escoliose não distrófica a raios X, porém 4 apresentavam alterações distróficas na ressonância magnética, sendo que 1 desses necessitou de tratamento cirúrgico devido à rápida progressão da deformidade.

Em nossa casuística também notamos uma expressiva presença das erosões vertebrais diagnosticadas por ressonância magnética nos 4 pacientes classificados pelos raios X como escoliose distrófica, em que, todos apresentavam essa lesão, totalizando 25 vértebras acometidas e 31 erosões, considerando vértebras em que foram vistas mais de um tipo de erosão, havendo predomínio na região torácica (74,19%), das erosões vertebrais posteriores (77,42%) e da relação com a curva escoliótica (96,7%).

A utilização de imagens por ressonância magnética pode ter um papel decisivo no aumento da sensibilidade ao diagnóstico das erosões vertebrais e até mesmo permitir classificar uma escoliose não distrófica em distrófica, causando assim uma mudança na interpretação da história natural, no acompanhamento clínico e na escolha do momento ideal para indicação cirúrgica nestes pacientes. Os estudos radiográficos conduzidos por Muniz *et al.*,⁽⁴³⁾ em uma população de adultos e crianças portadores de NF1, em que 75 indivíduos foram submetidos a raios X de coluna vertebral, encontraram uma incidência de 45,3% de pacientes portadores de escoliose ou cifo escoliose enquanto apenas 20% foram detectados com erosões vertebrais posteriores e 17,3% de erosões vertebrais anteriores, sendo possível inferir que essa proporção talvez seja mais elevada se submetidas à avaliação por ressonância magnética.

Embora a ressonância magnética tenha demonstrado ser um método de alta sensibilidade para detecção de erosões vertebrais, os critérios diagnósticos foram baseados em estudos radiográficos, determinando que erosões posteriores apresentam uma profundidade de, no mínimo, 3 mm na vértebra

torácica e 4 mm na vértebra lombar, independente do tamanho ou idade do paciente, não havendo critérios objetivos para o diagnóstico das erosões laterais, erosões anteriores e erosões vistas em exames de ressonância magnética, permitindo que avaliações subjetivas sejam utilizadas com frequência. A utilização de imagens tridimensionais geradas por exames de tomografia computadorizada podem tornar o método diagnóstico das erosões mais acurado, mas há limitações quanto ao custo e exposição à radiação ionizante principalmente por serem esses pacientes portadores de doença com potencial tumorigênico.^(18,42,44)

Em estudo longitudinal realizado por Durrani *et al.*,⁽¹⁵⁾ em portadores de escoliose associada à NF1, submetidos a exames de raios X, tentou-se correlacionar a presença, a progressão e o surgimento de achados distróficos na coluna vertebral e seu impacto na progressão da curva. A capacidade de a deformidade espinhal transformar-se pela influência dos achados distróficos encontrados na coluna vertebral foi denominada modulação, sendo a costela afilada, a rotação da vértebra apical e as erosões vertebrais os achados mais frequentemente envolvidos nesse fenômeno. Conclui-se que a presença isolada de 3 costelas afiladas, principalmente em menores de 7 anos, estava associada com progressão da curva em 87% dos casos e a presença dos 3 achados distróficos citados acima correspondiam à progressão em 85% dos casos, sendo que o sexo, o local da curva, o lado da curva e o número de vértebras envolvidas não influenciaram na progressão.⁽¹⁵⁾ Em nossa casuística notamos que entre os 5 pacientes com erosões vertebrais detectadas por ressonância magnética, o número de vértebras acometidas foi diretamente

proporcional à magnitude da curva, porém sem significância estatística para p -valor $< 0,05$ (coeficiente de Correlação de Person = 0,8275; p -valor = 0,08). Essa tendência, embora não possa ser considerada como verdadeira, permite considerarmos que estudos prospectivos com maior casuística e utilização de métodos mais sensíveis para o diagnóstico das erosões vertebrais como a ressonância magnética possam vir a esclarecer essa possível correlação.

A associação das erosões vertebrais posteriores com ectasias durais ocorreu em 87,5% das lesões e os neurofibromas paravertebrais foram responsáveis por 50% das 6 vértebras com erosão lateral, demonstrando que nem sempre as erosões estão associadas a outras lesões o que tem sido motivo de discussões em relação à fisiopatogenia desses achados.

Embora a presença de erosões vertebrais posteriores sejam achados comuns em escolioses distróficas, as erosões anteriores e laterais são menos frequentes, podendo estar associadas ou não a lesões adjacentes como neurofibromas e meningoceles. Em estudos de Tsirikos *et al.*,⁽¹⁸⁾ com um grupo de 19 portadores de escoliose distrófica, 4 casos (20%) apresentavam meningoceles laterais sendo 2 na concavidade e 2 na convexidade não associadas a erosões vertebrais laterais. Em nossa casuística apresentamos apenas 1 paciente (25%) com escoliose distrófica e meningoceles, totalizando 9 lesões, predominantes na convexidade da curva, todas associadas a ectasias durais, porém nenhuma associada a erosões vertebrais laterais.

As meningoceles predominam na região torácica e são geralmente acompanhadas de displasias pediculares, anormalidades nos corpos vertebrais e alargamento neuroforaminal. Provavelmente a ectasia dural e a meningocele

sejam apenas variações morfológicas da mesma patologia, contudo sua fisiopatogenia, sua relação com a presença de erosões vertebrais e seu impacto na evolução das deformidades vertebrais ainda são motivo de controvérsia entre autores.⁽³⁰⁾

A presença de erosões vertebrais não relacionadas a outros achados distróficos como neurofibromas e meningoceles sugerem a possibilidade de que haja uma displasia óssea primária, isto é, uma lesão intrínseca do tecido ósseo. Alguns autores defendem a teoria de que haja uma fraqueza da duramater como anormalidade primária, sendo que a dilatação dural seria influenciada pela pulsação do líquido e a pressão hidrostática intradural, causando assim, ao longo dos anos, erosões nas paredes vertebrais. Essa teoria apoia-se na semelhança das erosões ósseas causadas pelos aneurismas de aorta e nas dilatações durais vistas nos portadores de doenças do tecido conjuntivo como, por exemplo, na síndrome de Marfan.

As meningoceles foram visualizadas por imagens de ressonância magnética nas quais as ponderações T1 e T2 apresentavam o mesmo padrão do líquido. Essas lesões são difíceis de serem interpretadas por imagens radiográficas ou tomográficas podendo ser confundidas com neurofibromas.⁽²⁵⁾

Em artigo de Burk *et al.*,⁽⁴⁵⁾ foram realizadas imagens de ressonância magnética da coluna vertebral de 12 pacientes portadores de NF1 onde apenas 1 paciente apresentou severa ectasia dural e escoliose lombar com meningoceles laterais não corretamente diagnosticada ao exame tomográfico inicial. A propensão ao diagnóstico dessas alterações distróficas por exames de ressonância magnética tem sido justificada pela não utilização de radiação

ionizante em pacientes propensos a doenças tumorais, não utilização de contraste iodado e aquisições multiplanares com melhor definição de imagem para as alterações de partes moles.

A presença de costelas no interior do canal raquimedular em portadores de escoliose distrófica são raras, porém sua detecção é muito importante nos pacientes candidatos a tratamento cirúrgico pelo risco de paraplegia com a migração da costela em direção a medula. Em geral são assintomáticas, mas podem-se encontrar suspeitas no exame radiográfico e ser confirmadas em exames de tomografia computadorizada ou ressonância magnética.⁽⁴⁶⁾ O caso número 10 foi o único a apresentar costela intracanal sem sintomas neurológicos, sendo este portador de escoliose distrófica, dupla curva, localizada na sua convexidade, ao nível de T9 e outra ao nível de T10. Em artigo publicado por Ton *et al.*,⁽⁴⁷⁾ são apresentados 4 casos e uma revisão da literatura de 1986 a 2009, em língua inglesa, que encontrou relato de apenas 17 casos, os quais, geralmente, apresentavam-se assintomáticos, com costelas invadindo o canal na convexidade da curva, localizadas na coluna torácica média ou inferior e únicas. Não há consenso que indique o melhor tratamento mas há tendência para removê-las em casos de correção cirúrgica da escoliose com objetivo de minimizar os riscos de dano neurológico. A tomografia é o método mais utilizado para o diagnóstico, porém a ressonância magnética em cortes coronais na sequência T2 pode melhor avaliar as relações da costela com a medula.

Neurofibromas são tumores benignos originados da bainha neural do sistema nervoso periférico classificados em neurofibroma dermal e

neurofibroma plexiforme. Essas lesões são os tumores mais frequentemente encontrados na NF1 e embora sejam benignos, a variante plexiforme apresenta potencial de malignização em 8 a 13% dos casos.⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾ Originam-se de diversas células como células de Schwann, fibroblastos e células perineuriais, diferenciando-se, assim, dos Schwannomas que se originam apenas das células de Schwann. Os neurofibromas dermais (ou cutâneos) acometem nervos da pele em diferentes camadas da derme, apresentando-se como massas subcutâneas palpáveis, pediculadas ou sésseis, geralmente indolores e de tamanho variável. Os neurofibromas plexiformes podem se manifestar em nervos da pele ou feixes nervosos profundos, envolvendo múltiplas raízes e plexos, com aspecto infiltrativo e podendo acometer estruturas adjacentes, o que torna sua ressecção cirúrgica complexa e com alto risco de danos aos tecidos normais e órgãos próximos. O aumento progressivo do neurofibroma plexiforme pode causar dor, disfunção de órgãos, desfiguração de partes do corpo ou degeneração maligna, originando o tumor maligno de bainha neural periférica, ocorrendo em uma taxa de 2 a 5% segundo alguns autores.⁽⁵⁰⁻⁵²⁾

Neste estudo avaliou-se por ressonância magnética de coluna vertebral a presença de neurofibromas plexiformes paraespinhais, encontrando 9 pacientes (40,91%) portadores de neurofibromas, sendo 77,8% destes, maiores de 12 anos. Darrigo *et al.*,⁽⁵³⁾ avaliaram por meio de banco de dados, as informações de 104 portadores de NF1 menores de 18 anos, encontrando 28 pacientes (26,9%) portadores de neurofibromas plexiformes em locais não especificados com distribuição etária crescente sendo 21,42% representados por pacientes de 1 a 5 anos, 35,71% entre 6 e 12 anos e 42,85% entre 13 e 17

anos. Huson *et al.*,⁽⁵⁴⁾ identificaram 40 portadores de neurofibroma plexiforme em um grupo de 125 pacientes (32%), sendo que 60% desses eram maiores de 14 anos. Em estudo retrospectivo conduzido por Waggoner avaliando 405 portadores de NF1, identificaram-se 68 pacientes com neurofibroma plexiforme (16,8%), estando esses autores e nossa casuística de acordo com dados da literatura que estimam uma frequência de 16 a 40%.⁽⁵⁰⁾

Embora a maior parte dos pacientes com neurofibroma plexiforme estejam entre as crianças maiores de 12 anos é possível encontrar casos em crianças menores de 1 ano de idade e até mesmo em recém nascidos o que suporta a tese de serem essas lesões de origem congênita e progressiva ao longo dos anos, quando se tornam sintomáticas ou são detectadas por exames de imagem durante avaliação diagnóstica da neurofibromatose, reforçando assim a opinião de alguns autores de se iniciar investigação e acompanhamento por exames seriados em pacientes com idade precoce ainda que oligossintomáticos.^(49-50,55) A maioria dos portadores de NF1 com lesões paraespinhais sintomáticas geralmente estão fora da faixa etária pediátrica, sendo um pouco mais velhas,⁽²⁹⁾ na faixa etária dos adultos jovens, como bem demonstrado por Thakkar *et al.*,⁽⁵⁶⁾ em que um grupo de 54 portadores de NF1 apresentava 35 indivíduos com tumores espinhais (65%) e, dentre esses, os pacientes na faixa etária entre 0 e 15 anos eram representados por apenas 25% de sintomáticos, seguido pelo grupo com mais de 30 anos de idade representado pelo dobro da proporção, 53,8% de sintomáticos.

A maior dificuldade em se detectar sintomas relacionados a lesões espinhais em indivíduos mais jovens, até mesmo pela dificuldade de

expressarem adequadamente seus sintomas quando presentes,⁽⁵⁷⁾ associada aos riscos de malignização dos neurofibromas plexiformes, sinaliza a necessidade de exames médicos frequentes e segmento imagenológico seriado por exames de ressonância magnética embora ainda não seja possível comprovar a eficácia dessas medidas e sua relação custo/benefício. Em estudo conduzido por Farmer *et al.*,⁽⁵⁸⁾ em que avaliaram-se dois grupos pediátricos de portadores de NF1 operados e não operados, com um total de 150 pacientes submetidos a exames de ressonância magnética seriados para avaliar recidivas ou progressão de diversas lesões tumorais típicas, conclui que em casos de neurofibromas paraespinhais captantes de contraste, a realização de imagens de ressonância magnética a cada 12 a 18 meses os deixariam confortáveis quanto à detecção precoce de possíveis complicações decorrentes dessas lesões.

A localização mais frequente é o tronco, sendo acometido em aproximadamente 40% dos casos, seguido pelas lesões em extremidades e cabeça/pescoço.^(50,52,54) Szudeck *et al.*,⁽⁵⁹⁾ realizaram estudo em três bancos de dados independentes com mais de 4.000 portadores de NF1, procurando associações entre achados clínicos com significância estatística e, dentre várias encontradas, relatam correlação entre a presença de escoliose e neurofibroma plexiforme, mantendo a significância estatística mesmo se excluídos os casos de neurofibromas localizados no tronco. Essa correlação foi estatisticamente significativa apenas nos casos de escoliose distrófica, porém a fisiopatologia dessa associação ainda permanece desconhecida.⁽⁶⁰⁾ Em nossa casuística, dos 9 pacientes portadores de neurofibromas plexiformes

relacionados à coluna, 6 encontravam-se em portadores de escoliose, sendo 3 pacientes do tipo distrófico, representando 75% deste grupo.

Waggoner *et al.*,⁽⁵⁰⁾ notaram escoliose em 32% dos pacientes com NF1 e neurofibromas plexiformes enquanto Kim *et al.*,⁽⁵²⁾ em estudo conduzido em uma população de 59 crianças com NF1 selecionadas para serem submetidas a tratamento medicamentoso com novas drogas para o controle evolutivo de suas lesões, identificaram 39% do seu grupo (23 pacientes) apresentando escoliose, sendo que em 17% dos casos o neurofibroma plexiforme estava diretamente relacionado à curva escoliótica. Embora não se conheçam as bases fisiopatológicas que possam correlacionar a presença de neurofibromas plexiformes e escoliose, a frequência dessa associação não pode ser desprezada sendo necessários estudos adicionais para melhor compreensão dessa relação.

6. CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

A avaliação de crianças e adolescentes com NF1, com ênfase nas alterações da coluna vertebral, utilizando a ressonância magnética, foi capaz de estabelecer a prevalência dos principais achados distróficos e tumorais, sua distribuição nos diversos segmentos espinhais e sua relação com a curva escoliótica.

Apresentamos uma alta prevalência de portadores de escoliose no grupo estudado devido a características institucionais e à metodologia empregada na avaliação da coluna. O predomínio das curvas na região torácica, o maior valor angular das escolioses distróficas e o menor número de vértebras integrantes dessas curvas de raio curto foram consonantes ao descrito na literatura.

A alteração distrófica mais encontrada foi a erosão vertebral posterior predominando na região torácica. Dentre as escolioses distróficas, quase a totalidade das curvas tinham vértebras com erosões, sendo que quanto maior o valor angular das curvas, maior o número de vértebras erodidas, demonstrando uma tendência de correlação crescente entre esses dois achados.

Os neurofibromas relacionados à coluna vertebral foram diagnosticados principalmente nas crianças mais velhas e tenderam a ocorrer com mais frequência nos portadores de escoliose, principalmente naqueles com escoliose distrófica, necessitando de estudos prospectivos e de maior casuística para se confirmar essa correlação.

Considerando a alta prevalência dos neurofibromas, capacidade de malignização, risco de invasão de estruturas adjacentes e por geralmente

apresentarem-se assintomáticos na população pediátrica, acreditamos que um maior rigor na avaliação clínica da coluna com o uso seriado de exames de ressonância magnética, possa detectar precocemente e melhor acompanhar a evolução dessas lesões.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Crawford AH, Parikh S, Schorry EK, Von Stein D. The immature spine in type-1 neurofibromatosis. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89 Supl 1:123-42.
3. McKeever K, Shepherd CW, Crawford H, Morrison PJ. An epidemiological, clinical and genetic survey of neurofibromatosis type 1 in children under sixteen years of age. *Ulster Med J* 2008;77:160-3.
4. Trovó-Marqui AB, Goloni-Bertollo EM, Valério NI, Pavarino-Bertelli EC, Muniz MP, Teixeira MF, et al. High frequencies of plexiform neurofibromas, mental retardation, learning difficulties, and scoliosis in Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. *Braz J Med Biol Res* 2005;38:1441-7
5. Akbarnia BA, Gabriel KR, Beckman E, Chalk D. Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis. *Spine* 1992;17 Supl 8:S244-S8.
6. Kissil J, Blakeley J, Ferner R, Huson S, Kalamarides M, Mautner VF, et al. What's New in Neurofibromatosis? Proceedings From The 2009 NF Conference: New Frontiers. *Am J Med Genet A* 2010 Feb;152A:269-83.
7. Gabos PG. Displasia esquelética. In: Vaccaro AR, Betz RR, Zeidman S, editors. *Cirurgia da coluna - princípios e prática*. Rio de Janeiro: Di Livros Editora Ltda; 2007. p. 649-66.

8. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987. *Neurofibromatosis* 1988;1:172-8.
9. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988;45:575-8.
10. Crawford AH, Schorry EK. Neurofibromatosis update. *J Pediatr Orthop* 2006;26:413-23.
11. Ramachandran M, Tsirikos AI, Lee J, Saifuddin A. Whole-spine magnetic resonance imaging in patients with neurofibromatosis type 1 and spinal deformity. *J Spinal Disord Tech* 2004;17:483-91.
12. DiSimone RE, Berman AT, Schwentker EP. The orthopedic manifestation of neurofibromatosis. A clinical experience and review of the literature. *Clin Orthop Relat Res* 1988;(230):277-83.
13. Koptan W, Elmiligui Y. Surgical correction of severe dystrophic neurofibromatosis scoliosis: an experience of 32 cases. *Eur Spine J* 2010;19:1569-75.
14. Tsirikos AI, Saifuddin A, Noordeen MH. Spinal deformity in neurofibromatosis type-1: Diagnosis and treatment. *Eur Spine J* 2005;14:427-39.
15. Durrani AA, Crawford AH, Choudhry SN, Saifuddin A, Morley TR. Modulation of spinal deformities in patients with neurofibromatosis type 1. *Spine* 2000;25:69-75.
16. Kim HW, Weinstein SL. The management of scoliosis in neurofibromatosis. *Spine* 1997;22:2770-6.

17. Betz RR, Iorio R, Lombardi AV, Clancy M, Steel HH. Scoliosis surgery in neurofibromatosis. *Clin Orthop Relat Res* 1989;(245):53-6.
18. Tsirikos AI, Ramachandran M, Lee J, Saifuddin A. Assessment of vertebral scalloping in neurofibromatosis type 1 with plain radiography and MRI. *Clin Radiol* 2004;59:1009-17.
19. Elefteriou F, Kolanczyk M, Schindeler A, Viskochil DH, Hock JM, Schorry EK, et al. Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: approaches to therapeutic options. *Am J Med Genet A* 2009;149A:2327-38.
20. Alwan S, Tredwell SJ, Friedman JM. Is osseous dysplasia a primary feature of neurofibromatosis 1 (NF1)? *Clin Genet* 2005;67:378-90.
21. Halmai V, Doman I, de Jonge T, Illes T. Surgical treatment of spinal deformities associated with neurofibromatosis type 1. Report of 12 cases. *J Neurosurg* 2002;97 Supl 3:310-6.
22. Restrepo CS, Riascos RF, Hatta AA, Rojas R. Neurofibromatosis type 1: Spinal manifestations of a systemic disease. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29:532-9.
23. Khong PL, Goh WH, Wong VC, Fung CW, Ooi GC. MR imaging of spinal tumors in children with neurofibromatosis 1. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:413-7.
24. Egelhoff JC, Bates DJ, Ross JS, Rothner AD, Cohen BH. Spinal MR findings in neurofibromatosis types 1 and 2. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992;13:1071-7.
25. Li MH, Holtas S. MR imaging of spinal neurofibromatosis. *Acta Radiol* 1991;32:279-85.

26. Van Meerbeeck SF, Verstraete KL, Janssens S, Mortier G. Whole body MR imaging in neurofibromatosis type 1. *Eur J Radiol* 2009;69:236-42.
27. Cobb JR. Outline for the study of scoliosis. *Instr Course Lect* 1948;5:261-75.
28. Joseph KN, Bowen JR, MacEwen GD. Unusual orthopedic manifestations of neurofibromatosis. *Clin Orthop Relat Res* 1992;(278):17-28.
29. Kluwe L, Tatagiba M, Funsterer C, Mautner VF. NF1 mutations and clinical spectrum in patients with spinal neurofibromas. *J Med Genet* 2003;40:368-71.
30. Crawford AH. Pitfalls of spinal deformities associated with neurofibromatosis in children. *Clin Orthop Relat Res* 1989;(245):29-42.
31. Rivera Reyes L, Toro Sola MA. Childhood neurofibromatosis in Puerto Rico. *Bol Asoc Med P R* 1982;74:339-41.
32. Mion S, Della Giovanna P, Cabrera HN, Gómez ML, Savoia J, Poledore I, et al. Neurofibromatosis: estudio casuístico, aspectos particulares
Neurofibromatosis: case study, particular aspects. *Arch Argent Dermatol* 1989;39:243-55.
33. Wong VC. Clinical manifestations of neurofibromatosis-1 in Chinese children. *Pediatr Neurol* 1994;11:301-7.
34. Cnossen MH, de Goede-Bolder A, van den Broek KM, Waasdorp CM, Oranje AP, Stroink H, et al. A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child* 1998;78:408-12.

35. Lopez-Pison J, Cuadrado-Martin M, Boldova-Aguar MC, Munoz-Mellado A, Cabrerizo de Diago R, Pena-Segura JL. Neurofibromatosis in children. Our experience. *Rev Neurol* 2003;37:820-5.
36. Boulanger JM, Larbrisseau A. Neurofibromatosis type 1 in a pediatric population: Ste-Justine's experience. *Can J Neurol Sci* 2005;32:225-31.
37. Praxedes Lda, van den Ende J, van Bever Y, Kim CA, Otto PA. Genetic and clinical aspects of neurofibromatosis type 1: study of a large sample of affected brazilian individuals. *RBM Rev Bras Med* 2008;65:331-336.
38. Winter RB, Lonstein JE, Anderson M. Neurofibromatosis hyperkyphosis: A review of 33 patients with kyphosis of 80° or greater. *J Spinal Disord* 1988;1:39-49.
39. Joseph KN, Bowen JR, MacEwen GD. Unusual orthopedic manifestations of neurofibromatosis. *Clin Orthop Relat Res* 1992;(278):17-28.
40. Calvert PT, Edgar MA, Webb PJ. Scoliosis in neurofibromatosis. The natural history with and without operation. *J Bone Joint Surg Br* 1989;71:246-51. .
41. Winter RB, Lonstein JE, Anderson M. Neurofibromatosis hyperkyphosis: a review of 33 patients with kyphosis of 80 degrees or greater. *J Spinal Disord* 1988;1:39-49.
42. Funasaki H, Winter RB, Lonstein JB, Denis F. Pathophysiology of spinal deformities in neurofibromatosis: An analysis of seventy-one patients who had curves associated with dystrophic changes. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:692-700.

43. Muniz MP, Almeida JR Md, Aires SdA, França FCd, Goloni-Bertollo EM. Prevalência de achados radiográficos da neurofibromatose tipo 1: estudo de 82 casos. *Radiol Bras* 2002;35:65-70.
44. Kwok ES, Sawatzky B, Birch P, Friedman JM, Tredwell SJ. Vertebral scalloping in neurofibromatosis type 1: a quantitative approach. *Can J Surg* 2002;45:181-4.
45. Burk DL, Brunberg JA, Kanal E, Latchaw RE, Wolf GL. Spinal and paraspinal neurofibromatosis: surface coil MR imaging at 1.5 T1. *Radiology* 1987;162:797-801.
46. Yalcin N, Bar-on E, Yazici M. Impingement of spinal cord by dislocated rib in dystrophic scoliosis secondary to neurofibromatosis type 1: radiological signs and management strategies. *Spine (Hagerstown)* 2008;33:E881-6.
47. Ton J, Stein-Wexler R, Yen P, Gupta M. Rib head protrusion into the central canal in type 1 neurofibromatosis. *Pediatr Radiol* 2010;40:1902-9.
48. Mautner VF, Hartmann M, Kluwe L, Friedrich RE, Funsterer C. MRI growth patterns of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. *Neuroradiology* 2006;48:160-5.
49. Wozniak W, Karwacki MW. Is "watchful waiting" superior to surgery in children with neurofibromatosis type 1 presenting with extracranial and extramedullary tumor mass at diagnosis? *Childs Nerv Syst* 2008;24:1431-6.

50. Waggoner DJ, Towbin J, Gottesman G, Gutmann DH. Clinic-based study of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet* 2000;92:132-5.
51. Serletis D, Parkin P, Bouffet E, Shroff M, Drake JM, Rutka JT. Massive plexiform neurofibromas in childhood: natural history and management issues. *J Neurosurg* 2007;106 Supl 5):363-7.
52. Kim A, Gillespie A, Dombi E, Goodwin A, Goodspeed W, Fox E, et al. Characteristics of children enrolled in treatment trials for NF1-related plexiform neurofibromas. *Neurology* 2009;73:1273-9.
53. Darrigo Jr LG, Geller M, Bonalumi Filho A, Azulay DR. Prevalence of plexiform neurofibroma in children and adolescents with type I neurofibromatosis. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83::571-3.
54. Huson SM, Harper PS, Compston DA. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales. *Brain* 1988;111(Pt 6):1355-81.
55. Mautner VF, Friedrich RE, von Deimling A, Hagel C, Korf B, Knofel MT, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis type 1: MRI supports the diagnosis of malignant plexiform neurofibroma. *Neuroradiology* 2003;45:618-25.
56. Thakkar SD, Feigen U, Mautner VF. Spinal tumours in neurofibromatosis type 1: an MRI study of frequency, multiplicity and variety. *Neuroradiology* 1999;41:625-9.

57. Friedrich RE, Hartmann M, Mautner VF. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) in NF1-affected children. *Anticancer Res* 2007;27:1957-60.
58. Farmer JP, Khan S, Khan A, Ortenberg J, Freeman C, O'Gorman AM, et al. Neurofibromatosis type 1 and the pediatric neurosurgeon: a 20-year institutional review. *Pediatr Neurosurg* 2002;37:122-36.
59. Szudek J, Birch P, Riccardi VM, Evans DG, Friedman JM. Associations of clinical features in neurofibromatosis 1 (NF1). *Genet Epidemiol* 2000;19(4):429-39.

ANEXOS

Anexo 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
AUTARQUIA ESTADUAL – LEI No. 8899, de 27/09/94
(Reconhecida pelo Decreto Federal no. 74.179, de 14/06/74)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Conselho Nacional de Saúde, Resolução 196/96)

Nome do(a) participante: _____
Representante legal: _____
RG do prontuário médico: _____
Nome do(a) pesquisador(a) responsável: _____

Declaro que consinto em participar como voluntário do projeto de pesquisa "Ressonância Magnética das Alterações Distróficas e Tumorais na Coluna Vertebral de Crianças com Neurofibromatose tipo 1" sob responsabilidade do pesquisador, Dr. Fabiano Morais Nogueira (CRM 105.473). Declaro que fui satisfatoriamente esclarecido que:

- a) será realizado exames de imagem por Radiografias Simples de toda a coluna para avaliar possíveis deformidades;
- b) será realizado exame de imagem por Ressonância Magnética da coluna para avaliar alterações associadas a sua doença, no caso a neurofibromatose tipo 1;

Para isso, o paciente deve deitar-se no aparelho de exame e permanecer imóvel durante o tempo do exame. Em alguns casos serão utilizados métodos para que o paciente não se movimente durante o exame (sedação específica com anestesista, realizada na rotina deste serviço de radiologia para que o paciente durma).

- c) não haverá nenhum risco adicional para a minha saúde na realização do exame de raio x e ressonância magnética uma vez que estes exames fazem parte da rotina

normal de avaliação das deformidades da coluna em pacientes com neurofibromatose. Havendo necessidade de sedação, os riscos estão relacionados somente ao procedimento de rotina;

- d) posso consultar o pesquisador responsável em qualquer época, pessoalmente ou pelo telefone (0xx17) 3216-9999, para esclarecimentos de qualquer dúvida;

- e) estou livre para, a qualquer momento, deixar de participar da pesquisa sem necessidade de apresentar qualquer justificativa para isso;

- f) todas as informações por mim fornecidas e os resultados obtidos serão mantidos em sigilo e estes últimos serão apenas utilizados para divulgação em reuniões e revistas científicas;

- h) este estudo será importante para o diagnóstico precoce de possíveis problemas em minha coluna e também trará benefícios para o melhor conhecimento das alterações da coluna vertebral dos portadores de neurofibromatose;

- g) não haverá nenhum gasto financeiro referentes aos pacientes e familiares participantes da pesquisa.

Consinto em participar do projeto de pesquisa em questão.

São José do Rio Preto, ____ de _____ de 20__.

Anexo 2



FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
Autarquia Estadual - Lei n.º 8899 de 27/09/94
(Reconhecida pelo Decreto Federal n.º 74.179 de 14/06/74)

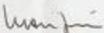
Parecer n.º 441/2009

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O Protocolo CEP n.º 5306/2009 sob a responsabilidade de **Fabiano Moraes Nogueira**, com o título "Ressonância magnética das alterações distróficas e tumorais na coluna vertebral de crianças com neurofibromatose tipo 1" está de acordo com a Resolução do CNS 196/96 e foi **aprovado por esse CEP**.

Lembramos ao senhor(a) pesquisador(a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) **deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo**, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, com certeza para conhecimento deste Comitê. **Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.**

São José do Rio Preto, 14 de dezembro de 2009.


Dr.ª **Maria Angélica Benes Teixeira Lemos**
Secretária do CEP/FAMERP

Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416 - 15090-000 - São José do Rio Preto - SP - Brasil
Tel. (17) 3201-5700 - Fax (17) 3229-1777 - www.famerp.br

Formatado: Fonte: (Padrão) Arial, 12 pt, Negrito, Cor da fonte: Automática

Anexo 3**Artigos Seleccionados**

| Data | Autor | Artigo |
|------|---------------|--|
| 2011 | Jastrzebska | MR imaging features in children with type 1 neurofibromatosis (NF1): intra- and extracranial lesions |
| 2011 | Praxedes | Genetic and clinical aspects of neurofibromatosis type 1: study of a large sample of affected brazilian individuals |
| 2010 | Muniz | Neurofibromatose tipo 1: aspectos radiológicos do tórax |
| 2010 | Ton | Rib head protrusion into the central canal in type 1 neurofibromatosis |
| 2009 | Kim | Characteristics of children enrolled in treatment trials for NF1-related plexiform neurofibromas. |
| 2009 | Meerbeeck | Whole body MR imaging in neurofibromatosis type 1 |
| 2008 | Mautner | Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. |
| 2008 | McKeever | An epidemiological, clinical and genetic survey of neurofibromatosis type 1 in children under sixteen years of age. |
| 2008 | Tucker | Longitudinal study of neurofibromatosis 1 associated plexiform neurofibromas |
| 2008 | Wozniak | Is "watchful waiting" superior to surgery in children with neurofibromatosis type 1 presenting with extracranial and extramedullary tumor mass at diagnosis? |
| 2008 | Yalcin | Impingement of spinal cord by dislocated rib in dystrophic scoliosis secondary to neurofibromatosis type 1: radiological signs and management strategies. |
| 2007 | Crawford | The imature spine |
| 2007 | Darrigo Jr LG | Prevalence of plexiform neurofibroma in children and adolescents with type I neurofibromatosis |
| 2007 | Friedreich | Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) in NF1-affected children |
| 2007 | Georgescu | Bone abnormalities occurring in the follow-up of the patients with neurofibromatosis type 1. |
| 2007 | Leonard | Cervical cord compression from plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1 |
| 2007 | Serletis | Massive plexiform neurofibromas in childhood: natural history and management issues. |
| 2006 | Mautner | MRI growth patterns of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1 |
| 2005 | Boulanger | Neurofibromatosis type 1 in a pediatric population: Ste-Justine's experience |
| 2005 | Trovó-Marqui | High frequencies of plexiform neurofibromas, mental retardation, learning difficulties, and scoliosis in Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. |
| 2004 | Ramachandran | Whole-spine magnetic resonance imaging in patients with neurofibromatosis type 1 and spinal deformity. |
| 2004 | Tsirikos | Assessment of vertebral scalloping in neurofibromatosis type 1 with plain radiography and MRI. |
| 2003 | Khong | MR imaging of spinal tumors in children with neurofibromatosis 1 |
| 2003 | Kluwe | NF1 mutations and clinical spectrum in patients with spinal neurofibromas |
| 2003 | Lopez'Pizon | Neurofibromatosis in children. Our experience]. |
| 2003 | Mautner | Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis type 1: MRI supports the diagnosis of malignant plexiform neurofibroma |

| | | |
|------|----------|---|
| 2002 | Farmer | Neurofibromatosis type 1 and the pediatric neurosurgeon: a 20-year institutional review |
| 2002 | Kwok | Vertebral scalloping in neurofibromatosis type 1: a quantitative approach. |
| 2002 | Muniz | Prevalência de achados radiográficos da neurofibromatose tipo 1: estudo de 82 casos |
| 2000 | Durrani | Modulation of spinal deformities in patients with neurofibromatosis type 1. |
| 2000 | Szudek | Associations of clinical features in neurofibromatosis 1 (NF1) |
| 2000 | Waggoner | Clinic-based study of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1. |
| 1999 | Thakkar | Spinal tumours in neurofibromatosis type 1: an MRI study of frequency, multiplicity and variety |
| 1998 | Crossen | A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. |
| 1997 | Schorry | Thoracic tumors in children with neurofibromatosis-1 |
| 1996 | Basile | Escoliose e neurofibromatose: estudo retrospectivo de oito casos; Scoliosis and neurofibromatosis: retrospective study of 8 cases |
| 1994 | Funasaki | Pathophysiology of spinal deformities in neurofibromatosis. |
| 1994 | Wong | Clinical manifestations of neurofibromatosis-1 in Chinese children |
| 1993 | North | Neurofibromatosis type 1: review of the first 200 patients in an Australian clinic |
| 1993 | Shu | Neurofibromatosis: MR imaging findings involving the head and spine |
| 1992 | Akbarnia | Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis |
| 1992 | Craig | Neurofibromatosis of the cervical spine. A report of eight cases |
| 1992 | Joseph | Unusual orthopedic manifestations of neurofibromatosis. |
| 1991 | Li | MR imaging of spinal neurofibromatosis |
| 1989 | Calvert | Scoliosis in neurofibromatosis. The natural history with and without operation |
| 1989 | Crawford | Pitfalls of spinal deformities associated with neurofibromatosis in children |
| 1989 | Mion S | Neurofibromatosis: estudos casuístico, aspectos particulares; |
| 1988 | DiSimone | The orthopedic manifestation of neurofibromatosis. A clinical experience and review of the literature. |
| 1988 | Huson | von Recklinghausen neurofibromatosis |
| 1988 | Winter | Neurofibromatosis hyperkyphosis: a review of 33 patients with kyphosis of 80 degrees or greater. |
| 1987 | Burk | Spinal and paraspinous neurofibromatosis: surface coil MR imaging at 1.5 T1. |
| 1983 | Isu | Atlantoaxial dislocation associated with neurofibromatosis |
| 1982 | Reyes | Childhood neurofibromatosis in Puerto Rico. |