

e, quando têm a oportunidade, compartilharão preocupações e conflitos. Baixa auto-estima, medo de falhar na escola e falta de autoconfiança são fatores comuns. Uma criança deprimida ocasionalmente apresentará cefaléias intensas. Estes pacientes também podem se queixar de oscilações de humor súbitas, perda de peso, anorexia, distúrbios do sono, cansaço e afastamento das atividades sociais. O consumo excessivo de cafeína ou a retirada aguda da cafeína podem associar-se a cefaléias. O consumo diário de bebidas do tipo coca ou de café pode produzir cefaléias. A retirada gradual elimina as cefaléias crônicas induzidas pela cafeína.

O tratamento das cefaléias tensionais começa com tranquilização e uma explicação sobre como o estresse pode causar uma cefaléia. A ansiedade e o estresse podem produzir, inconscientemente, contração isométrica constante dos músculos temporal, masseter ou trapézio, o que leva à característica cefaléia surda e vaga. Devem ser tomadas providências para remover as situações óbvias que provocam ansiedade. Paracetamol e outros analgésicos suaves são o que geralmente se necessita para tratar uma cefaléia tensional. Raramente são necessários tranqüilizantes e antidepressivos. As crianças com cefaléias tensionais intensas podem beneficiar-se de uma hospitalização curta, particularmente se estiver sendo considerada uma doença depressiva subjacente. No hospital, observa-se a interação da criança com outros pacientes, com a enfermagem e com a equipe médica e também se observa a família enquanto se formula um plano para aconselhamento ou intervenção psiquiátrica. Na maioria dos casos, as cefaléias da criança são consideravelmente aliviadas durante o período de observação. Assim como com as enxaquecas, exercícios de *biofeedback* e de auto-hipnose são eficazes no tratamento de alguns pacientes com cefaléias tensionais.

- Brandeis JL, Kudrow D, Stark SR, et al: Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine. *JAMA* 2007;297:1443-1454.
- Brousseau DC, Duffy SJ, Anderson AC, et al: Treatment of pediatric migraine headaches: A randomized, double-blind trial of prochlorperazine versus ketorolac. *Ann Emerg Med* 2004;43:256-262.
- Colman I, Brown MD, Innes GD, et al: Parenteral metoclopramide for acute migraine: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Br Med J* 2004;329:1369-1372.
- Fuller G, Kaye C: Headaches. *BMJ* 2007;334:254-256.
- Goadsby PJ, Kullmann DM: Another migraine gene. *Lancet* 2005;366:5345-5346.
- Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD: Migraine—Current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346:257-270.
- Hamalainen ML, Hoppi K, Santavuori P: Sumatriptan for migraine attacks in children: A randomized placebo-controlled study. *Neurology* 1997;48:1100-1103.
- Hamalainen ML, Hoppi K, Valkeila E, et al: Ibuprofen and acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: A double-blind, randomized, placebo controlled, crossover study. *Neurology* 1997;48:103-107.
- Hering-Hanit R, Gadoth N: Caffeine-induced headache in children and adolescents. *Cephalgia* 2003;23:332-335.
- Lewis D: Practice parameter: Pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents. *Neurology* 2004;63:2215-2224.
- Lewis DW: Toward the definition of childhood migraine. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:628-636.
- Mack KJ: What incites new daily persistent headache in children? *Pediatr Neurol* 2004;31:122-125.
- Medical Letter: Topiramate (Topamax) for prevention of migraine. *Med Lett Drugs Ther* 2005;47:9-10.
- Olness SJ, MacDonald JT, Uden DL: Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. *Pediatrics* 1987;79:593-597.
- Silberstein SD: Migraine. *Lancet* 2004;363:381-391.
- Victor S, Ryan SW: Drugs for preventing migraine headaches in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD002761.
- Winner P, Rothner AD, Saper J, et al: A randomized double-blind placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. *Pediatrics* 2000;106:989-997.

Capítulo 596 • Síndromes Neurocutâneas

Robert H. A. Haslam

As síndromes neurocutâneas incluem um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizados por anormalidades do tegumento e do sistema nervoso central (SNC). A maioria dos distúrbios é familiar e se acredita que sejam originados de um defeito na diferenciação do ectoderma primitivo. Os distúrbios classificados como síndromes neurocutâneas incluem neurofibromatose, esclerose tuberosa, doença de Sturge-Weber, doença de Von Hippel-Lindau, síndrome PHACE, ataxia telangiectasia, síndrome do nevo linear, hipomelanose de Ito (Cap. 652) e incontinência pigmentar (Cap. 651).

596.1 • NEUROFIBROMATOSE

A neurofibromatose (NF), ou doença de Von Recklinghausen, é um distúrbio autossômico dominante comum. A afecção é multiforme porque virtualmente todos os sistemas e órgãos podem ser afetados e é progressiva porque elementos característicos podem estar presentes ao nascimento, mas o desenvolvimento de complicações demora décadas. A NF é consequência de uma anormalidade da diferenciação e da migração da crista neural durante as primeiras fases da embriogênese (Cap. 651).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO. Há duas formas distintas de NF. A NF-1 é o tipo mais prevalente, com uma incidência de 1/4.000, sendo diagnosticada quando quaisquer dois dos sete sinais seguintes estiverem presentes: (1) seis ou mais manchas café-com-leite acima de 5 mm no maior diâmetro em indivíduos antes da puberdade e acima de 15 mm no maior diâmetro em indivíduos após a puberdade. As manchas café-com-leite são a marca típica da neurofibromatose e estão presentes em quase 100% dos pacientes. Estão presentes ao nascimento, mas aumentam em tamanho, número e pigmentação, especialmente durante os primeiros anos de vida. As manchas estão espalhadas ao longo da superfície corporal, com predileção pelo tronco e extremidades, pouparindo a face. (2) Efílides axilares ou inguinais, consistindo em múltiplas áreas hiperpigmentadas com 2-3 mm de diâmetro. (3) Dois ou mais nódulos de Lisch na íris. Os nódulos de Lisch são hamartomas localizados dentro da íris e são mais bem identificados por um exame de lâmpada de fenda (Fig. 596-1). Estão presentes em mais de 74% dos pacientes com NF-1, mas não são um componente da NF-2. A prevalência de nódulos de Lisch aumenta com a idade, de apenas 5% das crianças com menos de 3 anos de idade a 42% entre as crianças com 3-4 anos de idade e virtualmente em 100% dos adultos com 21 anos de idade ou mais. (4) Dois ou mais neurofibromas ou um neurofibroma plexiforme. Os neurofibromas tipicamente envolvem a pele, mas podem estar situados ao longo dos nervos periféricos e vasos e dentro das vísceras, incluindo o trato gastrointestinal. Estas lesões aparecem caracteristicamente durante a adolescência ou a gravidez, sugerindo uma influência hormonal. Geralmente são pequenas lesões elásticas com discreta mudança de coloração da pele sobrejacente para púrpura. Os neurofibromas plexiformes geralmente ficam evidentes ao nascimento e resultam de espessamento difuso dos troncos nervosos que estão frequentemente localizados na região orbital ou temporal da face. A pele sobre um neurofibroma plexiforme pode ser hiperpigmentada num grau maior que o da mancha café-com-leite. Os neurofibromas plexiformes podem produzir hiper crescimento de uma extremidade e deformidade do osso correspondente. (5) Uma lesão óssea distinta, como a displasia do esfenóide (que pode causar exoftalmia pulsante) ou diminuição da espessura cortical dos ossos longos com ou sem pseudo-artrose. A escoliose é a manifestação ortopédica mais comum da NF-1, embora não seja específica o suficiente para ser incluída como critério de diagnóstico. (6) Estão presentes gliomas ópticos em aproximadamente 15% dos pacientes com NF-1. Estes tumores relativamente



Figura 596-1. Neurofibromatose 1 (NF-1). Hamartomas pigmentados da íris (nódulos de Lisch). (De Zitelli BJ, Davis HW: *Atlas of Pediatric Physical Diagnosis*, 4th. ed. St. Louis, Mosby, 2002, p 507.)

benignos consistem em células gliais e um material mucinoso. A maioria dos pacientes com gliomas ópticos é assintomática e tem visão normal ou quase normal, mas aproximadamente 20% têm distúrbios visuais ou evidências de desenvolvimento sexual precoce secundário à invasão tumoral do hipotálamo. Os tumores sintomáticos do nervo óptico tipicamente produzem sintomas antes dos 6 anos de idade. As crianças raramente ficam cientes da perda visual unilateral; deste modo, o diagnóstico pode ser retardado. Os pacientes com um glioma óptico unilateral tipicamente exibem um defeito pupilar aferente. Para testar isto, cada olho é alternadamente estimulado por uma fonte luminosa forte (teste da lanterna que balança). A pupila afetada se dilata, em lugar de ter constrição, enquanto a luz no olho não afetado faz com que ambas as pupilas tenham constrição igual. A NF-1 e um neuroma plexiforme da pálebra têm alta associação a um glioma óptico ipsilateral. Os achados de RM de um glioma óptico incluem espessamento difuso, aumento de volume localizado ou massa focal distinta originada no nervo óptico ou no quiasma. (7) Um parente em primeiro grau com NF-1 cujo diagnóstico tenha sido baseado nos critérios já mencionados. A maioria das mutações na NF-1 ocorre na linhagem germinativa paterna. O gene da NF-1, na região cromossômica 17q11.2, codifica todo o mRNA de 11-13 kb contendo pelo menos 59 exons que produz uma proteína neurofibromina. Foram relatadas mais de 300 mutações independentes no gene da NF-1.

As crianças com NF-1 são suscetíveis a complicações neurológicas. Estudos em RM de crianças selecionadas têm mostrado hipersinais anormais ponderados em T2 nos tratos ópticos, tronco encefálico, globo pálido, tálamo, cápsula interna e cerebelo. Estes sinais, "objetos brilhantes não identificados (UBOs)", tendem a desaparecer com a idade; a maioria já desapareceu por volta dos 30 anos de idade. Pensa-se que os UBOs representem áreas de desmielinização ou áreas focais de aumento do conteúdo de água e não são detectados por TC (Fig. 596-2). Não há acordo quanto à presença e número de UBOs e sua relação com deficiências da aprendizagem, transtornos com déficit da atenção, problemas comportamentais e psicossociais e anormalidades da fala entre as crianças afetadas. Estas anormalidades cognitivas são comuns e ocorrem em 40%-60% das crianças com NF-1. Crises tônico-clônicas generalizadas e parciais complexas são uma complicação frequente. Hidrocefalia é manifestação rara secundária à estenose do aqueduto, enquanto macrocefalia com ventrículos de tamanho normal é um achado comum. Os vasos cerebrais podem desenvolver aneurismas ou estenose que resultem em doença de moyamoya (Fig. 601-2). As sequelas neurológicas destas anormalidades vasculares incluem ataques isquêmicos transitórios cerebrovasculares, hemiparesia e deficien-

cias cognitivas. Os distúrbios psicológicos são prevalentes em razão da seriedade e incerteza da doença. A puberdade precoce pode tornar-se evidente na presença ou ausência de lesões do quiasma óptico e do hipotálamo. As neoplasias malignas também são um problema significativo em pacientes com NF-1. Um neurofibroma ocasionalmente se diferencia em neurofibrossarcoma ou schwannoma maligno. Os pacientes com NF-1 têm risco de hipertensão, que pode ser decorrente de estenose vascular renal ou de um feocromocitoma. A incidência de feocromocitoma, rhabdomicossarcoma, leucemia e tumor de Wilms é mais alta que na população geral. Há uma associação incomum envolvendo leucemia mielóide, xantogramuloma juvenil e NF-1. Tumores do SNC (incluindo gliomas ópticos, meningiomas do cérebro e medula espinal, neurofibromas, astrocitomas e neurilemomas) são responsáveis por morbidade e mortalidade significativas, entretanto, em razão da freqüência aumentada nos pacientes com NF-1.

A NF-2 é responsável por 10% de todos os casos de NF, com uma incidência de 1/50.000, e pode ser diagnosticada quando uma das duas características seguintes estiver presente: (1) *massas bilaterais no oitavo nervo*, compatíveis com neuromas do vestibuloclear, como se demonstra por TC ou RM. (2) *Um dos pais, dos irmãos ou filho com NF-2 e/ou massas unilaterais no oitavo nervo ou qualquer dois seguintes: neurofibroma, meningioma, glioma, schwannoma ou opacidades lenticulares subcapsulares posteriores juvenis*. Neuromas bilaterais do vestibuloclear são a característica mais distinta da NF-2. Sintomas de perda auditiva, paresia facial, cefaléia ou instabilidade podem aparecer durante a infância, embora os sinais de massa no ângulo pontocerebelar estejam mais comumente presentes na 2^a e 3^a décadas de vida. Embora as manchas café-com-leite e neurofibromas da pele sejam achados clássicos na NF-1, são muito menos comuns na NF-2. Opacidades do cristalino subcapsulares são encontradas em aproximadamente 50% dos pacientes com NF-1. Como com a NF-1, os tumores do SNC, incluindo aqueles das células de Schwann e os gliais, e os meningiomas são comuns nos pacientes com NF-2. A análise de ligação tem mostrado que o gene para a NF-2 está localizado perto do centro do braço longo do cromossomo 22q1.11.



Figura 596-2. RM ponderada em T2 em um paciente com neurofibromatose. Observe as áreas de hipersinal (UBOs) nos núcleos da base (setas pretas). UBOs, objetos brilhantes não identificados.

TRATAMENTO. Como não há tratamento específico para NF, a conduta inclui aconselhamento genético e detecção precoce das afecções ou complicações tratáveis. A declaração de consenso do National Institutes of Health (NIH) sugere que os exames devam ser direcionados pelos achados à avaliação clínica. Nos pacientes assintomáticos, os exames laboratoriais, particularmente os potenciais evocados, eletroencefalograma (EEG), TC ou RM têm pouca probabilidade de trazer algo de valor. Há uma falta de consenso referente às indicações para estudos por neuroimagens na NF-1, embora haja concordância unânime de que todos os casos sintomáticos (i.e., com perda ou distúrbio visual, proptose, sintomas e sinais de hipertensão intracraniana) precisam ser estudados sem demora. O consenso do NIH alerta contra a realização de estudos de imagem de rotina do cérebro e dos nervos ópticos porque raramente há necessidade de tratamento nessas crianças assintomáticas. Recomenda-se que o pediatra obtenha uma história detalhada e faça exames físicos da criança e que um oftalmologista pediátrico realize um exame oftalmológico anual minucioso até a idade de 10 anos. Daí em diante, recomenda-se avaliação visual de rotina. Um pai ou mãe com NF tem 50% de chance de transmitir a doença em cada gravidez. O tipo de NF (NF-1 e NF-2) “se confirma” nas gerações sucessivas. Como aproximadamente metade de todos os casos de NF decorre de mutações novas, cada um dos pais deve ser cuidadosamente examinado (incluindo uma pesquisa de nódulos de Lisch) antes do aconselhamento sobre o risco de gestações futuras afetadas. A análise padrão do DNA para diagnóstico não é prática para o diagnóstico pré-natal do gene da NF-1 em razão do grande tamanho do gene e do número significativo de mutações. O diagnóstico pré-natal é possível se a mutação que causa a afecção for conhecida na mãe ou pai afetado. A maioria dos casos de NF-2 decorre de mutação. O exame do DNA fetal para pesquisa do característico polimorfismo de conformação em fita única de uma seqüência de DNA alterada proporciona um teste pré-natal que tem precisão. Nos casos familiares, quando membros afetados e não afetados são acessíveis, estudos da ligação podem ser feitos, tornando possível o diagnóstico pré-natal com um certo grau de precisão.

596.2 • ESCLEROSE TUBEROSA

A esclerose tuberosa (ET) é herdada como traço autossômico dominante com penetrância variável e prevalência de 1/6.000 pessoas. Ocorrem mutações genéticas espontâneas em até 75% dos casos. Estudos genéticos moleculares têm identificado dois focos para o complexo da ET. O gene *TSC1* está localizado no cromossomo 9q34, e o

gene *TSC2* está no cromossomo 16p13. O transcrito de *TSC1* com 8,6 kb codifica uma proteína de 130 kd chamada *hamartina*. O gene *TSC2* codifica a proteína *tuberina*. Hamartina e tuberina atuam em conjunto como complexo molecular único no aparelho de Golgi. A ET é uma doença extremamente heterogênea com amplo espectro, variando de retardo mental grave e crises epilépticas incapacitantes a inteligência normal e ausência de crises, muitas vezes dentro da mesma família. Via de regra, quanto mais jovem o paciente apresentar sinais e sintomas de ET, maior a probabilidade de retardo mental. A doença afeta muitos sistemas de órgãos que não a pele e o cérebro, incluindo coração, rim, olhos, pulmões e osso.

DIAGNÓSTICO

O complexo definido da ET é diagnosticado quando estiverem presentes pelo menos duas características maiores mais duas menores. As características maiores incluem lesões de pele, lesões do cérebro e dos olhos e tumores no coração, rins ou pulmões. As características menores incluem cistos ósseos, pólipos retais, depressões no esmalte dos dentes, anormalidades de migração da substância branca do SNC, fibromas gengivais, hamartomas não-renais, placas acrômicas na retina, lesões de pele em confete e múltiplos cistos renais.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

LESÕES DE PELE. Mais de 90% dos casos mostram as típicas máculas hipomelanóticas em forma de folhas no tronco e extremidades. A visualização da mácula hipomelanótica é realizada pelo uso da luz ultravioleta de Wood, particularmente no lactente (Cap. 553). Precisam estar presentes pelo menos três máculas hipomelanóticas. Desenvolvem-se adenomas sebáceos entre os 4 e os 6 anos de idade; aparecem como minúsculos nódulos vermelhos sobre o nariz e a face e algumas vezes são confundidos com acne (Fig. 596-3). Mais tarde, aumentam, coalescem e assumem um aspecto carnudo. Uma *placa shagreen* também é característica da ET e consiste em lesão elevada e com aspecto áspero, com uma consistência de casca de laranja e localizada primariamente na região lombossacral. Surgem fibromas subungueais ou periungueais do estrato lúcido nos dedos das mãos e artelhos em muitos pacientes com ET durante a adolescência.

LESÕES RETINIANAS E CEREBRAIS. As lesões da retina consistem em dois tipos: tumores em amora, que se originam da cabeça do nervo, ou lesões cintozinhas planas e redondas na região do disco (Fig. 596-4) e hamartoma ou áreas despigmentadas. As manifestações neuroló-

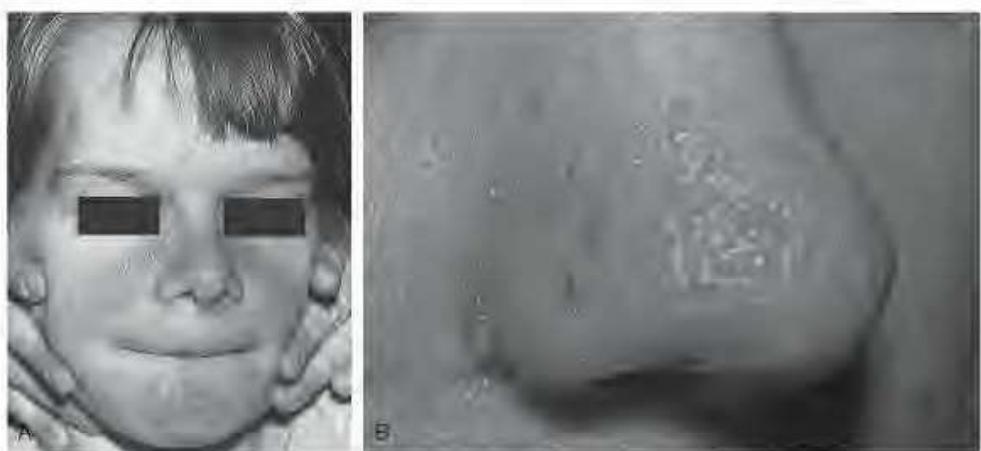


Figura 596-3. Esclerose tuberosa. A, Este adolescente apresentava adenoma sebáceo na característica distribuição malar e também lesões no mento. B, Vista em closeup das lesões nasais. Veja também as Pranchas Coloridas. (De Zitelli BJ, Davis HW: *Atlas of Pediatric Physical Diagnosis*, 4th ed. St. Louis, Mosby, 2002, p 509.)