

Neurossarcoma plexiforme secundário à neurofibromatose tipo 1: relato de caso

Plexiform neurosarcoma secondary to Neurofibromatosis type 1: case report

Antón Formigo¹, Cláudia Diogo¹, Carla Fernandes¹, Maria João Mello Vieira¹

Recebido do Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, EPE, Portugal.

RESUMO

A neurofibromatose tipo 1 é um transtorno neurocutâneo congênito caracterizado pela proliferação de tumores benignos da bainha dos nervos periféricos acompanhada de expressão inconstante a nível cutâneo, ósseo e nervoso. A evolução da doença é variável e dependente de possíveis complicações, sendo o prognóstico, em sua ausência, favorável. Os neurofibromas plexiformes são relativamente frequentes, constituindo complicação potencialmente grave, dependendo de sua localização e invasão de estruturas vizinhas. A transformação maligna desses tumores é rara, afetando 3 a 5% dos pacientes. O objetivo do estudo foi apresentar caso grave de neurofibromatose 1 com resultado fatal para o paciente, chamando a atenção para o diagnóstico das possíveis complicações. Paciente do gênero masculino, 20 anos, internado por massa cervical de etiologia a esclarecer. Com antecedentes de displasia tibial e duas exéreses de massas cutâneas não especificadas. Ao exame objetivo, apresentava múltiplas manchas café com leite, efélides axilares e inguinais, e nódulos na íris bilateralmente. Estabeleceu-se o diagnóstico de neurofibromatose 1 em paciente sem história familiar, mediante dois resultados histopatológicos compatíveis. O estudo da massa revelou neurofibroma plexiforme cervicotorácico com malignização neurossarcomatosa, invadindo a veia jugular interna direita, artéria subclávia e plexo braquial, condicionando complicações hemorrágicas, posteriormente fatais. Apesar dos neurofibromas serem tumores benignos, estima-se que a esperança de vida dos pacientes com neurofibromatose 1 seja 15 anos menor do que a da população geral. A existência de complicações potencialmente fatais tornam indispensáveis a monitorização constante e o seguimento evolutivo das manifestações dessa doença.

Descritores: Neurofibromatose 1/diagnóstico; Neurofibroma plexiforme; Manchas café com leite; Relatos de casos

ABSTRACT

Neurofibromatosis type 1 is a congenital neurocutaneous disorder characterized by proliferation of benign peripheral nerve sheath tumors together with inconstant, cutaneous, osseous and neurological expression. Disease progression is variable and depends on eventual complications, with prognosis being favorable when they are absent. Plexiform neurofibroma is a relatively frequent and potentially severe complication, depending on its localization and surrounding structures. Malignant transformation is rare, affecting 3 to 5% of patients. The objective of this study was to present a severe case of neurofibromatosis 1, with fatal result for the patient, addressing the diagnosis of possible complications. Male patient, 20 years old, admitted due to cervical bulk of unknown origin, with a history of tibial dysplasia and two excisions of other unspecified cutaneous bulks. The physical examination showed multiple cafe-au-lait spots, axillary and inguinal *ephelides*, and bilateral iris Lisch nodules. Diagnosis of neurofibromatosis 1 was established in a patient without a family history, according to two compatible histopathological results. The investigation of the bulk demonstrated a plexiform cervical-thoracic neurofibroma with invasion of right internal jugular vein, subclavian artery and brachial plexus, with neurosarcomatous malignization, causing fatal hemorrhagic complications. In spite of neurofibromas being benign tumors, individuals with neurofibromatosis 1 are predicted to have a lifespan of approximately 15 years less than the general population. Existence of potentially fatal complications makes close surveillance and follow-up of clinical manifestations crucial.

Keywords: Neurofibromatosis 1/diagnosis; Neurofibroma, plexiform; Café-au-lait spots; Case reports

INTRODUÇÃO

Em 1882, o patologista alemão Friedrich Von Recklinghausen utilizou pela primeira vez o termo “neurofibroma” para descrever uma série de tumores benignos da bainha dos nervos periféricos⁽¹⁾. Por esse motivo a neurofibromatose tipo 1 (NF1) tem sido historicamente conhecida como síndrome de Von Recklinghausen. A NF1 é um distúrbio neurocutâneo raro (1 para 2.500 a 3.000 nascimentos)⁽²⁾, de transmissão autossômica dominante, embora cerca da metade dos diagnosticados constitua o primeiro caso na família, devido a mutações *de novo*⁽³⁾. O gene NF1, responsável pela condição, encontra-se no cromos-

1. Centro Hospitalar Barreiro Montijo, Barreiro, Setúbal, Portugal.

Data de submissão: 13/5/2013 – Data de aceite: 14/8/2013.

Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:

Antón Formigo

Rua Cidade da Beira, 1 – 4ºD

CEP: 2830-567 – Barreiro, Setúbal, Portugal

E-mail: antonfrg@gmail.com

soma 17q11.2⁽⁴⁾, sendo codificador de neurofibromina⁽⁵⁾, uma proteína ubíqua com funções de supressão tumoral muito abundante no sistema nervoso⁽⁶⁾. A expressão da doença é variável, caracterizando-se pelo aparecimento de neurofibromas, em conjunto com envolvimento da pele, osso e sistema nervoso. Esses tumores benignos da bainha dos nervos periféricos podem-se exprimir quer como lesões focais, cutâneas ou subcutâneas, quer como lesões plexiformes. A nível cutâneo, encontram-se duas das manifestações definitórias da doença: as manchas café com leite (máculas hiperpigmentadas de tamanho variável, dispersas pela superfície corporal) e as efélides localizadas nas axilas e região inguinal^(5,7,8). O envolvimento ósseo origina displasias, escoliose e deformidades da caixa torácica, entre outras⁽⁸⁾.

O diagnóstico é realizado com base em critérios clínicos estabelecidos em 1987, na Conferência de Consenso do *National Institutes of Health* (NIH). O diagnóstico é estabelecido quando se cumprem dois ou mais dos seguintes critérios: (1) dois ou mais neurofibromas cutâneos ou subcutâneos; (2) seis ou mais manchas café com leite; (3) efélides axilares ou inguinais; (4) dois ou mais hamartomas da íris ou nódulos de Lisch; (5) glioma ótico; (6) displasia óssea; (7) familiar em primeiro grau com NF1⁽²⁾.

Além dos achados que fazem parte dos critérios diagnósticos, os problemas de aprendizagem são manifestação habitualmente reportada. Os neurofibromas plexiformes constituem complicação mais frequente (30 a 50%), seguida de outras como escoliose (10%) ou epilepsia (6 a 7%)^(7,8).

A neurofibromatose tipo 2 é entidade clínica geneticamente diferenciada da NF1, caracterizada pela presença de *schwannoma* bilateral do nervo vestibulo-coclear. Partilha algumas manifestações em comum com a NF1, pelo que foram consideradas duas expressões da mesma condição subjacente durante décadas, mas, atualmente, sabe-se que ambas estão geneticamente ligadas a diferentes *loci*, determinando mecanismos fisiopatológicos distintos⁽⁹⁾.

O objetivo deste estudo foi apresentar um caso grave de NF1 com resultado fatal para o paciente, chamando a atenção para o diagnóstico das possíveis complicações.

RELATO DO CASO

Paciente do gênero masculino, 20 anos, pardo, natural da Moita, de ascendência cabo-verdiana, solteiro, desempregado. Recorreu ao serviço de urgência do hospital por massa látero-cervical direita, congênita, mas que teria aumentado consideravelmente de tamanho nos últimos 6 meses, condicionando disфонia, dificuldade na deglutição e discreta dificuldade respiratória. Referia, ainda, dor à movimentação e perda da força muscular do membro superior direito, de instalação progressiva. Referia como antecedentes patológicos conhecidos displasia congênita da tibia esquerda (submetido à correção ortopédica cirúrgica em três ocasiões), exérese de massa (não especificada) na axila direita 1 ano atrás, e exérese de outra tumefação na face interna do membro superior direito aos 6 anos de idade. Sem antecedentes familiares a salientar, nomeadamente familiares em primeiro grau com história similar. Ao exame físico, salientava-se

massa tumoral na região cervicotóraca direita com cerca de 20cm de comprimento por 10cm de largura, estendendo-se desde o ângulo da mandíbula até ao opérculo torácico, condicionando deslocamento da clavícula de seu local anatómico, de consistência elástica, pseudomóvel, dolorosa à palpação e à movimentação do membro superior direito, com pele suprajacente e circundante com características conservadas (Figura 1).

O morfotipo do paciente caracterizava-se por estrutura óssea dismórfica, com escoliose, membro inferior esquerdo valgo e massa muscular pouco desenvolvida. A nível cutâneo, salientavam-se múltiplas manchas café com leite, uma no membro inferior esquerdo com 6x4cm, outra na axila direita medindo 5cm de maior diâmetro, duas no abdome com cerca de 4cm (Figura 2), duas no dorso com 2cm, e outras muitas de menor tamanho, dispersas pela superfície corporal; apresentava ainda área de hipertricose sobre mancha café com leite com 10cm de comprimento na face posterior do membro superior direito (Figura 3); duas cicatrizes queiloideanas na face interna do membro superior direito e axila homolateral, correspondendo às supraditas exéreses cirúrgicas; um nódulo subcutâneo no cotovelo direito e presença de efélides em ambas axilas (Figura 4). Sem outros achados patológicos no restante exame objetivo.

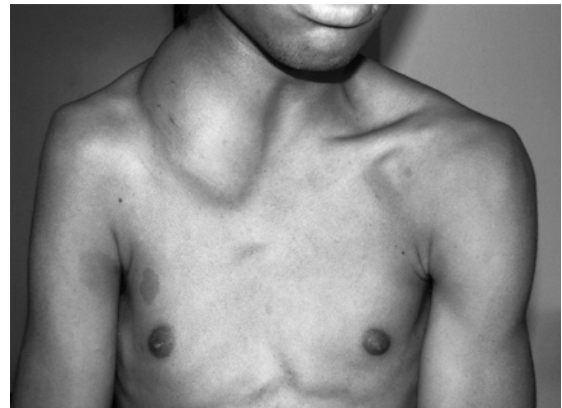


Figura 1. Massa cervical e aspeto geral do paciente, mostrando assimetria dos membros superiores.

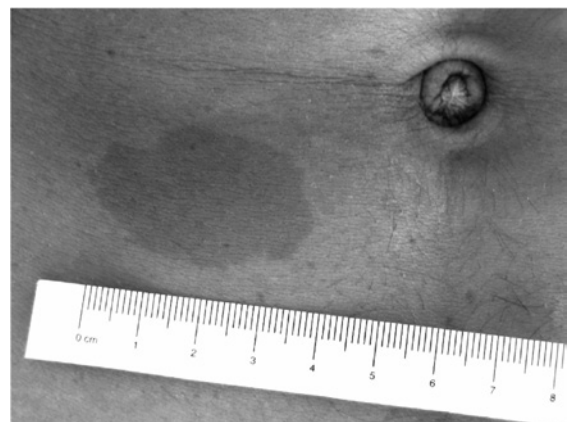


Figura 2. Mancha café com leite no abdome com cerca de 4cm.

O paciente foi internado no serviço de Medicina Interna para investigação etiológica, sendo levantada, à entrada, a hipótese diagnóstica de NF1. Realizou, entre outros exames complementares de diagnóstico, tomografia computadorizada cervical e torácica para caracterização imagiológica, que mostrou extensão da massa até o hilo pulmonar direito, apresentando centro necrótico. Posterior ressonância magnética cervicotorácica, junto da arteriografia da crossa da aorta e troncos supra-aórticos, revelou íntimo contato da massa com o plexo braquial, artéria subclávia e orifícios de junção de C7 e D1. Com o objetivo específico de confirmação diagnóstica, foi pedido exame oftalmológico com lâmpada de fenda, que revelou múltiplos nódulos de Lisch na íris em ambos os olhos (Figura 5). A ressonância



Figura 3. Área hipertricótica sobre mancha café com leite com cerca de 10cm.



Figura 4. Efélides (sardas) axilares.

magnética nuclear craneiocefálica e orbitária permitiu excluir a presença de schwannoma do VIII par, bilateralmente, fazendo o diagnóstico diferencial da neurofibromatose tipo 2, quer a presença de gliomas óticos. O resultado histopatológico da biópsia guiada por tomografia computadorizada da massa veio acrescentar-se ao da peça excisada no ano anterior, em outro hospital da região, e ao qual conseguimos ter acesso, sendo ambos positivos para proteína S-100 e compatíveis com a hipótese de neurofibroma (Figura 6).

Perante tais resultados, foi estabelecido o diagnóstico de NF1 (doença de Von Recklinghausen) com base nos seguintes critérios diagnósticos: mais de 6 manchas café com leite >1,5cm; duas biópsias, de locais distintos, compatíveis com neurofibroma; displasia óssea tibial congênita; efélides axilares e múltiplos nódulos de Lisch na íris.

Entretanto, houve agravamento progressivo da dor neurogênica e paresia do membro superior direito, acompanhados de diminuição da amplitude do pulso radial e anidrose da mão. Esse quadro clínico, juntamente dos achados imagiológicos, tornou perentória a abordagem cirúrgica da neoplasia, sendo necessária

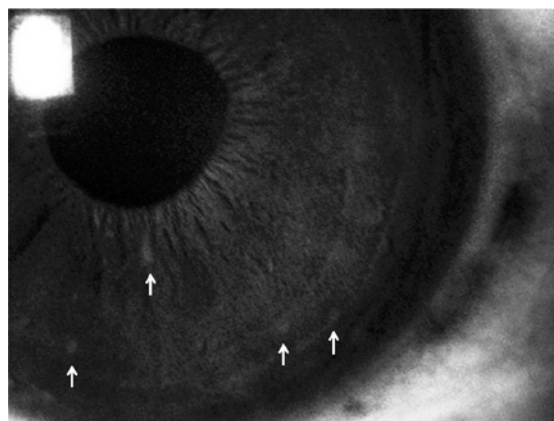


Figura 5. Múltiplos nódulos de Lisch (setas) visualizadas com lâmpada de fenda.

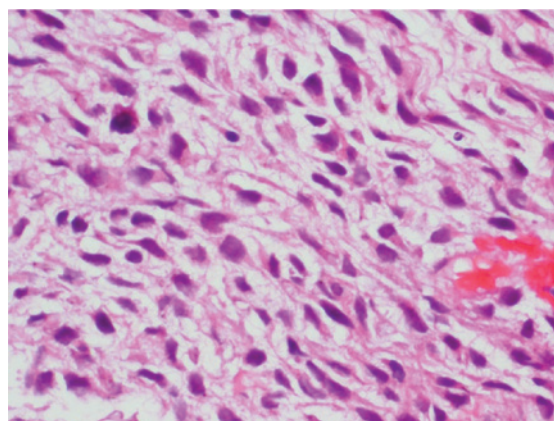


Figura 6. Hematoxilina-cosina (40x10) mostrando neurofibroma com celularidade moderada e mitose

a colaboração multidisciplinar da Cirurgia Torácica, Cirurgia Vascular, Neurocirurgia e Otorrinolaringologia. No intraoperatório, verificou-se que a massa englobava a veia jugular interna direita, que foi laqueada; artéria subclávia, que foi seccionada e reconstruída com prótese de politetrafluoroetileno (PTFE); e plexo braquial. A intervenção prolongou-se por mais de 7 horas e o pós-operatório por 24 dias. O resultado histopatológico definitivo foi de neurossarcoma de alto grau, vindo o paciente a falecer 6 meses depois, no contexto de complicações hemorrágicas.

DISCUSSÃO

O diagnóstico da NF1 assenta-se em critérios clínicos firmes que se têm mantido invariáveis há 25 anos. As manifestações cutâneas são particularmente características e úteis no diagnóstico, sobretudo quando a proliferação de neurofibromas visíveis na superfície corporal é discreta, como no caso apresentado. As manchas café com leite constituem a manifestação clínica mais frequentemente associada aos neurofibromas, estando presentes em mais de 99% dos casos⁽⁷⁾. Por se tratar de tumores da bainha dos nervos periféricos, a positividade para o marcador imunohistoquímico S-100 é característica⁽¹⁰⁾.

Os nódulos de Lisch são hamartomas da íris presentes em 90 a 95% dos afetados por NF1, tornando-se visíveis ao biomicroscópio ocular, a partir do 4º ano de vida. As efélides, comumente conhecidas como sardas, surgem em cerca de 85% dos pacientes, sendo muito características e sugestivas dessa condição⁽⁷⁾.

Cerca de dois terços dos afetados sofrem apenas formas ligeiras da doença⁽¹¹⁾, mas os neurofibromas plexiformes constituem uma eventual complicação frequente (30 a 50%), sendo causa de morbidade significativa ao provocar infiltração de estruturas adjacentes. Sua remoção cirúrgica constitui frequentemente um desafio, devido à sua natureza muito vascularizada e ao envolvimento de múltiplos nervos, com riscos colaterais como hemorragias graves ou paralisias. Os tumores malignos são pouco frequentes e sua média de idade de apresentação são os 28 anos⁽¹²⁾. Não existem casos reportados de malignização no caso de tumores cutâneos, sendo pouco frequente nas lesões subcutâneas e plexiformes (8 a 13%)⁽¹³⁾.

Além da malignização tumoral, o caso apresentado caracteriza-se por preencher quatro dos seis critérios diagnósticos do NIH, com uma apresentação clínica exuberante, muito rica do ponto de vista semiológico. Uma curiosidade da história clínica é o fato do próprio paciente e de sua família desconhecerem, previamente à internação, o diagnóstico da doença de base.

CONCLUSÃO

A neurofibromatose tipo 1 é doença rara de diagnóstico eminentemente clínico, estabelecido habitualmente em idade pediátrica. Seu diagnóstico tardio não é frequente, constituindo

um desafio no exercício da propedêutica clínica. O aparecimento de muitas das manifestações da NF1 depende da idade, sendo que aproximadamente 90% dos indivíduos têm 2 ou mais critérios diagnósticos aos 6 anos de idade, 97% aos 8 anos e o 100% aos 20 anos⁽¹²⁾. Essa circunstância deu a oportunidade da equipe médica de diagnosticar uma doença de Von Recklinghausen *de novo* num indivíduo de 20 anos. Estima-se que a esperança de vida dos afetados de neurofibromatose 1 seja 15 anos menor que a da população geral⁽¹⁴⁾, fazendo-se indispensáveis a vigilância constante e o seguimento evolutivo das manifestações dessa doença.

REFERÊNCIAS

1. Crump T. Translation of case reports in Uber die multiplen Fibrome der Haut und Ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen by F. v. Recklinghausen. *Adv Neurol.* 1981;29:259-75.
2. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Neurofibromatosis. *Neurofibromatosis.* 1988;1(3):172-8.
3. Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet.* 1996;33(1):2-17.
4. Pasmant E, Sabbagh A, Spurlock G, Laurendeau I, Grillo E, Hamel MJ, et al. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Hum Mutat.* 2010;31(6):E1506-18.
5. 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(2):81-8.
6. Zhu Y, Romero MI, Ghosh P, Ye Z, Charnay P, Rushing E, et al. Ablation of NF1 function in neurons induces abnormal development of cerebral cortex and reactive gliosis in the brain. *Genes Dev.* 2001;15(7):859-76.
7. Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots. *Pediatrics.* 1992;90(6):924-7.
8. Tonsgard JH. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13(1):2-7.
9. Evans DG, Sainio M, Baser ME. Neurofibromatosis type 2. *J Med Genet.* 2000;37(12):897-904.
10. Weiss S, Langloss J, Enzinger F. Value of S-100 protein in the diagnosis of soft tissue tumors with particular reference to benign and malignant Schwann cell tumors. *Lab Invest.* 1983;49(3):299-308.
11. Easton DF, Ponder MA, Huson SM, Ponder BA. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet.* 1993;53(2):305-13.
12. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the National Institutes of Health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics.* 2000;105(3 Pt 1):608-14.
13. Evans DG, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2002;39(5):311-4.
14. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using US death certificates. *Am J Hum Genet.* 2001;68(5):1110-8.