

Transformação maligna de neurofibroma plexiforme em tumor maligno da bainha de nervo periférico em paciente com neurofibromatose tipo 1.

Julia Castro Rodrigues; Universidade Federal do Amazonas; ju.crodrigues02@gmail.com

Poliana Campos Melli; Fundação de Medicina Tropical;

Vânia Mesquita Gadelha Prazeres; Universidade Federal do Amazonas;

1. Introdução

A neurofibromatose do tipo 1 (NF1) é uma doença genética autossômica dominante, caracterizada principalmente como uma síndrome neurocutânea cujas manifestações incluem manchas café-com-leite, neurofibromas cutâneos e plexiformes, nódulos de Lisch, entre outras¹. Causada por mutações no gene supressor de tumores *NF1* no cromossomo 17q11.2, é uma das doenças genéticas mais comuns, com ampla variabilidade clínica e potencial para complicações graves^{1,2}. Entre as mais temidas está a transformação maligna de neurofibromas plexiformes, que dão origem aos Tumores Malignos da Bainha de Nervo Periférico (TMBNP)³, neoplasias agressivas e de desafiadora abordagem terapêutica^{4,5}. A patogênese desta transformação envolve não apenas a perda da neurofibromina, mas também alterações genéticas adicionais, como a inativação de genes do complexo Polycomb (PRC2)^{6,7} e a perda do locus *CDKN2A*³. Este relato descreve o caso de uma paciente com NF1 que desenvolveu um TMBNP retroperitoneal volumoso, ilustrando a importância da vigilância oncológica rigorosa^{8,9} e do manejo multidisciplinar nesta síndrome complexa.

2. Relato de Caso (ou relato de série de casos):

Paciente feminina, 38 anos, procedente de Borba-AM, portadora de Neurofibromatose Tipo 1 (NF1), condição diagnosticada em 2018 com base em critérios clínicos dermatológicos. A paciente apresenta história familiar positiva para NF1, com transmissão autossômica dominante evidenciada em sua prole: três filhos com 20, 16 e 10 anos encontram-se em investigação, apresentando manifestações sugestivas como múltiplas manchas café com leite, nódulos subcutâneos e efélides axilares (sinal de Crowe).

A filha mais nova apresenta comorbidade associada à dificuldade de aprendizagem. A paciente evoluiu com sintomatologia dolorosa de origem neuropática, secundária à presença de múltiplos neurofibromas paraespinais extensos de C1 a L1, conforme documentado por ressonância magnética do dia 06/03/2025, os quais promoviam remodelamento de forames neurais e compressão medular. Ainda em abril de 2025, a paciente desenvolveu uma massa retroperitoneal volumosa de crescimento acelerado em topografia de fossa ilíaca direita. A investigação imagiológica (ultrassonografia e ressonância magnética) revelou formação expansiva sólida, lobulada, com áreas de degeneração cística/necrótica, medindo aproximadamente 12 cm no maior diâmetro, com imprecisão diagnóstica entre neurofibroma plexiforme e transformação sarcomatosa.

Submetida a intervenção cirúrgica radical em 22/07/2025, foi realizada ressecção em monobloco da massa tumoral, com sacrifício de estruturas adjacentes envolvidas, vasos ilíacos internos direitos, nervo obturador e raízes do plexo sacral, além de salpingooforectomia direita e apendicectomia por aderência. Após a intervenção cirúrgica, exame anatomopatológico definitivo das peças obtidas confirmou a suspeita de transformação maligna, diagnosticando uma neoplasia mesenquimal maligna de 19,0 x 15,0 x 4,5 cm, exibindo padrão histomorfológico de células fusocelulares, pleomorfismo celular significativo, elevado índice mitótico e focos de

necrose, compatível com Tumor Maligno da Bainha de Nervo Periférico (TMBNP) surgindo de um neurofibroma plexiforme. As margens cirúrgicas foram livres de neoplasia, e os demais órgãos ressecados mostraram-se histologicamente normais. O manejo atual baseia-se no controle sintomático da dor neuropática e na vigilância oncológica rigorosa para detecção precoce de recidiva ou novas neoplasias, além do acompanhamento multidisciplinar e aconselhamento genético para seus dependentes.

Este estudo do tipo “Estudo de Caso”, foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob o número 33970820.0.3076.0009 na 01/03/2023 e obedeceu aos critérios estabelecidos pela Resolução CNS nº 466/2012 e Carta Circular 166/2018-CONEP que decide acerca dos estudos do tipo “Estudo de Caso”.

2. Discussão

O caso ilustra uma das complicações mais graves e temidas da Neurofibromatose Tipo 1 (NF1): a transformação maligna de um neurofibroma plexiforme em um Tumor Maligno da Bainha de Nervo Periférico (TMBNP). A NF1 é causada por mutações no gene supressor de tumores *NF1* no cromossomo 17q11.2, que codifica a neurofibromina, uma proteína reguladora negrada da via de sinalização RAS. A perda de função desta proteína resulta em hiperativação das vias RAS/MAPK e PI3K/mTOR, conduzindo a uma proliferação celular desregulada e tumorigênese ^{1, 2}.

A transformação maligna em TMBNP é um evento molecularmente complexo que vai além da clássica "segundo hit" no gene *NF1*. Requer alterações genéticas adicionais, como a perda de supressores tumorais adicionais, particularmente o locus *CDKN2A* (que codifica p16), e mutações em componentes do complexo repressor Polycomb 2 (PRC2), como *EED* e *SUZ12*, que levam à perda da marca de histona H3K27me3 ^{3, 4, 5}. Essas alterações estão associadas a um fenótipo celular mais agressivo, com alto índice proliferativo, pleomorfismo e necrose, como observado no tumor da paciente ^{3, 5}.

O diagnóstico histopatológico de TMBNP em meio a um neurofibroma plexiforme pré-existente pode ser desafiador. Lesões com características borderline são classificadas como "Neoplasias Neurofibromatoses Atípicas de Potencial Biológico Incerto" (ANNUBP, do inglês *Atypical Neurofibromatous Neoplasms of Uncertain Biological Potential*), um termo de consenso proposto para tumores que exibem características preocupantes, como hipercelularidade, atipia citológica, perda da arquitetura habitual do neurofibroma e atividade mitótica, mas que não preenchem critérios francos de malignidade ³. No presente caso, o achado de uma neoplasia mesenquimal maligna com pleomorfismo significativo, alta atividade mitótica e necrose é diagnóstico de TMBNP de alto grau ^{3, 5}.

A apresentação clínica da paciente, com crescimento rápido da massa e dor, é um achado clássico que deve levantar a suspeita imediata de transformação maligna em portadores de NF1 ^{2, 3}. A ressonância magnética e o PET-CT são ferramentas essenciais para identificar áreas nodulares de crescimento rápido e alto metabolismo dentro de um neurofibroma plexiforme, guiando a biópsia para o local mais suspeito ^{3, 6}.

4. Conclusões

Esse caso salienta a natureza complexa e potencialmente devastadora da Neurofibromatose Tipo 1. A transformação maligna de um neurofibroma plexiforme em um Tumor Maligno da Bainha de Nervo Periférico (TMBNP) representa uma complicação oncológica grave, com prognóstico reservado. O diagnóstico precoce, baseado na vigilância

clínica e imagiológica de sinais de alarme como crescimento acelerado e dor, é crucial para intervenção cirúrgica e prosseguimento no esquema terapêutico adequado.

O manejo destes pacientes deve ser multidisciplinar, envolvendo oncologia, cirurgia, neurologia, genética e psicologia, focando não apenas no tratamento do tumor maligno, mas também no controle das múltiplas outras manifestações sistêmicas da síndrome e no aconselhamento genético familiar. Este caso reforça a importância de se entender a história natural da NF1 e os complexos mecanismos moleculares por trás da transformação maligna para melhorar os desfechos dos pacientes.

Palavras-Chave: Neurofibromatose Tipo 1; Transformação Maligna; Tumor Maligno da Bainha do Nervo Periférico.

Divulgação

O (s) autor (es) e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, o Congresso Pan-Amazônico de Oncologia detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação deste resumo, por meio eletrônico.

Referências

1. Tamura R. Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5850.
2. Wilson BN, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Neurofibromatosis type 1: New developments in genetics and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(6):1667-76.
3. Miettinen MM, Antonescu CR, Fletcher CDM, et al. Histopathologic Evaluation of Atypical Neurofibromatous Tumors and Their Transformation into Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor in Neurofibromatosis 1 Patients – A Consensus Overview. *Hum Pathol*. 2017;67:1-10.
4. Lee W, Teckie S, Wiesner T, et al. PRC2 is recurrently inactivated through EED or SUZ12 loss in malignant peripheral nerve sheath tumors. *Nat Genet*. 2014;46(11):1227-32.
5. De Raedt T, Beert E, Pasmant E, et al. PRC2 loss amplifies Ras-driven transcription and confers sensitivity to BRD4-based therapies. *Nature*. 2014;514(7521):247-51.
6. Beert E, Brems H, Daniels B, et al. Atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1 are premalignant tumors. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011;50(12):1021-32.
7. 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.
8. Kolberg M, Høland M, Agesen TH, et al. Survival meta-analyses for >1800 malignant peripheral nerve sheath tumor patients with and without neurofibromatosis type 1. *Neuro Oncol*. 2013;15(1):135-47.
9. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2007;44(2):81-8.