

Neurofibroma plexiforme lombossacral volumoso e manifestações neuropsiquiátricas na neurofibromatose tipo 1: um relato de caso.

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 nos olhos, tumores do sistema nervoso, alterações ósseas, vasculopatias, hipertensão secundária por feocromocitoma, além de déficits cognitivos e psiquiátricos¹. É uma das doenças genéticas mais comuns, afetando cerca de 1 em cada 3.000 pessoas, representando 96% dos casos de neurofibromatose, com manifestações clínicas variadas e potencial para complicações em múltiplos sistemas do corpo^{1,2}. Causada por mutações germinativas no gene supressor de tumores NF1 localizado no cromossomo 17q11.2, a neurofibromatose do tipo 1, também conhecida como doença de von Recklinghausen, pode apresentar desde manifestações benignas até o desenvolvimento de neoplasias malignas^{1,2,3}. O relato de caso a seguir ilustra de forma exemplar as manifestações clássicas da doença e importância de seu manejo multiprofissional.

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

Paciente feminina, 21 anos, procedente de Manaus-AM, apresenta um quadro clínico consistente com Neurofibromatose Tipo 1 (NF1), condição genética de herança autossômica dominante confirmada pela presença de manifestações similares em seu pai, que exibe múltiplas manchas café com leite e neurofibromas cutâneos. Seu diagnóstico baseia-se no preenchimento de critérios estabelecidos pelo National Institutes of Health (NIH), incluindo: presença de mais de cem manchas café com leite, efélides axilares e inguinais conhecidas com Sinal de Crowe, neurofibroma plexiforme volumoso e história familiar positiva. Manifestações adicionais incluem miopia juntamente com nódulos de Lisch, baixa estatura em relação ao padrão familiar e história de episódios convulsivos no período neonatal.

A paciente foi acompanhada desde os três meses de vida devido ao surgimento de um sinal congênito na região lomboglútea direita, inicialmente considerado um achado isolado. Entretanto, ao longo da infância e adolescência, observou-se progressivo crescimento desta lesão, associado ao aparecimento de novas manchas café com leite. Em março de 2025, a investigação por ressonância magnética da articulação coxofemoral direita revelou lesão expansiva de origem neural na região paravertebral direita ao nível de L3, exibindo sinal hiperintenso em T2 e realce intenso homogêneo pós-contraste, compatível com neurofibroma plexiforme. A lesão apresentava extensão inferior, infiltrando a musculatura paravertebral e planos musculares do quadril direito, com remodelamento ósseo discreto em L4, porém sem evidências de invasão destrutiva ou transformação maligna.

Concomitantemente, a paciente relatava incômodo estético progressivo e queixas cognitivas, incluindo déficit de atenção perceptível desde a infância e exacerbado na vida adulta, motivando investigação para transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e transtorno do espectro autista (TEA). Exames complementares adicionais,

incluindo radiografia de tórax sem alterações e ultrassonografia mamária que identificou hemangioma incidental BIRADS II, completaram a avaliação sistêmica.

Diante do crescimento tumoral documentado, atingindo 31x15 cm em junho de 2025, e do impacto funcional e estético, a paciente foi encaminhada para avaliação cirúrgica no Hospital Universitário Getúlio Vargas, com solicitação de regulação para consulta em cirurgia geral para averiguar a operabilidade do tumor. Paralelamente, considerando a complexidade anatômica da lesão e riscos associados à ressecção completa, foi indicada terapia médica com Selumetinib, inibidor de MEK, visando redução volumétrica do neurofibroma plexiforme e controle sintomático.

Atualmente, a paciente encontra-se em preparação para início da terapia-alvo, acompanhamento multidisciplinar envolvendo neurologia, psiquiatria para confirmação diagnóstica de TDAH/TEA e cirurgia, além de vigilância contínua para potenciais complicações da NF1.

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 data 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 exposto demonstra a complexidade de manejo da NF1, principalmente quando relacionada ao desenvolvimento de neurofibromas plexiformes (PN's) de grande volume que trazem consigo uma sintomatologia de impacto relevante na qualidade de vida da paciente. O neurofibroma plexiforme volumoso na região paravertebral e quadril direito, com dimensões de 31x15 cm, como relatado, estão normalmente associados a alto risco de morbidade, incluindo dor, disfunção motora, desfiguramento e potencial de transformação maligna em Tumor Maligno da Bainha do Nervo Periférico (TMBNP), que ocorre em 8–13% dos casos de NF1^{4,5}. A presença de remodelamento ósseo em L4, ainda que discreto, merece vigilância contínua com imagens seriadas e, se indicado, PET-CT para avaliação metabólica^{4,8}.

A complexidade do caso é ainda maior ao considerarmos as manifestações neuropsiquiátricas da NF1. Déficits cognitivos e TDAH, como apresentado pela paciente, afetam até 60% dos indivíduos com a síndrome^{9,10}, representando uma carga significativa e subjetiva que muitas vezes é negligenciada durante o diagnóstico, visto a presença de sinais mais exuberantes, deixando a investigação psiquiátrica e neurológica para atrasos de desenvolvimento ou comprometimento cognitivo em segundo plano.

Além disso, outro ponto de importante discussão é o uso de inibidores da MEK para o tratamento de PN's inoperáveis e sintomáticos, sendo o principal o selumetinib, aprovado recentemente para uso pediátrico e adulto. A terapia com selumetinib tem se mostrado altamente eficaz na redução volumétrica de neurofibromas plexiformes inoperáveis, com taxas de resposta parcial superiores a 90% em estudos recentes^{6,7}. Inúmeros estudos agora indicam que este agente pode oferecer um benefício duplo: além da resposta antitumoral, evidências apontam para melhoras significativas em funções neurocognitivas, incluindo velocidade de processamento e QI total, possivelmente pela modulação da via RAS/MAPK disfuncional no sistema nervoso central^{6,11}. Entretanto, este caso também ilustra com clareza as profundas disparidades no acesso a terapias de alto custo em regiões remotas do Brasil.

O selumetinib, embora eficaz e aprovado pela ANVISA, ainda é de difícil acesso no sistema público de saúde, especialmente na região Norte, onde se encontram alguns dos maiores desafios logísticos e de financiamento^{11,12}. No presente caso, a indicação do "selumetinib" visa não apenas reduzir o volume tumoral, mas também aliviar sintomas

compressivos, para além de possivelmente melhorar as queixas cognitivas e, por conseguinte, a qualidade de vida da paciente.

4. Conclusões

O caso em tela sintetiza a complexidade inerente ao manejo da neurofibromatose tipo 1 (NF1), salientando o desafio representado por neurofibromas plexiformes (PNs) volumosos, sintomáticos e de localização crítica. A presença de uma lesão paravertebral extensa, associada ao risco de transformação maligna e às comorbidades neurocognitivas, demanda uma abordagem terapêutica multimodal e integrada.

A terapêutica com selumetinib emerge como a intervenção de primeira linha, fundamentada por robustas evidências de eficácia na redução volumétrica tumoral e potencial melhora de funções cognitivas. Contudo, a efetiva implementação deste tratamento de alto custo esbarra em significativas disparidades geográficas no acesso à saúde, um obstáculo para o porte crítico para pacientes de regiões remotas como a Amazônia.

Conclui-se que o manejo ótimo da NF1 grave depende da conjugação de avanços farmacológicos com políticas públicas equânimes, garantindo que inovações terapêuticas transcendam o âmbito experimental e se convertam em benefícios tangíveis para todos os pacientes, independentemente de sua origem geográfica.

Palavras-Chave: Neurofibromatose Tipo 1; Neurofibroma Plexiforme; Selumetinib; Terapia-alvo.

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. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17004.
2. 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.
3. 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.
4. Fisher MJ, Blakeley JO, Weiss BD, et al. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol*. 2022;24(11):1827-44.
5. Higham CS, Dombi E, Rogiers A, et al. The characteristics of 76 atypical neurofibromas as precursors to neurofibromatosis 1 associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Neuro Oncol*. 2018;20(6):818-25.
6. Kim H, Yoon HM, Kim EK, et al. Safety and efficacy of selumetinib in pediatric and adult patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma. *Neuro Oncol*. 2024;26(12):2352-2363. doi:10.1093/neuonc/noae121.

7. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1430–1442. doi:10.1056/NEJMoa1912735.
8. Ahlawat S, Blakeley JO, Rodriguez FJ, Fayad LM. Imaging biomarkers for malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. *Neurology.* 2019;93(11):e1076–e1084.
9. Maurner VF, Kluwe L, Thakker SD, Lark RA. Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44(3):164–70.
10. Huijbregts SC, de Sonnevile LM. Does cognitive impairment explain behavioral and social problems of children with neurofibromatosis type 1? *Behav Genet.* 2011;41(3):430–6.
11. Walsh KS, Wolters PL, Widemann BC, et al. Impact of MEK inhibitor therapy on neurocognitive functioning in NF1. *Neurol Genet.* 2021;7(5):e616.
12. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Neurofibromatose Tipo 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
13. Araújo JS, Regis CT, Gomes RG, et al. Desafios no acesso ao tratamento de doenças raras no Brasil: uma análise sob a perspectiva da neurofibromatose tipo 1. *Cad Saúde Pública.* 2020;36(9):e00126519.