

# Neurofibroma plexiforme gigante: tratamento cirúrgico

Ana Cláudia Cavalcante Espósito<sup>I</sup>, Julcy Torricelli de Sousa<sup>II</sup>,  
Cíntia Rosane Orasmo<sup>III</sup>, Eloisa Bueno Pires de Campos<sup>III</sup>, Hamilton Ometto Stolf<sup>IV</sup>

Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (Unesp)

## RESUMO

**Contexto:** Neurofibromatose (NF) é desordem neuroectodérmica; apresenta manifestações na pele, sistema nervoso, olhos e ossos. A variante tipo 1 (NF-1) é a mais frequente na população, tendo como critério diagnóstico a presença de pelo menos dois dos seguintes achados: seis ou mais manchas “café com leite” maiores que 0,5 cm em pré-púberes ou maiores que 1,5 cm após a puberdade; efélides axilares ou inguinais; dois ou mais neurofibromas ou um neurofibroma plexiforme; dois ou mais nódulos de Lisch; glioma óptico; displasia óssea e um parente de primeiro grau com NF-1. **Descrição do caso:** Paciente com 24 anos de idade, sexo masculino, apresentava efélides axilares; múltiplas máculas “café com leite” maiores que 1,5 cm distribuídas no tronco, dorso e membros inferiores; tumoração amolecida na região lombo-sacra à esquerda, compatível com neurofibroma plexiforme. Hipótese diagnóstica: neurofibromatose tipo 1 (NF-1). Realizada excisão do neurofibroma, o exame histopatológico não evidenciou transformação maligna. **Discussão:** NF-1 tem elevada prevalência na população (um caso em cada 3.000 habitantes). Neurofibromas plexiformes (NP) são neurofibromas que se estendem ao longo do trajeto de um nervo. Podem sofrer degeneração maligna a tumores da bainha do nervo periférico, sendo esta a principal causa de morte. **Conclusão:** A NF, especialmente a tipo 1, apresenta a possibilidade de acometimento multissistêmico, sendo fundamental o seguimento do paciente por equipe multiprofissional. Apresentamos um caso com tratamento por meio de excisão cirúrgica, a qual trouxe grande alívio ao paciente devido às dimensões e localização do neurofibroma plexiforme.

**PALAVRAS-CHAVE:** Neurofibromatoses, neurofibromatose 1, neurofibroma, neurofibroma plexiforme, manchas café com leite

## INTRODUÇÃO

Neurofibromatose (NF) é afecção neuroectodérmica que pode ter manifestações principalmente na pele, sistema nervoso, olhos e ossos.<sup>1</sup> Foi descrita inicialmente em 1882 por Friedrich Daniel von Recklinghausen e, em 1982, Riccardi classificou-a em oito tipos. A NF tipo 1 (NF-1) é a mais frequente na população, tendo incidência estimada em um

caso em cada 3.000 habitantes. Pode acometer ambos os sexos, sendo que metade dos pacientes tem antecedente familiar positivo, enquanto a outra metade surge como uma mutação *de novo*.<sup>2,3</sup>

Na apresentação clássica da doença, predominam manchas “café com leite”, neurofibromas, neurofibromas plexiformes, efélides (especialmente axilar e inguinal), glioma óptico, displasias ósseas e nódulos de Lisch.

<sup>I</sup>Dermatologista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) e mestranda da pós-graduação em Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (Unesp).

<sup>II</sup>Dermatologista pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD).

<sup>III</sup>Cirurgiã plástica do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (Unesp).

<sup>IV</sup>Professor colaborador da Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Editor responsável por esta seção:

**Hamilton Ometto Stolf.** Professor colaborador da Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Endereço de correspondência:

Ana Cláudia Cavalcante Espósito

Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp) Botucatu (SP) — CEP 18618-000

Tel./Fax. (14) 3882-4922 — E-mail: anaclaudiaesposito@gmail.com

Fonte de fomento: Nenhuma declarada — Conflito de interesse: nenhum declarado

Entrada: 8 de abril de 2016 — Última modificação: 9 de agosto de 2016 – Aceite: 12 de setembro de 2016

Neurofibromas plexiformes (NP) são tumores não encapsulados, mal delimitados que podem infiltrar nervos e tecidos adjacentes, adiposo e/ou muscular.<sup>4</sup> Ocorrem em até 30% dos casos de NF-1, principalmente nas regiões craniomaxilofacial.<sup>5</sup> O aumento exagerado do tecido conjuntivo pode estar limitado a um único nervo ou a um plexo.<sup>6</sup> Estas lesões tumorais podem malignizar (2% a 16% dos casos), sendo esta a principal causa de mortalidade.<sup>5</sup>

Relatamos caso de um paciente com achados clássicos de NF-1, sendo o neurofibroma plexiforme sacral o achado clínico mais exuberante.

## DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente com 24 anos de idade referia manchas acastanhadas no corpo desde o nascimento. Desde a adolescência, notou um nódulo lombar com aumento progressivo até atingir a dimensão atual. Negava familiares com lesões semelhantes ou diagnóstico de neurofibromatose. Havia cursado até o segundo grau devido a dificuldade na aprendizagem. Procurou dermatologista na cidade natal devido ao grande incômodo ao sentar-se e deitar-se.

Ao exame dermatológico, apresentava efélides axilares; múltiplas máculas “café com leite” maiores que 1,5 cm distribuídas no tronco, dorso e membros inferiores; tumoração pedunculada de consistência amolecida à palpação e superfície hiperocrômica rugosa localizada na região lombo-sacra esquerda, compatível clinicamente com neurofibroma plexiforme (**Figuras 1 e 2**). Não apresentava outros neurofibromas. Devido ao quadro clínico, o paciente foi diagnosticado como portador de neurofibromatose tipo 1.

Foi optado por excisão cirúrgica do neurofibroma plexiforme. Apesar do grande tamanho da lesão, foi possível sutura simples por planos (**Figura 3**). O exame histopatológico não evidenciou transformação maligna.

O paciente foi encaminhado para avaliação neurológica e oftalmológica.

## DISCUSSÃO

Até o ano de 1982, a NF era entendida como doença única. Riccardi, então, classificou-a em oito subtipos, cujas designações, características clínicas e padrões de herança estão elencados na **Tabela 1**.<sup>7</sup> O tipo mais comum é a NF-1, que corresponde a mais de 90% de todos os casos; alguns autores ainda utilizam os termos “doença de von Recklinghausen”, NF periférica ou NF “usual” para designar este tipo de NF.<sup>8</sup>

O gene da NF-1 foi mapeado na região pericentromérica do cromossomo 17 (17q11.2) e codifica a proteína neurofibromina,<sup>9</sup>



**Figura 1.** Múltiplas máculas “café com leite” maiores que 1,5 cm distribuídas no dorso, glúteo e membros inferiores; tumoração pedunculada localizada na região lombo-sacra a esquerda.



**Figura 2.** Detalhe da tumoração pedunculada e de superfície hiperocrômica rugosa localizada na região lombo-sacra a esquerda, compatível clinicamente com neurofibroma plexiforme.

que atua como supressor tumoral e está presente em altas concentrações no sistema nervoso. Mutações nesse gene alteram a estrutura original neurofibromina, impedindo sua atuação habitual e resultando em excesso de sinais mitogênicos para a proliferação celular, o que favorece o aparecimento de lesões neoplásicas.<sup>9</sup> Este gene possui taxa de mutação 100 vezes mais alta que a média, o que justifica a ausência de história familiar em 50% dos pacientes.<sup>10</sup> Sua penetrância é completa (indivíduos com o gene mutado, apresentação de manifestações clínicas), mas há grande variabilidade clínica mesmo dentro de uma família.



**Figura 3.** Sétimo dia pós-operatório de ressecção completa de neurofibroma plexiforme.

**Tabela 1.** Classificação da neurofibromatose (NF)<sup>7</sup>

Tipo	Padrão de herança	Características clínicas
Neurofibromatose (NF-1)	AD	MCCL, neurofibromas, nódulos de Lisch, sardas axilares, alterações ósseas e neurológicas, neoplasias benignas e malignas
Acústica (NF-2)	AD	Neuromas acústico bilaterais, poucas MCCL e neurofibromas
Mista (NF-3)	AD	Combinação de 1 e 2
Variante (NF-4)	Desconhecido	Variações nas MCCL, neurofibromas, neoplasias do SNC, nódulos de Lisch
Segmental (NF-5)	Não herdável	Neurofibromas segmentares e/ou MCCL
MCCL Familiar (NF-6)	Desconhecido	MCCL
Início tardio (NF-7)	Desconhecido	Após a terceira década de vida – neurofibromas e poucas MCCL
Não especificada (NF-8)	Desconhecido	Sinais variáveis

AD = autossômico dominante; MCCL = manchas café com leite; SNC = sistema nervoso central.

Para o diagnóstico de NF-1, são utilizados os critérios do National Institutes of Health, que foram estabelecidos em 1988 e reafirmados em 1997 por estudiosos do tema (**Quadro 1**). A NF-1 é diagnosticada quando o paciente apresentar pelo menos dois dentre os seguintes achados:

1. seis ou mais manchas “café com leite” maiores que 0,5 cm em pré-púberes ou maiores que 1,5 cm após a puberdade;
2. efélides axilares ou inguinais;
3. dois ou mais neurofibromas ou um neurofibroma plexiforme;
4. dois ou mais nódulos de Lisch;
5. glioma óptico;
6. displasia óssea e
7. um parente de primeiro grau com NF-1.<sup>11,12</sup>

A maioria das lesões surge com o decorrer da idade e as manchas “café com leite” são as primeiras a aparecerem.<sup>13</sup> Entre 88% e 97% dos pacientes preencherão os critérios diagnósticos entre os seis e oito anos de idade.<sup>14,15</sup>

Os gliomas ópticos são frequentemente bilaterais e envolvem o quiasma óptico. Geralmente são assintomáticos, mas podem ocasionar perda progressiva da visão de cores, redução da acuidade visual e perda de campo visual. Esses sintomas são mais frequentes em crianças na faixa dos sete anos, sendo, portanto, fundamental a avaliação oftalmológica especializada.<sup>16</sup> Já os nódulos de Lisch decorrem da proliferação melanocítica e fibroblástica. São elevações arredondadas da superfície da íris, com coloração variando de transparente a amarelo ou marrom, assintomáticas e sem qualquer interferência na visão. Estão presentes em 90% dos adultos com NF-1, mas são incomuns antes dos seis anos.<sup>16</sup>

As alterações ortopédicas mais comuns nos pacientes com NF-1 são hipotonia e déficit de coordenação motora;

**Quadro 1.** Critérios diagnósticos da neurofibromatose tipo 1 (NIH, 1990)\*

Critérios diagnósticos da neurofibromatose tipo 1
Seis ou mais MCCL com mais de 5 mm de extensão em pacientes pré-púberes ou maiores de 15 mm em pacientes na pós-puberdade
Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme
Efélides axilares ou inguinais
Glioma óptico
Dois ou mais nódulos de Lisch
Uma lesão óssea característica, como displasia do esfenoide ou afilamento dos ossos longos do córtex, com ou sem pseudoartroses
Quadro incompleto, porém, com um parente de primeiro grau (pai, irmão ou filho) que satisfaça os critérios do NIH

NIH = National Institutes of Health; MCCL = mancha café com leite; \*dois ou mais dos critérios assinalados são necessários para confirmação diagnóstica.

displasia, erosão e desmineralização óssea; curvatura de ossos longos (especialmente a tíbia) e escoliose.<sup>16</sup> Outras manifestações da NF-1 incluem a dificuldade de aprendizado, retardo mental, epilepsia, cefaleia, hidrocefalia.<sup>17</sup>

Manchas “café com leite” são máculas acastanhadas que ocorrem em 95% dos pacientes com NF1. Frequentemente precedem os tumores cutâneos e podem estar presentes ao nascimento; aumentam em número e tamanho principalmente nos primeiros dois anos de vida.<sup>3,16</sup> As lesões típicas apresentam cores em tons variados de marrom, são homogêneas e com borda regular suave.<sup>18</sup> Histologicamente, apresentam aumento da quantidade de melanina nos melanócitos e queratinócitos basais, mas sem proliferação melanocítica.<sup>19-21</sup> Apesar de serem muito sugestivas de NF-1, não são patognômicas.<sup>18</sup>

As efélides são lesões pigmentadas pequenas, marrons claras, geralmente não presentes ao nascimento, surgindo ao redor dos dois anos de idade.<sup>22</sup> Os locais mais típicos de acometimento são as axilas e a região inguinal, mas também podem ocorrer na face, pescoço e tronco.<sup>18</sup> Histologicamente, são idênticas às manchas “café com leite”.

Os neurofibromas são tumores benignos não-capsulados derivados da bainha dos nervos periféricos. São compostos por uma mistura heterogênea de células de Schwann, fibroblastos, células perineurais, mastócitos, axônios, células endoteliais e abundante matriz extracelular.<sup>18</sup> As lesões surgem a partir dos oito anos de idade,<sup>23</sup> geralmente, e aumentam em número especialmente na adolescência e durante a gestação.<sup>24</sup> Podem ocorrer em qualquer parte do corpo, especialmente no tronco e região periareolar, nas mulheres.<sup>18</sup> Clinicamente, são nódulos normocrômicos com a forma de domo ou pedunculares, de tamanho variável, flácidos à palpação e com anel herniário na base. Embora sejam lesões benignas e sem transformação maligna, alguns pacientes podem ter comprometimento de funções vitais, como visão e audição, em decorrência da compressão nervosa.<sup>25</sup>

Os neurofibromas que se estendem ao longo do trajeto de um nervo são chamados de neurofibromas plexiformes. Podem ocorrer em qualquer região do corpo, mas têm predileção pela região cefálica.<sup>18</sup> Frequentemente causam crescimento aberrante do tecido ósseo e das partes moles circunvizinhas. Podem também originar tumores malignos da bainha do nervo periférico, frequentemente chamados de neurofibrossarcomas ou *schwannomas* malignos, sendo esta a principal causa de morte e a neoplasia mais comum neste grupo de pacientes.<sup>26</sup> Neurofibromas plexiformes geralmente são diagnosticados clinicamente, sendo o exame histopatológico útil na exclusão da transformação maligna.<sup>27</sup>

A presença de dor há mais de um mês, déficit neurológico novo, alteração na textura do neurofibroma de macio a duro e crescimento rápido são sugestivos de transformação maligna.<sup>28</sup>

Laboratorialmente, recentemente foram descritos dois marcadores preditores de risco para desenvolvimento de tumor maligno da bainha de nervo periférico, que são: *insulin-like growth factor binding protein 1* (IGFBP1) e *regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted* (RANTES). Os autores identificaram maior concentração desses marcadores em pacientes com NF-1 e transformação maligna do que em pacientes sem essa transformação.<sup>29</sup> O período de maior risco para malignização é entre 15 e 40 anos. Metástases hematogênicas podem ser precoces.<sup>28</sup>

O tratamento dos neurofibromas plexiformes é geralmente cirúrgico. Em geral, é um procedimento complexo, a depender do tamanho, localização, vascularização, envolvimento neurológico e extensão microscópica do tumor. Além desses fatores, a falta de plano de clivagem cirúrgica é outro fator complicador.<sup>30</sup> Mesmo a abordagem sendo adequada, a taxa de recidiva é alta, de cerca de 20%.<sup>31</sup> Lesões no dorso, especialmente lombo-sacras, oferecem um desafio adicional, por estarem localizadas na área de decúbito preferencial, o que pode comprometer a adequada cicatrização do leito cirúrgico.<sup>30</sup>

Quando não há a possibilidade de exérese total, são aceitáveis ressecções parciais.<sup>30</sup> Já nos casos em que a ressecção não é passível de ser realizada, com lesões sintomáticas e/ou aumento progressivo, interferon-alfa parece ser uma boa indicação,<sup>32</sup> entretanto, o risco de transformação maligna se mantém.<sup>29</sup>

A busca sistematizada nas bases de dados eletrônicas utilizando os descritores “neurofibromatose” e “neurofibroma plexiforme” apresentou as ocorrências listadas na **Tabela 2**.

**Tabela 2.** Resultados da busca sistematizada nas bases de dados eletrônicas realizada em 4 de agosto de 2016

Bases de dados	Estratégia de busca	Resultados	Artigos relacionados
LILACS (via BVS)	neurofibromatose [Descritor de assunto] and neurofibroma plexiforme [Descritor de assunto]	4	1
MEDLINE (via PubMed)	("neurofibromatosis 1"[MeSH Terms] AND "neurofibroma, plexiform"[MeSH Terms]) AND ("case reports"[Publication Type] OR "case report"[All Fields])	124	37
Scopus	(Neurofibromatosis) AND (Neurofibroma Plexiforme)	890	24

## CONCLUSÃO

A NF, especialmente a tipo 1, apresenta a possibilidade de acometimento multissistêmico, sendo fundamental o seguimento minucioso do paciente por equipe multiprofissional. Os NP, além de serem desfigurantes, podem comprometer a capacidade funcional do paciente. O tratamento cirúrgico, quando possível de ser realizado, constitui, até o momento, a melhor

indicação terapêutica. Tem, ainda, a vantagem de possibilitar a avaliação histopatológica de transformação maligna.

Relatamos caso de um paciente do sexo masculino com diagnóstico tardio de neurofibromatose tipo 1. Apresentava neurofibroma plexiforme de grandes dimensões na região lombo-sacra. O tratamento cirúrgico permitiu a exérese de toda a lesão, com cicatrização satisfatória e bom aspecto estético, garantindo melhora na qualidade de vida do paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Antônio JR, Goloni-Bertollo EM, Trídico LA. Neurofibromatose: histórico cronológico e aspectos atuais [Neurofibromatosis: chronological history and current issues]. *An Bras Dermatol*. 2013;88(3):329-43.
2. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med*. 2010;12(1):1-11.
3. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, et al. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics*. 2009;123(1):124-33.
4. Bano S, Prasad A, Yadav SN, Chaudhary V, Sachdeva N. Elephantiasis neuromatosa of the lower limb in a patient with neurofibromatosis type-1: A case report with imaging findings. *J Pediatr Neurosci*. 2010;5(1):59-63.
5. Sabatini C, Milani D, Menni F, Tadini G, Esposito S. Treatment of neurofibromatosis type 1. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17(6):355.
6. Pollock G. Report of a Case of Molluscum Fibrosum or Fibroma; with observations. *Med Chir Trans*. 1873;56:255-266.1.
7. Riccardi VM. Neurofibromatosis: clinical heterogeneity. *Curr Probl Cancer*. 1982;7(2):1-34.
8. Souza JF, Toledo LL, Ferreira MCM, Rodrigues LOC, Rezende NA. Neurofibromatose tipo 1: mais comum e grave do que se imagina [Neurofibromatosis type 1: more frequent and severe than usually thought]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2009;55(4):394-9.
9. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol*. 2007;6(4):340-51.
10. Theos A, Korf BR; American College of Physicians; American Physiological Society. Pathophysiology of neurofibromatosis type 1. *Ann Intern Med*. 2006;144(11):842-9.
11. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol*. 1988;45(5):575-8.
12. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA*. 1997;278(1):51-7.
13. Bernier A, Larbrisseau A, Perreault S. Café-au-lait Macules and Neurofibromatosis Type 1: A Review of the Literature. *Pediatr Neurol*. 2016;60:24-29.e1.
14. 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.
15. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol*. 2005;141(1):71-4.
16. Tonsgard JH. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol*. 2006;13(1):2-7.
17. 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.
18. Hernández-Martín A, Duat-Rodríguez A. An Update on Neurofibromatosis Type 1: Not Just Café-au-Lait Spots, Freckling, and Neurofibromas. An Update. Part I. Dermatological Clinical Criteria Diagnostic of the Disease. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(6):454-64.
19. Ortonne JP, Brocard E, Floret D, Perrot H, Thivolet J. [Diagnostic value of café-au-lait spots (author's transl)]. *Ann Dermatol Venereol*. 1980;107(4):313-27.
20. De Schepper S, Boucneau J, Vander Haeghen Y, et al. Café-au-lait spots in neurofibromatosis type 1 and in healthy control individuals: hyperpigmentation of a different kind? *Arch Dermatol Res*. 2006;297(10):439-49.
21. Kaufmann D, Wiandt S, Vesper J, Krone W. Increased melanogenesis in cultured epidermal melanocytes from patients with neurofibromatosis 1 (NF 1). *Hum Genet*. 1991;87(2):144-50.
22. Obringer AC, Meadows AT, Zackai EH. The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under the age of 6 years. *Am J Dis Child*. 1989;143(6):717-9.
23. Duong TA, Bastuji-Garin S, Valeyrie-Allanore L, et al. Evolving pattern with age of cutaneous signs in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 728 patients. *Dermatology*. 2011;222(3):269-73.
24. Tadini G, Milani D, Menni F, et al. Is it time to change the neurofibromatosis 1 diagnostic criteria? *Eur J Intern Med*. 2014;25(6):506-10.
25. Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots. *Pediatrics*. 1992;90(6):924-7.
26. Evans DG, Baser ME, McGaughan J, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2002;39(5):311-4.
27. Tchernev G, Chokoeva AA, Patterson JW, et al. Plexiform Neurofibroma: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(6):e2663.
28. Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res*. 2002;62(5):1573-7.
29. Park SJ, Sawitzki B, Kluwe L, et al. Serum biomarkers for neurofibromatosis type 1 and early detection of malignant peripheral nerve-sheath tumors. *BMC Med*. 2013;11:109.
30. Dias IS, Pessoa SGP, Macedo JE, Cavalcante DJ, Alencar JCG. Abordagem cirúrgica de neurofibroma gigante [Surgical correction of a giant neurofibroma]. *Rev Bras Cir Plást*. 2012;27(2):336-9.
31. Needle MN, Cnaan A, Dattilo J, et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994. *J Pediatr*. 1997;131(5):678-82.
32. Kebudi R, Cakir FB, Gorgun O. Interferon- $\alpha$  for unresectable progressive and symptomatic plexiform neurofibromas. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35(3):e115-7.