

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO



MATHEUS ANSELMINI

**TUMOR MALIGNO DE BAINHA DE NERVO PERIFÉRICO EM
NEUROFIBROMATOSE TIPO 1: Uma Revisão Narrativa**

**RIO DE JANEIRO
2024**

MATHEUS ANSELMINI

TUMOR MALIGNO DE BAINHA DE NERVO PERIFÉRICO EM
NEUROFIBROMATOSE TIPO 1: Uma Revisão Narrativa

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Programa de Residência
Médica em Clínica Médica do Hospital
Universitário Clementino Fraga Filho da
Universidade Federal do Rio de Janeiro,
como requisito parcial para obtenção do
título de Especialista em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Flavio Victor Signorelli

Rio de Janeiro
2024

FOLHA DE APROVAÇÃO

Matheus Anselmini

TUMOR MALIGNO DE BAINHA DE NERVO PERIFÉRICO EM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1: UMA REVISÃO NARRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Programa de
Residência Médica em Clínica
Médica do Hospital Universitário
Clementino Fraga Filho da
Universidade Federal do Rio de
Janeiro, como requisito parcial para
obtenção do título de Especialista
em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Flavio Victor Signorelli, pós-doutor USP

Dra Gloria Maria Benamor Teixeira, Mestrado UFRJ

Prof. Dr. Rodrigo Bernardo Serafim, Doutorado UFRJ

Dr. Leonam Martins da Costa, Mestrado UFRJ

DEDICATÓRIA

À Marcela Fernandes Reis, que viu potencial em mim, mesmo quando eu estava perdido em um mar de incertezas. Esta dedicatória de TCC é uma pequena forma de expressar minha gratidão infinita por sua paciência, sabedoria e, acima de tudo, por acreditar em mim mais do que eu mesmo. Obrigado por ser a bússola deste navio às vezes sem rumo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por todas as oportunidades que colocou em minha vida, e pela força para continuar a cada dia essa longa jornada.

Aos meus pais, por tudo que tiveram que abrir mão para que eu pudesse seguir aquilo que sempre sonhei.

Aos meus amigos, que caminharam ao meu lado nessa jornada, que começou em março de 2023, e à minha noiva, Marcela, que esteve ao longo de todo o processo da monografia sendo meu braço direito, me dando força e apoio em todos os momentos ao longo desses dois anos de residência em Clínica Médica.

Agradeço, igualmente, ao meu orientador, Dr. Flavio Victor Signorelli, que, desde o começo da residência, me acolheu como um grande amigo, me transmitindo ensinamentos, experiências, e suas vivências ao longo dessa caminhada na residência.

Todos foram fundamentais em cada etapa desta monografia e contribuíram com o aprimoramento de meus conhecimentos. Saibam que sou grato a todos vocês.

EPÍGRAFE

“As circunstâncias do nascimento de alguém são irrelevantes; é o que você faz com o dom da vida que determina quem você é”.(Mewtwo)

RESUMO

ANSELMINI, Matheus. **Tumor Maligno de Bainha de Nervo Periférico em Neurofibromatose Tipo 1: Uma Revisão Narrativa**. Trabalho de Conclusão de Curso (Programa de Residência em Clínica Médica) - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Os Tumores Malignos da Bainha do Nervo Periférico (“TMBNPs”) são neoplasias de alto grau, geralmente compostas por células fusiformes malignas, que surgem associadas a nervos, a neoplasias pré-existentes de células de Schwann, como os neurofibromas plexiformes (“NFPs”), ou demonstram um fenótipo celular variável de células de Schwann. São tumores agressivos, conhecidos por sua tendência a invadir os tecidos moles circundantes, e pelo potencial de disseminação metastática hematogênica. Cerca de 25% a 50% dos TMBNPs ocorrem em pacientes com neurofibromatose tipo 1 (“NF1”). Os TMBNPs podem se desenvolver nos referidos pacientes após exposição à radiação, mas também podem ocorrer de forma isolada. O intuito desta pesquisa é responder as seguintes perguntas: (i) Qual é a relação entre a Neurofibromatose Tipo 1 e o desenvolvimento de Tumores Malignos da Bainha do Nervo Periférico?; (ii) Quais são as principais manifestações clínicas dos TMBNPs? e (iii) Quais são os principais exames e linhas terapêuticas indicados para o diagnóstico e tratamento dos referidos tumores? Para a realização deste trabalho, foram selecionados dez artigos científicos, disponíveis nas bases de dados “PubMed” e “Biblioteca Virtual em Saúde”, publicados entre 2000 e 2024. A literatura analisada indicou que o risco de um paciente com NF1 desenvolver um TMBNP é de 10% a 13%, ocorrendo, principalmente, a partir de neurofibromas plexiformes preexistentes, havendo degeneração maligna destes em aproximadamente 5% dos casos. Referidos tumores são costumeiramente caracterizados por massas dolorosas, de rápida evolução, podendo estar associados a sintomas neurológicos, como parestesias e fraqueza muscular. A ressonância magnética nuclear (“RMN”) foi apontada como o exame mais indicado para diagnosticar o TMBNP. A remoção cirúrgica do tumor é a principal terapia a ser adotada, podendo ser associada à

radioterapia, no momento pós-operatório, bem como à quimioterapia, a depender do caso concreto. Já nos casos de pacientes com tumor cirurgicamente irressecável, ou com TMBNPmetastático, a terapia com antraciclinas permanece como a primeira linha de tratamento.

Palavras-chave: Neoplasias de Bainha Neural. Neurofibrossarcoma. Neurofibromatose 1.

ABSTRACT

ANSELMINI, Matheus. **Tumor Maligno de Bainha de Nervo Periférico em Neurofibromatose Tipo 1: Uma Revisão Narrativa.** Trabalho de Conclusão de Curso (Programa de Residência em Clínica Médica) - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (MPNSTs) are high-grade neoplasms typically composed of malignant spindle cells, arising in association with nerves, pre-existing Schwann cell neoplasms, such as plexiform neurofibromas (PNFs), or displaying a variable Schwann cell phenotype. These aggressive tumors are known for their propensity to invade surrounding soft tissues and their potential for hematogenous metastatic dissemination. Approximately 25% to 50% of MPNSTs occur in patients with neurofibromatosis type 1 (NF1). MPNSTs may develop in such patients after radiation exposure but can also arise sporadically. This research aims to address the following questions: (i) What is the correlation between Neurofibromatosis Type 1 and the development of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors? (ii) What are the main clinical manifestations of MPNSTs? and (iii) What are the key diagnostic tools and therapeutic approaches for the diagnosis and treatment of these tumors? To carry out this study, ten scientific articles, published between 2000 and 2024, were selected from the "PubMed" and "Biblioteca Virtual em Saúde" databases. The research indicated that the risk of an NF1 patient developing an MPNST is 10% to 13%, primarily arising from pre-existing plexiform neurofibromas, with malignant degeneration occurring in approximately 5% of cases. These tumors are often characterized by rapidly progressing, painful masses, which may be associated with neurological symptoms such as paresthesia and muscle weakness. Magnetic resonance imaging (MRI) was identified as the most suitable diagnostic tool for MPNSTs. Surgical resection of the tumor is the primary therapeutic approach, which may be complemented by postoperative radiotherapy and, in specific cases, chemotherapy. For patients

with unresectable or metastatic MPNSTs, anthracycline-based therapy remains the first-line treatment option.

Keywords: Nerve Sheath Neoplasms. Neurofibrosarcoma. Neurofibromatosis1.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Histologia dos Tumores de Bainha de Nervo Periférico	23
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

AURKA	Via de sinalização AURKA
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CDKN2A	Inibidor de quinase dependente de ciclina 2A
c-KIT	Receptor do fator de células-tronco
c-KIT	Via de sinalização c-KIT
CXCL12	Fator 1 β Derivado de Células do Estroma
CXCR4	Receptor acoplado a proteína G
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
H3K27	Modificação da proteína histona H3 que está associada à repressão genética
Leu-7	Glicoproteína associada à mielina
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno
MET	Proto-oncogene MET receptor tirosina quinase
MPNSTs	<i>Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
mTOR	Via de sinalização mTOR
NF1	Neurofibromatose Tipo 1
NFPs	Neurofibromas Plexiformes
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas

PDGFR	Receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
PI3K	Proteína fosfoinosítídeo 3-quinase
PNFs	<i>Plexiform neurofibromas</i>
p16INK4A	Proteína supressora de tumor p16INK4A
p53	Gene supressor de tumor
PTEN	Gene homólogo de fosfatase e tensina
Ras/Raf	Via de sinalização RAS/RAF
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SOX10	Proteína SOX10
S100	Proteína oncogênica S100
SUZ12	Proteína do grupo Polycomb, subunidade do complexo PRC2
TMBNPs	Tumores Malignos da Bainha do Nervo Periférico
TGF- β	Fator de crescimento transformador beta
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1-	INTRODUÇÃO:	15
2-	OBJETIVO:	17
3-	METODOLOGIA:	17
4-	DISCUSSÃO:	18
	4.1 EPIDEMIOLOGIA.....	18
	4.2 PATOGÊNESE	19
	4.3 HISTOLOGIA	21
	Figura 1: Histologia dos Tumores de Bainha de Nervo Periférico	23
	4.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA	23
	4.5 DIAGNÓSTICO	24
	4.6 TRATAMENTO	25
5-	CONCLUSÃO:	26
6-	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	27

1. INTRODUÇÃO:

Os tumores malignos de bainha do nervo periférico (TMBNPs) representam de 5% a 10% de todos os sarcomas de tecidos moles. Esses tumores têm origem nas células de Schwann ou em seus precursores e eram anteriormente conhecidos por diversos termos, como neurofibrossarcoma, sarcoma neurogênico, schwannoma maligno e neurilenoma maligno (Vasconcelos, R. A. T. de et al., 2017).

Os TMBNPs afetam predominantemente adultos, com uma faixa etária mediana entre 35 e 44 anos, embora também possam ocorrer em crianças. São tumores agressivos, com alta propensão à metastização logo no início de seu desenvolvimento (Vasconcelos, R. A. T. de et al., 2017)

Cerca de 25% a 50% dos TMBNPs ocorrem em pacientes com neurofibromatose tipo 1 (NF1), enquanto os outros casos são esporádicos. O risco de desenvolver um TMBNP em pacientes com NF1 é de 10% a 13%, com a maioria dos casos ocorrendo a partir de neurofibromas plexiformes preexistentes (Baena-Ocampo et al., 2009).

A presença de um neurofibroma plexiforme (NFP) é um dado clínico relevante para o diagnóstico de neurofibromatose tipo 1. A literatura demonstra que referidos neurofibromas, envolvendo grandes nervose regiões extensas do corpo, são praticamente limitados a pacientes que satisfazem os critérios clínicos para NF1 (Belakhova, S. M., et al., 2021).

Os NFPs surgem internamente na bainha nervosa periférica e podem invadir tecidos adjacentes. A compressão de órgãos e estruturas, bem como o crescimento assimétrico e rápido, levam à desfiguração e à morbidade daqueles acometidos com os referidos neurofibromas (Galvin, R., et al., 2021).

Os neurofibromas plexiformes atuam como fator de risco importante para o desenvolvimento de TMBNP, havendo degeneração maligna destes em aproximadamente 5% dos casos (Belakhova, S. M., et al., 2021).

Os NFPs são, em sua maior parte, congênitos, e mostram pico de crescimento durante a infância. Crianças e adolescentes com neurofibromas

plexiformes costumam apresentar desenvolvimento psicossocial e funcional significativamente menor que seus pares (Galvin, R., et al., 2021).

Os TMBNPs espontâneos, que ocorrem em pacientes sem NF1, apresentam incidência, a cada ano, de 3 casos por 100.000 habitantes, ocorrendo com maior frequência em indivíduos do sexo feminino, e sendo mais recorrente sua aparição entre os 30 e os 50 anos de idade (Diogo CJ, et al., 2012).

Já nos pacientes acometidos pela NF1, o TMBNP costuma atingir, com maior frequência, indivíduos do sexo masculino, sendo mais comum a sua manifestação durante a segunda década de vida (Diogo CJ, et al., 2012).

A exposição prévia à radiação é um fator de risco significativo para o desenvolvimento de TMBNPs, precedendo de 3% a 10% dos casos relatados (Griffin, S., et al., 2021).

A maioria desses tumores são sarcomas de alto grau que têm alta tendência à recidiva (40–65%) e à metástase (40–80%) (Hassan, A., et al., 2021).

Os TMBNPs podem envolver nervos maiores, como o plexo braquial e sacral, retroperitoneal, cabeça, pescoço, tronco e membros. Referidos tumores, em regra, são mais presentes nos nervos sensitivos. Eles crescem ao longo dos nervos, infiltrando as estruturas vizinhas, e, frequentemente, apresentam metástase para o pulmão, ossos e fígado (Diogo CJ, et al., 2012).

O quadro clínico costuma ser caracterizado pela presença de massa dolorosa, de rápida evolução, podendo ou não estar associada a sintomas neurológicos, a exemplo de parestesias e fraqueza muscular (Diogo CJ, et al., 2012).

Alguns sinais preditivos de malignidade desses tumores são: presença de núcleos hipercromáticos, com pleomorfismo; elevada atividade mitótica; invasão vascular e dos tecidos ao redor; e presença de áreas de necrose (Diogo CJ, et al., 2012).

A ressonância magnética nuclear (“RMN”) é o exame de imagem mais indicado para o diagnóstico dos TMBNPs. Características radiológicas típicas de TMBNPs incluem: grandes massas (com área superior a 5 cm) de aspecto fusiforme; orientadas no sentido longitudinal do nervo; heterogeneidade nas

imagens ponderadas em T1; ausência de um sinal de "alvo"; margens mal definidas e circundadas por edema (Diogo CJ, et al., 2012).

A remoção cirúrgica do tumor é a principal terapia a ser adotada, com a quimioterapia podendo ser utilizada de maneira complementar a depender do caso concreto (Griffin, S., et al., 2021). A radioterapia também deve ser considerada como uma opção de tratamento na etapa pós-operatória, tendo por objetivo a minimização das recorrências de tumores locais (Diogo CJ, et al., 2012).

2. OBJETIVO:

Este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão narrativa acerca da temática “Tumores Malignos da Bainha do Nervo Periférico em Neurofibromatose do Tipo 1”, buscando debater a relação entre a NF1 e o desenvolvimento dos TMBNPs, bem como apresentar a patogênese e a histologia dos referidos tumores, para, ao final, indicar as principais manifestações clínicas, assim como os exames e as linhas terapêuticas mais eficazes para o adequado diagnóstico e tratamento desses tumores.

Espera-se que, com esta produção científica, a comunidade médica tenha acesso a um compilado de informações claras, objetivas e acessíveis acerca dos TMBNPs, possibilitando que esses tumores sejam abordados de maneira precoce, sobretudo em pacientes acometidos com NF1, melhorando, significativamente, as chances de cura e a sobrevida dos referidos pacientes, com um manejo adequado, eficiente e tempestivo do tumor.

3. METODOLOGIA:

Este estudo foi desenvolvido com um viés qualitativo, tendo por objetivo identificar as contribuições científicas acerca do tema “Tumor Maligno de Bainha de Nervo Periférico na Neurofibromatose Tipo 1”. Optou-se por realizar uma revisão narrativa da literatura, que é um tipo de publicação que permite descrever e refletir sobre um tema dentro de um contexto teórico.

Foram selecionados dez artigos científicos, disponíveis na base de dados “PubMed” e “Biblioteca Virtual em Saúde”, publicados no período de 2000 até 2024. Para a execução dessa revisão foram considerados os

seguintes critérios de inclusão: artigos de pesquisa publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, que tratassem da temática em questão em humanos, e estivessem acessíveis online, com o texto disponível em sua integralidade.

Os descritores utilizados na pesquisa foram: “Neoplasias de Bainha Neural”; “Neurofibrossarcoma” e “Neurofibromatose 1”. Para aprimorar os resultados, foi utilizada a combinação de palavras-chave com os operadores “AND” e “OR”.

Conforme mencionado na introdução, o objetivo desta revisão narrativa é atualizar o conhecimento acerca da temática, com um foco especial nas perguntas norteadoras do presente estudo, as quais são: (i) Qual é a relação entre a Neurofibromatose Tipo 1 e o desenvolvimento de Tumores Malignos da Bainha do Nervo Periférico?; (ii) Quais são as principais manifestações clínicas dos TMBNPs? ; e (iii) Quais são os principais exames e linhas terapêuticas indicados para o diagnóstico e tratamento dos referidos tumores?

4. DISCUSSÃO:

4.1 EPIDEMIOLOGIA

Os tumores malignos da bainha dos nervos periféricos (“TMBNPs”) representam de 5% a 10% de todos os sarcomas de tecidos moles (Vasconcelos, R. A. T. de et al., 2017). São tumores agressivos, conhecidos por sua tendência a invadir os tecidos moles circundantes e pelo potencial de disseminação metastática hematogênica (Belakhova, S. M., et al., 2021).

Esses tumores têm origem nas células de Schwann, ou em seus precursores, e eram anteriormente conhecidos por diversos termos, como neurofibrossarcoma, sarcoma neurogênico, schwannoma maligno e neurilenoma maligno (Vasconcelos, R. A. T. de et al., 2017), podendo se desenvolver após a exposição à radiação, ou de forma esporádica (Belakhova, S. M., et al., 2021).

Os TMBNPs afetam, predominantemente, adultos, com uma faixa etária mediana entre 35 e 44 anos, embora também possam ocorrer em crianças (Vasconcelos, R. A. T. de et al., 2017).

O TMBNP é uma neoplasia rara, com uma frequência na população geral de 0,001%, representando até 10% dos sarcomas, o que equivale a aproximadamente 1% de todas as neoplasias malignas (Diogo CJ, et al., 2012).

Esses tumores podem surgir espontaneamente, ou em associação com a neurofibromatose tipo 1 (NF1), também conhecida como doença de Von Recklinghausen (Diogo CJ, et al., 2012). Indivíduos com NF1 apresentam um risco 1000 vezes maior de desenvolver TMBNPs do que a população em geral. (Hassan, A., et al., 2021).

Tumores não malignos observados em pacientes com NF1, como neurofibromas atípicos e neurofibromas plexiformes, servem como lesões precursoras para os TMBNPs (Hassan, A., et al., 2021).

O risco de desenvolver um TMBNP em pacientes com NF1 é de 10% a 13%, com a maioria dos casos ocorrendo a partir de neurofibromas plexiformes preexistentes (Baena-Ocampo et al., 2009).

Aproximadamente 50% dos TMBNPs desenvolvem-se no contexto da NF1, sendo a principal causa de morte dos referidos pacientes (Hassan, A., et al., 2021).

O TMBNP espontâneo, ou seja, aquele que ocorre esporadicamente em pacientes sem NF1, tem uma incidência de 3 casos por 100.000 habitantes por ano, sendo mais comum entre a terceira e quinta décadas de vida, e sendo mais frequente no sexo feminino (Diogo CJ, et al., 2012).

Já nos pacientes com NF1, o TMBNP tende a surgir mais frequentemente na segunda década de vida, tendo maior incidência em indivíduos do sexo masculino (Diogo CJ, et al., 2012).

Além disso, a literatura relata uma maior prevalência de surgimento de TMBNP entre os pacientes que tiveram exposição prévia à radiação, precedendo de 3% a 10% dos casos relatados (Griffin, S., et al., 2021).

4.2 PATOGÊNESE

A patogênese dos TMBNPs ainda não é completamente compreendida, mas estudos sugerem que a transformação celular, originada de células precursoras dérmicas, está associada à perda de supressores de tumor, como PTEN, p53 e p16INK4A, além da hiperativação das vias de sinalização de crescimento, como os receptores EGFR e PDGFR. Essas

alterações são frequentemente combinadas com interações mediadas pela matriz extracelular e sinalização pró-inflamatória de mastócitos (Vasconcelos, R. A. T. de et al., 2017).

Dados recentes sobre a patogênese do TMBNP indicam que múltiplos genes estão envolvidos no desenvolvimento desses tumores. Entre os principais genes, destacam-se o CDKN2A (inibidor de quinase dependente de ciclina 2A); o PTEN (fosfatase e homólogo de tensina); o SUZ12 (Proteína do grupo Polycomb); o EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico); o PDGFR (receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas); e o proto-oncogene MET (receptor tirosina quinase) (Hassan, A., et al., 2021).

Além disso, observou-se que a maioria dos TMBNPs gera inativação do gene NF1, além de perda da neurofibromina, que, por sua vez, é uma enzima inibidora de Ras (Hassan, A., et al., 2021).

A ativação desinibida da via Ras resulta na ativação subsequente das vias de sinalização MAPK (proteína quinase ativada por mitógeno) e PI3K (fosfoinosítídeo 3-quinase), que são reguladas positivamente. Além da perda de NF1, há deleção do gene p16INK4A em 75% dos casos, bem como mutações no gene TP53 em 40% dos casos de TMBNPs (Hassan, A., et al., 2021).

O microambiente tumoral também desempenha um papel crucial na transformação de neurofibromas plexiformes em TMBNP, sendo estimulado por mediadores inflamatórios, fatores de crescimento e citocinas (Hassan, A., et al., 2021).

Estudos pré-clínicos demonstraram que células de Schwann heterozigotas para NF1 produzem fatores de crescimento, como TGF- β (fator de transformação de crescimento beta) e c-KIT (fator de células-tronco ligante), que atraem fibroblastos e mastócitos. Esses, por sua vez, secretam PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas) e VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) (Hassan, A., et al., 2021).

Além disso, macrófagos e o receptor de quimiocina C-X-C tipo 4 (CXCR4), juntamente com a quimiocina CXCL12, desempenham papéis adicionais importantes na transformação tumoral e na sobrevivência do TMBNP, mediando vias de sinalização autócrinas essenciais para o desenvolvimento e a progressão do tumor (Hassan, A., et al., 2021).

Sabe-se que há uma associação muito bem estabelecida entre o desenvolvimento dos TMBNPs e a NF1, com até metade dos tumores sendo desenvolvidos em indivíduos com essa condição genética (Vasconcelos, R. A. T. de et al., 2017).

Essa associação tem grande importância para a biologia tumoral, pois permite que haja a distinção entre os TMBNPs associados à NF1 e aqueles que ocorrem de maneira esporádica, os quais representam as duas principais etiologias reconhecidas para os TMBNPs (Vasconcelos, R. A. T. de et al., 2017).

4.3 HISTOLOGIA

Os TMBNPs são neoplasias de alto grau, geralmente compostas por células fusiformes malignas, que surgem associadas a nervos, a neoplasias pré-existentes de células de Schwann, como os neurofibromas plexiformes, ou demonstram um fenótipo celular variável de células de Schwann (Belakhova, S. M., et al., 2021).

Os TMBNPs apresentam-se como massas exofíticas aderentes, com grande variabilidade em termos de tamanho e consistência, podendo variar desde pequenas alterações microscópicas em uma neoplasia pré-existente até grandes tumores massivos. Áreas de necrose e hemorragia associadas aos TMBNPs são comuns. (Belakhova, S. M., et al., 2021).

Microscopicamente, esses tumores são compostos por células fusiformes com núcleos cônicos e, frequentemente, exibem áreas hipercelulares e hipocelulares, conferindo uma aparência marmorizada em cortes de baixa potência. A atividade mitótica é rápida e a necrose é frequente (Belakhova, S. M., et al., 2021).

Um traço característico são os agregados perivasculares com hérnia dentro do lúmen vascular. Um pequeno subconjunto de TMBNPs é considerado de baixo grau, sendo esta uma classificação geralmente atribuída às áreas de malignidade nos neurofibromas plexiformes associados à NF1 (Belakhova, S. M., et al., 2021).

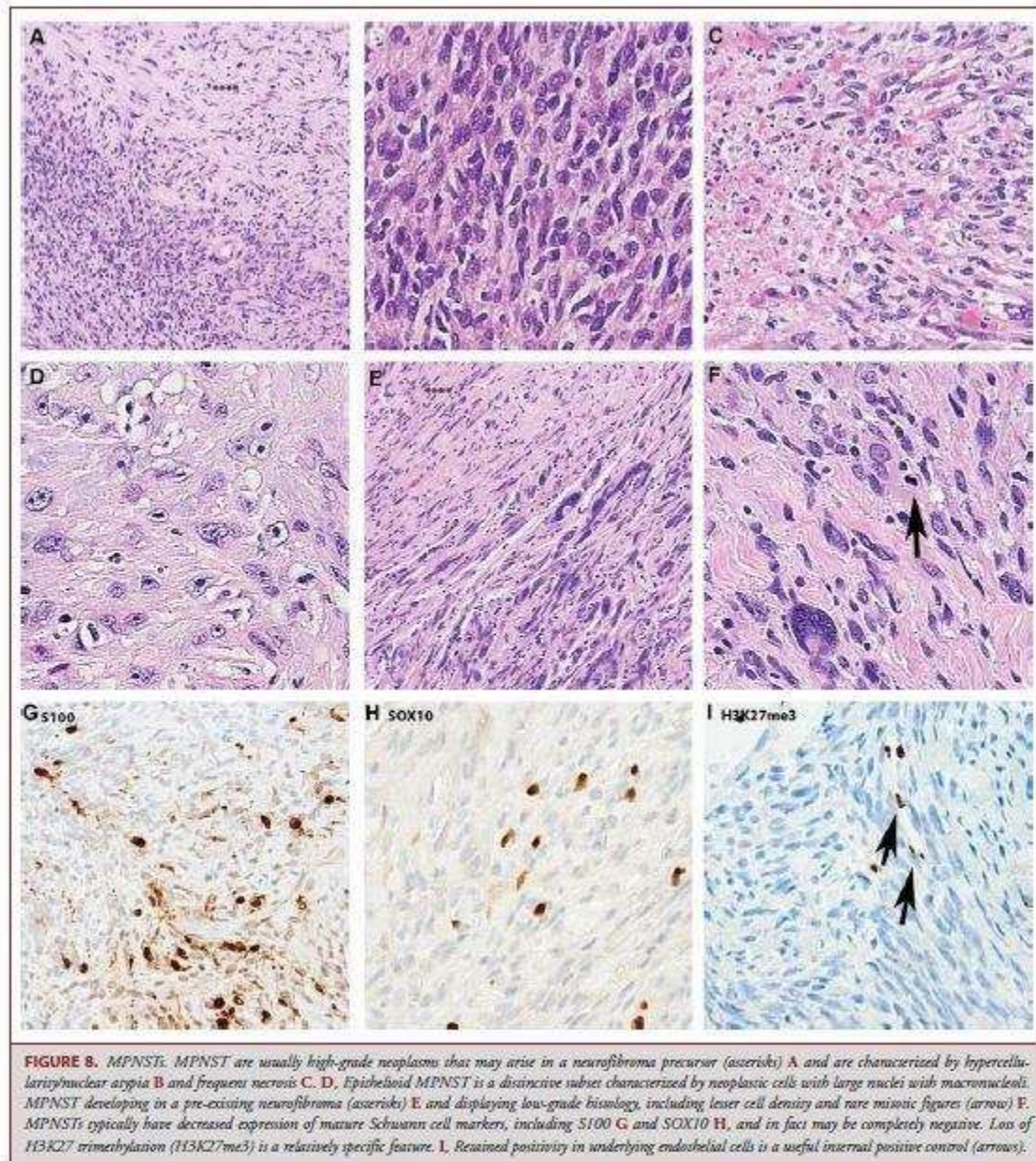
Em termos de imuno-histoquímica, a expressão de S100 e/ou SOX10 é variável nos TMBNPs, sendo frequentemente reduzida em comparação com

schwannomas, podendo até ser totalmente negativa (Belakhoua, S. M., et al., 2021).

Além disso, esses tumores demonstram perda de expressão de neurofibromina e de H3K27 trimetilação, que é um marcador epigenético chave que se perde nos TMBNPs e possui alta especificidade para o diagnóstico. No entanto, outros tumores, como melanomas, também podem apresentar perda de H3K27 trimetilação, o que pode gerar dificuldade no diagnóstico (Belakhoua, S. M., et al., 2021).

O espectro morfológico do TMBNP é notável, com uma diferenciação heterogênea que pode apresentar uma variedade de morfologias, incluindo cartilagem, osso, músculo esquelético e músculo liso. Outras variantes do TMBNP incluem o TMBNPepitelióide e o TMBNP com diferenciação perineural (Belakhoua, S. M., et al., 2021).

Figura 1: Histologia dos Tumores de Bainha de Nervo Periférico



Fonte: Belakhova, S. M., et al., 2021.

4.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A apresentação clínica do TMBNP é variável, sendo frequentemente caracterizada por uma massa dolorosa de crescimento rápido, com ou sem sintomas neurológicos associados, como parestesias e fraqueza muscular. Esses tumores tendem a afetar, principalmente, as grandes raízes nervosas, como o plexo braquial e sacral, além de regiões retroperitoneais,

cabeça, pescoço, tronco e membros, sendo mais comuns nos nervos sensitivos (Diogo CJ, et al., 2012).

4.5 DIAGNÓSTICO

O TMBNP geralmente se desenvolve em associação com nervos maiores e neurofibromas plexiformes. Em uma série com 17 casos, os nervos vestibulares foram relatados como os mais envolvidos e os tumores foram considerados agressivos (Belakhoua, S. M., et al., 2021).

O crescimento do tumor ocorre ao longo dos nervos, com infiltração das estruturas adjacentes. As metástases geralmente ocorrem no pulmão, ossos e fígado (Diogo CJ, et al., 2012).

Deve-se ter cuidado ao excluir o diagnóstico de melanoma desmoplásico ou de células fusiformes, especialmente em locais como cabeça e pescoço, onde esse diagnóstico é mais comum. Também pode haver o desenvolvimento de referidos tumores em nervos cranianos ou no compartimento intracraniano, embora seja mais raro (Belakhoua, S. M., et al., 2021).

Um sarcoma é classificado como TMBNP quando atende a pelo menos um dos seguintes critérios: origem no nervo periférico, em um tumor benigno da bainha do nervo periférico (como um neurofibroma) ou diferenciação histológica das células de Schwann (Diogo CJ, et al., 2012).

Do ponto de vista histológico, o TMBNP é caracterizado por uma alternância entre áreas de alta densidade celular e outras de baixa densidade, com um padrão em paliçada. As células malignas podem ser fusiformes (80% a 85% dos casos) ou arredondadas, e o pleomorfismo celular contribui para a dificuldade no diagnóstico (Diogo CJ, et al., 2012).

A malignidade é indicada pelos seguintes achados: núcleos hipercromáticos; pleomorfismo celular; elevada atividade mitótica; invasão vascular e dos tecidos adjacentes; além da presença de áreas de necrose (Diogo CJ, et al., 2012).

Aproximadamente 15% desses tumores exibem diferenciação variável, o que permite sua subclassificação em entidades distintas, como schwannoma maligno glandular, schwannoma maligno epitelióide e TMBNP superficial epitelióide (Diogo CJ, et al., 2012).

A imuno-histoquímica é essencial no diagnóstico, com cerca de 50% a 90% dos casos apresentando coloração positiva para a proteína S-100; 50% para a proteína básica da mielina; e 40% para leu-7 (ou CD 57). A microscopia eletrônica também é útil, permitindo a caracterização estrutural das células tumorais (Diogo CJ, et al., 2012).

No que diz respeito ao diagnóstico por imagem, a ressonância magnética nuclear ("RMN") é considerada o padrão ouro, mostrando, como principais achados: grandes massas com aspecto fusiforme, orientadas no sentido longitudinal do nervo; heterogêneas; mal definidas; e rodeadas por edema (Diogo CJ, et al., 2012).

Para o estadiamento dos sarcomas de partes moles são considerados: o grau histológico; o tamanho do tumor; a profundidade; e a presença ou ausência de metástases. Alguns estudos também têm destacado a importância da tomografia por emissão de pósitrons ("PET") na detecção de metástases e na identificação de recidivas dos TMBNPs (Diogo CJ, et al., 2012).

4.6 TRATAMENTO

Os TMBNPs têm um prognóstico muito reservado, com uma taxa de sobrevida de 5 anos bastante baixa, sendo de 21% nos casos associados à NF1 e de 42% nos casos sem vinculação com a NF1 (Diogo CJ, et al., 2012).

Os prognósticos desfavoráveis incluem: tumores acima de 5 cm; alto grau de malignidade histológica; e excisão cirúrgica incompleta. As taxas de recorrência local variam entre 40% e 65%, enquanto a recorrência à distância ocorre entre 40% e 68%, tornando os TMBNPs os sarcomas com maior taxa de recorrência (Diogo CJ, et al., 2012).

A remoção cirúrgica do tumor é essencial no tratamento, sendo apontada na literatura como a principal linha de tratamento. A quimioterapia e radioterapia, por sua vez, podem ser utilizadas como terapias coadjuvantes e complementares. A radioterapia é especialmente recomendada no pós-operatório, pois ajuda a reduzir as recorrências tumorais locais (Diogo CJ, et al., 2012).

Hassan et al. destacam que a decisão sobre a oferta de quimioterapia complementar deve ser feita de forma individualizada, levando em consideração a presença ou não de NF1 associada aos TMBNPs,

preferencialmente com uma abordagem multidisciplinar e, se possível, com a inclusão de um centro especializado em sarcoma de grande volume (Hassan, A., et al., 2021).

Nos casos em que a quimioterapia é recomendada, indica-se que o tratamento seja iniciado com doxorubicina associada à ifosfamida. Também pode-se adicionar o etoposídeo, que tem o potencial de evitar a toxicidade dos demais agentes (Hassan, A., et al., 2021).

Para os pacientes idosos, ou com outras comorbidades associadas, que não tolerem as terapias combinadas acima indicadas, a utilização da doxorubicina como agente único é uma alternativa a ser considerada (Hassan, A., et al., 2021).

Em pacientes com tumor cirurgicamente irremediável, ou com TMBNP já metastático, a terapia com antraciclinas permanece como a primeira linha de tratamento, com dados adicionais que apoiam a eficácia clínica do inibidor da topoisomerase II, etoposídeo, especialmente quando combinado com ifosfamida (Hassan, A., et al., 2021).

Embora o aprimoramento na compreensão da patogênese do TMBNP tenha levado a ensaios clínicos avaliando moléculas que inibem vias de sinalização como Ras/Raf; mTOR; EGFR; PDGFR; c-KIT; e AURKA, a resposta a esses agentes ainda é limitada (Hassan, A., et al., 2021).

Por outro lado, os recentes avanços no uso de técnicas de imagem, imuno-histoquímica, e a maior experiência com radioterapia e quimioterapia têm permitido não só o diagnóstico precoce dos TMBNPs, mas também uma melhoria no tratamento, resultando em um aumento na sobrevida dos pacientes acometidos por referidos tumores (Diogo CJ, et al., 2012).

5. CONCLUSÃO:

Os Tumores Malignos da Bainha do Nervo Periférico são neoplasias raras e agressivas, com uma tendência a recidivar localmente, e a se disseminar precocemente, apesar do tratamento multimodal.

Referidos tumores são costumeiramente caracterizados por massas dolorosas, de rápida evolução, podendo estar associados a sintomas neurológicos, como parestesias e fraqueza muscular.

A ressonância magnética nuclear (“RMN”) foi apontada como o exame mais indicado para diagnosticar o TMBNP. Também foi destacada a importância da tomografia por emissão de pósitrons (“PET”) na detecção de metástases e na identificação de recidivas dos TMBNPs.

A remoção cirúrgica do tumor é a principal terapia a ser adotada, podendo ser associada à radioterapia, no momento pós-operatório, bem como à quimioterapia, a depender do caso concreto. Já nos casos de pacientes com tumor cirurgicamente irresssecável, ou com TMBNP metastático, a terapia com antraciclinas permanece como a primeira linha de tratamento.

Tanto a raridade quanto a gravidade dos TMBNPs justificam a relevância da produção deste trabalho, visando à maior divulgação do tema, com o objetivo de informar os clínicos acerca desta rara condição, de suas formas de manifestações, de seu alto grau de associação com a NF1, bem como sobre as possibilidades de tratamento.

Com a informação mais clara e acessível, será possível reduzir o tempo até o diagnóstico dos TMBNPs, permitindo abordá-los de maneira precoce, sobretudo em pacientes acometidos com NF1, melhorando, significativamente, as chances de cura e a sobrevida dos referidos pacientes, com um manejo multidisciplinar, adequado, eficiente e tempestivo do tumor.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Baena-Ocampo L. D, Reyes-Sánchez A, Alpízar-Aguirre A, , Rosales-Olivares L. M. Tumor de vaina nerviosa periférica maligno asociado a neurofibromatosis tipo 1. *Informe de dos casos. Cirugía y Cirujanos* 2009;77(5):391-395. Disponível em:<<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=66211745009>>.Último acesso em: 05 de novembro de 2024.
2. Belakhousa, S. M., & Rodriguez, F. J. (2021). Diagnostic pathology of tumors of peripheral nerve. *Neurosurgery*, 88(3): 443–456. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyab021>. Disponível em: <https://journals.lww.com/neurosurgery/fulltext/2021/03000/diagnostic_pathology_of_tumors_of_peripheral_nerve.2.aspx>.Último acesso em: 10 de novembro de 2024.
3. Diogo CJ, Formigo A, Florova E e col (2012). Tumor maligno da bainha do nervo periférico: relato de caso.Rev Bras Clin Med. São Paulo, 2012 jan-fev;10(1):69-72

4. Galvin, R., Watson, A. L., Largaespada, D. A., Ratner, N., Osum, S., & Moertel, C. L. (2021). Neurofibromatosis in the era of precision medicine: Development of MEK inhibitors and recent successes with selumetinib. *Current Oncology Reports*, 23(4): 45. <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01032-y>. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11912-021-01032-y>>. Último acesso em: 11 de novembro de 2024.

5. Griffin, S., Witt, M. C., El Tecle, N., Prim, M., Hockman, J., Schwetye, K. E., & Pierson, M. J. (2021). Intracranial metastasis from a malignant peripheral nerve sheath tumor in a patient with neurofibromatosis type 1: A case study and literature review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 203:106540. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106540>. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303846721000676>>. Último acesso em: 22 de novembro de 2024.

6. Hassan, A., Pestana, R. C., & Parkes, A. (2021). Systemic options for malignant peripheral nerve sheath tumors. *Current Treatment Options in Oncology*, 22(4):33. <https://doi.org/10.1007/s11864-021-00830-7>. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11864-021-00830-7>>. Último acesso em: de outubro de 2024.

7. Darrigo Jr, L.G., Geller, M., Filho, B., & Azulay, A. (2007). Prevalence of plexiform neurofibroma in children and adolescents with type I neurofibromatosis. *J Pediatr (Rio J)*, 83(6): 571–573.

8. Pineda, R. M., Rebello, C. de F., Barbosa, L. A., Bortolini, C. M., & Cintra, L. C. (2001). Neoplasia Maligna de Bainha de Nervo Periférico de Origem Central: Relato de Caso e Revisão de Literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 47(4), 435–439. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.rbc.2001v47n4.2297>. Disponível em: <<https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/2297>>. Último acesso em: 21 de novembro de 2024.

9. Romero-Rojas, A. E., Díaz-Pérez, J. A., & Lozano-Castillo, A. (2010). Tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST) glandular de la órbita: primera descripción de la literatura de localización orbitaria en un paciente con neurofibromatosis tipo 1. *Neurocirugía (Asturias, Spain)*, 21(1). <https://doi.org/10.4321/s1130-14732010000100005>. Disponível em: <https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-14732010000100005&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Último acesso em: 16 de outubro de 2024.

10. Vasconcelos, R. A. T. de, Coscarelli, P. G., Alvarenga, R. P., & Acioly, M. A. (2017). Malignant peripheral nerve sheath tumor with and without neurofibromatosis type 1. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 75(6), 366–371. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170052>. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/anp/a/TS4qVpcDjZft6Czyt36vwbw/?lang=em>>.
Último acesso em: 05 de novembro de 2024.