

Schwannomatose – primeiros casos relatados no Brasil

Schwannomatosis – first reported cases in Brazil

Simone Vilela¹, Ana Cristina Cotta¹, Julia Filardi Paim¹, Ana Paula Silva Champs¹,
Mônica Navarro¹, Débora Rossi¹, Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues²

DOI: 10.5935/2238-3182.20130072

RESUMO

A dor neuropática pode ser decorrente de diversas causas, entre elas a schwannomatose (SCH), uma doença que acomete cerca de cinco mil brasileiros. A SCH é caracterizada por schwannomas múltiplos e intensamente dolorosos. O diagnóstico diferencial de SCH inclui especialmente as neurofibromatoses do tipo 1 e 2. Um caso típico de SCH, provavelmente o primeiro registrado no Brasil, é apresentado e discutido em detalhes e dois outros casos subsequentes são comparados quanto a determinados aspectos clínicos e radiológicos. Paciente feminina de 33 anos de idade foi admitida com queixas de dor e diminuição progressiva da força no membro inferior esquerdo, havia cinco anos, associadas ao surgimento de nodulações muito dolorosas naquela região. Apresentava também duas manchas café com leite (<1 cm). A RNM detectou tumores de partes moles em região subcutânea e intracavitárias. Foram realizadas duas biópsias em regiões distintas e o exame microscópico de dois nódulos revelou células de Schwann envoltas por abundante estroma mixóide. O exame imuno-histoquímico mostrou marcação forte e difusa para proteína S-100. O exame ultraestrutural demonstrou nas áreas centrais células de Schwann, com restos membranosos intracitoplasmáticos e, focalmente, membrana basal redundante. A sintomatologia algica, o padrão de crescimento neoplásico intraneural, com acentuado edema peritumoral, hialinização vascular e reatividade imuno-histoquímica para proteína S-100 nas células de Schwann no centro das lesões possibilitaram o diagnóstico de schwannomatose. O tratamento farmacológico para a dor foi a opção possível, obtendo-se remissão parcial da dor.

Palavras-chave: Dor Facial; Doenças do Sistema Nervoso Periférico; Células de Schwann; Neurilemoma; Neurofibromatoses; Neurofibromatose 1; Neurofibromatose 2.

ABSTRACT

Neuropathic pain stems various sources including schwannomatosis (SCH), a disease that affects about five thousand Brazilians. SCH is characterized by multiple and intensely painful schwannomas. Differential diagnosis of SCH includes, especially, neurofibromatosis types 1 and 2. A typical case of SCH, possibly the first recorded in Brazil, is presented and discussed in detail and compared with two other subsequent cases with regards to selected clinical and radiological aspects. A 33 year-old female patient was admitted with pain and progressive loss of strength in the left lower limb for the past five years. These complaints were associated with the appearance of very painful nodules in the same region. She also had two light brown (café-au-lait) spots (<1 cm). MRI detected soft tissue tumors in the subcutaneous and intracavitary regions. Two distinct biopsies of different regions and microscopic examination of two nodules revealed Schwann cells surrounded by abundant myxoid stroma. Immunohistochemical examination showed strong and diffuse markers of S-100 protein. Ultrastructural examination showed Schwann cells in the core areas with traces of intracytoplasmic membranes and foci of redundant basement membrane. The pain symptoms, the pattern of intraneural neoplastic growth with marked peritumoral edema, vascular hyalinization, and immunohistochemical

Recebido em: 21/01/2013
Aprovado em: 30/08/2013

Instituição:
Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues
E-mail: rodrigues.loc@gmail.com

reactivity for S-100 protein in Schwann cells in lesion cores suggested the diagnosis of schwannomatosis. Pharmacological pain treatment achieved partial remission of pain.

Key words: Facial Pain; Peripheral Nervous System Diseases; Schwann Cells; Neurilemmoma; Neurofibromatosis; Neurofibromatosis 1; Neurofibromatosis 2.

INTRODUÇÃO

A dor neuropática possui várias causas, entre elas a Schwannomatose (SCH), uma doença que acomete cerca de cinco mil brasileiros (1:40.000 nascidos) e é caracterizada por schwannomas múltiplos e ausência de tumor do nervo vestibular. O diagnóstico diferencial de SCH deve ser feito com as neurofibromatoses do tipo 1 (NF1) e 2 (NF2). Os critérios diagnósticos para SCH foram delimitados por MacCollin et al.¹. Para o diagnóstico definido de SCH, é necessária a confirmação anatomopatológica de pelo menos dois schwannomas, na ausência de tumor no nervo vestibular, demonstrada por exame de imagem realizado após os 18 anos de idade. Algumas características peculiares dos schwannomas na schwannomatose são o edema peritumoral no nervo adjacente, transformação mióide proeminente e padrão de crescimento intraneural.¹

OBJETIVO

O objetivo desse estudo é relatar e discutir em detalhes um caso típico de SCH, provavelmente o primeiro registrado no Brasil, em seus aspectos clínicos, radiológicos e histopatológicos. A seguir, comparar determinados achados clínicos com outros dois casos diagnosticados subsequentemente.

MÉTODO, CASUÍSTICA E RESULTADOS

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Associação das Pioneiras Sociais e foi coletado termo de consentimento livre e esclarecido. Não há conflito de interesses.

A primeira paciente JVLM, feminina, de 33 anos de idade, foi admitida na Rede Sarah em 30/03/2009 apresentando dor na região inguinal com irradiação para o membro inferior à esquerda, com 5 anos de evolução, associada à diminuição da força muscular neste membro de forma progressiva. Coincidindo com esses sintomas, a paciente percebeu o surgimento de vários nódulos nas regiões inguinal,

glútea e coxa esquerda e alguns pequenos nódulos na região glútea direita. Sem outras informações de relevância, além de ser tabagista e hipertensa em uso de hidroclorotiazida 25 mg de forma irregular. A história familiar não revelou casos semelhantes ou de neurofibromatose. Ao exame, havia hiperestesia e fraqueza muscular grau 4 (MRC) de forma praticamente homogênea, e marcha com monoparesia do membro inferior esquerdo. Foi submetida à ressonância nuclear magnética (RNM) da coluna total, tendo sido evidenciados múltiplos nódulos assimétricos e bem delimitados, alguns septados, levemente heterogêneos, com hipersinal nas sequências ponderadas em T2 e sinal intermediário em T1 envolvendo raízes nervosas extraforaminais e foraminais toracolombares à esquerda (T11, T12, L1, L3 e L4), com componente intracanal no segmento sacral e acompanhando o plexo sacral, principalmente à esquerda. Essas nodulações também eram observadas na região paravertebral anterolateral desde a altura de T10 até a pelve, envolvendo o músculo iliopsoas e o plano gorduroso glúteo à esquerda (Figura 1A).

A ultrassonografia abdominal e tomografia computadorizada de abdome demonstraram múltiplas lesões expansivas confluentes intra-abdominais nos espaços retroperitoneais para-aórticos, para-retais laterais e retro-retais e à esquerda em fossa ilíaca, flanco, regiões inguinal, femoral, glútea e subcutâneo dorsal. As lesões tinham dimensões variando entre 12 x 9 mm e 75 x 50 mm apresentando-se hipocogênicas e heterogêneas ao ultra-som com estreita relação com sistema nervoso periférico.

A RNM de encéfalo não demonstrou alterações significativas, apenas hiperintensidades inespecíficas nos hemisférios cerebrais.

Realizou-se RNM de pelve e coxas que evidenciou múltiplas lesões expansivas, grosseiramente lobuladas, isointensas à musculatura, com aspecto mais heterogêneo que sofrem impregnação pelo contraste paramagnético. As mesmas situam-se em topografia do plexo lombossacro esquerdo, porção inferior do plexo lombossacro direito, em ramos nervosos pélvicos (principalmente aos nervos obturatórios e pudendos), nervo femoral esquerdo e em seus ramos, bem como no ciático esquerdo. Foram observadas, também, estruturas arredondadas e alongadas, com características semelhantes de intensidade de sinal e padrão de contraste, formando cadeias de localização, preferencialmente, no tecido celular subcutâneo, ao longo dos ramos cutâneos do nervo femoral (Figuras 1B e 1C).

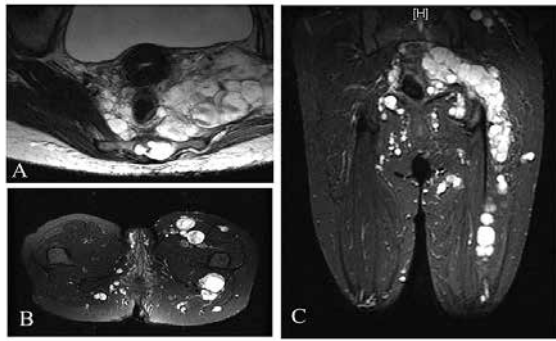


Figura 1 - Imagens por ressonância nuclear magnética: A) da coluna lombossacra no plano axial, ponderada em T2 com supressão de gordura; B) da pelve nos planos coronal ponderado STIR e C) da pelve e coxas no plano axial ponderado em T2 com supressão de gordura e coxas.

A paciente foi, então, submetida à biópsia por exérese de dois nódulos (Figura 2A). O primeiro encontrava-se na face lateral da raiz da coxa esquerda e media 3,6 x 1,2 x 0,4 cm, enquanto o segundo, do tornozelo esquerdo, media 1,6 x 0,4 x 0,3 cm. Ambos os nódulos apresentavam superfície brilhante, brancacenta e amarelada, de consistência macia gelatinosa. O exame microscópico revelou lesão de aspecto plexiforme constituída por proliferação de células fusiformes, de núcleos alongados de extremidades variáveis entre afiladas e arredondadas e cromatina uniformemente distribuída. A população celular estava concentrada, principalmente, nas áreas centrais e envolvida por abundante material mixóide periférico. As células estavam dispostas, predominantemente, em arranjo perpendicular ao maior eixo da lesão. Alguns vasos das áreas mixóides apresentavam hialinização da parede. Havia boa delimitação com o tecido conjuntivo frouxo e padrão de crescimento intraneural.

O exame imuno-histoquímico revelou marcação forte e difusa para proteína S-100 (Figura 2B). O colágeno IV apresentou marcação nas áreas centrais mais celulares das lesões, de crescimento intraneural e com transformação mixóide. O imunofenótipo foi compatível com células de Schwann. Foram observadas raras estruturas positivas para a proteína do neurofilamento, morfológicamente compatíveis com esparsos prolongamentos axonais. O marcador de proliferação celular Ki-67 revelou um índice de 3%.

A análise ultraestrutural da lesão da face lateral da raiz da coxa esquerda revelou duas áreas distintas, sendo uma delas compacta rica em colágeno e a outra frouxa, apresentando uma matriz mixóide. A

área compacta apresentava, principalmente, células de Schwann, com resquícios membranosos intracitoplasmáticos e, focalmente, membrana basal redundante. A matriz extracelular era constituída por longos feixes de fibrilas de colágeno. Nas áreas mais frouxas, havia células alongadas do tipo fibroblastos e grupos de células de Schwann em meio a uma matriz mixóide, com finos feixes frouxos de colágeno.

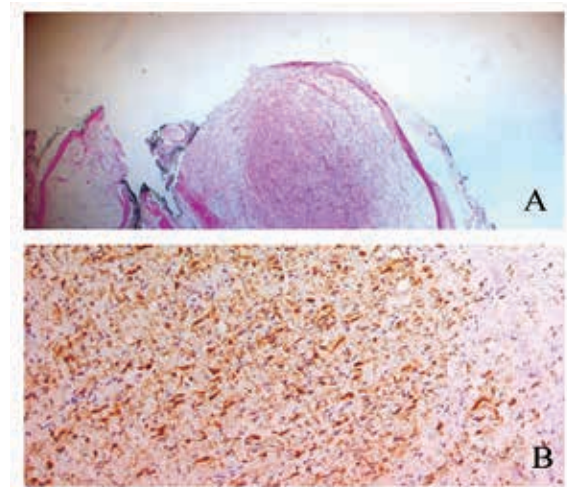


Figura 2 - A) Vasos hialinizados na área mixóide (HE 200x); B) Exame imuno-histoquímico com marcação das células de Schwann para proteína S-100 (HE 100x).

O estudo citogenético dos fragmentos da lesão do quadril demonstrou cromossomos normais em número e estrutura.

Os achados morfológicos e radiológicos descritos, associados aos exames de imagem e dados clínicos, sobretudo a dor, permitiram o diagnóstico de schwannomatose.

DISCUSSÃO

As neurofibromatoses são grupo de condições com propensão ao desenvolvimento de múltiplos tumores da bainha nervosa, entre eles os schwannomas, os quais são tumores benignos da bainha do nervo periférico, e que são encontrados tanto na SCH quanto na NF2. Ao contrário da NF2, na SCH não há envolvimento do oitavo par craniano, nem alterações oculares, nem ependimomas ou propensão ao surgimento de meningiomas. Além disso, na SCH, apenas 15% dos casos são familiares, com alterações no cromossomo 22, na região próxima ao gene NF2, com mutações no gene supressor tumoral SMARCB1 (hSnf5/INI1).²

Os critérios diagnósticos da SCH foram descritos por MacCollin et al.¹ e o diagnóstico definido ocorre quando são identificados dois ou mais schwannomas, com confirmação anatomopatológica, e ausência de tumor no nervo vestibular, esta última demonstrada por exame de imagem realizado após os 18 anos de idade. Um diagnóstico presuntivo de SCH é considerado quando dois ou mais schwannomas são detectados por biópsia, com ou sem sintomas de disfunção do nervo vestibular após os 30 anos, ou quando há dois ou mais schwannomas, em distribuição anatômica delimitada, sem sintomas de disfunção do nervo vestibular, em qualquer idade.

A SCH é considerada o terceiro subtipo mais comum de neurofibromatose, sendo considerada tão frequente quanto a NF2.¹ Os critérios clássicos para o diagnóstico diferencial histopatológico entre schwannoma e neurofibroma consideram o padrão de crescimento das duas neoplasias.³ Schwannomas são encapsulados, constituídos quase exclusivamente por células de Schwann, surgem excentricamente e se expandem comprimindo o nervo periférico ao redor de sua periferia. Neurofibromas expandem a matriz endoneural e são constituídos por várias populações celulares, incluindo células de Schwann, axônios, fibroblastos e células perineuriais, em abundante matriz extracelular, com expansão da matriz endoneural, formando um plexo tortuoso na matriz mixóide.

Relatos dos schwannomas na schwannomatose descrevem edema peritumoral no nervo adjacente, transformação mixóide proeminente e padrão de crescimento intraneural.¹ Neste caso, foram observados edema peritumoral acentuado, extensa transformação mixóide no interior do tumor e expansão intraneural.

A diferenciação histopatológica entre schwannoma e neurofibroma nem sempre é nítida e alguns tumores benignos da bainha do nervo periférico híbridos têm sido descritos.⁴ O conceito de que os axônios são ausentes no schwannoma foi recentemente questionado com a descrição de axônios intralesionais.⁵ No caso aqui descrito, alguns axônios positivos, à imuno-histoquímica, para proteína do neurofilamento foram observados. Além disso, havia hialinização das paredes vasculares nas áreas mixóides, o que favorece o diagnóstico de schwannoma, sendo considerado achado importante para o diagnóstico diferencial entre schwannoma e os tumores híbridos schwannoma-neurofibroma.^{4,6}

O exame ultraestrutural confirmou a constituição por células de Schwann nas áreas centrais da lesão e

demonstrou, nas áreas mixóides periféricas, algumas fibras colágenas nas áreas frouxas do schwannoma.

Os neurofibromas são geralmente indolores, entretanto, cerca de dois terços dos pacientes com SCH apresentam dor com o aparecimento das massas tumorais, embora não haja relação entre o seu volume e a intensidade da dor. Em dois outros casos subsequentes, ambos diagnosticados no Centro de Referência em Neurofibromatoses do HC da UFMG, a desproporção entre o tamanho dos schwannomas e a dor é evidente. Enquanto num dos pacientes (LEJ, 38 anos de idade, masculino), vários schwannomas menores do que 1 cm de diâmetro nas extremidades dos membros superiores desencadearam dor neuropática intensa somente reduzida com a extirpação cirúrgica; em outra paciente (TRM, 24 anos de idade, feminina), apresentava dor em apenas um dos diversos schwannomas localizados no membro superior esquerdo e maiores do que 3 cm de diâmetro (Figura 3A), sem sinais de schwannomas vestibulares (Figura 3B).

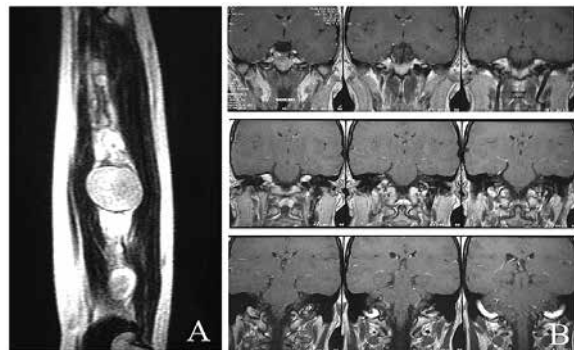


Figura 3 - Imagens por ressonância nuclear magnética: A) do antebraço esquerdo, (mostrando múltiplos tumores – schwannomas à biópsia) e B) do encéfalo (mostrando ausência de tumores no oitavo par craniano) de outra paciente com schwannomatose (TRM, 24 anos, feminina).

A metade dos pacientes apresenta alterações ao exame neurológico.⁴ A paciente aqui descrita apresentava dor de forte intensidade, associada a monoparesia no membro inferior esquerdo. Por outro lado, os dois outros pacientes mencionados não apresentavam disfunção neurológica.

O tratamento dos nódulos da SCH é preferencialmente cirúrgico, na dependência de critérios clínicos e da sintomatologia do paciente. O caso foi discutido com a equipe de neurocirurgia, ortopedia e cirurgia plástica e, considerando as extensões e as múltiplas lesões, foi optado por acompanhamento conservador. A paciente obteve remissão parcial da

dor com a prescrição de gabapentina (600 mg pela manhã, 300 mg à tarde e 300 mg à noite), omeprazol (20mg pela manhã), amitriptilina (25 mg pela manhã e 50 mg à noite) e clonazepam (2 mg à noite). Em dezembro de 2012 a paciente JVLM sofreu um episódio de isquemia cerebral com sequelas (afasia e hemiplegia). Nos meses anteriores, vinha apresentando anemia persistente do tipo espoliativa, que foi atribuída a metrorragias frequentes, para as quais recebeu anticoncepcionais hormonais, recuperando-se da anemia. No entanto, já era tabagista e hipertensa, fatores que, associados ao uso do anticoncepcional hormonal, podem ter contribuído para a isquemia cerebral. Foi realizado ecocardiograma transesofágico (normal) e realizados exames para estudo de possível trombofilia, pois sua irmã (também jovem, tabagista e obesa) faleceu em 2012 de provável isquemia cerebral. Os exames para C677T, Falcização, Proteína C, Proteína S, Lipoproteína A, Anticoagulante lúpico, FAN, Fator V de Leiden, Fator reumatóide, Protrombina, Doença de Chagas e Anticardiolipina foram todos dentro da normalidade.

Por outro lado, nos dois outros casos de SCH foi possível a ressecção cirúrgica dos tumores mais dolorosos, com remissão completa da dor.

CONCLUSÃO

O presente estudo mostra a dor neuropática como principal sintoma da schwannomatose, apesar de sua diversidade na expressão clínica, nos primeiros casos relatados no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. MacCollin M, Chiocca EA, Evans DG, Friedman JM, Horvitz R, Jaramillo D, et al. Diagnostic criteria for schwannomatosis. *Neurology*. 2005; 64(11):1838-45.
2. Boyd C, Smith MJ, Kluwe L, Balogh A, MacCollin M, Plotkin SR. Alterations in the SMARCB1 (INI1) tumor suppressor gene in familial schwannomatosis. *Clin Genet*. 2008; 74(4):358-66.
3. Harkin JC, Reed RJ. Tumor of the peripheral nervous system. *Atlas of tumor pathology. Second Series. Fascicle 3*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology (AFIP); 1969.
4. Feany MB, Anthony DC, Fletcher CD. Nerve sheath tumours with hybrid features of neurofibroma and schwannoma: a conceptual challenge. *Histopathology*. 1998; 32(5):405-10.
5. Nascimento AF, Fletcher CD. The controversial nosology of benign nerve sheath tumors: neurofilament protein staining demonstrates intratumoral axons in many sporadic schwannomas. *Am J Surg Pathol*. 2007; 31(9):1363.
6. Zamecnik M. Hybrid neurofibroma/ schwannoma versus schwannoma with Antoni B areas. *Histopathology*. 2000; 36(5):473-4.