

## **NEUROFIBROMATOSE TIPO I COMO FATOR PREDISPONENTE PARA O CARCINOMA DUCTAL IN SITU – UM RELATO DE CASO**

Rozana Simoneti<sup>1</sup>, Renan Faga<sup>2</sup>, Danilo Tannus de Queiroz<sup>3</sup>, Gabrielli Castro Martins<sup>3</sup>, Paola Dias Tagliacozzo<sup>3</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n7p311-321>

Artigo recebido em 27 de Maio e publicado em 07 de Julho de 2025

### Relato de Caso

#### RESUMO

**Introdução:** A neurofibromatose do tipo I (NF1) é uma doença autossômica dominante que cursa com diversas lesões cutâneas formadas por tecido nervoso ganglionar. Esse quadro, causado por alteração no gene NF1, é responsável pela produção anormal da neurofibromina, um regulador importante do proto-oncogene RAS, predispondo ao seu portador, o aparecimento de diversas lesões neoplásicas. O tratamento para doença é incerto e deve ser feito conforme sintomatologia e comorbidades que surjam de cada paciente. **Objetivo:** Relatar um caso de paciente portadora de NF1 que desenvolveu carcinoma ductal in situ (CDIS), destacando a importância do acompanhamento ginecológico multidisciplinar. **Metodologia:** Relato clínico baseado em acompanhamento ambulatorial de uma paciente com NF1, com evolução documentada entre 2013 e 2024. **Conclusão:** A NF1 aumenta significativamente o risco de neoplasias, exigindo vigilância ginecológica cuidadosa. O reconhecimento dessas peculiaridades permite uma abordagem mais eficaz, integrada e preventiva.

**Palavras-chave:** Neurofibromatose tipo 1; Carcinoma ductal in situ; Ginecologia; Miomatose uterina; Neoplasias mamárias

## ABSTRACT

**Introduction:** Neurofibromatosis type I (NF1) is an autosomal dominant disorder characterized by multiple cutaneous lesions composed of ganglionic nerve tissue. This condition results from mutations in the NF1 gene, leading to abnormal production of neurofibromin, a key regulator of the RAS proto-oncogene. As a consequence, affected individuals have a markedly increased risk of developing various neoplastic lesions. Treatment remains uncertain and must be tailored to the patient's symptoms and associated comorbidities. **Objective:** To report a case of a patient with NF1 who developed ductal carcinoma in situ (DCIS), emphasizing the relevance of multidisciplinary gynecological follow-up. **Methods:** Clinical case report based on the longitudinal outpatient follow-up of a patient with NF1, with documented progression from 2013 to 2024. **Conclusion:** NF1 significantly increases the risk of neoplasia, requiring vigilant gynecological surveillance. Recognition of the disease's specific features allows for a more effective, integrated, and preventive approach.

**Keywords:** Neurofibromatosis type 1; Ductal carcinoma in situ; Gynecology; Uterine fibroids; Breast neoplasms

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup> Docente da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde – PUC-SP, Sorocaba, SP, Brasil  
<sup>2</sup> Residente da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde – PUC-SP, Sorocaba, SP, Brasil  
<sup>3</sup> Acadêmico da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde – PUC-SP, Sorocaba, SP, Brasil

**Autor correspondente:** Gabrielli Castro Martins – [gabimartins07@hotmail.com](mailto:gabimartins07@hotmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

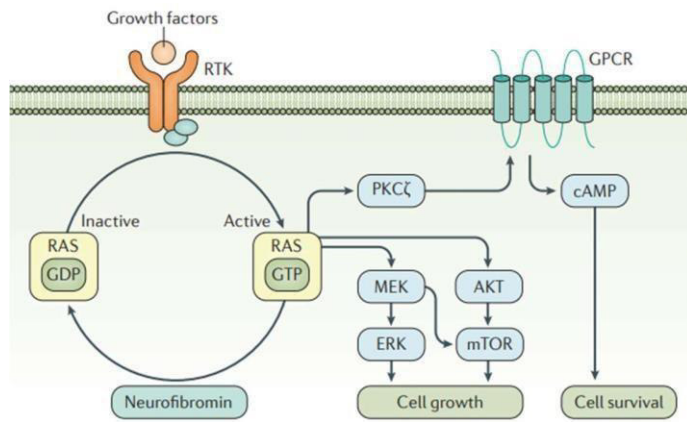
A neurofibromatose do tipo I é uma patologia de acometimento multissistêmico causado pela alteração de caráter autossômico dominante no gene NF1, que codifica a neurofibromina. A principal característica na doença é o aparecimento de múltiplos neurofibromas, que são tumorações benignas de tecido nervoso sediadas por toda extensão cutânea do paciente. (1)

A neurofibromatose do tipo I acomete cerca de 1:3000 em todo mundo, dentre seus portadores, metade é familiar. A expectativa de vida nessa população é reduzida em cerca de 8 a 21 anos de vida, fora que a maior parte das mortes ocorre em indivíduos abaixo dos 40 anos de idade devido a neoplasias malignas predispostas pela neurofibromatose do tipo I. (2–7)

A neurofibromina, proteína presente em diversas células do organismo humano, como neurônios, células do sistema imune, endoteliais, células da medula adrenal e células gliais, mas com funções aparentemente diferentes em cada uma dessas células, é o grande pilar de diversas manifestações que esse quadro pode desenvolver. (8–11)

Ao analisar a sequência de aminoácidos da cadeia da neurofibromina, é visto que uma sequência de 300 domínios da neurofibromina é muito similar, em termos estruturais, a família de proteínas (proteínas ativadoras da GTPase) que tem função de down– regulation sobre o proto–oncogene RAS. (10, 11)

Essas proteínas inativam o RAS acelerando a conversão de GTP vinculado ao RAS, para GDP. Com essa alteração e, logo, a perda dessa função, temos um aumento geral do crescimento e sobrevivência celular, assim como menor resposta a mecanismos de controle celular, por conta da hiperativação de RAS, que sinaliza via cascata de AKT–mTOR e MEK–EKR. Um esquema simplificado, de (Gutmann D., 2017), está demonstrado abaixo, na figura 1. (10, 11)



*Figura 1 – Efeito da neurofibromina na sinalização intracelular*

O risco de desenvolvimento de neoplasias em pacientes portadores de neurofibromatose do tipo I é estimado em 20–39% aos 50 anos, mas chegam aos 60% na vida toda. A chance de desenvolvimento de neoplasias, em comparação com a população em geral, é de 2 a 5 vezes maior, fora que, na população com quadro de cancer diagnosticado, aqueles que tem neurofibromatose do tipo I tem 50 vezes mais chances de terem tumores de alto grau. (12–14)

Tratando-se especificamente de alguns tumores, a chance de desenvolvimento, em comparação com a população geral, no caso de tumor de adrenal é de 74 vezes, de câncer de mama precoce (abaixo dos 40–50 anos) é de 4 a 11 vezes e de tumor maligno de bainha de nervo periférico, um tipo de malignização do tecido conjuntivo, chega a um aumento de mais de 1.000 vezes. (15)

O diagnóstico de feocromocitoma, nesses pacientes, normalmente ocorre, em média, aos 42 anos de idade, sendo tumor único em 84% dos casos e apresentando malignidade em 11,5%.<sup>16</sup> Por conta da associação com câncer de mama, autoexame recorrente e seguimento com mamografia ou ressonância magnética em mulheres abaixo dos 40 anos de idade pode ser um manejo a ser considerado, devido ao risco aumentado.<sup>(2)</sup>

É importante, porém, ressaltar que a maior incidência a radiação pode predispor a maior chance de lesões neoplásicas, como fibrossarcomas, nessa população, dado que o controle celular de atividade mitótica é disfuncional. (17)

A busca pelo tratamento da neurofibromatose do tipo I é buscado com

verdadeiro ímpeto pela comunidade científica, dado seu forte efeito prejudicial à saúde e qualidade de vida de seus portadores. Um mesmo tratamento que aborde todas as patologias e quadros decorrentes da neurofibromatose, é pouco provável, devido à alta gama e possibilidade de manifestações que podem surgir. No longo prazo, as perspectivas podem incluir edição genética, estratégias de substituição genética ou imunomodulação, particularmente para lesões malignas. (1)

## **METODOLOGIA**

Trata-se de um relato de caso clínico baseado em prontuários e evolução ambulatorial de paciente portadora de NF1 atendida na rede pública de saúde entre os anos de 2013 e 2024. Foram respeitados os princípios éticos da pesquisa clínica, preservando-se a identidade da paciente.

Este estudo está isento de avaliação por Comitê de Ética por tratar-se de relato de caso com identidade preservada, conforme Resolução CNS 510/2016.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **ANAMNESE**

**ID:** R.A.L.L., feminina, 27 anos, natural e procedente de Porto Feliz, solteira, do lar.

**QD:** “Muita cólica no 1º dia de menstruação” com aumento do fluxo, há 1 ano

**HPMA:** Há um ano, quando cessou uso de Diane®, começou a apresentar cólicas intensas no primeiro dia do fluxo, que vão diminuindo ao passar dos dias, de forma que no último dia do fluxo, está sem dor. Relata que o fluxo passou a ser volumoso, com presença de “pelotes” (sic), chegando a usar 3 absorventes noturnos no 1º dia, mas que com o tempo (decorrer do ciclo) o volume diminuiu. Ainda informa que chegou a usar “piroxicam” por 6 meses, que resultou em melhora das cólicas, mas persistência do volume. Nega outros sintomas.

**IDA:** Nega quaisquer sintomas mamários, urinários e intestinais.

**AP:** Neurofibromatose (tratado há 4 anos por equipe de oncologia). Nega neoplasias ginecológicas.

**AF:** Mãe com neurofibromatose e miomatose uterina (realizou histerectomia para tratamento). Nega neoplasias ginecológicas na família.

**HV:** Nega uso de tabaco, álcool e/ou outras drogas, tampouco uso de medicação

contínua.

**AG:** Menarca aos 12 anos, intervalo de 30 dias (regular), duração de fluxo de 3–4 dias, de grande volume (1º dia usando ~4 absorventes noturnos e com queda do volume ao longo do fluxo), conteúdo com presença de “grumos” (sic), acompanhado de cólicas intensas no 1º dia de fluxo. Paciente nega relações sexuais, corrimentos e/ou uso de métodos anticoncepcionais.

**AO:** NDN

### **EXAME FÍSICO**

**GERAL:** Bom estado geral, afebril, acianótica e anictérica, sem edemas, mucosas úmidas, coradas e hidratadas, localizada e orientada em tempo e espaço.

**MAMAS:** Discreta assimetria (mama esquerda levemente maior), ausência de retrações e/ou abaulamentos. Múltiplas lesões de pele compatíveis com neurofibromas, já diagnosticado e em acompanhamento com equipe de oncologia. Sem massas ou linfonodos palpáveis.

**ABDOME:** Plano, flácido, indolor à palpação superficial e/ou profunda, sem sinais de visceromegalias, massas palpáveis e/ou circulação colateral, com ausência de lesões, abaulamentos e/ou retrações

**ESPECULAR:** Hímen íntegro.

### **CONDUTA**

– Solicitado hemograma e prescrito ácido mefenâmico, 3cp.

(Em consulta de retorno, 3 meses depois, refere melhora dos sintomas. Após esse momento, paciente perdeu seguimento no ambulatório.)

### **EVOLUÇÃO**

**2013-2020:** A paciente retornou em consultas neste ambulatório com quadros semelhantes, de alterações do ciclo menstrual, como aumento de fluxo e/ou dores associadas à menstruação. Todas as condutas foram pautadas em uso de sintomáticos, que levaram à resolução do quadro. Em uma das consultas, a paciente trouxe um resultado de ultrassonografia pélvica, realizada em 2017, solicitada devido a um achado

de massa uterina característico de mioma uterino em ressonância magnética de abdome. O exame trouxe o seguinte laudo: “Ultrassonografia pélvica revelou útero de 179cm<sup>3</sup>, em anteversoflexão, com endométrio normal e nódulos sólidos medindo 2,8x2,4.” Na ocasião, dado alta por não ter conduta.

**2021:** Paciente, sob acompanhamento ambulatorial da oncologia e genética, teve diagnóstico de feocromocitoma em adrenal esquerda, além de lesões paravertebrais e retroperitoneais em lado direito, de caráter expansivo e compressivo, que cursavam com dores lancinantes e pungentes, que, por vezes, impossibilitavam, inclusive, a avaliação da paciente em maca. Tratada, em diversas ocasiões, com opiáceos e seus similares.

**2022:** Em nova ultrassonografia pélvica, solicitado para avaliação de sangramento uterino anormal desencadeado por miomatose, revelou dois corpos miomatosos, em que um possuía dimensões 2,9x2,5x2,3 de acometimento intramural em parede anterior e o outro de dimensões 5,5x6,0x5,8 de acometimento subseroso e intramural (<50%). Na ocasião, iniciou-se tratamento com Primolut®-nor, Transamin® e meloxicam.

**2023:** Por acompanhamento do quadro de miomatose, paciente retorna com nova ultrassonografia pélvica, que revelou útero em anteversoflexão, de volume de 516cm<sup>3</sup>, com 4 corpos miomatosos. As características dos miomas são as seguintes: um mioma subseroso corporal anterior/lateral direito medindo 7,5x6,7x6,1; um mioma subseroso cornual esquerdo medindo 3,5x2,9; um mioma intramural medindo 3,7x3,0; um mioma intramural corporal direito medindo 2,0x2,0. O tratamento com Primolut®-nor se manteve.

Paciente realizou cirurgia para retirada do feocromocitoma em outubro deste ano. Por conta do cenário pós-operatório, interrompeu uso do Primolut®-nor.

**01/2024:** Paciente retorna em consulta com queixa de nódulo em mama esquerda que notou após emagrecimento que se instalou há cerca de 9 meses. Ao exame físico, paciente se encontrava em bom estado geral, mas emagrecida e com presença de nódulo endurecido e móvel, de aproximadamente 5cm em quadrante superior esquerdo de mama esquerda, a cerca de 1cm do corpo mamilar. Ausência de descarga papilar. Primolut®-nor interrompido.

**06/2024:** Relata que chegou a menstruar por 2 vezes no mês de março e que, desde então, não teve mais episódios de sangramento. Ultrassonografia das mamas, para avaliação do nódulo, revelou lesão cística anecogênica, septos espessos lineares, contornos regulares e dimensão de 7,3x4,9x7,7 (144cm<sup>3</sup>). Classificado como BIRADS 3. A conduta foi de Primolut® e meloxicam caso sangramento e encaminhamento à mastologia. Devido à quadro de anemia importante, orientou-se o uso de Primolut® de forma contínua.

**10/2024:** Paciente retorna após 6 sessões de quimioterapia para tratamento adjuvante de feocromocitoma. Trouxe resultado de biópsia de lesão nodular em mama, previamente identificada, realizada há cerca de 1 mês, que revelou, diagnóstico anatomopatológico de carcinoma invasivo da mama necrosado. Carcinoma ductal “in situ” sólido grau nuclear

1. Imunohistoquímica: imunoexpressão de receptores hormonais inconclusivos pela necrose tumoral CD68/GATA-3/CI57 positivos. Paciente nos informa que desde início da quimioterapia, notou redução da lesão da mama. Conduta: prescrição de análogo de GnRH.4.

## **DISCUSSÃO**

O caso da paciente, que acompanha em cenário ambulatorial de ginecologia, ao cursar com aparecimento de lesão neoplásica de carcinoma ductal “in situ”, em mama esquerda se correlaciona muito com o que outras mulheres portadoras de neurofibromatose do tipo I estão sujeitas.

O acompanhamento multidisciplinar da paciente, que trata também com as áreas de oncologia e genética, está de acordo com o que deve ser realizado na prática médica, haja visto que a doença cursa com diversas apresentações orgânicas e que necessitam de intervenção e acompanhamento médico realizado de forma qualificada e de prontidão.

Como trata-se, no caso do carcinoma ductal “in situ”, de uma lesão neoplásica decorrente da alteração genética do quadro da neurofibromatose do tipo I, o ginecologista deve estar preparado para um diagnóstico precoce, e suas peculiaridades, ao participar do cuidado desse tipo de paciente, como se atentar ao maior risco de

desenvolvimento de novas lesões malignas se submetida de forma repetitiva a irradiações, como é o caso do exame de mamografia.

Como a lesão se apresenta anátomo-histo-patologicamente igual a outras lesões vistas na população geral, a abordagem não se diferencia pela presença do quadro de neurofibromatose do tipo I, mas quando realizar uma abordagem mais invasiva, como a cirurgia, é algo que deve ser pauta e decisão compartilhada de toda a equipe.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A neurofibromatose do tipo I é uma doença que cursa com suas peculiaridades e particularidades, não sendo diferente aos olhos do cuidado ginecológico. O reconhecimento de quais situações, assim como deve ser feito o atendimento personalizado àquela paciente, são competências que todo profissional na área deve dispor.

O cuidado multidisciplinar, ainda mais por se tratar de uma doença multissistêmica, sempre deve ser uma ferramenta a ser usada, sem a qual não é possível um cuidado médico de qualidade e a garantia do bem-estar e da qualidade de vida da paciente.

## **REFERÊNCIAS**

- 1)Gutmann, D., Ferner, R., Listernick, R. et al. Neurofibromatosis type 1. Nat Rev Dis Primers 3, 17004 (2017).
- 2)Uusitalo, E. et al. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. J. Invest. Dermatol. 135, 904–906 (2015)
- 3)Evans, D. G. et al. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. Eur. J. Hum. Genet. 19, 1187–1191 (2011).
- 4)Rasmussen, S. A., Yang, Q. & Friedman, J. M. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. Am. J. Hum. Genet. 68, 1110–1118 (2001).
- 5)Masocco, M. et al. Mortality associated with neurofibromatosis type 1: a study based on Italian death certificates. Orphanet J. Rare Dis. 6, 11 (2011).
- 6)Zoller, M., Rembeck, B., Akesson, H. O. & Angervall, L. Life expectancy, mortality and prognostic factors in neurofibromatosis type 1. A twelve-year follow-up of an epidemiological study in Goteborg, Sweden. Acta Derm. Venereol. 75, 136–140 (1995).
- 7)Duong, T. A. et al. Mortality associated with neurofibromatosis 1: a cohort study of 1895 patients in 1980–2006 in France. Orphanet J. Rare Dis. 6, 18 (2011).
- 8)DeClue, J. E., Cohen, B. D. & Lowy, D. R. Identification and characterization of the

- neurofibromatosis type 1 protein product. Proc. Natl Acad. Sci. USA 88, 9914–9918 (1991).
- 9) Basu, T. N. et al. Aberrant regulation of ras proteins in malignant tumour cells from type 1 neurofibromatosis patients. Nature 356, 713–715 (1992).
- 10) Dasgupta, B., Yi, Y., Chen, D. Y., Weber, J. D. & Gutmann, D. H. Proteomic analysis reveals hyperactivation of the mammalian target of rapamycin pathway in neurofibromatosis 1-associated human and mouse brain tumors. Cancer Res. 65, 2755–2760 (2005).
- 11) Johannessen, C. M. et al. The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR. Proc. Natl Acad. Sci. USA 102, 8573–8578 (2005).
- 12) Uusitalo, E. et al. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. J. Clin. Oncol. 34, 1978–1986 (2016).
- 13) Walker, L. et al. A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK. Br. J. Cancer 95, 233–238 (2006).
- 14) Gutmann, D. H. et al. Gliomas presenting after age 10 in individuals with neurofibromatosis type 1 (NF1). Neurology 59, 759–761 (2002).
- 15) Seminog, O. O. & Goldacre, M. J. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. Br. J. Cancer 108, 193–198 (2012).
- 16) Opocher, G., Conton, P., Schiavi, F., Macino, B. & Mantero, F. Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and neurofibromatosis type 1. Fam. Cancer 4, 13–16 (2005).
- 17) Khalil J, Afif M, Elkacemi H, Benoulaid M, Kebdani T, Benjaafar N. *Breast cancer associated with neurofibromatosis type 1: a case series and review of the literature. Journal of Medical Case Reports (2015).*