

Neurofibroma Plexiforme Vesical em Portador de Neurofibromatose: Relato de Caso

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2018v64n4.209>

Bladder Plexiform Neurofibroma in Neurofibromatosis Carrier: a Case Report

Neurofibroma Plexiforme Vesical em Portador de Neurofibromatosis: Relato de Caso

Ana Carolina Bonini Domingos¹; Mireille Caroline Gomes²; Bárbara Pinto Nasr³; Anna Cláudia Evangelista dos Santos⁴

Resumo

Introdução: A neurofibromatose do tipo 1 (NF1) é uma doença hereditária de caráter autossômico dominante, com penetrância completa e relacionada a mutações no gene NF1 (17q11.2). Apresenta expressão extremamente variável e predisposição à ocorrência de tumores. Complicações como neurofibromas viscerais estão presentes em apenas 1% dos casos de NF1. Neurofibromas vesicais são extremamente raros. **Relato do caso:** O presente caso faz referência a um paciente do sexo masculino com 4 anos de idade que apresentava sinais e sintomas de disfunção urinária e intestinal associados a desvio da coluna lombossacra. Ao exame, foram identificadas características típicas de NF1 e os exames complementares permitiram o diagnóstico de um neurofibroma vesical. Posteriormente, foi concluído o diagnóstico de NF1. **Conclusão:** O diagnóstico de síndromes predisponentes ao câncer e o rastreamento de tumores associados a essas condições são essenciais aos portadores dessas doenças.

Palavras-chave: Neurofibromatose 1; Neurofibroma Plexiforme; Neoplasias Urológicas.

Abstract

Introduction: Type 1 neurofibromatosis is an inherited autosomal dominant disease with complete penetrance and is related to mutations in the NF1 gene (17q11.2). It presents extremely variable expression and predisposition to the occurrence of tumors. Complications such as visceral neurofibromas occurs in only 1% of NF1 cases. Vesical neurofibromas are extremely rare. **Case report:** Here in, we expose a case of a 4 years old boy, who presented signs and symptoms of urinary and intestinal dysfunction associated with lumbosacral spine deviation. His physical exam had neurofibromatosis type 1 features and the complementary exams revealed a vesical neurofibroma. **Conclusion:** Diagnose tumor predisposing syndromes and associated complications is essential for these patients.

Key words: Neurofibromatosis 1; Neurofibroma, Plexiform; Urologic Neoplasms.

Resumen

Introducción: La neurofibromatosis tipo 1 es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico dominante, con penetración completa y relacionada con mutaciones en el gen NF1 (17q11.2). Se presenta una expresión extremadamente variable y predisposición a la ocurrencia de tumores. Las complicaciones como los neurofibromas viscerales están presentes en sólo el 1% de los casos de NF1. Los neurofibromas vesicales son extremadamente raros. **Relato del caso:** Exponemos el caso de un niño de 4 años que presentaba signos y síntomas de disfunción urinaria e intestinal asociados a la desviación de la columna lumbosacra. En el examen se identificaron características típicas de neurofibromatosis y los exámenes complementarios permitieron el diagnóstico de un neurofibroma vesical. Se ha concluido el diagnóstico de neurofibromatosis del tipo 1. **Conclusión:** Diagnosticar los síndromes predisponentes del tumor y las complicaciones asociadas son esenciales para estos pacientes.

Palabras clave: Neurofibromatosis 1; Neurofibroma Plexiforme; Neoplasias Urológicas.

¹ Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes de Alencar (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-3747-4408>

² INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-8981-7521>

³ Hospital Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. São Paulo (SP), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-0217-4445>

⁴ INCA. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-6209-707X>

Endereço para correspondência: Anna Cláudia Evangelista dos Santos. Rua André Cavalcanti, 37, 4º andar - Centro. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP 20231-050. E-mail: acsantos@inca.gov.br



INTRODUÇÃO

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma síndrome hereditária autossômica dominante ocasionada por mutação no gene NF1. Tem a prevalência global de 1:3000¹. Metade dos casos ocorre em virtude de mutações novas².

Os critérios clínicos diagnósticos da doença foram estabelecidos no Consenso do *National Institute of Health* (NIH)³. Entre eles, está a presença de ao menos um neurofibroma plexiforme (NFP). NFP externos podem ser notados ao exame físico⁴; no entanto, o diagnóstico dos NFP internos depende de suspeita clínica e de métodos de imagem^{5,6}.

O presente relato descreve a presença de NFP vesical em uma criança com NF1.

RELATO DO CASO

Paciente, do sexo masculino, com 4 anos de idade, levado à consulta em 5/8/2011 no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes de Alencar (INCA) em razão de urgência urinária e disfunção esfinteriana anal.

A ultrassonografia pélvica demonstrou tecido de aspecto infiltrativo na parede posterior da bexiga. Havia volumosa formação expansiva na pelve, entre o reto e a bexiga em tomografia computadorizada. A ressonância magnética mostrou formação expansiva e infiltrativa na parede posterolateral e superoanterior da bexiga, vesículas seminais, próstata e massa retal (Figura 1).

Para esclarecimento diagnóstico, foi realizada laparotomia exploradora e biópsia. O estudo anatomopatológico resultou em NFP.

O paciente era o terceiro filho de casal não consanguíneo, sem história familiar de casos semelhantes.

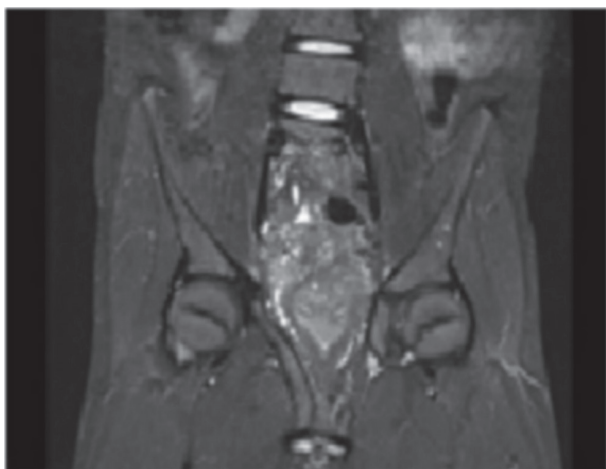


Figura 1. Ressonância Nuclear Magnética demonstrando massa em região vesical

Ao exame físico, havia claudicação, NFP lombossacrais, manchas café com leite de tamanhos variáveis (maiores de 0,5 centímetros) em todo o corpo, hipertricrose na região sacral (Figura 2), massa em bolsa escrotal à direita e bexiga palpável. Diante do quadro clínico, foram feitos o diagnóstico de NF1 e o rastreamento de outros sinais da doença. As avaliações oftalmológica e radiográficas foram normais.



Figura 2. Mancha café com leite em região sacra

O paciente segue em acompanhamento pela equipe de genética, cirurgia e pediatria do INCA.

O presente estudo faz parte da pesquisa “Caracterização clínica e molecular do câncer hereditário: Rede Nacional de Câncer Familiar” e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA sob o número CEP/INCA: 114/07. A autorização para publicação foi fornecida pelos responsáveis da criança, por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

DISCUSSÃO

Reportou-se um paciente com NF1. O diagnóstico de NF1 se baseia em achados clínicos. Os critérios foram estabelecidos nos anos 1980 em um Consenso do NIH. Foram convencionadas sete características diagnósticas da doença: seis ou mais manchas café com leite na pele maiores de 0,5 cm na infância ou 1,5 cm pós-púbere; dois ou mais nódulos de Lisch; alterações ósseas (displasia de asa do esfenóide ou pseudoartrose da tíbia); dois ou mais neurofibromas ou um NFP; sardas axilares ou inguinais, gliomas de nervo óptico e familiares em primeiro grau critérios para NF1³. Todos os pacientes manifestaram características de forma variável⁷; por isso, foram necessários ao menos dois critérios para diagnóstico. No caso em questão, as máculas café com leite difusas de comprimento >0,5 cm e o extenso NFP são diagnósticos da doença.

A NF1 é causada pelas mutações patogênicas no gene NF1. O NF1 é um grande gene (350 kb, 57 éxons NM_000267.3) presente no braço longo do cromossomo 17 (17q11.2), que codifica a proteína neurofibromina, cuja função é inibir a expressão do gene Ras. Na presença de mutações no gene NF1, a neurofibromina perde a sua função e o gene Ras passa a estimular a multiplicação e o crescimento celular desordenado⁸. Vale ressaltar que o gene tem penetrância completa, portanto, todos os pacientes com mutações no gene NF1 têm manifestações de NF1. A avaliação molecular é considerada nos casos suspeitos que não preenchem os critérios definidos pelos critérios do NIH.

A perda de função do gene NF1 eleva a susceptibilidade ao desenvolvimento de tumores benignos e malignos do sistema nervoso central e periférico⁹. Estima-se que metade dos casos de NF1 possua neurofibromas plexiformes^{6,10,11}. Os NFP são tumores benignos que se desenvolvem nas bainhas neurais dos fascículos e ramos nervosos. Geralmente, acomete nervos trigeminais ou cervicais superiores e são caracterizados histologicamente como fibromas alongados¹². Nos casos viscerais, a suspeita clínica é fundamental. O menino em apreço iniciou o quadro com urgência urinária e disfunção esfinteriana anal, que são sintomas comuns de apresentação nos NFP vesicais^{13,14}. Curiosamente, os NFP de bexiga são mais frequentes no sexo masculino (2:1)¹⁵.

Ante a suspeita de NFP, a combinação de métodos de imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética) é capaz de demonstrá-los¹⁶⁻¹⁸. A ressonância magnética é o método de escolha para o diagnóstico de neurofibromas plexiformes, assim como para distinção da natureza e extensão tumoral^{19,20}. A tomografia por emissão de prótons (PET-CT) ajuda a diferenciar tumores da bainha do nervo periférico benignos de malignos^{21,22}. Porém, sintomas clínicos de aumento de volume, dor ou persistência de dúvida diagnóstica indica biópsia para diferenciação definitiva por meio do exame histológico do tumor²³.

Já foram reportados na literatura condutas cirúrgicas e expectantes nos casos de NFP²⁴⁻²⁶. Pacientes pediátricos com NFP internos e extensos, como neste caso, têm maior risco de complicações pós-operatórias e taxa elevada de novo crescimento tumoral^{11,27,28}. Por conseguinte, a observação clínica e de exame de imagem são realizadas no paciente reportado.

A vigilância dos pacientes com NFP é um tópico importante, pois há o potencial de malignização. Relatos de caso apontam o surgimento de tumor maligno da bainha do nervo periférico em pacientes com NFP de bexiga²⁹⁻³¹. Esses cânceres são extremamente agressivos e surgem em aproximadamente 10% dos afetados³² e

em uma faixa etária precoce em relação aos esporádicos na população geral³³. O caso não apresentou indícios de malignidade até o momento.

Vários ensaios clínicos para tratamento medicamentoso dos NFP estão ainda em andamento (fase 2). Podem ser citados aqueles que se baseiam em drogas inibidoras das vias AKT/mTOR (ex.: sirolimus) e Raf/MEK/ERK (ex.: selumitinib) que são ativadas como efeito da hiperativação do gene RAS decorrente da deficiência do gene NF1. O efeito esperado é a redução da proliferação celular e do volume de neurofibromas plexiformes³⁴⁻³⁶.

CONCLUSÃO

A NF1 é uma doença associada à significativa morbimortalidade em crianças e adultos e tende a apresentar maiores taxas de mortalidade entre os pacientes que apresentam NFP associado³⁷. Além disso, os pacientes com NF1 e NFP apresentam maiores frequências de outros tumores relacionados à NF1³⁸. Assim, tendo em vista o alto índice de complicações, é preciso destacar a necessidade do diagnóstico correto e precoce. Para alcançar esse objetivo, é mandatório que médicos generalistas e pediatras sejam treinados periodicamente para identificarem precocemente os sinais e sintomas da doença. Além disso, os pacientes com essa condição genética devem ser continuamente e cuidadosamente acompanhados, a fim de se diagnosticar e tratar as condições que possam levar a danos irreversíveis como, por exemplo, os NFP e tumores malignos.

CONTRIBUIÇÕES

Todos os autores contribuíram de forma substancial no planejamento do estudo, obtenção, análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito e aprovação final da versão publicada.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Ana Carolina Bonini Domingos, Mireille Caroline Gomes e Bárbara Pinto Nasr possuem financiamento de bolsa pelo Ministério da Saúde.

REFERÊNCIAS

1. Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A*.

- 2010;152A(2):327-32. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33139>.
2. Riccardi VM, Lewis RA. Penetrance of von recklinghausen neurofibromatosis: a distinction between predecessors and descendants. *Am J Genet.* 1988;42(2):284-9.
 3. National Institutes of Health. Neurofibromatosis. Consensus Development Conference Statement; 1988 July 13-15; Bethesda, Md. *Neurofibromatosis.* 1988;1(3):172-178.
 4. Darrigo Jr LG, Geller M, Bonalumi Filho A, Azulay DR. Prevalence of plexiform neurofibroma in children and adolescents with type I neurofibromatosis. *J Pediatr.* 2007;83(6):571-3. doi: <https://doi.org/10.2223/JPED.1718>.
 5. Tonsgard JH, Kwak SM, Short MP, Dachman AH. CT imaging in adults with neurofibromatosis-1: frequent asymptomatic plexiform lesions. *Neurology.* 1998;50(6):1755-60.
 6. Plotkin SR, Bredella MA, Cai W, Kassarian Ara, Harris GJ, Esparza S, et al. Quantitative assessment of whole-body tumor burden in adult patients with neurofibromatosis. *Plos One.* 2012;7(4):e35711. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035711>.
 7. Pasmant E, Vidaud M, Vidaud D, Wolkenstein P. Neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *J Med Genet.* 2012;49(8):483-9. doi: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-100978>.
 8. Rad E, Tee AR. Neurofibromatosis type 1: fundamental insights into cell signalling and cancer. *Semin Cell Dev Biol.* 2016;52:39-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2016.02.007>.
 9. Jouhilahti EM, Peltonen S, Heape AM, Peltonen J. The pathoetiology of neurofibromatosis 1 [mini-review]. *AJPA.* 2011;178(5):1932-1939. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.12.056>.
 10. Mautner V-F, Asuagbor FA, Dombi E, Fünsterer C, Kluwe L, Wenzel R, et al. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol.* 2008;10(4):593-8. doi: <https://doi.org/10.1215/15228517-2008-011>.
 11. Nguyen R, Dombi E, Widemann BC, Solomon J, Fuensterer C, Kluwe L, et al. Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:75. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-75>.
 12. Rodriguez FJ, Folpe AL, Giannini C, Perry A. Pathology of peripheral nerve sheath tumors: diagnostic overview and update on selected diagnostic problems. *Acta Neuropathol.* 2012;123(3):295-319. doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-012-0954-z>.
 13. Bouty A, Dobremez E, Harper L, Harambat J, Bouteiller C, Zaghet B, et al. Bladder Dysfunction in Children with Neurofibromatosis Type I: Report of Four Cases and Review of the Literature. *Urol Int.* 2018;100(3):339-45. doi: <https://doi.org/10.1159/000487193>.
 14. Subasinghe D, Keppetiyagama CT, De Silva C, Perera ND, Samarasekera DN. Neurofibroma invading into urinary bladder presenting with symptoms of obstructed defecation and a large perineal hernia. *BMC Surg.* 2014;14:21. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2482-14-21>.
 15. Scheithauer BW, Santi M, Richter ER, Belman B, Rushing EJ. Diffuse ganglioneuromatosis and plexiform neurofibroma of the urinary bladder: report of a pediatric example and literature review. *Hum Pathol.* 2008;39(11):1708-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2008.02.019>.
 16. Slaibi EB, Daher JGL, Fonseca GGG, Daher CM, Geller M, Ribeiro MG. Clinical and radiological repercussions of plexiform neurofibroma in the pelvic region. *Radiol Bras.* 2014;47(5):326-328. doi: <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2012.1648>
 17. Cancado DD, Leijoto CC, Carvalho CES, Bahia, PRV. Neurofibromatose plexiforme retroperitoneal e pélvica: aspectos na tomografia computadorizada e ressonância magnética – relato de caso e revisão da literatura. *Radiol Bras.* 2005;38(3):239-42. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-39842005000300015>.
 18. Halefoglou AM. Neurofibromatosis type 1 presenting with plexiform neurofibromas in two patients: MRI features. *Case Rep Med.* 2012;ID498518. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/498518>.
 19. Cai W, Kassarian A, Bredella MA, Harris GJ, Yoshida H, Mautner VF, et al. Tumor burden in patients with neurofibromatosis types 1 and 2 and schwannomatosis: determination on whole-body MR images. *Radiology.* 2009;250(3):665-73. doi: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2503080700>.
 20. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):834-43. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70063-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70063-8).
 21. Salamon J, Papp L, Toth Z, Laqmani A, Apostolova I, Adam G, et al. Nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: assessment of whole-body metabolic tumor burden using F-18-FDG PET/CT. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143305. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0143305>.
 22. Tovmassian D, Abdul Razak M, London K. The role of [¹⁸F] FDG-PET/CT in predicting malignant transformation of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis-1. *Int J Surg Oncol.* 2016;ID6162182. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6162182>.
 23. Miettinen MM, Antonescu CR, Fletcher CDM, Kim A, Lazar AJ, Quezado MM, et al. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath

- tumor in patients with neurofibromatosis 1-a consensus overview. *Hum Pathol.* 2017;67:1-10. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2017.05.010>.
24. Salvitti M, Celestino F, Gerocarni Nappo S, Caione P. Diffuse ganglioneuromatosis and plexiform neurofibroma of the urinary bladder: An uncommon cause of severe urological disease in an infant. *J Pediatr Urol.* 2013;9(3):e131-3. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2013.01.006>.
 25. Cheng L, Scheithauer BW, Leibovich BC, Ramnani DM, Cheville JC, Bostwick DG. Neurofibroma of the urinary bladder. *Cancer.* 1999;86(3):505-13. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990801\)86:3<505::AID-CNCR20>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990801)86:3<505::AID-CNCR20>3.0.CO;2-A).
 26. Ure I, Gürocak S, Gönül II, Sözen S, Deniz N. Neurofibromatosis type 1 with bladder involvement. *Case Rep Urol.* 2013;ID145076. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/145076>
 27. Safae MM, Lyon R, Barbaro NM, Chou D, Mummaneni PV, Weinstein PR, et al. Neurological outcomes and surgical complications in 221 spinal nerve sheath tumors. *J Neurosurg Spine.* 2017;26(1):103-111. doi: <https://doi.org/10.3171/2016.5.SPINE15974>.
 28. Nguyen R, Ibrahim C, Friedrich RE, Westphal M, Schuhmann M, Mautner VF. Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery. *Genet Med.* 2013;15(9):691-7. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2013.30>.
 29. Hulse CA. Neurofibromatosis: bladder involvement with malignant degeneration. *J Urol.* 1990;144(3):742-3. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)39572-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)39572-1)
 30. Rober PE, Smith JB, Sakr W, Pierce JM Jr. Malignant peripheral nerve sheath tumor (malignant schwannoma) of urinary bladder in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Urology.* 1991;38(5):473-6. doi: [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(91\)80242-Y](https://doi.org/10.1016/0090-4295(91)80242-Y).
 31. Dahm P, Manseck A, Flössel C, Saeger HD, Wirth M. Malignant neurofibroma of the urinary bladder. *Eur Urol.* 1995;27(3):261-3.
 32. Friedrich RE, Hartmann M, Mautner VF. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) in NF1-affected children. *Anticancer Res.* 2007 Jul-Ago;27(4A):1957-1960.
 33. Valentin T, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Italiano A, Decanter G, Bompas E, et al. Management and prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumors: the experience of the French Sarcoma Group (GSF-GETO). *Eur J Cancer.* 2016;56:77-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.12.015>.
 34. Blakeley JO, Plotkin SR. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. *Neuro Oncol.* 2016;18(5):624-38. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov200>.
 35. Weiss B, Widemann BC, Wolters P, Dombi E, Vinks A, Cantor A, et al. Sirolimus for progressive neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: a Neurofibromatosis Clinical Trials Consortium phase II study. *Neuro Oncol.* 2014;17(4):596-603. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou235>.
 36. Gross AM, Wolters P, Baldwin A, Dombi E, Fisher MJ, Weiss BD, et al. SPRINT: Phase II study of the MEK 1/2 inhibitor selumetinib (AZD6244, ARRY-142886) in children with neurofibromatosis type 1 (NF1) and inoperable plexiform neurofibromas (PN). *J Clin Oncol.* 2018;36(15 Suppl):10503. doi: https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.10503.
 37. Duong TA, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, Vialette C, Ferkal S, Hadj-Rabia S, et al. Mortality 1 associated with neurofibromatosis: a cohort study of 1895 patients in 1980-2006 in France. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:18. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-18>.
 38. Korf BR. Plexiform neurofibromas. *Am J Med Genet.* 1999;89(1):31-37. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990326\)89:1<31::AID-AJMG7>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990326)89:1<31::AID-AJMG7>3.0.CO;2-W).

Recebido em 1/10/2018
Aprovado em 5/2/2019