

# TUMOR ESTROMAL GASTROINTESTINAL EM DELGADO ASSOCIADO À DOENÇA DE VON RECKLINGHAUSEN: UM RELATO DE CASO

## STROMAL GASTROINTESTINAL TUMOR IN SLENDER ASSOCIATED TO VON RECKLINGHAUSEN DISEASE: A CASE REPORT

DEREK WILLIAM DA SILVA VEIGA<sup>1</sup>, LUIS FELIPE PERRIN DE OLIVEIRA<sup>2</sup>

1. Médico Residente da Residência Médica em Cirurgia Geral do HONPAR - Hospital Norte Paranaense; 2. Médico Cirurgião e Preceptor do Ensino de Residência Médica em Cirurgia Geral do HONPAR – Hospital Norte Paranaense.

\* HONPAR – Hospital Norte Paranaense - PR 218 Km 01, Jardim Universitário, Arapongas, Paraná, Brasil. CEP 86702-670 [biblioteca@honpar.com.br](mailto:biblioteca@honpar.com.br)

Recebido em 25/08/2016. Aceito para publicação em 25/10/2016

### RESUMO

O presente artigo tem como objetivo relatar um caso de tumor estromal gastrointestinal em delgado, associado a Doença de Van Recklinghausen, que é uma doença autossômica dominante causada por mutações no gene neurofibromina, que codifica o supressor do tumor neurofibrina. Relatamos um caso de Gastrointestinalstromaltumors (GIST) associado à neurofibromatose em um paciente com quadro de abdome agudo obstrutivo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Tumor, doença de Van Recklinghausen, neurofibromina.

### ABSTRACT

This article aims to report a case of gastrointestinal stromal tumor in slender, associated with Van Recklinghausen disease, which is an autosomal dominant disease caused by mutations in the neurofibromin gene encoding the tumor suppressor neurofibromin. We report a case of gastrointestinal stromal tumors (GIST) associated with neurofibromatosis in a patient with obstructive acute abdomen.

**KEYWORDS:** Tumor, disease Van Recklinghausen, neurofibromine.

### 1. INTRODUÇÃO

A neurofibromatose do tipo 1 (NF1), ou doença de Von Recklinghausen, é uma doença autossômica dominante causada por mutações no gene neurofibromina, que codifica o supressor do tumor neurofibrina.

NF1 é o subtipo mais frequente de neurofibromatose, acometendo cerca de 97% dos pacientes com NF, com uma incidência de cerca de 1 em 3.500 nascidos vivos<sup>1</sup>.

Apresenta-se de forma variada podendo acometer qualquer parte do organismo, com manifestações diversas até mesmo dentro de uma família. As mutações resultam

numa predisposição para o desenvolvimento de uma variedade de tumores do sistema nervoso central e periférico, assim como outras doenças malignas. No entanto, a ocorrência de tumores malignos não relacionados com o sistema nervoso é rara<sup>2</sup>.

Os indivíduos portadores NF1 apresentam risco aumentado de desenvolver neoplasias malignas em geral, incluindo tumores do estroma gastrointestinal (GIST), somatostatonomas, tumores periampulares, câncer de mama, feocromocitomas, e menos frequente, sarcomas de tecidos moles, leucemia e mielodisplasia, todos observados em adultos com NF1<sup>3</sup>.

Para tanto, os GISTs ocorrem predominantemente de forma esporádica e representam cerca de 1% de todas as neoplasias do trato gastrointestinal com uma incidência anual de 10-20 casos por milhões de pessoas, mais comum entre pessoas de 50 a 60 anos de idade e extremamente raro até os 20 anos<sup>4,5</sup>.

As evidências atuais apontam que a origem dos GISTs tem relação direta com as células intersticiais de Cajal (CIC), as quais fazem parte do plexo mioentérico do trato digestivo e são responsáveis pelo controle da motilidade intestinal<sup>5</sup>.

Em geral os GISTs são neoplasias bem delimitadas que se projetam exofiticamente em direção à luz do órgão envolvido, podendo provocar sintomas obstrutivos e sangramento agudo ou crônico. Com menor frequência eles se expandem através da serosa e seu diâmetro pode atingir dezenas de centímetros<sup>4</sup>.

Surge normalmente no estômago em 40% a 70%, no intestino delgado, em 20% a 40%, e menos de 10% no esôfago, cólon e reto<sup>6,7</sup>.

Os tumores que surgem a partir de tumores do estroma gastrointestinal diferem dos schwannomas e leiomioma/ leiomiossarcoma por comportamento imunohistoquímica. Os GISTs geralmente são positivos para CD117 (c-kit) e imunorreatividade variadas para outros marcadores<sup>8</sup>.

A coloração imunohistoquímica de CD117, ocorre em 85% a 95% de todos os GISTs<sup>9,10</sup>.

A tirosina-quinase PDGFRA estreitamente homóloga é visto em 5% a 7% de GISTs<sup>11</sup>. De 5% a 15% de GISTs não abrigam qualquer mutação PDGFRA e são conhecidos como tipo selvagem de GISTs, estes tumores podem ser positivos para CD117 e pode ser erroneamente rotulado como um GIST Imatinib suscetível, no entanto, estes tumores são considerados menos sensíveis ao tratamento com imatinib com prognóstico reservado<sup>11</sup>.

Menos de 5% dos GIST podem ser associados com uma das quatro síndromes tumorais: GIST familiar, neurofibromatose tipo 1 (NF1), tríade de Carney (CT), e, recentemente, a tríade de Carney-Stratakis (CSS)<sup>9,11,13</sup>.

Neoplasias gastrointestinais que se assemelham a leiomiomas em pacientes com NF-1 foram relatados pela primeira vez por Lukash; Johnson em 1969. Desde então GISTs gastrointestinais tem sido relatados como forma de manifestação abdominal da doença mais comum<sup>12</sup>.

O presente artigo relata um caso de GIST associado à neurofibromatose em uma paciente com quadro de abdome agudo obstrutivo.

## 2. RELATO DE CASO

### Identificação

M.L.N.K, sexo feminino, 62 anos, casada, branca, do lar, evangélica, natural de Jaguapitã-PR, procedente de Araruna –PR, onde reside com seu esposo e filho.

### Antecedentes pessoais

Apresentou G2 P0 C2 A0, pré-eclampsia durante a 1º gestação, sem intercorrências durante parto e puerpério.

Cartão vacinal atualizado. Tem antecedentes pessoais de numerosas lesões cutâneas (pápulas e nódulos de pequenas dimensões) que surgiram após a primeira gestação, que foram aumentando em número e tamanho com o decorrer da idade. Nunca obteve investigação clínica de suas lesões.

Nega diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, doença renal. Refere ressecção de tumor de intestino delgado há cerca de 15 anos, com achados benignos ao anatomopatológico, em serviço de oncologia de Curitiba. Apresenta quadros de anemia de repetição após este procedimento cirúrgico. Transfusão sanguínea durante esta intervenção.

Alérgica a dipirona e diclofenaco. Em uso de sulfato ferroso 200 mg/dia há 6 meses, faz acompanhamento na Unidade Básica de Saúde de seu bairro, com médico clínico geral.

### Antecedentes familiares

Mãe faleceu por câncer, porém a paciente foi abandonada pela mãe quando criança, não sabendo maiores informações sobre a mesma.

Pai faleceu de acidente vascular cerebral. Possui três irmãs, sendo duas saudáveis e uma falecida (não sabe informar causa óbito). Uma irmã já foi submetida à ressecção intestinal por tumor, não soube informar histopatologia. Refere que tia materna possuía lesões cutâneas semelhantes à sua. Possui uma filha sem comorbidades e um filho com trissomia do cromossomo 21.

### História da doença atual

Em 14 fevereiro de 2015, foi admitida no Hospital Regional João de Freitas, para o serviço de Cirurgia Geral.

Apresentava quadro dor abdominal localizada em mesogastro, tipo cólica, intermitente, de forte intensidade, início há 24 horas, sem irradiações, associada a astenia, náuseas e vômitos biliares, sem conteúdo alimentar. Evacuação ausente há 5 dias. Sem queixas referentes ao trato geniturinário.

Ao exame físico apresentava incontáveis lesões cutâneas nodulares e vegetantes, de coloração café com leite e distribuição difusa por todo tegumento caracterizando neurofibromas epidérmicos, pouco depletada, hipocorada e afebril. Abdome globoso, distendido, RHA ausentes, timpanismo difuso, dor a palpação superficial em mesogastro, ausência de massas e visceromegalias à palpação.

Radiografia de abdome em decúbito dorsal e ortostático evidenciando dilatação do intestino delgado com formação de níveis hidroaéreos e ausência de ar no reto.

Hemograma com anemia com anisocitose, leucocitose com desvio a esquerda e presença de granulações tóxicas nos neutrófilos. Demais exames sem alterações.

Tomografia computadorizada de abdome com duplo contraste endovenoso e cortes axiais de 5mm evidenciou sinais de obstrução intestinal, líquido livre perihepático, espessamento nodular da reflexão peritoneal na goteira parietocólica esquerda, lesão expansiva na serosa jejunal no hipocôndrio direito, inespecífica. Sem sinais de pneumoperitônio, além de sinais obstrução intestinal de alças do delgado até a câmara gástrica.

### Conduta cirúrgica

Optado pela realização de laparotomia exploradora que no inventário da cavidade observou grande quantidade de líquido ascítico e inúmeras lesões nodulares irregulares de característica esbranquiçada em vários segmentos de intestino delgado e jejuno, sem pontos de necrose.

No trans-operatório, a 120 cm do Ângulo de Treitz no intestino delgado evidencia-se uma formação exofítica perfurada além nódulo irregular na margem antimesentérica da alça, castanho enegrecida, acinzentada com áreas creme, bloqueadas pelo omento.

De plasma, iniciado antibioticoterapia com

Metronidazol e Ciprofloxacino parenteral. Aberto segmento ressecado observa-se lesão sobrelevada medindo 2/2 cm, com pequena área ulcerada que corresponde ao tumor exofítico, constituído por tecido creme e macio, distando 5cm desta, observam-se duas formações nodulares medindo 0,9 cm cada brancas e firmes. Observações confirmadas pelo anatomopatológico através da análise macroscópica da peça.

Permaneceu em cuidados na Unidade Terapia Intensiva por cinco dias, onde foi realizada troca de antibioticoterapia guiada pelo antibiograma e cultura de líquido ascítico, que isolou *Escherichia coli* sensível para ampicilina associado a sulbactam, e resistente ao ciprofloxacino, correção de distúrbio hidroeletrólíticos e cuidados gerais.

Continuou cuidados na enfermaria por mais sete dias para acompanhamento da evolução pós-operatório e término do ciclo de antibioticoterapia endovenosa, com boa evolução do quadro geral, onde recebeu alta com orientação de retorno ambulatorial.

O resultado do anatomopatológico da lesão intestinal apresentou como resultado diagnóstico, segmento de intestino delgado com neoplasias mesenquimais de mesmo padrão em três lesões. Neoplasia moderadamente celular com focos isolados de necrose em nódulo maior e mitoses isoladas além de reforçar sinais de peritonite. Orienta em laudo complemento com imunohistoquímica para definir histogênese.

No relatório do exame de imunohistoquímica realizado através dos métodos de recuperação antigênica pelo calor, amplificação por polímeros, revelação DAB e ensaios com controle positivo, apresentou positividade para proteína S100, CD34 e c-kit. E negatividade para AML e desmina que auxiliaram para descartar a origem

### 3. DISCUSSÃO

Os GISTs são neoplasias muitas vezes assintomáticas e frequentemente diagnosticadas de forma ocasional em caráter de emergência.

Por muitos anos, o pilar do tratamento para GIST é a ressecção cirúrgica com preservação da pseudocápsula, e continua a ser o principal modo de terapia, a cirurgia é utilizada em três abordagens principais, mais comumente, como um tratamento inicial (cirurgia primária) após o diagnóstico, especialmente se o tumor é solitário e pode ser facilmente removido. Ela pode ser usada após o tratamento neoadjuvante para diminuir o tamanho do tumor; e, em alguns casos, a cirurgia é utilizada para doença metastática avançada para o alívio sintomático, denominado cirurgia de citorredução<sup>14,22</sup>.

Linfadenectomia não é recomendada de rotina em caso de GIST, onde raramente apresentam metástase para linfonodos<sup>14</sup>.

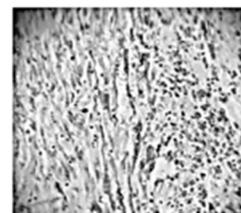
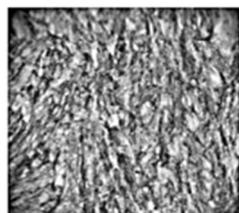
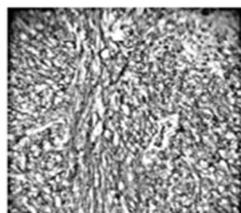
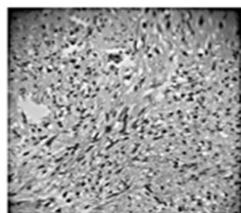
Infelizmente, os resultados da cirurgia por si só têm sido inadequados, com até 50% de pacientes que desenvolvem a recorrência do tumor nos primeiros cinco anos e uma sobrevida de 28 a 35% no mesmo período de tempo<sup>15,16,17</sup>.

Quimioterapias com agentes convencionais de pós-operatório e terapia de radiação já utilizada se mostraram ineficazes<sup>5</sup>.

Com o recente avanço dos testes de proto-oncogenese e coloração imunohistoquímica, o tratamento para GIST evoluiu com as terapias dirigidas contra *kit* específico/ PDGFRA proto-oncogene, mostrando resultados promissores. O uso de inibidores da quinase, moléculas pequenas que têm como alvo a quinase mutante patogênica revolucionou o tratamento<sup>5,14,15,16,17</sup>.

#### reagentes

marcador (anticorpo)	clone	expressão
Proteína S-100	<i>Policlonal</i>	positiva fraca (figura 4)
Desmina	<i>D33</i>	negativa (controle interno positivo)
CD34	<i>QBEnd 10</i>	positiva difusamente (figura 2)
CD117 (c-kit)	<i>polyclonal</i>	positiva difusamente (figura 3)
AML (actina de músculo liso), 1A4	<i>1A4</i>	negativa



#### conclusão

**painel imuno-histoquímico, associado aos aspectos histológicos de tumor estromal gastrointestinal.**

muscular da neoplasia.

Figura 1. Painel imunohistoquímico da peça cirúrgica.

No entanto, recentemente casos relatados estão mostrando aparecimento de clones de tumor resistentes a drogas, o que limita os benefícios a longo prazo destas drogas<sup>10,18</sup>.

Neurofibromatose tipo I (NF1) pode abrigar GIST em aproximadamente 7% dos pacientes. Isto resulta a partir da linha germinal mutação de NF-1 gene que codifica a neurofibromina. Eles muitas vezes são diagnosticados nas décadas quinta e sexta final da vida, com ligeira predominância do sexo feminino. Os achados mais característicos da NF-1 incluem manchas café com leite, axilar e sardas inguinal, múltiplos neurofibromas dérmicos, e nódulos de Lisch<sup>10,13</sup>.

Embora as manifestações gastrointestinais da NF-1 são menos frequentes do que manifestação cutânea, não é incomum. Estes sintomas incluem lesão hiperplásica de tecido intestinal neural, GIST, tumor de células da duodeno-endócrina, e a região periampolar, bem como outros grupos variado de tumores<sup>19</sup>.

As características clínicas dos GIST NF-1-associado são mais estreitamente semelhantes aos CT do que aos CSS. Relacionado com NF-1-GISTs são geralmente múltiplos, que ocorre no intestino delgado, exibem uma morfologia em forma de fusão, e não abrigam qualquer *kit* ou mutações PDGFRA, embora possa expressar *kit* na coloração imuno-histoquímica<sup>22</sup>.

Acredita-se que a deficiência de neurofibrina promove o crescimento do subtipo específico de CIC em contraste com a mutação direta *dokit* desistema de sinalização observada em não-NF-1-GISTs<sup>16</sup>. A maioria dos casos de GIST NF1-associado ter um curso indolente, mas alguns eram mitoticamente ativa e foram clinicamente maligno<sup>20</sup>.

#### 4. CONCLUSÃO

Neurofibromatose tipo I é a síndrome multitumoral hereditário mais comum. No entanto, a variação significativa na expressão da doença não-raramente impede o diagnóstico precoce. Como consequência da não-familiaridade com a sua frequência e amplo espectro clínico-patológico, as manifestações gastrintestinais da NF-1 são raramente pensadas na prática clínica de rotina e pode, assim, ser significativamente sub-reconhecida.

Embora a associação entre NF1 e GIST é descrito em apenas uma minoria de casos, compreende-se que existe uma patogênese molecular alternativa. Esta diferença entre GIST relacionadas com NF1 comparadas a da população geral tem importantes implicações terapêuticas, onde a presença de mutações da proteína quinase apresenta importante valor preditivo para resposta clínica ao Imatinib, um inibidor tirosina-quinase.

#### REFERÊNCIAS

[1] Silva FE, MH, Scofano V, Arakaki JR N, Reis O, Sá MAGS. Tumores Estromais Gastrointestinais – GIST: Relato de

um caso. Rev Bras Coloproct, 2004; 24(2):159-164.

[2] Kilmurray LG, Ortega L, Martínez A, And Esponera; J. Sanz. Neurofibroma with psammomas. Histol Histopathol (2006) 21:965-968.

[3] Korf BR. Malignancy in Neurofibromatosis Type 1. The oncologist 2000; 5:477-485.

[4] Grezzana-Filho TJM, et al. Gists múltiplos em neurofibromatose tipo 1: diagnóstico incidental em paciente com abdome agudo. ABCD Arq Bras Cir Dig 2009;22(1):65-8.

[5] Edris B, et al. Anti-KIT monoclonal antibody inhibits imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor growth. PNAS; February 26, 2013; 110(9):3501–3506

[6] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 2006; 130(10):1466–1478.

[7] Chandramohan K, Agarwal M, Gurjar G, et al. Gastrointestinal stromal tumour in Meckel's diverticulum. World Journal of Surgical Oncology. 2007; 5:50.

[8] Hernando C, Yarritu L, Ligorred C, Casamayor YM, de-Francisco - Tumores de la estroma gastrointestinal (GIST) múltiples en paciente con neurofibromatosis tipo 1; 1130-0108/2010/102/9/561-562 Revista española de enfermedades digestivas Copyright © 2010 ARÁN EDICIONES, S. L.

[9] Laurini JA, Carter JE. Gastrointestinal stromal tumors: a review of the literature. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 2010; 134(1):134–141.

[10] Patil DT, Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumor: advances in diagnosis and management. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 2011; 135(10):1298–1310.

[11] Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN task force report: Update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2010; 8(supplement 2):S1–S44.

[12] Lukash WM, Jolmson BB. Gastrointestinal neoplasms in von Recklinghausen's disease. South Med J. 1969; 62:1237

[13] Agarwal R, Robson M. Inherited predisposition to gastrointestinal stromal tumor. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2009; 23(1):1–13

[14] Date RS, Stylianides NA, Pursnani KG, Ward JB, Mughal MM. Management of gastrointestinal stromal tumours in the Imatinib era: a surgeon's perspective. World Journal of Surgical Oncology. 2008; 6:77.

[15] De Matteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. 2009; 373(9669):1097–1104.

[16] Yucel AF, Sunar H, Hut A, et al. Gastrointestinal stromal tumors with unusual localization: report of three cases with a brief literature review. Case Reports in Gastroenterology. 2010; 4(2):250–260.

[17] Date RS, Stylianides NA, Pursnani KG, Ward JB, Mughal MM. Management of gastrointestinal stromal tumours in the Imatinib era: a surgeon's perspective. World Journal of Surgical Oncology. 2008; 6:77.

- [18] Gramza AW, Corless CL, Heinrich MC. Resistance to tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumors. *Clinical Cancer Research*. 2009;15(24):7510–7518.
- [19] Takazawa Y, Sakurai S, Sakuma Y, et al. Gastrointestinal stromal tumors of neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease) *American Journal of Surgical Pathology*. 2005;29(6):755–763.
- [20] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2006;23(2):70–83.
- [21] Vetto JT. Role of imatinib in the management of early, operable, and advanced GI stromal tumors (GISTs) *Oncology Targets and Therapy*. 2009;2:151–159.
- [22]. Neurofibromatosis Type 1 and GIST: Is There a Correlation? Valencia E; WASIF SAIF M. *Anticancer Research* October 2014; 34(10):5609-5612.