

TATIANA PIOTZ FURTADO

VÍVIAN MARLI BARROS DE SOUZA

**ADENOCARCINOMA METACRÔNICO DE ANTRO GÁSTRICO
ASSOCIADO A MELANOMA LENTIGINOSO ACRAL,
FEOCROMOCITOMA E NEUROFIBROMATOSE SINCRÔNICOS.
RELATO DE CASO.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientador: Dr. Edson Ricardo Loureiro

Co-orientador: Dr. Danilo Nagib Salomão Paulo

Vitória

2010

TATIANA PIOTZ FURTADO

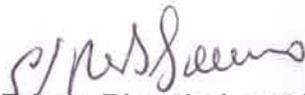
VÍVIAN MARLI BARROS DE SOUZA

**ADENOCARCINOMA METACRÔNICO DE ANTRO GÁSTRICO
ASSOCIADO A MELANOMA LENTIGINOSO ACRAL,
FEOCROMOCITOMA E NEUROFIBROMATOSE SINCRÔNICO.
RELATO DE CASO.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovada em ____ de _____ de ____.

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Edson Ricardo Loureiro
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória - EMESCAM
Orientador



Prof. Danilo Nagib Salomão Paulo
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória - EMESCAM
Co-orientador

Dr. João Felipe Correia Passamani
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória - EMESCAM

RESUMO

A associação entre carcinoma gástrico e outro tumor primário é relatada entre 1,6% e 6,4%¹. Sanaguma et. al. descreveram um caso de carcinoma gástrico avançado e feocromocitoma (FEO) extra-adrenal¹, já na síndrome de Li Fraumeni há associação de carcinoma gástrico e melanoma²¹. Gallinger et. al.²³ relataram caso de uma família com homozigose do gene MMR, onde dois irmãos com neurofibromatose do tipo I (NF-1) desenvolveram adenocarcinoma gastrointestinal, e Joo et. al.²⁴ relataram caso de mulher de 49 anos com adenocarcinoma duodenal também com NF-1. A associação de neurofibromatose e feocromocitoma é observada entre 1% e 5,7% dos pacientes com Doença de Von Recklinghausen², este percentual excede 30% quando associado à hipertensão arterial²¹. A associação potencial entre NF-1 e melanoma é controvertida na comunidade médica, uma vez que ambas são neoplasias derivadas da crista neural³. O presente trabalho tem por objetivo relatar um caso não descrito de paciente de 72 anos com neurofibromatose do tipo I, feocromocitoma e melanoma lentiginoso acral sincrônicos, e história pregressa de adenocarcinoma de antro gástrico resseccionado há 10 anos. O paciente foi submetido à exérese da lesão neoplásica de calcâneo e do FEO, evoluiu bem. Atualmente a sua pressão arterial está controlada clinicamente.

Palavras – chave: Neoplasias primárias múltiplas; adenocarcinoma; melanoma; feocromocitoma; neurofibromatose 1.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACOES

AFP – Alfa feto-proteína

CEA – Antígeno carcinoembrionário

CGA – Campo de grande aumento

CTI – Centro de terapia intensiva

FEO – Feocromocitoma

HU – Unidade de Hounsfield

MMR – *DNA mismatch repair genes*

NF-1 – Neurofibromatose do tipo I

NPM- Neoplasias primárias múltiplas

PA – Pressão arterial

TC – Tomografia computadorizada

TNM – Tumor, nódulo e metástase

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Tomografia computadorizada de abdome evidenciando aumento de adrenal	11
Figura 2 – Massa adrenal direita	13

SUMÁRIO

RESUMO	IV
LISTA DE SIGLAS E ABREVIÇÕES	V
LISTA DE FIGURAS.....	VI
1 INTRODUÇÃO	8
2 RELATO DE CASO	10
3 DISCUSSÃO	15
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias primárias múltiplas (NPM) ocorrem entre 0,5% e 8,5% dos pacientes com tumores¹. As NPM são de duas categorias: sincrônicas, que são definidas como a ocorrência de segunda neoplasia maligna após a primeira no prazo de 6 meses, e metacrônicas, definidas como a ocorrência de segunda malignidade após seis meses a partir da primeira neoplasia^{1, 2}.

Os homens são mais frequentemente acometidos por NPM. Em 81,1% dos casos de neoplasias múltiplas o primeiro diagnóstico foi em idade superior a 50 anos². Após o diagnóstico da primeira neoplasia a sobrevida global é de 22,3 anos¹, e o tempo de apresentação da segunda malignidade é de 44,4 meses (\pm 30,8 meses)^{1, 2}. O prognóstico de câncer no grupo de malignidades múltiplas parece ser bom e ter comportamento indolente. Os primeiros tumores tendem estar em estágio TNM inferior aos tumores subsequentes¹.

Na literatura, a maioria das NPM envolve os sistemas respiratório, gastrointestinal e geniturinário. Tumores sincrônicos decorrentes da mesma localidade são mais freqüentes que os tumores metacrônicos².

A associação da neurofibromatose e o feocromocitoma (FEO) está bem estabelecida na literatura. O FEO é observado de 1% a 5,7% dos pacientes com Doença de Von Recklinghausen³, e este percentual excede 30% quando associado à hipertensão arterial⁴.

A associação potencial entre neurofibromatose do tipo I (NF-1) e melanoma é controvertida na comunidade médica, uma vez que ambas são neoplasias derivadas da crista neural. No entanto, não está claro se os pacientes com NF-1 têm uma propensão maior a desenvolver melanomas malignos que a população geral. A prevalência precisa de melanomas nos pacientes com NF-1 é desconhecida⁵.

Uma associação entre carcinoma gástrico e outro tumor primário tem sido descrito por diversos autores. A prevalência de tumores sincrônicos ou metacrônicos com carcinoma gástrico ocorre entre 1,6% e 6,4%. Sanaguma et. al.⁶ descreveram

um caso de carcinoma gástrico avançado e FEO extra-adrenal, não sendo descrito a prevalência dessa associação. Na síndrome de Li Fraumeni há associação de carcinoma gástrico e melanoma, porém não há descrição da frequência desta associação entre os portadores dessa síndrome⁴. Gallinger et. al.⁷ relataram caso de uma família com homozigose do gene MMR, onde dois irmãos com NF-1 desenvolveram adenocarcinoma gastrointestinal. Joo et. al.⁸ relataram caso de mulher de 49 anos com adenocarcinoma duodenal também com NF-1. Não há outros relatos sobre a associação de adenocarcinoma gastrointestinal e NF-1, ou dados sobre a prevalência desta associação.

A associação entre neurofibromatose, feocromocitoma, melanoma e adenocarcinoma gástrico não foi encontrada na literatura. Por este motivo justifica-se o relato do presente caso.

2 RELATO DE CASO

Homem, pardo, 72 anos, casado, residente em Vila Velha, Espírito Santo, foi encaminhado ao serviço de cirurgia oncológica do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória em setembro de 2009. Nesta ocasião apresentava lesão vegetante-ulcerada, indolor e pruriginosa, de aproximadamente 5 cm em região de calcâneo esquerdo com crescimento progressivo há nove meses. O resultado de biopsia incisional mostrou melanoma lentiginoso acral, ulcerado com invasão profunda chegando aos limites cirúrgicos.

Paciente com história pregressa de aos 62 anos de idade fora submetido a gastrectomia parcial com reconstrução à Billroth II. O estudo anatomopatológico evidenciou adenocarcinoma invasor, moderadamente diferenciado em antro gástrico com invasão perineural e local até o tecido adiposo perigástrico, com metaplasia intestinal, presença de *Helicobacter pylori* ++, gastrite crônica ativa moderada em mucosa não neoplásica, adenocarcinoma metastático em 01 de 04 linfonodos da pequena curvatura examinados e linfonodos da grande curvatura com histiocitose sinusal, sem evidência de metástase. Os limites de ressecção da peça cirúrgica foram livres de comprometimento neoplásico. Durante a internação para o procedimento cirúrgico apresentou quadro hipertensivo de difícil controle e desde então apresenta episódios de crises hipertensivas, com necessidade de atendimento de urgência.

O paciente apresenta história familiar de duas irmãs submetidas à exérese de câncer de tireóide, sem conhecimento do tipo histológico. Um filho portador de neurofibromatose do tipo I, falecido aos 7 anos de idade por leucemia, sem caracterização do subtipo deste câncer.

No exame físico, paciente em bom estado geral, apresentava neurofibromas em todo dorso, tórax e abdome, além de manchas café-com-leite e sardas em região axilar e inguinal, confirmado pela dermatologia como neurofibromatose. Apresentava também lesão vegetante de aproximadamente 5 cm em calcâneo esquerdo, com área central ulcerada e indolor a mobilização. Sem alterações do aparelho

respiratório, com PA elevada ($>150/90$ mmHg) em todos os controles, sem outras alterações do aparelho cardio-vascular e abdome dignas de nota.

Foi internado em novembro de 2009 para estadiamento do melanoma através de tomografia computadorizada de tórax e abdome. O exame evidenciou: a- imagem hipodensa arredondada, medindo 1,0 cm em seu maior eixo, localizada inferiormente as veias pulmonares à direita, de aspecto indeterminado, provável linfonodo; b- fígado com diminutas imagens hipodensas arredondadas esparsas, bem delimitadas, sem captação de contraste evidente, medindo em média 4 mm, a maior delas no segmento VIII com 0,9 cm em seu maior eixo, sugestivo de cistos, porém não foi possível excluir a hipótese de implante secundário; c- aumento de adrenal direita, com densidade e realce heterogêneos, medindo cerca de 6,7 X 6,0 cm em seus maiores eixos, com densidade de 30 HU no pré contraste e de 42 HU no pós contraste (Figura 1); d- duas imagens hipodensas, arredondadas, não captantes de contraste, bem delimitadas medindo uma cerca de 2,2 cm, localizada na cortical do pólo inferior do rim direito e outra medindo 1,1 cm no terço médio do rim esquerdo, compatíveis com cistos.

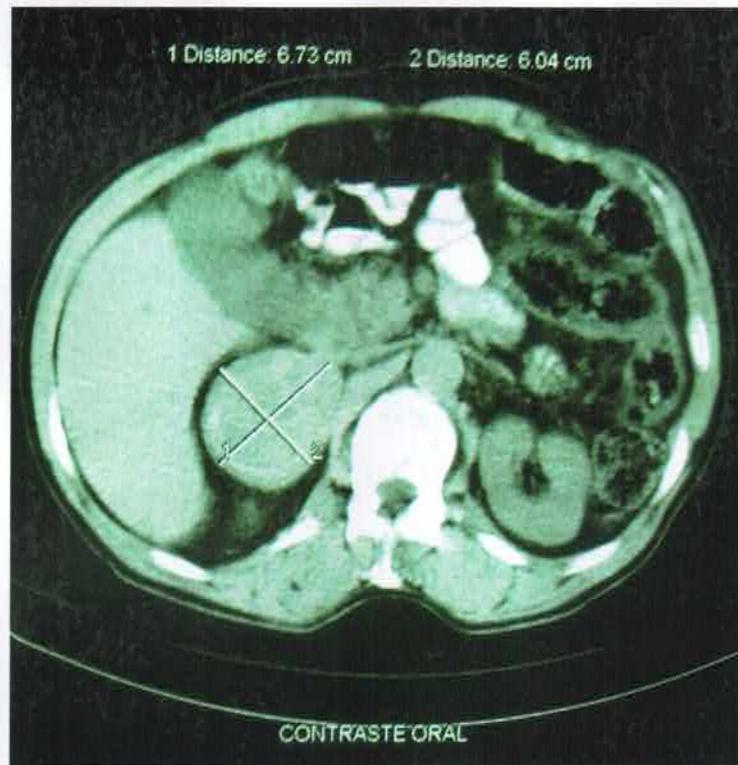


Figura 1 – Tomografia computadorizada de abdome evidenciando aumento de adrenal

Devido à história de hipertensão de difícil controle associada ao aumento da adrenal descrita na tomografia computadorizada de abdômen, foi questionado como hipótese diagnóstica feocromocitoma e foram solicitados catecolaminas séricas fracionadas: adrenalina 74 pg/ml (até 85 pg/ml), noradrenalina 476 pg/ml (até 420 pg/ml) e dopamina 85 pg/ml (até 84 pg/ml), cortisol sérico 08:00h e 16:00h dentro dos parâmetros de normalidade, 7,16 ug/dl e 7,1 ug/dl, respectivamente, assim como a CEA e AFP, 0,79 ng/ml e 1,88 ng/ml respectivamente

Paciente encaminhado ao centro cirúrgico para exérese do melanoma e da massa adrenal direita (Figura 2). No inventário da cavidade verificou-se: pequeno nódulo supramesocólico, fígado e baço livres, vesícula com múltiplos cálculos e tumoração retro peritoneal na projeção da loja adrenal direita. Feito colecistectomia, exérese do nódulo supramesocólico e adrenal direita. Durante procedimento cirúrgico, principalmente na manipulação da tumoração adrenal, paciente manteve níveis pressóricos de difícil controle e após a exérese da lesão foi necessário uso de droga vasoativa (noradrenalina). Em seguida foi realizado exérese da lesão neoplásica em calcâneo esquerdo com margens cirúrgicas bem delimitadas. No pós-operatório imediato o paciente foi levado para CTI, apresentou hipotensão com necessidade de noradrenalina em baixa dose para manter nível pressórico normal. No segundo dia de pós operatório apresentou crise hipertensiva controlada com nitroprussiato. Nos dias subsequentes foi medicado com captopril e hidroclorotiazida. Após recuperação o paciente foi encaminhado para enfermaria e evoluiu sem intercorrências. Recebeu alta no quinto dia de pós-operatório.

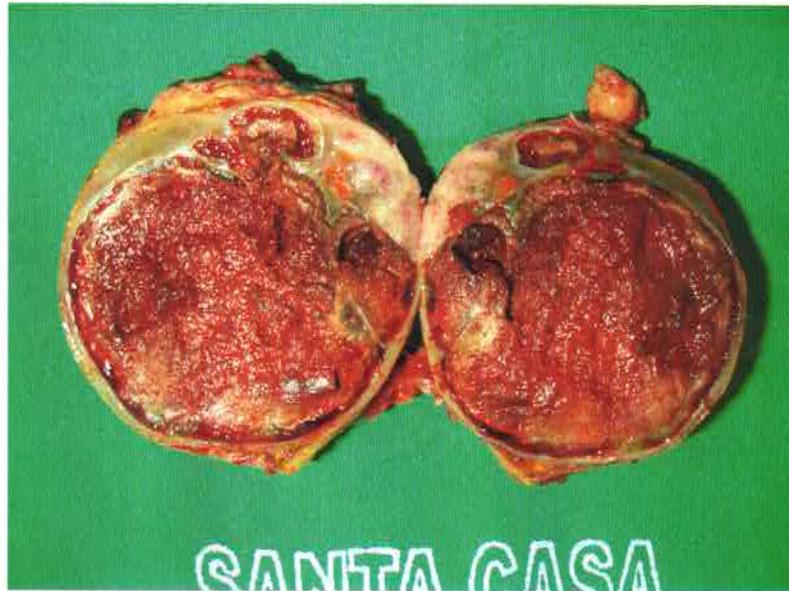


Figura 2 – Massa adrenal direita

Os exames histopatológicos mostraram: 1) massa adrenal: neoplasia com células bizarras, nucleoladas, com pigmento castanho no citoplasma, extensa necrose e hemorragia, que fez necessário imunohistoquímica para fenotipagem e complementação diagnóstica; 2) lesão tumoral de calcâneo: tipo nodular, fase de crescimento vertical, nível de infiltração de Clark IV, espessura de Breslow > 0,9 mm, índice mitótico 11/10 campo de grande aumento (CGA), presença de invasão angiolinfática, ulceração, nervo associado, ausência de infiltração linfocitária peri e intra tumoral, ausência de sateliose microscópica e margens cirúrgicas laterais e profundas livres de neoplasia; 3) nódulo supramesocólico: compatibilidade com processo inflamatório crônico, granulomatoso tipo corpo estranho (fio de sutura); 4) vesícula biliar: parede com espessura e elasticidade habituais, mucosa esverdeada e rugosa e presença de cálculos biliares.

Em março de 2010 o relatório de imunohistoquímica da peça cirúrgica da glândula adrenal foi positiva para cromografia A e negativa para citoqueratina e alfa inibina, que favorece feocromocitoma.

A partir da alta hospitalar o paciente foi acompanhado diariamente no Ambulatório de Pequena Cirurgia para curativo e avaliação da cicatrização de calcâneo. Após uma semana da alta hospitalar houve nova internação para drenagem de abscesso de parede sem maiores complicações. Em relação ao

quadro hipertensivo o paciente faz acompanhamento com cardiologista mantendo níveis pressóricos estáveis.

3 DISCUSSÃO

A associação entre neurofibromatose, feocromocitoma, melanoma e adenocarcinoma gástrico não foi encontrada na literatura. Porém a associação da neurofibromatose e o feocromocitoma está bem estabelecida. O feocromocitoma é observado de 1% a 5,7% dos pacientes com NF-1³. A associação de melanoma e FEO não foi encontrada na literatura e as demais associações não estão bem descritas^{4, 5, 6, 7, 8}.

O diagnóstico dessa associação apresenta algumas peculiaridades, o câncer gástrico foi descoberto 10 anos antes do diagnóstico das demais neoplasias. Conforme foi relatado, há dez anos durante a gastrectomia paciente apresentou quadro hipertensivo de difícil controle e desde então apresentava episódios de crises hipertensivas, com necessidade de atendimento de urgência. Acredita-se que provavelmente estes foram os primeiros sinais do FEO.

O paciente apresentava lesão do calcâneo sugestiva de melanoma maligno. Foi realizada biópsia incisional para diagnóstico histopatológico prévio, uma vez que a ressecção de toda lesão implicaria em ampla ressecção com perda anatômica importante⁹. O resultado do estudo histopatológico confirmou melanoma lentiginoso acral. A classificação TNM^{9, 10} do paciente foi estadiado T3 devido nível de infiltração Clark IV (Invasão tumoral de toda a derme reticular), NX devido a não avaliação de cadeia linfonodal e M a esclarecer, pois a TC de abdome evidenciou imagens hipodensas esparsas em fígado de aspecto inespecífico, sugestivo de cistos. Porém não foi possível excluir a hipótese de implante secundário. O prognóstico é reservado pelo seu comportamento agressivo e o diagnóstico foi tardio⁹.

Devido a história hipertensiva de difícil controle associado a incidentaloma de adrenal, foram solicitadas catecolaminas para complementar a hipótese diagnóstica de feocromocitoma¹¹. A confirmação diagnóstica não foi possível através do estudo anatomo-patológico visto que o pigmento castanho no citoplasma das células poderia sugerir tanto FEO quanto melanoma. O diagnóstico de FEO foi confirmado pela imunohistoquímica com células cromafins positivas.

O paciente foi submetido a exérese do FEO e à colecistectomia devido a colelitíase. Aliás a associação dessas duas doenças está descrita na literatura³, bem como a incidência de cálculos da vesícula biliar em pacientes 5 anos após gastrectomia ser de 15 a 25% versus 5% da população geral¹².

Durante a cirurgia o paciente apresentou hipertensão arterial e no pós-operatório hipotensão, alterações esperadas devido a exérese³. Após o segundo dia de pós-operatório o paciente necessitou de medicação anti-hipertensiva para controle pressórico. Apresentou abscesso de parede que foi drenado.

Após a alta hospitalar houve boa evolução clínica e o controle da pressão arterial do paciente foi realizado pelo cardiologista.

O rastreamento genético e bioquímico neste caso é importante pelo fato de que o reconhecimento precoce de uma alteração genética pode auxiliar na prevenção e/ou tratamento de algumas morbidades¹³.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 KILCIKSIZ, S. et al. Characteristics of Synchronous and Metachronous Type Multiple Primary Neoplasms: A Study of Hospital Based Cancer Registry in Turkey. **Clinical Genitourinary Cancer**, v. 5, n. 7, p. 438-445, 2007.
- 2 ARTAC, M. et al. Different clinical features of primary and secondary tumors in patients with multiple malignancies. **Tumori**, v. 91, n. 4, p. 317-320, luglio/ag. 2005.
- 3 VILAR, L. **Endocrinologia clínica**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- 4 BRASIL. Ministério da Saúde. **Rede nacional de câncer familiar: manual operacional**. Rio de Janeiro: INCA, 2009.
- 5 FADARE, O.; HILEETO, D. Synchronously diagnosed pre-sacral neurofibroma and cutaneous spitzoid melanoma: a fortuitous association? **World Journal of Surgical Oncology**, v. 31, n. 2, set. 2004.
- 6 SUNAGAWA, K. et al. Advanced Gastric Carcinoma Combined with Extra-Adrenal Pheochromocytoma Resected After Three Courses of S-1 and Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy: Report of a Case. **Surgery Today**, v. 38, p. 445-448, sep. 2008.
- 7 GALLINGER, S. et al. Gastrointestinal cancers and neurofibromatosis type 1 features in children with a germline homozygous MLH1 mutation. **American Journal of Gastroenterology** v. 126, n.2, p. 576-585, feb. 2004.
- 8 JOO, Y.E. et al. Primary duodenal adenocarcinoma associated with neurofibromatosis type 1. **Journal of Gastroenterology**, v. 37, n.3, p. 215-219, mar. 2002.
- 9 UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS; Departamento de clinica médica DISCIPLINA DE DERMATOLOGIA. **Normas e condutas do melanoma**

maligno. Disponível: < <http://www.fcm.unicamp.br> >. Acessado em: 06 jun. 2010.

- 10 BRASIL. Ministério da Saúde. TNM: classificação de tumores malignos. 6. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004.
- 11 MALACHIAS, MVB. Feocromocitoma - diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 9, n. 2, p. 160-164, abr./jun. 2002.
- 12 FARSI, M. et al. The CHOLEGAS study: multicentric randomized, blinded, controlled trial of gastrectomy plus prophylactic cholecystectomy versus gastrectomy only, in adults submitted to Gastric cancer surgery with curative intent. **Trials**, v.10, p. 32, 2009.
- 13 HOFF, AO.; HAUACHE, OM. Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1: diagnóstico clínico, laboratorial e molecular e tratamento das doenças associadas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, n. 5, p. 735-746, out. 2005.