

ADENOCARCINOMA DA AMPOLA DE VATER ASSOCIADO COM NEUROFIBROMATOSE DE VON RECKLINGHAUSEN

HELENA GOMES, RUI LEBRE, JORGE FONSECA, PAULA BORRALHO, REIS DUARTE
Serviços de Cirurgia Geral, Gastreenterologia, Anatomia Patológica. Hospital Garcia de Orta. Almada.

RESUMO

A Neurofibromatose de Von Recklinghausen é uma doença autossómica dominante de expressão variável. Está já bem documentada a sua associação com tumores gastrointestinais e hepatobiliares, na sua grande maioria neurofibromas benignos. A ocorrência nestes doentes de outros tumores, nomeadamente, leiomiomas, sarcomas, ganglioneuromas e carcinóides é menos frequente. Mais raro, contudo, é o desenvolvimento de neoplasias epiteliais, para as quais é também mais difícil estabelecer uma relação ontogénica. Os autores apresentam um caso de adenocarcinoma da Ampola de Vater associado a neurofibromas duodenais que se manifesta por um quadro de colestase, num doente com Neurofibromatose de Von Recklinghausen.

SUMMARY

Adenocarcinoma of Vater's Ampulla associated with Von Recklinghausen's Neurofibromatosis

Von Recklinghausen's Neurofibromatosis is an autosomal dominant disease of variable manifestations. Association with gastrointestinal and hepatobiliary tumours is well documented, most of them being benign neurofibromas. Other tumours, such as leiomyomas, sarcomas, ganglioneuromas and carcinoids are less frequent. Much rarer is the development of epithelial malignancies and an ontogenic relation is not clear. The authors report a case of adenocarcinoma of Vater's Ampulla and duodenal neurofibromas, in a patient with Von Recklinghausen's disease, presenting obstructive jaundice.

CASO CLINICO

Um doente de 64 anos, de sexo masculino, natural e residente em Peniche, solteiro, pescador, foi internado por colestase. Considerava ter sido sempre saudável até cerca de dois meses antes do internamento, quando iniciou prurido generalizado, que se agravou progressivamente. Um mês depois instalou-se icterícia de pele e escleróticas, acompanhada de colúria, e de várias dejecções diárias de fezes moles hipocólicas, alternando

ocasionalmente com fezes moles, negras e fétidas, sugestivas de melenas. Este quadro acompanhou-se de anorexia e emagrecimento progressivo acentuado, mas não quantificado. Negava febre ou calafrio, dor abdominal, náuseas ou vômitos, ou qualquer episódio sugestivo de hematemese.

Nos antecedentes pessoais salientava obstipação crónica, cujo início e características não sabia precisar. Referia também cefaleias frontais ocasionais, sem pró-

dromos, com alívio e desaparecimento espontâneos, não necessitando de analgésicos. Negava episódios anteriores de icterícia ou hemorragia digestiva. Reconhecia a presença, desde há muito tempo, de múltiplos tumores cutâneos, aos quais não atribuía qualquer significado. Tinha hábitos alcoólicos regulares, ingerindo cerca de 100g de etanol por dia. Fumava 8-10 cigarros por dia. Era analfabeto, sem frequência da escolaridade básica.

Ignorava quaisquer afecções de carácter heredo-familiar, nomeadamente alterações cutâneas

O exame objectivo mostrava um doente orientado, pouco colaborante, com dificuldade na compreensão e resposta às perguntas que lhe eram formuladas. O discurso era pouco fluente, a voz nasalada. Era de baixa estatura e com macrocefalia evidente. Apresentava conjuntivas pálidas e icterícia acentuada da pele e escleróticas. Observavam-se múltiplos tumores subcutâneos, a maioria de forma arredondada, com dimensões entre alguns milímetros e três centímetros e com distribuição preferencial no tronco. Alguns destes tumores eram circundados por areola regular e de cor acastanhada. Ao nível da região supramamária esquerda existia outro tumor cutâneo de maiores dimensões (10 cm de maior diâmetro), mamilonado, de consistência mole e cor violácea (*Fig.1*). Na face posterior do tronco observavam-se algumas manchas cor de café-com-leite, irregulares e com 5 a 8 cm de dimensão. O exame cardiopulmonar era normal. O abdómen era depressível e indolor, sem sinais de ascite. Palpava-se uma hepatomegália indolor, cerca de 6 cm abaixo do rebordo costal direito, com consistência normal, superfície lisa e regular. Sem esplenomegália ou tumefacções abdominais profundas. O exame neurológico não revelou alterações.

Dos exames laboratoriais efectuados, salienta-se: anemia normocítica e normocrómica (Hb-8,9g/dl), bilirrubina total-9.6mg/dl, com fracção directa de 7.7mg/dl, fos-



Fig.1: Neurofibromas cutâneos

fatase alcalina-334U, GGT-86U, taxa de protrombina-41%, VS-68mm, e albumina-3.2mg/dl.

O estudo baritado gastroduodenal efectuado demonstrou, na porção distal da pequena curvatura gástrica, uma imagem sugestiva de tumor submucoso benigno.

Na ecografia abdominal era evidente a dilatação das vias biliares intrahepáticas, marcada dilatação (cerca de 20mm) da via biliar principal até à sua porção intrapancreática; e vesícula muito distendida, de paredes finas e sem litíase. Assinalava ainda alterações a nível da cabeça do pâncreas compatíveis com neoplasia desta área.

A TAC abdominal mostrou uma imagem nodular na porção distal do colédoco, de contornos irregulares, com cerca de 9mm de diâmetro, muito sugestiva de tumor da Ampola de Vater. Não se observavam adenopatias das cadeias abdominais e lomboaórticas.

A CPRE confirmou a dilatação das vias biliares e revelou a existência de um tumor da papila (*Fig.2*). As biópsias então colhidas mostraram áreas de displasia epitelial de alto grau, confirmando o diagnóstico clínico de ampuloma.

Os nódulos cutâneos foram também biopsados. O

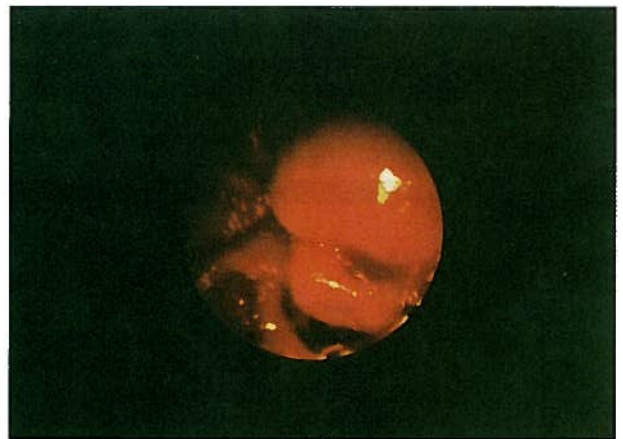


Fig.2: CPRE, imagem endoscópica do tumor da ampola de Vater

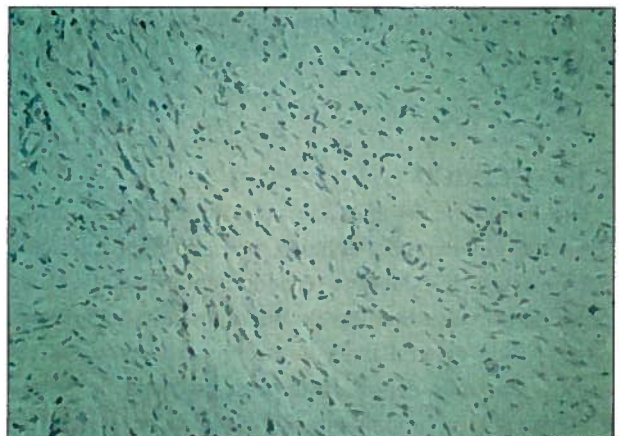


Fig.3: Biópsia de neurofibroma cutâneo

exame histológico demonstrou tumores de limites imprecisos, ocupando a derme e a hipoderme, constituídos por células fusiformes com núcleos vesiculosos e citoplasma eosinófilo de limites mal definidos. Não se identificaram figuras de mitose, nem áreas de necrose. O estudo imunohistoquímico demonstrou expressão de PS100 (marcador neuroectodérmico) e foi negativo para actina (marcador do tecido muscular), confirmando o diagnóstico de Neurofibromas.

O doente foi submetido a duodenopancreatectomia cefálica com preservação do piloro. Durante a intervenção cirúrgica, além do tumor da ampola de Vater, observaram-se várias formações nodulares na parede do duodeno. Quando da incisão no colédoco, encontrou-se ainda um outro tumor intraductal, de aspecto mamilonado, localizado na porção distal da via biliar (Fig.4).

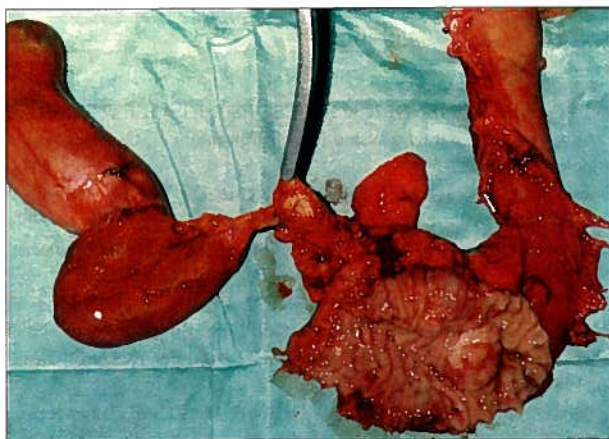


Fig.4: Peça operatória: tumor da ampola, neurofibroma duodenal e tumor do 1/3 inf. do colédoco

O exame histopatológico mostrou que o tumor da ampola era uma neoplasia constituída por glândulas de contornos irregulares, algumas dispostas *dorso a dorso*, revestidas por um epitélio cilíndrico com estratificação, com células de núcleos volumosos, hipercromáticos, nucléolos evidentes, e mitoses atípicas. Tratava-se de um adenocarcinoma bem diferenciado, que invadia os planos musculares profundos não atingindo o tecido pancreático. As margens de ressecção não tinham tecido de neoplasia e o pâncreas mostrava apenas grande dilatação dos ductos. Não havia invasão ganglionar, vascular ou perineural. Foi classificado como um tumor no estadió II (T2 N0 M0). (Fig.5) Os nódulos da parede do duodeno, localizados na submucosa, eram bem limitados, constituídos por células fusiformes semelhantes às dos tumores cutâneos, positivas com PS100 e negativas para actina. Eram também Neurofibromas (Fig.6). O tumor do colédoco era um adenoma tubular com displasia de baixo grau.

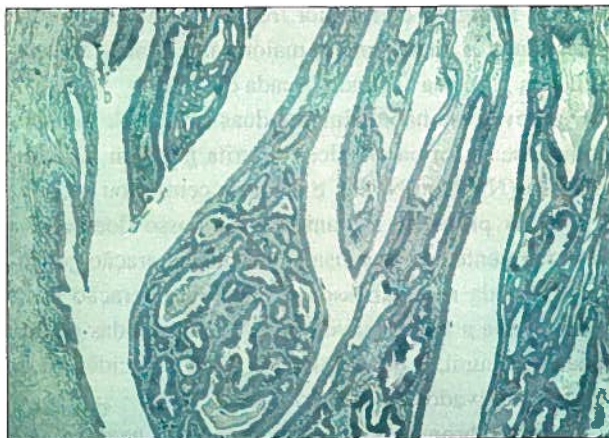


Fig.5: Exame histopatológico do adenocarcinoma da ampola de Vater



Fig.6: Exame histopatológico de neurofibroma da parede duodenal, onde se pode observar um canal pancreático.

O pós-operatório complicou-se com peritonite de causa não esclarecida que motivou reintervenção cirúrgica ao 24º dia. Não se constatou a existência de fístulas, e o exame do líquido ascítico revelou tratar-se de um exsudado estéril. Ocorreu ainda um episódio de Hemorragia Digestiva Alta. A endoscopia digestiva alta demonstrou ser devido a úlcera gástrica com cerca de 20 mm que foi tratada com ranitidina.

O doente teve alta ao 54º dia de internamento. Abandonou as consultas de Cirurgia e Neurologia, para as quais foi repetidamente convocado, mas sabe-se que retomou a sua vida habitual, incluindo a actividade profissional.

DISCUSSÃO

A Neurofibromatose é uma doença autossômica dominante, com uma incidência de aproximadamente 1:3000. Embora tenha uma expressão muito variável, tem uma evolução inexoravelmente progressiva. Estes doentes têm uma esperança de vida inferior à da população em geral, em parte consequência do desenvolvimento de

tumores malignos com maior frequência que o habitual. Estes tumores aparecem em maior número no sexo feminino e a partir da segunda década de vida.

Descrevem-se habitualmente duas formas de neurofibromatose: a forma clássica, descrita por Von Recklinghausen (NVR ou NF-1); e a forma central ou acústica (NF-2). A primeira, a manifesta no nosso doente, é a mais frequente, sendo causada por uma alteração genética localizada no cromossoma 17. Uma alteração deste gene levaria a um desenvolvimento anormal das células da crista neural, o que explicaria a maior incidência de tumores derivados deste tecido.

Os neurofibromas podem atingir não só a pele, como o Sistema Nervoso Periférico e Autônomo, ou mesmo alguns órgãos abdominais. É também reconhecida a associação desta doença com tumores malignos do Sistema Nervoso como os neurofibrosarcomas, schwannomas malignos, glioma óptico; e com tumores malignos de outros órgãos, como o tumor de Wilms, o feocromocitoma e a leucemia. Outros tumores como o neuroblastoma, o tumor carcinóide, o carcinoma medular da tireoideia e o melanoma, estão menos claramente associados com a NVR.

Tumores gastrointestinais têm também sido descritos em 10 a 25% destes doentes¹. Na sua grande maioria são tumores benignos (neurofibromas, ganglioneuromas, schwannomas, leiomiomas), e às vezes têm localização múltipla. Em cerca de 50% dos doentes com NVR é possível demonstrar uma hiperplasia dos plexos de Auerbach em todo o tubo digestivo², sugerindo que uma anomalia na proliferação neuronal está na origem destes tumores. O lugar de eleição dos neurofibromas é o intestino delgado (50% dos casos ocorrem no bordo mesentérico), depois o estômago, e finalmente o duodeno. Têm sido descritas localizações cólicas, peritoneais, mesentéricas, apendiculares^{3,4}, e até no baço. Estes tumores têm um risco de 2 a 13% de degenerescência maligna^{3,4}.

A seguir vêm por ordem de frequência o neurofibrosarcoma e os tumores carcinóides benignos e malignos do duodeno, ocorrendo grande parte destes a nível da ampola de Vater (59%)⁵.

Também é raro o desenvolvimento de tumores epiteliais; assim como é difícil de explicar a sua associação com a NVR. Têm sido descritos poucos casos de adenocarcinomas do pâncreas, do cólon e do intestino

delgado⁶. No delgado, dois dos tumores descritos localizavam-se na região da ampola e três deles tinham outros tumores intestinais não epiteliais associados (ganglioneuroma e leiomioma). Spenger et al. relataram dois casos de colangiocarcinoma, um no colédoco e outro na bifurcação dos canais hepáticos⁷. Ho e col.⁸ foram os primeiros a descrever um caso de adenocarcinoma intra-ampular num doente com NVR, seguidos por McCunchee⁹, Paraf¹⁰ e J. Colarian et al.¹¹. Sendo este tumor é muito raro, pensamos que, à semelhança do que acontece com outros, a sua relação com a NVR poderá não ser fortuita.

Assim, subescrevemos a recomendação que tem sido sugerida para a vigilância digestiva anual dos doentes com NVR, e cremos que o adenocarcinoma ampular deve ser considerado, em particular naqueles que se apresentam com um quadro de colestase.

BIBLIOGRAFIA

- 1- RUTGEERS P, HENDRICK H, GEBDES K, ET AL: Involvement of the upper digestive tract in systemic neurofibromatosis. *Gastrointestinal endosc.* 1974;27:22-5.
- 2- NOREEN MG WALSH, MRCPI, MRC PATH, FRCPC, AUDLEY BODURTHA, MD, FRCSC: Auerbach's Myenteric Plexus: A possible site of origin for gastrointestinal stromal tumors in Von Recklinghausen Neurofibromatosis. *Arch Pathol Lab Med.* 1990;114:522-525.
- 3- BRUNETON, JN, DROUILLARD, J, ROUX P, ETTORE F, AUBANEL D: Les tumeurs nerveuses de l'intestin grêle. *Revue de la littérature à propos de six cas personnels.* *Ann. gastroenterol. hépatol.* 1984;20,79-84.
- 4- DEBRAY C, HARDOUIN JP, GOUIN B, MARCHE C: Les localisations digestives de la maladie de Recklinghausen. *Gaz. Med. Fr.* 1971;78,965-974.
- 5- DAYAL Y, TALBERG KA, NUNNEMACHER G, et al: Duodenal carcinoids in patients with and without Neurofibromatosis: a comparative study. *Am J Surg Pathol* 1986;10:348-57.
- 6- KELLER RT, LOGAN GM: Adenocarcinoma of the pancreas associated with Neurofibromatosis. *Cancer* 1977;39:1264-6.
- 7- SPENGLERS DP, KNOCKAERT DC, VANSTEENBERGEN W, et al: Primary bile duct carcinoma and Von Recklinghausen disease. *Ann Intern Med* 1987;106:772.
- 8- HO KT, TAN KA, GWEE MM, et al: A case of primary duodenal carcinoma and small bowel leiomyomas in a patient with Neurofibromatosis. *Singapore Med J* 1980;21:713-6.
- 9- MCGANCHEY JJ, SANTOS GJ, HUGGANI MT: Primary adenocarcinoma of the duodenum associated with cutaneous Neurofibromatosis. *Postgrad Med J* 1982;58:115-6.
- 10- PARAF F, POYNARD T, BEDONA P, et al: Adenocarcinoma of the Vater's ampulla and Von Recklinghausen disease. *Ann Intern Med* 1987;107:785.
- 11- COLARIAN J, PIETSUK T, LAFAVE L, CALZADA R: Adenocarcinoma of the Ampulla of Vater associated with Neurofibromatosis. *J Clin Gastroenterology* 1990;12(1):118-22.