



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA A ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

JOANA PINTO PEREIRA

**TUMORES DA AMPOLA DE VATER EM DOENTES COM
NEUROFIBROMATOSE TIPO 1**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR FERNANDO JOSÉ OLIVEIRA
DOUTORA DULCE DIOGO CORTES**

ABRIL/2013

Índice

RESUMO/ <i>ABSTRACT</i>	1
PALAVRAS-CHAVE.....	2
Abreviaturas	3
INTRODUÇÃO	4
MATERIAIS E MÉTODOS	6
RESULTADOS	8
Caso Clínico	8
Neurofibromatose tipo 1 (NF1).....	15
Associação entre NF1 e neoplasias	24
Tumores Periampulares	26
DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	43
AGRADECIMENTOS	48
BIBLIOGRAFIA.....	49

RESUMO/ABSTRACT

A Neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma síndrome hereditária causada pela mutação de um gene supressor de tumores, associando-se a uma maior predisposição para o aparecimento de neoplasias. Os tumores da ampola de Vater, raros na população geral, são comuns nestes doentes, nomeadamente tumores neuroendócrinos (TNE) e *gastrointestinal stromal tumors* (GIST), tendo terapêutica maioritariamente cirúrgica.

Foi realizada uma selecção da literatura recente, com sistematização dos relatos clínicos disponíveis e descrito um caso clínico duma doente com NF1, sujeita a duodenopancreatectomia cefálica após identificação de neoformação periampular, diagnosticada, pós-operatoriamente, como sendo dois TNE e três GIST.

A revisão da literatura com ilustração pelo caso clínico permitiu sistematizar os conhecimentos actuais sobre os tumores periampulares, sobretudo TNE, assim como ajudar a delimitar a melhor abordagem para os mesmos, em doentes com NF1.

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a hereditary syndrome induced by the mutation of a tumor suppressor gene, therefore associated with a higher predisposition to neoplasia. Tumors of the ampulla of Vater, rare in the general population, are common in these patients, including neuroendocrine tumors (TNE) and gastrointestinal stromal tumors (GIST), which have essentially surgical therapy.

We performed a selection of recent literature, with a review of clinical reports available and described a case of a patient with NF1, submitted to cephalic pancreaticoduodenectomy after identification of a periampullar neoplasm, diagnosed postoperatively as two TNE and three GIST.

This review of the literature, illustrated by the clinical case, allowed summarization of the current knowledge about periampullary tumors, especially TNE, as well as helped to define the best approach for those, in patients with NF1.

PALAVRAS-CHAVE

Tumores neuroendócrinos, Ampola de Vater, Tumores periampulares, Neurofibromatose tipo 1, *Gastrointestinal stromal tumor* (GIST)

Abreviaturas

ALT	Alanina transaminase	mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
AST	Aspartato transaminase	NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
CA 19.9	Antigénio carbohidrato 19-9	NF1	Neurofibromatose tipo 1
CD	<i>Cluster</i> de diferenciação	NF2	Neurofibromatose tipo 2
CE	Crânio-encefálica	NIH	<i>National Institutes of Health</i>
CEA	Antigénio carcino-embrionário	NOC	NaI ³ - <i>Octreotide</i>
CGA	Campos de grande ampliação	NSE	<i>Neuron-specific enolase</i>
CPRE	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica	PAAF	Punção aspirativa com agulha fina
CPRM	Colangiopancreatografia por ressonância magnética	PAK	<i>p21 activated kinases</i>
DOTA	<i>1,4,7,10-tetraazacyclododecano-1,4,7,10-tetraacetic acid</i>	PDGFRA	<i>Platelet-derived growth factor receptor alpha gene</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico	PET	Tomografia por emissão de positrões
EDA	Endoscopia digestiva alta	PP	Polipeptido pancreático
ENETS	<i>European Neuroendocrine Tumor Society</i>	RMN	Ressonância magnética nuclear
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>	SPRED1	<i>Sprouty-related EVH1 domain containing 1</i>
FDG	<i>Fluorodeoxyglucose</i>	TATE	Tyr ³ - <i>Octreotate</i>
GGT	Gama-glutamil transferase	TC	Tomografia computadorizada
GIST	<i>Gastrointestinal stromal tumor</i>	TMBNPs	Tumores malignos das bainhas nervosas periféricas
Hb	Hemoglobina	TNE	Tumores neuroendócrinos
KIT	Inibidor da tirosina cinase	TNM	<i>Tumor, nodes and metastasis</i>
MAPK	<i>Mitogen activated protein kinase</i>	TOC	Tyr ³ - <i>Octreotide</i>
MEN	<i>Multiple endocrine neoplasia</i>	VIP	Peptido vasoactivo intestinal
MIBG	<i>Metaiodobenzylguanidine</i>	WHO	<i>World Health Organization</i>

INTRODUÇÃO

A Neurofibromatose é uma entidade clínica multissistémica e hereditária de transmissão autossómica dominante, que pode apresentar-se sob duas formas clinicamente distintas – NF1 e NF2 [1]. Com uma incidência de 1/2500-3500 indivíduos, a NF1 constitui uma das mais prevalentes síndromas hereditárias associadas a neoplasias [2, 3], cujo diagnóstico, essencialmente clínico [4], assenta na presença de pelo menos dois de sete critérios [5]; as máculas *café-au-lait* são o achado clínico mais comum e quando conjugadas com efélides afectando as axilas/regiões inguinais e neurofibromas dérmicos, constituem três dos critérios de diagnóstico mais vezes presentes nos doentes com esta patologia [1]. Hamartomas da íris, conhecidos como nódulos de Lisch, gliomas ópticos e alterações osteoarticulares distintivas como a displasia da asa do esfenoide ou de ossos longos, bem como história familiar de NF1, com diagnóstico confirmado de um familiar em primeiro grau, são achados que permitem o diagnóstico [3, 6].

A NF1 deve-se à alteração do gene NF1, codificador da neurofibromina e localizado no locus 17q11.2, que condiciona uma perda de função desta proteína supressora de tumores por alteração ou ausência de produção da mesma, com conseqüente descontrolo da replicação e ciclo celular [1, 7].

É actualmente reconhecida uma associação positiva entre a NF1 e o aumento de probabilidade de ocorrência de lesões neoplásicas, tanto benignas quanto malignas, incluindo vários tipos de tumores do tubo digestivo [8-10]. A região periampular, sede rara de neoplasias nos indivíduos não afectados pela NF1, parece ter nestes doentes um aumento da

incidência tumoral [11, 12]. Nos indivíduos com NF1 surgem mais frequentemente, em sede periampular, tumores neuroendócrinos [8, 9, 13], ao contrário do que se verifica na população geral, onde mais de 90% dos tumores periampulares são adenocarcinomas [9]. Os GIST representam outra das entidades periampulares mais comuns associadas à NF1, afectando 5 a 26% dos doentes [9, 14, 15]. Surgem com grande frequência em localizações extra ampulares constituindo, nestes doentes a neoplasia mais comum do trato gastro-intestinal [16, 17]. Está descrita a existência de neurofibromas, considerados por alguns autores como o segundo tumor periampular mais frequente em doentes com NF1 [17], bem como outras entidades mais raras. [12, 18].

O presente trabalho é ilustrado por um caso clínico de uma doente diagnosticada e tratada nos Hospitais da Universidade de Coimbra e actualmente acompanhada por uma equipa multidisciplinar, envolvendo a participação da Medicina Interna, Oncologia, Cirurgia, e Neurocirurgia. A doente cumpria critérios diagnósticos de NF1 e apresentava um quadro clínico de colestase, icterícia e perda de peso superior a 10% em seis meses. O estudo clínico complementar revelou uma neoformação periampular, tendo sido submetida a biópsia. Apesar dos resultados histológicos desta serem negativos para neoplasia maligna, a doente foi proposta para intervenção cirúrgica, tendo em conta os seus antecedentes patológicos. O estudo histológico da peça operatória revelou a presença concomitante de TNE e GIST.

A adequação e estandardização da abordagem médico-cirúrgica a doentes com NF1, afectados por neoplasias ampulares e periampulares, só é possível mediante o melhor conhecimento destas entidades e a avaliação dos procedimentos adoptados. É neste contexto que se pretende adicionar e sistematizar informação sobre um tema cujo conhecimento científico é ainda limitado, contribuindo com mais um caso clínico para o, ainda, reduzido número de relatos existentes na literatura.

MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa de informação para a realização do presente trabalho foi efectuada com recurso à base de dados PubMed, utilizando como termos de pesquisa “ampullary carcinoma AND neurofibromatosis type 1”, “neurofibromatosis type 1”, “neurofibromatosis AND (“ampulla of Vater” OR ampulloma*)”, “gastrinoma AND neurofibromatosis type 1”, “duodenal GIST” e “ampullary tumors”. Para cada pesquisa foram definidos filtros com restrição para artigos editados em inglês, português ou espanhol, referentes apenas à espécie humana, com disponibilização de resumo/*abstract* para consulta prévia e com data de publicação compreendida entre 1 de Janeiro de 1980 e 31 de Dezembro de 2012, no caso dos três primeiros termos de pesquisa acima indicados ou entre 1 de Janeiro de 1995 e 31 de Dezembro de 2012, para os restantes. A selecção dos trabalhos a incluir foi realizada com base na leitura do resumo/*abstract* dos mesmos, entendendo-se daí a sua pertinência para a presente revisão. Algumas referências relevantes também foram incluídas, assim como informação presente no *site* da Sociedade Portuguesa de Pediatria – Acta Pediátrica Portuguesa, da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia e Diabetes Mellitus, nos *sites* da WHO, da ESMO, do NIH e ainda em www.gistsupport.org e em www.atmjournals.org. Foi, ainda, estabelecido contacto directo com a doente cujo caso clínico se apresenta, no âmbito das consultas de *follow up* cirúrgico, tendo sido também efectuada consulta do processo clínico hospitalar com supervisão, para obtenção de dados relevantes relativos ao historial clínico, exames complementares de diagnóstico, terapêutica, complicações e evolução. Os

dados expostos e o trabalho desenvolvido, foram efectuados sob conhecimento e consentimento da doente.

Existe um reduzido número de casos reportados na literatura consultada sobre tumores periampulares em doentes com NF1, justificado pela raridade deste achado clínico, ainda que os trabalhos encontrados sobre a NF1, isoladamente, sejam bastante exaustivos. Alguns dos trabalhos consultados, que descrevem casos semelhantes ao ilustrado nesta revisão, nem sempre deixam inequívoca a classificação imunohistoquímica dos tumores apresentados, bem como as suas manifestações clínicas, abordagem diagnóstica e terapêutica. Algumas séries encontradas na literatura abordam indiscriminadamente todos os tumores duodenais, não diferenciando os localizados na região periampular. Do reduzido número de casos reportados e da informação incompleta que alguns deles disponibilizam, advieram dificuldades acrescidas para a elaboração do presente estudo. Ainda assim, o conhecimento limitado sobre este tema fomentou a curiosidade e estimulou uma investigação mais cuidadosa, a fim de cumprir os objectivos propostos.

RESULTADOS

Caso Clínico

Doente, do sexo feminino, com 60 anos de idade à data do início do quadro clínico, foi referenciada à Consulta Externa de Medicina Interna dos Hospitais da Universidade de Coimbra, por um quadro de icterícia, astenia e perda de peso (cerca de 10% em 6 meses), acompanhada de ecografia e TC abdominal que descreviam dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas, bem como do canal de Wirsung, sem identificação da causa de obstrução.

Dos antecedentes pessoais da doente destacam-se: dislipidémia, hipertensão arterial, nódulos tiroideus; antecedentes de cesariana e quistectomia do ovário. Hábitos medicamentosos que incluíam lorazepam e ibesartan e sem hábitos tabágicos, etílicos ou toxicológicos. A doente referia antecedentes familiares de Neurofibromatose tipo 1 (NF1), identificada em 3 gerações (Figura 1).

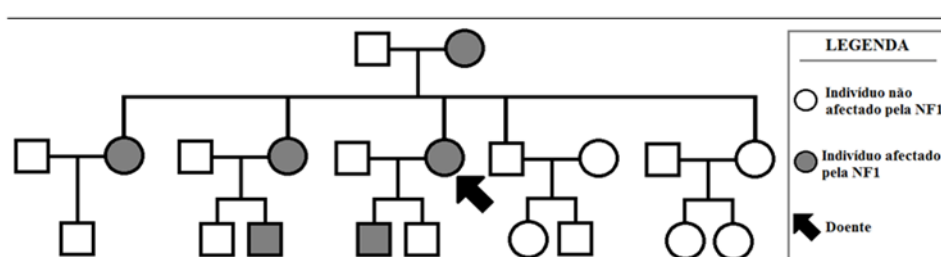


Figura 1. Árvore Genealógica da Família da Doente

NF1 – Neurofibromatose tipo 1

O exame físico revelou: coloração ictérica da esclerótica e pele; múltiplas lesões cutâneas compatíveis com manchas *café-au-lait*, efélides nas pregas axilares e inguinais, múltiplas lesões nodulares no tronco, algumas de consistência mole, outras de consistência duro-elástica, de tamanho variável, não excedendo os 3 cm de maior diâmetro. A doente

apresenta quatro dos critérios diagnósticos de NF1, estabelecidos pelo NIH *Consensus Development Conference* (Tabela 1): três deles objectivados ao exame físico: >6 máculas *café-au-lait* com diâmetro >15 mm; efélides axilares e inguinais; >2 neurofibromas cutâneos e, ainda, presença de antecedentes familiares conhecidos de NF1. Não foi possível a pesquisa dos restantes critérios. A palpação abdominal não identificou organomegalias nem despertou dor.

Tabela 1

Critérios de diagnóstico da NF1 segundo o NIH *Consensus Development Conference*, 1987

<p>≥6 Máculas <i>café-au-lait</i> com diâmetro</p> <ul style="list-style-type: none"> • >5mm, em idade pediátrica • >15mm, em pós-pubertários
<p>≥2 Neurofibromas cutâneos/subcutâneos ou ≥1 neurofibroma plexiforme</p>
<p>Efélides na região axilar e/ou inguinal</p>
<p>≥1 Glioma óptico</p>
<p>≥2 Nódulos de Lisch</p>
<p>≥1 Lesão osteoarticular distintiva</p> <ul style="list-style-type: none"> • Displasia da asa do esfenoide • Estreitamento cortical de um osso longo, com ou sem pseudartrose associada
<p>≥1 Familiar em 1º grau com NF1 previamente diagnosticada segundo os presentes critérios</p>

NIH - National Institutes of Health; NF1 – Neurofibromatose tipo 1

Os exames analíticos realizados revelaram ligeira anemia normocrómica e normocítica – Hb 11,3 g/dl (12,0-15,0) e quadro de colestatício – GGT 1875 U/L (<38); fosfatase alcalina 401 U/L (40-150); AST 175 U/L (>31); ALT 350 U/L (<34); bilirrubina total 3.3 mg/dl (0,3-1,2); bilirrubina directa 2,2 mg/dl (0,1-0,5). Na CPRE foi identificada uma papila volumosa com mucosa de aspecto normal, acentuada dilatação do Wirsung, dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas, com afilamento irregular dos 10 mm distais. Foi realizada esfínterectomia e colocação de próteses plásticas na via biliar principal (10 Fr/7 cm) e no Wirsung (5 Fr/6 cm), concomitantemente foram realizadas biópsias da papila cujo diagnóstico histopatológico revelou fibrose da papila de Vater (Figura 2). A

dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas, colédoco e ramos principais da via biliar, com redução progressiva do calibre e aspecto filiforme na sua porção final, foi confirmada por CPRM, onde se evidenciou também a presença de uma imagem vagamente nodular e hipointensa com 1,6 cm, associada a dilatação do Wirsung, podendo corresponder a neoformação periampular ou prociência da papila (Figura 3). A eco-EDA corroborou a dilatação da via biliar, agora já com prótese no interior; mantendo-se identificável uma formação hipocogénica a nível da ampola, de limites irregulares e com cerca de 2 cm, sem outras alterações pancreáticas (Figura 4). Uma EDA realizada posteriormente mostrou a exteriorização das próteses na papila de Vater; presença de formação vegetante, ulcerada de forma muito superficial, com consistência dura e muito sugestiva de poder corresponder a tumor da ampola. Repetiram-se as biópsias, cujo diagnóstico histopatológico mostrou fenómenos inflamatórios agudos, sem alterações sugestivas de neoplasia intra-epitelial ou invasora.



Figura 2. CPRE pré-operatória

Papila volumosa com mucosa de aspecto normal, acentuada dilatação do Wirsung e dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas, com afilamento irregular dos 10 mm distais.

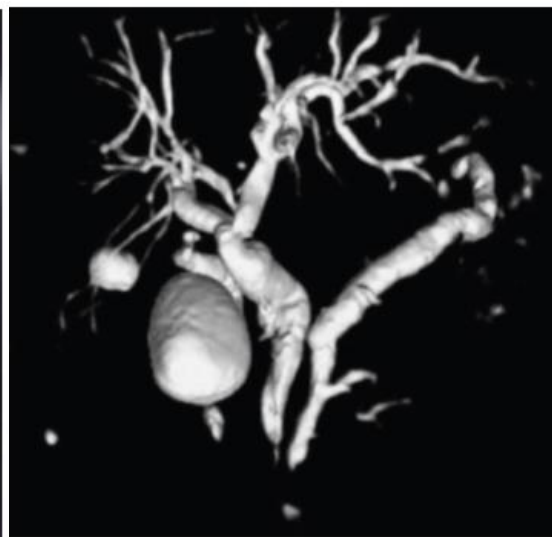


Figura 3. CPRM pré-operatória

Dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas, via biliar principal com calibre máximo de 14 mm e afilamento distal; nódulo hipointenso com diâmetro máximo de 16 mm; canal do Wirsung com calibre máximo de 10 mm.

A doente foi então referenciada para a Consulta Externa de Cirurgia Geral e o caso foi apresentado e discutido em Reunião de Serviço. Tendo em conta os exames complementares de diagnóstico, a localização da lesão e a conhecida predisposição dos doentes com NF1 para desenvolverem múltiplos tumores, a decisão foi de propor à doente terapêutica cirúrgica, apesar de não existirem critérios histológicos de malignidade e da potencial morbi-mortalidade associada ao procedimento.

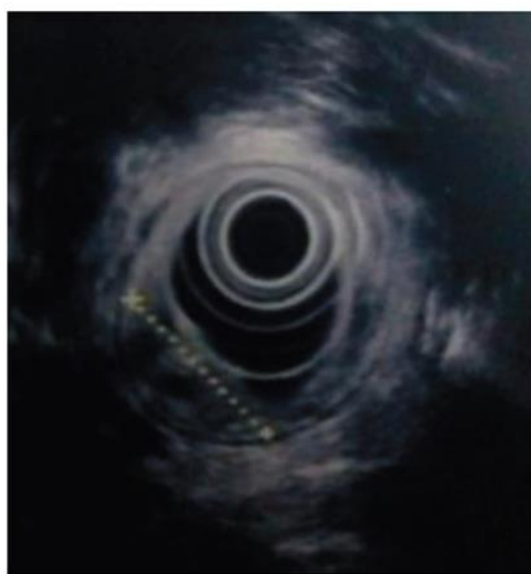


Figura 4. Eco-EDA pré-operatória

Via biliar com calibre aumentado e com prótese no interior; formação hipocogénica a nível da ampola, de limites irregulares e com cerca de 2 cm; pâncreas sem alterações.

A doente aceitou, tendo sido internada 24 horas antes da intervenção, para preparação intestinal com solução polielectrolítica oral e administração de 40 mg de enoxaparina por via sub-cutânea, 12 horas antes da intervenção. Durante a indução anestésica foram administradas 2000 mg de cefoxitina e 500 mg de metronidazol.

Per-operatoriamente foi confirmada a presença de neoformação intra-duodenal e evidente dilatação da via biliar principal e canal pancreático, e foi realizada uma duodenopancreatectomia cefálica sem preservação do piloro e linfadenectomia.

O pós-operatório decorreu sem complicações, a doente iniciou dieta ao 6º dia pós-operatório e os drenos foram retirados ao 9º dia pós-operatório. A doente teve alta ao 10º dia de pós-operatório, medicada com enzimas pancreáticas e enoxaparina 40 mg id (profilática).

O diagnóstico histopatológico da peça operatória do exame revelou a presença de dois tumores neuroendócrinos com 1,3 e 2,3 cm de diâmetro, distando 2,5 cm entre si, localizados ao duodeno e zona peri-ampular, respectivamente e com infiltração da túnica muscular duodenal, tecido adiposo peri-pancreático anterior e confluência da via biliar com o canal Wirsung (Figura 5). Estas lesões apresentavam Ki 67 de 7% e 4%, respectivamente, com positividade para os marcadores cromogranina A, sinaptofisina, NSE e CK7. Foram identificadas embolias linfáticas e metástases em 3 de 18 gânglios regionais (Figura 6). Em síntese, o comportamento biológico e morfologia das lesões eram coincidentes com TNE bem diferenciados de células G, Classificação ENETS: Grau 2 – 0 mitoses/10 CGA e Ki 67=7% e pTNM: T3(2)N1Mx, L1, V0 – estágio IIIb.

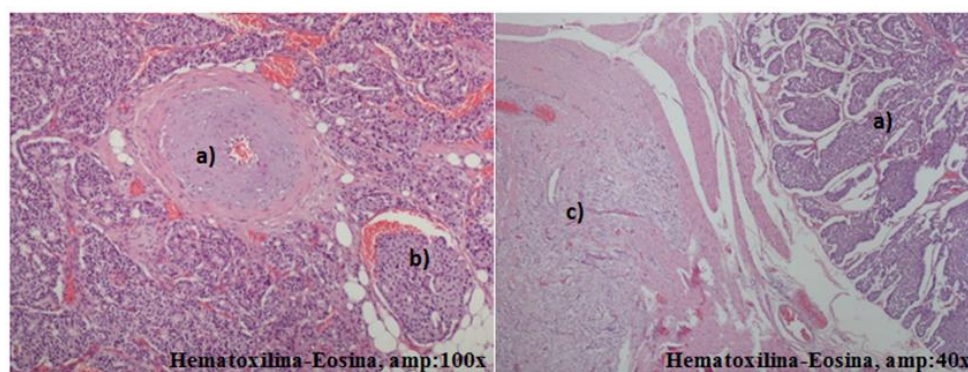


Figura 5. Estudo histológico da peça operatória

a) Tumor neuroendócrino; b) Invasão venosa; c) Tumor do estroma gastro-intestinal

Três outras lesões tumorais foram encontradas na 2ª porção do duodeno, a maior com 1,2 cm de diâmetro e uma delas adjacente ao TNE de maior dimensão. Estas lesões

apresentavam Ki 67 inferior a 5%, com positividade para os marcadores CD34 e CD117 e negatividade para S-100 e actina do músculo liso; não foram observadas mitoses em 50 CGA e não foram identificadas metástases nos 18 gânglios regionais estudados, cujo diagnóstico foi de GIST duodenais de baixo risco de comportamento agressivo (Classificação de Miettinen) e pTMN:T(3)N0Mx (Figura 5).

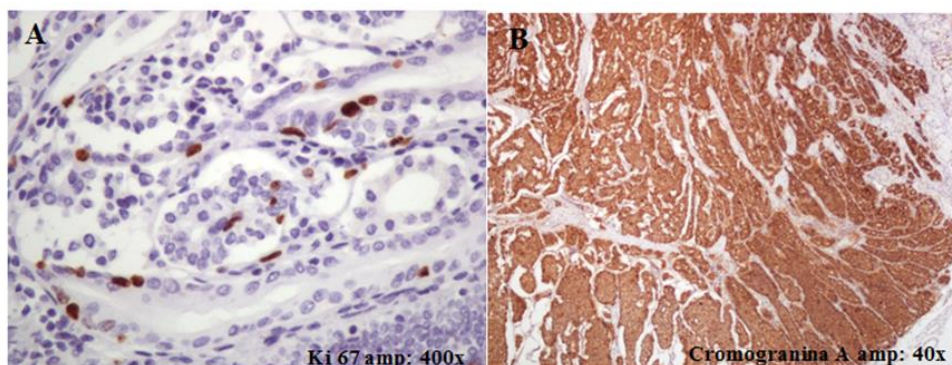


Figura 6. Estudo imunohistoquímico da peça operatória

A – Ki 67 em tumor neuroendócrino; B – Tumor neuroendócrino com positividade para a cromogranina A.

A linfadenectomia realizada incluiu 50 gânglios de 4 áreas ganglionares – 18 gânglios regionais dos quais 3 apresentavam metastização proveniente dos TNE (já referido) e 24 peri-gástricos, 6 da cadeia da artéria hepática e 2 pré-cava, todos eles livres de metástases. As margens de resseção encontravam-se livres de doença; tumor residual: R0.

Tendo em conta a histologia da peça operatória, foi solicitada colaboração da equipa de Oncologia, que entendeu não existir indicação para realização de quimioterapia adjuvante.

Posteriormente realizou-se uma PET-FDG que identificou hipercaptação na zona de anastomose pancreático-jejunal, um neurofibroma com características funcionais de malignização na parede posterior torácica direita (Figura 7) e um nódulo tiroideu à direita, também com hipercaptação. Uma RMN pancreática mostrou ectasia do Wirsung, sem sinais de recidiva na anastomose pancreático-jejunal, posteriormente confirmado pela repetição da

PET-FDG, aos 7 e 10 meses. O nódulo tiroideu foi sujeito a PAAF, cujo resultado histológico revelou ser um nódulo colóide da tiróide. Uma cintigrafia com análogos de somatostatina levantou a suspeita de um paraganglioma com possível envolvimento cardíaco, que foi excluído por cintigrafia com MIBG e nova cintigrafia com análogos de somatostatina, aos 6 meses de *follow-up*. Não foram identificadas mais lesões no intestino delgado através de TC abdominal com enteroclise mas uma colonoscopia total revelou a presença de um pólipó pediculado no cólon transverso com 1 cm de diâmetro, que posteriormente foi excisado, revelando características histológicas de benignidade. Foi, ainda, efectuada TAC-CE que mostrou uma hipodensidade arredondada na cápsula interna esquerda e uma RMN-CE que identificou um schwannoma do nervo vestibular esquerdo com 2 cm de diâmetro. Os marcadores tumorais pesquisados (Cromogranina A, NSE, CEA e CA 19.9) encontravam-se dentro dos valores normais.

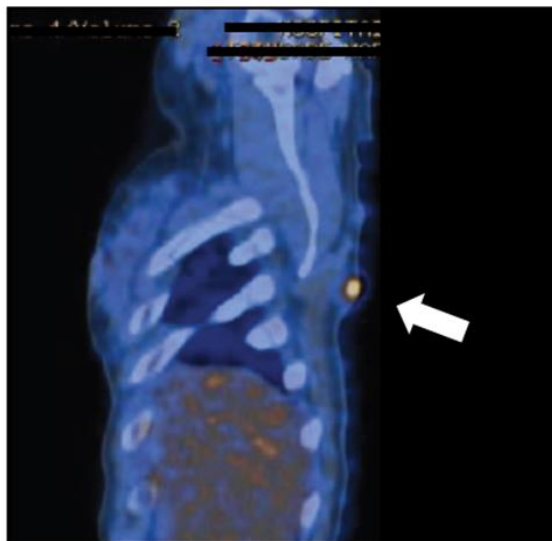


Figura 7. Hiper captação em PET-FDG

Zona de hiper captação torácica dorsal assinalada pela seta.

O neurofibroma torácico com hiper captação na PET foi excisado e a análise histológica revelou tratar-se de uma lesão benigna. O schwannoma do nervo vestibular também foi sujeito a tratamento com rádio-cirurgia.

As consultas de acompanhamento da doente, devido aos achados imagiológicos anteriormente referidos, foram realizadas de forma escalonada, não ocorrendo em intervalos de tempo regulares. A vigilância teve, sobretudo, como base a realização de exame físico, controlo analítico (incluindo marcadores tumorais), TC toraco-abdomino-pélvica, PET-FDG e cintigrafia com análogos da somatostatina. Verificou-se a normalização dos parâmetros analíticos de colestase, os marcadores tumorais apresentaram sempre valores normais e os restantes exames não identificaram recidiva local ou à distância.

Recentemente foi repetida a PAAF do nódulo tiroideu, que identificou um tumor folicular da tiróide, aguardando a doente intervenção cirúrgica.

Actualmente, 32 meses após a intervenção cirúrgica, a doente encontra-se clinicamente bem, sem queixas significativas do foro abdominal. Apesar de toda a complexidade do processo, esta doente conseguiu organizar a sua vida pessoal e familiar, mantendo, até à data, o equilíbrio emocional.

Mantem-se ainda o acompanhamento por uma equipa multidisciplinar, que inclui a Cirurgia, Oncologia, Neurocirurgia e Medicina Interna.

Neurofibromatose tipo 1 (NF1)

A NF1 é uma doença multissistémica, autossómica dominante que afecta 1/2500-3500 indivíduos, não apresentando variações entre raças ou sexos [1, 2, 4-6, 10, 19]. Embora conhecida desde o século XIII, só foi descrita em 1882, por Friedrich Daniel von Recklinghausen [1, 2, 5] em *On the Multiple Fibromas of the Skin and their Relationship to*

the Multiple Neuromas, tendo-se estabelecido, já no século XX a divisão em NF1 e NF2, ainda hoje aceite [1, 2].

A NF1 é causada por uma mutação no gene NF1, descoberto em 1990, localizado no locus 11.2 do braço longo do cromossoma 17 [1, 4-7]. O gene da NF1 é constituído por 60 exões e 350 kilobases, codificando uma proteína de 2818 aminoácidos, a neurofibromina, que actua como proteína supressora de tumores, com expressão em inúmeras células e especial importância nas células da glia, células de Schwann e melanócitos [1, 4, 5, 19]. A acção da neurofibromina consiste no controlo da actividade da Ras da guanosina trifosfatase, regulando a proliferação e diferenciação celular; pelo que a perda da sua função, por ocorrência de mutações, conduz à proliferação celular descontrolada [1, 2, 6, 7, 19, 20]. Alguns autores sugerem a existência de outras funções para o gene NF1, como o controlo dos níveis de adenosina monofosfatase, mas até à data esta possibilidade continua por esclarecer, embora pareça pouco provável existir apenas uma função biológica para um gene de tão grandes dimensões [2, 7, 21]. O gene NF1 apresenta uma das maiores taxas de mutações espontâneas [1, 4, 22] em consequência de deleções, inserções, mutações *splicing*, substituições de bases de DNA e mesmo rearranjos cromossómicos mais amplos, muitos destes culminando em proteínas truncadas, com actividade reduzida ou inexistente [1, 3, 19, 20].

Ainda que seja possível fazer o diagnóstico da doença com base nestes conhecimentos, não é possível prever, pela análise molecular, a manifestação clínica associada, pois, até então, não foi identificada uma correlação genótipo-fenótipo inequívoca [1, 5, 8, 19]. Mesmo considerando a elevada penetrância da NF1, que atinge os 100% aos 20 anos, segundo a maioria dos autores consultados, indivíduos com mutações idênticas podem apresentar clínica distinta [3, 21, 23]. De referir duas excepções em que o fenótipo pode ser antecipado a partir da mutação genómica subjacente: deleção completa do gene NF1 e mutação do exão 17

(c.2970-2972 delAAT) do gene da NF1 [1, 22-25]. No primeiro caso, presente em 1-5% dos doentes com NF1 [2, 4], existe clínica que cursa com maior frequência de neurofibromas, comprometimento cognitivo marcado, mãos e pés desproporcionalmente grandes com dismorfismo facial associado [1], hipercrecimento na faixa etária dos dois aos seis anos e, ainda, maior risco de desenvolver TMBNPs [3]; no segundo caso a clínica cursa apenas com nódulos de Lisch, com baixa incidência, ou mesmo ausência de neurofibromas cutâneos, bem como dos outros aspectos clínicos da doença. [1, 23].

A NF1 pode advir de mutações espontâneas ou herdadas [2-4], sendo que aproximadamente 50% dos casos têm transmissão familiar [3, 10, 19, 26]. As mutações espontâneas ou *de novo* estão ligadas a fenómenos de mosaicismo, seja ele segmentar, generalizado ou gonadal [1, 2, 19], ocorrendo predominantemente no cromossoma 17 de origem paterna [20]. Nestes fenómenos existem sempre duas linhas celulares germinativas distintas entre si, originadas por mutação espontânea pós-zigótica. O mosaicismo generalizado tem apresentação clínica semelhante aos casos de NF1 de origem pré-zigótica ou hereditária [1, 23]; enquanto que o mosaicismo segmentar condiciona manifestações clínicas em áreas corporais delimitadas. O mosaicismo gonadal é pouco comum e tem apresentação clínica mais frustre [2], derivando de uma alteração restrita às células sexuais, devendo suspeitar-se quando existem dois ou mais descendentes afectados pela doença, sendo os progenitores saudáveis [1, 3, 23].

O diagnóstico da NF1 é essencialmente clínico [4, 21, 26]. Com base no conhecimento do fenótipo da doença foram estabelecidos sete critérios diagnósticos (Tabela 1), que evidenciam alta especificidade e sensibilidade na identificação desta patologia em adultos, embora em crianças tal pareça ser dificultado pelo aparecimento tardio de algumas

manifestações [1, 4, 19, 24, 26]. Para que o diagnóstico seja feito é necessário que dois ou mais dos sete critérios estejam presentes [3, 26]. Estes critérios foram estabelecidos pelo NIH *Consensus Development Conference*, em 1987 [2, 5] e em 1997 revistos por Gutmann e colaboradores [6], equacionando-se actualmente uma nova revisão a fim de se integrar o diagnóstico molecular, só recentemente possível, como critério de diagnóstico por si só [1]. A nível molecular a pesquisa de mutações no gene NF1 é feita seguindo um protocolo com múltiplos passos, sendo um procedimento demorado e dispendioso tendo em conta que o gene NF1 apresenta grandes dimensões [1, 2, 4], não constituindo, por isso, um meio de diagnóstico de primeira linha [1].

Uma das principais características clínicas da NF1, que constitui uma das primeiras manifestações, [2, 5] são as máculas *café-au-lait* [4, 26]. A identificação de pelo menos seis, com dimensões superiores a 5 mm, em indivíduos pré-pubertários, ou dimensões superiores a 15 mm em adultos, é um dos critérios de diagnóstico da NF1 [6, 26]. Estas máculas tendem a ter aspecto característico, nem sempre bem demarcadas, mas quase sempre ovulares e homogéneas com dimensão compreendida entre 2 e 5 cm em adultos e predominantemente com cor *café-au-lait*, embora possam aparecer com tonalidade mais ou menos escura [4-6, 24]. A sua cor deve-se ao aumento da concentração de melanina, à presença de melanossomas gigantes e ao aumento do número de melanócitos nestas lesões, o que não ocorre noutras não relacionadas com a NF1. Em 3 a 36% da população não afectada pela NF1 a presença de lesões maculares é evidente, no entanto apenas 1% apresentam múltiplas máculas *café-au-lait* [1, 24]. Mais recentemente foi descoberta uma peculiaridade: alguns melanócitos envolvidos nestas lesões cutâneas apresentam mutação de ambas as cópias do gene NF1, contrastando com outras lesões maculares pigmentadas não relacionadas com NF1, em que só ocorrem mutações na linha celular germinativa [1]. Não existe ainda completo

consenso quanto ao seu potencial de malignização, mas a maioria dos estudos indicam que a sua transformação é pouco provável [2].

Outros dos sete sinais diagnósticos da NF1 é o sinal de Crowe [1], presente em 90% dos indivíduos afectados pela NF1 [5,6]. Consiste na presença de efélides em pregas cutâneas maioritariamente afectando as axilas, mas também encontradas nas pregas inguinais [3, 4, 24, 26], pescoço, região infra-mamária, em torno dos lábios e olhos ou mesmo no tronco [1, 2, 5], com diâmetro compreendido entre 1 e 3 mm. Este é um dos sinais mais específicos da NF1, constituindo um sinal patognomónico, segundo alguns autores, no entanto, apenas quando existem lesões nas axilas e regiões inguinais [1].

Os neurofibromas são tumores benignos que podem ser encontrados no tecido cutâneo ou subcutâneo [3, 6, 24, 26], têm tamanho e localização variáveis, surgindo sobretudo após a puberdade, aumentando em tamanho e número na idade adulta [1, 3, 22, 23, 25, 26] e na gravidez [5, 19, 25]. Embora clinicamente não apresentem sintomatologia, são motivo de elevada morbidade pela desfiguração física que condicionam [2, 3, 6]. Estas lesões integram múltiplas células: células de Schwann, fibroblastos, mastócitos, células perineurais, colagénio, células endoteliais e alguns linfócitos [1-5, 7, 20, 25, 26]. Os neurofibromas cutâneos são o tipo mais comum, podendo ser sésseis ou pediculados, têm origem nas bainhas nervosas periféricas e apresentam-se como lesões pequenas, moles e de consistência elástica. Já os neurofibromas subcutâneos, menos frequentes que os anteriores, são pouco visíveis, mas facilmente palpáveis, de forma oval e consistência firme, podendo esporadicamente despertar dor à palpação [3, 4, 20]. Existem ainda lesões congénitas: os neurofibromas plexiformes que tendem a evoluir para lesões malignas em 2-10% dos casos, originado assim TMBNPs [1, 4-6, 10, 19, 25]. Os neurofibromas plexiformes encontram-se em 20-25% dos doentes com NF1, o tamanho e textura são variáveis, podem ser cutâneos ou subcutâneos, associam-se

muitas vezes a hipertricose local, apresentam localização mais profunda, ao longo de troncos nervosos [3, 19, 25, 27] e diferem dos neurofibromas cutâneos e subcutâneos pela maior componente de vasos sanguíneos [4, 5, 26]. Podem ainda ser encontrados, em 1,3% dos doentes com NF1, neurofibromas associados aos nervos espinhais, algumas vezes condicionantes de défices neurológicos, erosões ósseas [2, 19, 20, 23, 25] ou algia marcada, por compressão [4, 20]; 30% são assintomáticos e apenas detectados em exames imagiológicos [2, 20]. A presença de dois ou mais neurofibromas cutâneos/subcutâneos ou de um neurofibroma plexiforme, cumpre outro dos critérios diagnósticos de NF1.

Lesões osteoarticulares também são achados comuns da NF1. Em 10 a 30% dos doentes está presente escoliose [3, 4, 26], cujo aparecimento precoce se deve à osteopenia consequente à alteração do *ratio* osteoblastos/osteoclastos [1, 5, 22]. A gravidade destas lesões é variável, no entanto lesões mais severas podem levar ao comprometimento da espinhal medula por compressão, exigindo medidas terapêuticas precoces [2, 5]. A displasia de ossos longos, afecta 14% dos indivíduos com NF1, sendo mais frequente na tíbia, que sofre uma depleção da zona cortical, com consequente desvio anterolateral originando, facilmente, fracturas patológicas e pseudartrose [1-5, 7]. Tal como a anterior, também a displasia da asa do esfenoide é um critério diagnóstico da NF1 ocorrendo sobretudo unilateralmente, em 1-5% dos doentes [1, 3] e podendo cursar com alterações do osso frontal e da órbita [2].

A presença de gliomas ópticos e de nódulos de Lisch constituem outros dois dos sete sinais clínicos que permitem o diagnóstico da NF1 [1-4]. No primeiro caso trata-se de um tumor do nervo óptico, podendo também localizar-se ao quiasma óptico ou vias ópticas retroquiasmáticas. Os gliomas ópticos são astrocitomas pilocíticos de grau I [19, 26] com crescimento lento, presentes em 15 a 20% dos doentes com NF1, sobretudo em crianças [1, 2, 4, 28]. As manifestações clínicas cursam com diminuição da acuidade visual, edema,

atrofia do disco óptico, proptose, nistagmos, estrabismo, sinais de hipertensão intracraniana [3, 5, 19] e puberdade precoce, quando há afecção do hipotálamo [2, 19]. Os nódulos de Lisch são hamartomas pigmentados da íris [3, 5, 6, 24] originados devido à proliferação de melanócitos e fibroblastos [24]. Embora sem repercussão na função visual [2], têm grande prevalência na idade adulta, encontrando-se em 90-95% dos adultos com NF1 [1], pelo que são considerados patognomónicos por alguns autores [2].

As manifestações a nível do desenvolvimento neurológico dos indivíduos afectados com NF1 estão associadas a dificuldades de aprendizagem [1-4, 19, 26], especialmente em cálculo e leitura [1, 2, 5], existindo igualmente uma maior prevalência de desordem por défice de atenção e hiperactividade [1, 2, 6, 22, 26]. Aproximadamente metade dos indivíduos com NF1 tem dificuldades de aprendizagem, com quocientes de inteligência ligeiramente inferiores à população não afectada pela doença [1]. Distímia, depressão, ansiedade e distúrbios de personalidade afectam 21% dos doentes e relacionam-se sobretudo com alterações estéticas subjacentes às manifestações dermatológicas da doença [4]. Algumas alterações subjacentes à imagiologia CE podem simular outras entidades patológicas, como os *Unidentified Bright Objects* detectados em RMN, que correspondem a áreas focais com aumento da intensidade do sinal em T2 [2-5, 22, 26]. Estes achados não têm tradução patológica identificável e estão ausentes noutros exames imagiológicos, desaparecendo progressivamente na idade adulta [3, 4, 26].

Para além de algumas das manifestações clínicas, o sétimo e último critério que permite o diagnóstico de NF1 é a existência de um ou mais familiares em primeiro grau afectados com NF1 e cujo diagnóstico já tenha sido feito, respeitando estes mesmos critérios [3].

Outras manifestações clínicas, conseqüentes ao mecanismo fisiopatológico da NF1 são as alterações cardiovasculares, embora não sejam consideradas nos critérios diagnósticos da NF1. Segundo estudos recentes existe uma maior prevalência de valvulopatias nestes doentes em consequência da alteração da neurofibromina, a qual parece desempenhar um papel relevante no desenvolvimento das válvulas cardíacas [22]. Hipertensão arterial [5, 6, 19, 22, 26] e aumento dos eventos isquémicos cardíacos são também comuns [2, 3, 22], muitas vezes conseqüentes a vasculopatias [2, 3, 6].

Em virtude das comorbilidades inerentes à NF1, a esperança de vida destes doentes é aproximadamente 10 a 15 anos inferior à da população geral, embora alguns estudos a situem mais próxima da esperança média de vida da população não afectada [3, 8, 19, 26, 28].

A NF2 era anteriormente conhecida como neurofibromatose central [6, 21, 26] por apresentar maior impacto a nível do Sistema Nervoso Central, com raro envolvimento cutâneo [6, 10, 21, 24] e osteoarticular [5]. Esta patologia resulta de uma mutação no locus 22q12.2, que codifica a proteína reguladora do crescimento celular, a schwannomina [1, 20, 24]. A sua incidência é muito inferior à NF1 (1/25000), tendo como clínica característica o aparecimento uni ou bilateral de schwannomas vestibulares [5, 6, 20, 24], tumores benignos cuja clínica se traduz por perda de audição, dor local, sintomas de hipertensão intracraniana, alterações do equilíbrio ou mesmo comprometimento das funções de nervos adjacentes, por compressão destes [6]. Podem também surgir outros tumores, mas, de acordo com os critérios estabelecidos pelo NIH *Consensus Development Conference* para o diagnóstico de NF2, é necessária a existência de schwannomas vestibulares bilaterais ou história familiar positiva em primeiro grau para NF2/schwannoma vestibular unilateral, concomitantemente a duas das seguintes entidades: schwannomas extravestibulares,

meningiomas, gliomas, neurofibromas, opacificações subcapsulares lenticulares posteriores; ou ainda a presença simultânea de duas das entidades anteriormente referidas, excepto os meningiomas [6, 24].

Apesar da clínica da NF1 poder ser, em alguns casos, bastante clara, existem situações em que, pela pobreza de sinais e sintomas ou pela concomitância dos mesmos noutras patologias, pode ser difícil distinguir a NF1 das demais entidades patológicas. A NF2 é um desses possíveis diagnósticos, assim como doenças que cursem com alterações cutâneo-pigmentares semelhantes [3]. Em 2007 foi descrita uma alteração de um gene (SPRED1) cuja manifestação clínica é semelhante à NF1, cursando com múltiplas máculas *café-au-lait* [1, 2, 23, 24], efélides abrangendo também a zona axilar e macrocefalia [1]. Estudos moleculares revelaram um envolvimento do cromossoma 15, com carácter genético autossómico dominante, sendo que a proteína codificada pelo gene SPRED1 tem uma acção idêntica à neurofibromina, actuando como reguladora da replicação celular [1, 20, 23, 24]. Actualmente esta entidade é designada como Síndrome NF1-like ou síndrome de Legius [3, 23, 24], devendo ser despistado em indivíduos que apresentem máculas *café-au-lait* na ausência de nódulos de Lisch e neurofibromas sem mutação no gene NF1 [1, 3, 24]. Outra patologia com clínica semelhante à NF1 e sobre a qual se mantém alguma discussão sobre a sua possível relação com esta síndrome hereditária [1] é a designada *Máculas café-au-lait Familiar* cuja característica major é a apresentação de múltiplas e dispersas máculas *café-au-lait* e história familiar positiva [1, 24]. Outras entidades com manifestação clínica a nível cutâneo também devem ser consideradas – Síndrome Noonan, Síndrome Watson, Síndrome McCune-Albright, Síndrome de Peutz-Jeghers, melanose neurocutânea [3] e Síndrome LEOPARD [3, 23] – assim como entidades que se caracterizem por crescimento

localizado anómalo como o Síndrome de Klippel-Trenauny-Weber, a lipomatose [3] ou o Síndrome de Proteus [3, 24]. Doenças que associem neoplasias capazes de simular neurofibromas também devem ser excluídas: Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, fibromatose hialina juvenil, fibromatose congénita generalizada, MEN tipo 2B e Síndrome de Cowden [3].

Associação entre NF1 e neoplasias

A presença de neoplasias, tanto benignas quanto malignas, em doentes com NF1 é reconhecida na actualidade [8-10, 28, 29], não se restringindo apenas a tumores neurogénicos [8, 10, 28]. Estas lesões afectam uma percentagem significativa dos indivíduos com NF1 (3-25%), representando um risco de desenvolvimento de tumores malignos 2,5 a 4 vezes superior à população geral [3, 9, 17, 26, 30, 31], constituindo, actualmente, a principal causa de morte dos doentes com esta síndrome [8, 28].

Um dos principais factores para o desenvolvimento de tumores malignos em doentes com NF1 é a existência de instabilidade genómica [3, 22], com uma possibilidade aumentada de mutações *de novo* que, sobrepostas à mutação pré-existente de um dos genes NF1, conduz a uma inactivação bialélica deste gene [20, 23, 28, 29]. Este tipo de achados não se restringe a lesões características da doença nem, apenas, a tumores malignos [22, 26], estando também presente em tumores não relacionados com a NF1 [25, 26]. Todavia, este processo não parece ser suficiente para explicar a transformação maligna, uma vez que também é possível encontrar inactivação de ambos os genes da NF1 em neurofibromas benignos, inferindo-se portanto, a participação conjunta de mutações adicionais [20, 22, 23, 25], algumas delas já identificadas em tumores frequentemente associados à NF1 [8].

Alguns dos mais importantes mecanismos celulares que controlam a proliferação e mitogénese encontram-se comprometidos nas células dos doentes com NF1, por alteração directa ou indirecta da transdução de sinais do citoplasma para o núcleo celular assegurada pela Ras e pelos seus efectores MAPK, mTOR [8, 22, 29], PAK1 e a proteína p21 [8, 22]. Esta desregulação que advém da mutação de uma das cópias do gene NF1 actua diferentemente conforme o grupo celular em causa. Assim, sabe-se que os carcinomas associados à NF1 surgem preferencialmente em determinados tecidos, em detrimento de outros, o que nos indica a sensibilidade de certos grupos celulares à activação da Ras [22]. Tal é evidente no predomínio de carcinomas mielóides, neurais e neuroendócrinos nos doentes com NF1, em detrimento de tumores epiteliais [22]. Vários estudos acrescentaram ainda que, à semelhança das manifestações clínicas da NF1 que parecem apresentar uma certa distribuição etária, também a maior ou menor predisposição para a oncogénese depende da janela temporal em que a mutação genética da segunda cópia do gene NF1 ocorre [8, 22, 25], reconhecendo-se na totalidade dos tumores sólidos associados à NF1, a presença de mutação bialélica do gene implicado [8, 11].

Os tumores malignos com maior prevalência entre os doentes com NF1 são os TMBNPs [3-5, 8, 19, 22, 26, 28] presentes em 10 a 24% dos doentes com NF1 [5, 21, 22, 24]. Estes tumores tendem a surgir após a primeira década de vida, maioritariamente com origem em neurofibromas plexiformes pré-existentes [3, 19, 21, 24, 28] e são portadores de células de Schwann com mutação em ambos os genes NF1 [2, 4, 25]. Também podem surgir independentemente da pré-existência de neurofibromas plexiformes sendo, nestes casos, de localização preferencialmente central [4, 28]. O seu comportamento é geralmente agressivo, com elevada metastização e recorrência e a taxa de sobrevivência aos 5 anos é aproximadamente metade (21%) da associada a casos esporádicos (42%) [8], pelo que é necessária cuidadosa

vigilância destes doentes [4, 19, 21, 24]. As manifestações clínicas mais frequentes de malignização são o aparecimento de dor local, crescimento súbito de neurofibroma pré-existente [19, 23] ou défice neurológico *de novo*, podendo diferenciar-se o carácter destas lesões através do recurso a PET-FDG [8, 25, 28].

Para além dos TMBNPs são ainda frequentes nos doentes com NF1 os TNE [26, 29, 32], feocromocitomas [8, 20, 24, 26, 28, 29] e leucemia mielóide crónica [20, 24, 26, 28], todos eles incomuns, quando considerada a população geral não afectada pela NF1 [26]. Contrariamente ao esperado, carcinomas do pulmão, rim, próstata e cólon, cuja frequência na população geral é elevada, parecem ser incomuns; a incidência do carcinoma da mama não é consensual, indicando-se uma prevalência diminuída [26] ou aumentada face à população não afectada [8]. Outras neoplasias encontradas nos doentes com NF1 incluem GIST [1, 3, 8, 24, 28, 29], glioblastomas [3, 8, 20], rabdomiossarcomas [3, 8, 20, 24, 28], neuroblastomas [3, 8] e nefroblastomas [3].

Tumores Periapulares

A ampola de Vater é uma estrutura anatómica situada habitualmente na 2ª porção do duodeno, caracterizada por uma área saliente na mucosa duodenal, também designada por papila major. Esta é constituída internamente pelas fibras do esfíncter de Oddi e dá abertura ao canal biliar e ducto pancreático [33]. A zona periampular é definida pela área esférica que dista menos de 2 cm da papila [34], sendo possível sede de inúmeras lesões neoplásicas primárias e secundárias. Podem manifestar-se como massas ampulares, neoformações do duodeno, pancreáticas, do canal biliar intrapancreático e, ainda, lesões metastáticas. As neoformações periapulares podem ter carácter benigno (adenomas, lipomas, fibromas,

hamartomas e linfangiomas); ou maligno, sendo o adenocarcinoma o tumor maligno mais frequente na população geral. Estão ainda referenciadas outras lesões menos comuns como TNE e GIST com grau de agressividade variável [18, 33, 35]. Lesões secundárias nesta localização podem advir de melanomas, linfomas ou adenocarcinomas [33]. Os tumores periampulares, na sua totalidade, representam 5% de todos os tumores gastro-intestinais, sendo apenas 0,2% remetidos à ampola de Vater [34]. Em doentes afectados com NF1 o tipo de tumores nesta localização difere da população geral, uma vez que é mais frequente a presença de TNE e GIST do que adenocarcinomas [9]. Na literatura abordada, numa série de 76 casos de tumores duodenais em doentes com NF1, apenas 8% eram adenocarcinomas, face a 46% TNE e 34% GIST [17].

Os TNE são originados em células da crista neural, neuroectoderme e endoderme [12]. Devem ter abordagem meticulosa, por um lado devido à enorme variabilidade de apresentações clínicas podendo mesmo mimetizar outras patologias ou síndromes, e por outro, porque o conhecimento sobre o seu comportamento, tratamento e prognóstico é ainda limitado [36, 37]. Os TNE podem surgir em múltiplos órgãos, destacando-se o tracto gastroenteropancreático. Na população total afectada por TNE gastroenteropancreáticos, apenas uma pequena percentagem de tumores têm localização no duodeno e ampola de Vater, com alguns estudos retrospectivos indicando apenas 360 casos de um total de 13715 registados ao longo de 50 anos, dos quais apenas 120 foram reportados na literatura [38]. Outros autores indicam um total de 170 casos reportados [32], constituindo assim entidades neoplásicas raras [35-39].

Em 5 a 10% dos TNE existe associação a síndromes hereditárias, sobretudo a doença de Von Hippel-Lindau, MEN1, esclerose tuberosa e NF1 [2, 36, 40, 41]. Quando há associação a esta última entidade patológica a localização dos TNE é predominantemente

duodenal, sobretudo na região periampular [8, 11-13, 22, 23, 31, 37, 38], com raros casos localizados no estômago [25]. A associação com estas síndromes hereditárias também tem relação com a idade de diagnóstico das lesões neoplásicas; na população geral o aumento da frequência destas neoplasias só ocorre a partir da 5^a-6^a década de vida [33, 37, 40], enquanto nos doentes com síndromes hereditárias a idade, à data de diagnóstico é tendencialmente mais precoce [9, 42]. Na totalidade dos casos compilados na literatura de TNE duodenais com diagnóstico imunohistoquímico inequivocamente reconhecido, em doentes com NF1 (40 casos), apenas 40% apresentam idade superior a 50 anos [11, 13-15, 17, 27, 30-32, 35, 41, 43, 44].

Apesar dos esforços desenvolvidos para uma melhor compreensão destes tumores, devido, em parte, à sua raridade, alguns dos conhecimentos e conceitos associados são ainda escassos. A classificação e nomenclatura têm sofrido várias alterações, sobretudo no que respeita ao termo carcinóide, hoje em desuso, mas ainda assim alvo de debate e, algumas vezes, utilizado indiscriminadamente na literatura recente. Actualmente existem duas classificações internacionais para os TNE que se destacam: uma elaborada pela WHO em 2010 (Tabela 2), baseada na histologia da peça operatória, classificação esta, adoptada também, posteriormente, nas guidelines emitidas pela ENETS em 2011 e pela ESMO em 2012 e outra proposta pela ENETS em 2007, adaptando a clássica classificação TNM a este tipo particular de tumores. (Tabela 3) [38]. Os autores não encontraram ainda consenso quanto à classificação a adoptar preferencialmente, pelo facto dos tumores da ampola de Vater e do duodeno serem abordados conjuntamente em ambas a classificações, embora existam evidências de distinto comportamento relativamente à clínica, histologia e evolução [34, 37, 38].

Tabela 2**Classificação de TNE gastroenteropancreáticos segundo a WHO, 2010**

WHO 1	TNE G1	Ki 67 \leq 2%
WHO 2	TNE G2	Ki 67 $>$ 2% e $<$ 20%
WHO 3	CNE G3	Ki 67 \geq 20%
	CNE misto	
	Adenocarcinoma misto	
	Lesões tumor-like	

WHO - *World Health Organization*; TNE – Tumores neuroendócrinos; CNE – Carcinomas neuroendócrinos

A apresentação clínica dos TNE depende do grau de função biológica dos produtos que sintetizam. Embora sujeito a algum debate, pode considerar-se a apresentação destes tumores sob duas formas: funcionantes, com manifestação de sinais e sintomas concordantes com a acção biológica do produto produzido, traduzidos por síndromes clínicas neuroendócrinas, ou não funcionantes, em que a produção é escassa, inexistente ou com produtos biologicamente inactivos [32, 37].

Os tumores funcionantes representam 10% dos TNE gastroenteropancreáticos [37]. De acordo com o produto segregado, podem encontrar-se tumores produtores de insulina, gastrina, somatostatina, glucagina, VIP, PP [12, 32, 43] ou outras hormonas cuja raridade, especialmente quando considerada a sua localização no duodeno e zona periampular, não torna o seu relato pertinente [12, 36, 37, 42].

Predominantemente localizados no pâncreas, os tumores produtores de insulina têm clínica evidente, podendo condicionar quadros de hipoglicémia marcada [40, 42]. É rara a sua associação à NF1, ainda que alguns casos já tenham sido relatados em associação com esta patologia, mais frequentemente, associando-se a outras síndromes hereditárias como a MEN1 [31]. Devido ao facto de apresentarem manifestações clínicas, estas lesões são diagnosticadas numa fase precoce, predominantemente quando as dimensões do tumor não ultrapassam ainda os 2 cm e apresentam o melhor prognóstico de todos os TNE funcionantes e não funcionantes

[42]. Nos casos descritos na literatura compilada, não foi encontrado nenhum tumor produtor de insulina em doentes com NF1.

Tabela 3

Classificação TNM de TNE do duodeno, ampola de Vater e jejuno proximal segundo a ENETS, 2007

Tumor primário (T)^a	Nódulos Linfáticos (N)	Metástases à distância (M)
Tx Tumor primário não acessível	Nx Metástases em nódulos linfáticos locais não acessíveis	Mx Metástases à distância não acessíveis
T0 Sem evidência de tumor primário	N0 Ausência de metástases em nódulos linfáticos locais	M0 Ausência de metástases à distância não identificadas
T1 Tumor invade a lâmina própria ou submucosa e tem tamanho ≤ 1cm	N1 Presença de metástases em nódulos linfáticos locais	M1 Presença de metástases à distância
T2 Tumor invade a muscularis própria ou tem tamanho >1cm ^b		
T3 Tumor invade pâncreas ou espaço retroperitoneal		
T4 Tumor invade o peritoneu ou outros órgãos		

^a Em lesões múltiplas, sinalizar qualquer T, adicionando (m)

^b Tumor limitado à ampola de Vater para paragangliomas gangliocíticos

TNM – Tumor primário, Nódulos linfáticos, Metástases; TNE – Tumores neuroendócrinos; ENETS – *European NeuroEndocrine Tumor Society*

Os tumores produtores de gastrina, também algumas vezes designados como tumores de células G, são TNE que motivam um significativo aumento da concentração sérica deste peptídeo, com valores muito acima dos normais [31, 42, 45]. Localizam-se preferencialmente na 1^a (58%) e 2^a porção do duodeno (33%) [37, 42] e, menos frequentemente, na região periampular (20%) [14, 36]. Os tumores produtores de gastrina surgem sobretudo no designado Triângulo dos Gastrinomas, com vértice medial no colo/corpo do pâncreas, inferior na 2^a e 3^a porções do duodeno e superior na união da via biliar com o canal cístico [42]. Embora sejam os tumores duodenais mais frequentes na população não afectada pela NF1

[37, 43], raramente estão associados a esta patologia [31]. Na pesquisa bibliográfica desenvolvida para o presente trabalho, existe apenas 1 caso relatado da presença conjunta destas duas entidades [31]. A apresentação clínica dos tumores produtores de gastrina inclui úlceras pépticas, esofagite, dor epigástrica, perda ponderal e diarreia por malabsorção [42], conseqüentes a um aumento de gastrina produzida pelo TNE, que estimula a hipersecreção gástrica de ácido clorídrico. A presença conjunta de úlcera péptica e tumor produtor de gastrina é conhecida como Síndrome Zollinger-Ellison [31, 40, 42]. Em estudos imunohistoquímicos, os tumores produtores de gastrina mostram elevadas concentrações de análogos de somatostatina, sendo malignos em 60% dos casos [42].

Outro tipo de tumor funcionante são os produtores de somatostatina que representam 2% dos TNE de todo o tracto gastro-intestinal [8], sendo o duodeno e o pâncreas as localizações preferenciais [8, 39]. A sua presença na ampola de Vater parece ter associação com a NF1, sendo 43% dos tumores produtores de somatostatina com esta localização, achados clínicos de doentes com esta patologia [11, 15, 37, 42, 46]. Do total de casos encontrados na literatura, referentes a doentes com NF1 a quem foram diagnosticados TNE duodenais e cujos estudos imunohistoquímicos são conhecidos, aproximadamente 60% apresentavam marcadores positivos para a expressão de somatostatina [9, 11, 13-15, 17, 18, 27, 30-32, 35, 43-45, 47, 48]. As manifestações clínicas relacionadas com o aumento de produção de somatostatina são inespecíficas e podem associar diabetes mellitus, diarreia, esteatorreia, acloridria perda ponderal, dispepsia pós-prandial e coledocolitíase [39, 42, 43], especialmente quando falamos de tumores localizados no pâncreas. Os tumores produtores de somatostatina do duodeno são tendencialmente não funcionantes [32, 37, 39, 43]. Nos doentes com NF1 a apresentação clínica destes tumores produtores de somatostatina é muitas vezes atípica, cursando com icterícia, dor abdominal e hemorragia digestiva [8, 29], ao invés dos sintomas clássicos [8, 37]. Um prognóstico mais

favorável está associados a localizações extrapancreáticas, especialmente quando peri-ampulares, onde existem relatos de crescimento tumoral mais lento comparativamente com outras localizações [39].

Os tumores produtores de glucagina são TNE predominantemente associados ao pâncreas [40, 42] e maioritariamente malignos. A síndrome clínica induzida por estes tumores designada por síndrome dos quatro D's – diabetes, dermatite eritematosa, depressão e trombose venosa profunda (*deep vein thrombosis*), conjuntamente com diarreia, glossite e perda ponderal, constituem os achados mais frequentes, não sendo reconhecida associação evidente com nenhuma síndrome hereditária, nomeadamente a NF1 [42].

Embora raramente funcionais os tumores produtores de VIP tendem a apresentar comportamento maligno, com clínica cursando com desidratação por diarreia profusa, hipocaliémia e acloridria – o designado síndrome WDHA (*watery diarrhea, hipokalemia, achlorhydria*) [42], sem relatos de associação conhecida com a NF1, na literatura consultada.

Os tumores não funcionantes constituem a maioria dos TNE (70%) [27, 40, 42], apresentando sobretudo localização gastroenteropancreática (90%) [37] e sendo o seu diagnóstico tendencialmente mais tardio, muitas vezes devido à ausência de sintomas até fases muito avançadas da doença [37, 42]. Alguns, por serem assintomáticos, são achados clínicos acidentais. A apresentação clínica destes tumores depende essencialmente do efeito de massa e não da produção hormonal a qual, ainda que presente, não surte efeitos biológicos. No caso dos tumores localizados ao duodeno as manifestações clínicas mais prováveis são: dor abdominal por compressão local, obstrução com perda ponderal consequente a alimentação e digestão deficientes, icterícia por obstrução das vias biliares e, consequente, quadro colestático, hemorragia digestiva por ruptura de capilares e ulceração da mucosa, massa abdominal palpável assintomática e, nalguns casos, pancreatite aguda

[18, 30, 35-37, 42, 47]. Os tumores periampulares, especificamente, apresentam quadro clínico de icterícia flutuante, dor, náuseas e diarreia [13, 33, 37].

Perante manifestações clínicas abdominais, a ecografia abdominal é, muitas vezes, o primeiro exame complementar de diagnóstico solicitado, permitindo direccionar o estudo subsequente e afastar algumas hipóteses de diagnóstico. O estudo dos TNE deve incluir TC contrastada, para avaliar tanto a lesão primária como a metastização à distância, permitindo o estadiamento, apresentando-se estes tumores como lesões tipicamente hipervasculares em fase arterial [32, 42, 46]. Biopsar a lesão constitui um dos passos seguintes, podendo alcançar-se através de exames endoscópicos: EDA, eco-EDA ou CPRE [40], permitindo, esta última, uma intervenção terapêutica concomitante, como por exemplo a colocação de prótese no canal biliar. Estudos com recurso a cintigrafia com análogos de somatostatina (Octreoscan) devem ser sistematicamente realizados [40, 42], evidenciando uma sensibilidade que pode chegar a 80% e diagnosticando mais de 50% dos tumores com diâmetro inferior a 1 cm, e 40-60% das metástases ganglionares [37, 42]. No seguimento pós-operatório, também, têm elevada utilização, uma vez que permitem fácil avaliação tanto da zona de ressecção, como de metástases à distância [32, 39]. No entanto apresentam algumas limitações, especialmente quando estão presentes lesões de pequenas dimensões (<0,5 cm) ou em TNE pouco diferenciados, com expressão reduzida de receptores de somatostatina [27]. Sabe-se ainda que existem pelo menos 5 subtipos diferentes de receptores onde os análogos utilizados nestes exames de diagnóstico se podem ligar, no entanto, o análogo da somatostatina utilizado, o octreótido, apenas apresenta elevada afinidade para os subtipos 2 e 5, não tendo qualquer afinidade para os subtipos 1 e 4 e pouca para o subtipo 3, o que pode constituir uma limitação na utilização de Octreoscan como exame diagnóstico, ainda que a maioria dos TNE apresentem expressão do subtipo 2 [43]. A PET é hoje preferida à cintigrafia com análogos de

somatostatina, pois apresenta sensibilidade e especificidade superiores. O uso de Gálio-DOTA-NOC, Gálio-DOTA-TOC e Gálio-DOTA-TATE é viável [40], enquanto o uso de FDG gera alguma controvérsia, existindo alguns autores que afirmam baixa utilidade diagnóstica [42], enquanto outros indicam ter utilidade igual aos restantes marcadores [40]. A RMN pancreática e a CPRM permitem avaliar o envolvimento pancreático e caracterizar tumores primários com localização neste órgão [39]. Deve, ainda, ser realizado o doseamento sérico de hormonas, de acordo com a clínica do doente [40] embora a literatura não seja consensual a este propósito, pois a presença de hormonas não implica a sua funcionalidade [37, 40].

A avaliação histológica inicial é útil para determinação do tipo tumoral em causa, delimitando assim a abordagem futura, no entanto o diagnóstico definitivo só é possível após a avaliação anatomopatológica da peça operatória, sendo o diagnóstico pós-operatório aquele que prevalece, em caso de discordância ou dúvida [32, 40]. Em alguns TNE os achados histológicos *per se* não permitem identificar o tipo tumoral em causa, com excepção dos somatostatinomas extrapancreáticos, onde se identificam os corpos psammomatosos e dos insulinomas produtores de amilóide [11, 37, 42]. Assim, é necessário proceder, concomitantemente, a um estudo imunohistoquímico, para identificação de marcadores presentes em TNE e que possam diferenciá-los [42]. A pesquisa de cromogranina A, uma proteína presente em grânulos de secreção e um marcador endócrino, de sinaptofisina, uma glicoproteína presente na membrana de vesículas pré-sinápticas e um marcador neuroendócrino, é um procedimento padrão na suspeita deste tipo de neoplasia, sendo positivas em todos os TNE [27, 37, 40, 42]. Outros marcadores mais específicos também podem ser úteis: CD56 e NSE são normalmente positivos em TNE gastroenteropancreáticos mas não são específicos destas lesões. Ainda nesta análise, com a finalidade da classificação da neoplasia segundo as guidelines da WHO, é realizada a avaliação do índice de proliferação

do tumor, pela determinação do Ki 67 [13, 40]. Doentes com NF1, para além do teste da cromogranina A, devem realizar quantificação sérica da somatostatina e calcitonina [37]. Outros marcadores podem ser doseados sempre que forem pertinentes para o esclarecimento da clínica apresentada, nunca esquecendo que podem estar presentes tumores que expressem mais de um tipo hormonal [45]. A observação histológica com uso de S-100 também deve ser realizada aquando da suspeita clínica de tumores produtores de serotonina, gastrina, somatostatina e paragangliomas gangliocíticos [37].

A avaliação de metástases loco-regionais e à distância é obtida por TC ou por RMN [40, 42]. As lesões metastáticas apresentam-se, à semelhança do tumor, como sendo hipervasculares, sendo por isso melhor identificadas em fase arterial no estudo por TC contrastada, podendo-se identificar um realce periférico nas metástases hepáticas. Através da RMN, cuja sensibilidade é de 75%, é possível identificar lesões secundárias hepáticas hipointensas em T1 e hiperintensas em T2, identificando-se, novamente, o realce periférico nas metástases do fígado. Igual comportamento é descrito para gânglios linfáticos locais [42]. A presença de metastização ganglionar local também pode ser avaliada por eco-EDA, que permite uma melhor definição dos limites tumorais e da invasão ganglionar loco-regional [37, 46]. As metástases ósseas são raras e só ocorrem em fases muito avançadas da doença, no entanto podem ser pesquisadas por RMN, cintigrafia óssea ou detectadas na cintigrafia com análogos de somatostatina [42].

A decisão terapêutica, nos doentes com NF1 torna-se especialmente complexa. A escassez de séries numerosas ou a existência de séries incompletas ou, apenas, relatos de casos isolados, circunscrevem a decisão clínica nos achados patológicos do próprio doente e na experiência do cirurgião. Ademais, acresce a dificuldade de um diagnóstico preciso pré-operatório só ocorrer em 14% dos doentes com TNE periampulares [41]. Dos relatos

encontrados na literatura, cuja descrição do estudo clínico inicial se encontrava disponível e em que foi realizada biópsia pré-operatória (10 casos), 20% foram inconclusivas e 20% revelaram ser, posteriormente ao resultado anátomo-patológico da peça operatória, falsos negativos [14, 17, 18, 27, 30, 32, 41, 43, 44, 46].

Atendendo aos parâmetros avaliados em TNE isoladamente, a decisão sobre a terapêutica depende do tamanho da massa tumoral, invasão de gânglios linfáticos loco-regionais e metastização à distância [41]. Tanto quanto possível é proposta uma terapêutica curativa, embora alguns casos apenas possibilitem tratamentos paliativos.

A terapêutica ablativa passa por abordagens mais conservadoras, como a ressecção endoscópica ou a ampulectomia transduodenal. São abordagens locais que não permitem a linfadenectomia, pelo que, segundo a literatura, apenas são aconselhadas para tumores superficiais e não periampulares, uma vez que estes últimos, independentemente da sua apresentação, devem ser sempre alvo de dudenopancreatectomia com linfadenectomia [35, 37-39]. Devido à presença de metástases ganglionares loco-regionais normalmente associadas a estes TNE, mesmo quando bem diferenciados, alguns autores defendem uma abordagem mais agressiva com ressecção total do duodeno através da operação de Whipple, ainda que não existam evidências concretas deste procedimento permitir uma maior sobrevida [30, 36-39, 44]. Sabe-se, no entanto, que a excisão de gânglios loco-regionais invadidos é aconselhada, mesmo em doentes com metastização à distância previamente conhecida, uma vez que ajuda a reduzir as complicações locais por obstrução intestinal, fibrose mesentérica e comprometimento vascular [40]. De acordo com as guidelines da ESMO de 2012, existe sempre indicação para cirurgia em tumores ressecáveis e em doentes que reúnam condições, excepto em G3 pancreáticos, uma vez que a maioria destes tumores apresentam disseminação sistémica à data do diagnóstico [37, 40]. A abordagem laparoscópica é desaconselhada, já que

não permite uma correcta inspecção loco-regional, podendo condicionar uma ressecção incompleta [40].

Em tumores funcionantes com metástases em que mais de 70% da massa tumoral possa ser excisada, defende-se uma intervenção cirúrgica paliativa, a fim de minimizar os sintomas induzidos pelo tumor, efeito de massa e/ou síndrome clínica associada [40, 43].

Relativamente às metástases, a sua abordagem depende sobretudo da localização, sendo possível uma abordagem por métodos não invasivos ou invasivos. Qualquer TNE não funcionante ou cuja massa tumoral seja volumosa deve ser alvo de terapêutica loco-regional que permita o *down-staging* [32, 37, 40]. A localização mais frequente de lesões secundárias de TNE gastroenteropancreáticos ocorre a nível hepático, dependendo das características destas metástases é possível proceder à sua ressecção no mesmo tempo cirúrgico que a excisão do tumor primário [32, 40]. Não sendo possível esta abordagem, as metástases podem ser tratadas com ablação por radiofrequência, laser, embolização arterial hepática selectiva, quimioablação, concomitantemente com a quimioterapia [37, 40]. Caso tenha sido efectuada, previamente, uma operação de Whipple, é desaconselhada a quimioembolização ou a embolização arterial hepática selectiva [40], no entanto os tratamentos supracitados são válidos para qualquer tipo de TNE primário, desde que não exista trombose da veia porta ou baixa reserva funcional hepática [40]. O transplante hepático é outra das terapêuticas para as metástases hepáticas secundárias dos TNE, que ocorrem em 75 a 80% dos doentes, após ausência de cura com intervenção médico-cirúrgica prévia. O transplante está indicado após a ressecção do tumor primário, em doentes com idade inferior a 50 anos, baixo índice mitótico, sem doença extra-hepática detectável e com tumor primário G1, que apresentem clínica indicadora de falência hepática e/ou síndrome carcinóide, embora a decisão terapêutica para a realização de transplante seja, ainda, controversa [49].

O tratamento médico, normalmente cumulativo ao tratamento cirúrgico, passa em primeira linha pelo recurso a análogos da somatostatina, que embora não tenham acção na regressão da neoplasia, são úteis na estabilização da doença e alívio de sintomas [32, 40, 43]. A terapêutica com estes fármacos pode ser realizada para lesões de qualquer dimensão ou tipo histológico, funcionantes ou não funcionantes, no entanto indicações recentes excluem carcinomas neuroendócrinos G3 com lesões secundárias associadas. O uso de interferão alfa, embora acarretando riscos subjacentes à sua toxicidade, também é possível em segunda linha [37, 40].

A utilização de quimioterapia adjuvante é, ainda, controversa [39]. Alguns autores referem a inexistência de benefício neste tipo de tratamento, excepto para carcinomas pouco diferenciados [11, 36], outros afirmam baixas taxas de resposta no uso de quimiofármacos (<15%) mas, ainda assim, suficientemente satisfatórias para que sejam utilizados independentemente do tamanho ou classificação do tumor [40]. Estudos recentes revelaram doentes com metastização hepática que apresentaram resposta positiva à utilização de cisplatina e etoposide, assim como tumores pouco diferenciados que parecem também responder à administração de temozolide, capecitabina e bevacizumab [37, 40]. Alguns dados indicam, também, a utilização de streptozotocina e 5-fluororacilo/doxorubicina em tumores com baixa/moderada taxa de proliferação e cisplatina/carboplatina conjuntamente com etoposide em tumores com taxa de proliferação elevada [37].

Num grande número de relatos, os TNE têm tendencialmente pequenas dimensões, com 75% destes tumores a apresentarem, à data de diagnóstico, diâmetro inferior a 2 cm e invasão que não ultrapassa a submucosa [37, 46]. A apresentação múltipla de TNE gastrenteropancreáticos é excepcional, ainda assim, a metastização ganglionar local, presente em 40 a 60% dos casos, parece ser precoce, mesmo em fases iniciais da doença [30, 36, 37, 39]. Metástases à distância ocorrem em 10-30% dos casos em doentes sem NF1

associada [37, 48] e afectam 15-30% dos doentes com NF1 [29, 44]. Estudos comparativos do valor preditivo do tamanho tumoral face à existência de metastização, à data de diagnóstico, indicaram diferenças entre os tumores localizados na zona periampular e no restante duodeno. Enquanto no primeiro caso o tamanho não parece ser um factor preditor da existência de metástases, nos tumores localizados ao duodeno, diâmetros tumorais reduzidos associaram-se a menores taxas de mestastização [11, 13, 36-38]. Segundo a literatura, TNE duodenais associados à NF1 apresentam um caracter menos agressivo, comparativamente com a população geral [12, 30].

As indicações mais recentes não são claras quanto ao seguimento pós-operatório. O intervalo de tempo entre as consultas ou a periodicidade de alguns exames complementares ficam, parcialmente, ao critério de cada cirurgião por falta de protocolos [15]. Exames analíticos de rotina (hemograma, provas de coagulação, bioquímica sérica contemplando provas hepáticas, renais e pancreáticas) devem ser requeridos com regularidade. Do mesmo modo, a utilização de TC ou RMN e cintigrafia com análogos de somatostatina, além da detecção de cromogranina A é sugerida a cada 6 meses nos tumores classificados como G1 e G2 e a cada 3 meses se se tratar de G3, durante o primeiro ano, mantendo-se, posteriormente, uma vigilância anual até aos 3 anos de pós-operatório [37, 40]. Há também indicações para repetição de cintigrafia com análogos de somatostatina 18-24 meses depois, caso as células do tumor expressem receptores de somatostatina 2a [40]. Em doentes sujeitos a tratamento endoscópico, o seguimento deve ser feito aos 6 meses e posteriormente aos 2 e 3 anos, através de endoscopia, TC e doseamento plasmático da cromogranina A. Discrepâncias entre os exames complementares de diagnóstico e/ou clínica compatível com recidiva da doença devem motivar uma nova biópsia das lesões secundárias [37, 40]. Quando a doença é diagnosticada num estado avançado ou se decide pelo tratamento conservador face a lesões

não evolutivas, o doente deve ser acompanhado a cada 3-6 meses com os mesmos exames auxiliares de diagnóstico [40].

Nos doentes com TNE duodenais não associados a síndromes hereditárias as taxas de sobrevida aos 5 anos situam-se entre os 75 e os 90% para tumores bem diferenciados [18, 32, 37, 44], sendo de 72% em carcinomas bem diferenciados [37], no entanto, no que se refere aos TNE peri-ampulares, o prognóstico parece ser menos favorável quando comparado com outras localizações [36].

Tanto em localização ampular como duodenal, os GIST têm também uma reconhecida associação positiva com a NF1 com 9 casos descritos na literatura, referentes à coexistência das duas lesões – GIST e TNE em doentes previamente diagnosticados com NF1 [14, 15, 17, 30-32, 41, 43, 44], estando ainda descritos 2 casos de coexistência de adenocarcinoma ampular e múltiplos GIST nestes doentes [9]. Estudos recentes apontam para uma preferência periampular na distribuição dos GIST duodenais [50], existindo, ainda, referência a um aumento de probabilidade dos doentes com GIST associados a NF1, puderem vir a desenvolver outras neoplasias [51].

Os GIST são os tumores mesenquimatosos mais comuns do tracto gastro-intestinal [8, 17, 22, 25, 52], embora sejam uma entidade pouco frequente [53]. Tem origem nas células de Cajal [8, 16, 29], no plexo mioentérico, localizando-se maioritariamente no estômago (70%) ou intestino (20%) e raramente noutros locais (10%) [8, 16, 52, 54]; quando associados à NF1, 60% localizam-se no intestino delgado [25, 29, 51, 55, 56]. Embora possam condicionar alguma sintomatologia, na maioria dos casos não existe clínica associada aos GIST duodenais, constituindo achados acidentais [16, 53, 55, 56].

Como se localizam à submucosa e podem ter reduzido tamanho, a eco-EDA é o procedimento *Gold standard* no diagnóstico destas neoplasias, devendo fazer-se,

concomitantemente, biópsia para estudo histológico e TC, RMN ou PET-FDG para avaliação loco-regional e à distância [50, 53]. A avaliação imunohistoquímica inclui a pesquisa dos marcadores CD117 (positivo em 95% dos GIST) e CD24 (positivo sobretudo em tumores do duodeno) [52-54, 56], mas quando não é conclusiva devem pesquisar-se mutações actualmente conhecidas por se associarem aos GIST, envolvendo os genes PDGFRA e KIT [14, 17, 51, 53, 57].

A classificação mais utilizada actualmente foi sugerida pelo NCCN, adaptando a classificação prévia de Miettinen & Lasota, e contempla o tamanho da lesão primária, índice mitótico e a localização do tumor; factores que mais influenciam o prognóstico (Tabela 4) [53, 58]. Outra classificação possível é a TNM, mas não é inteiramente aceite na comunidade científica, uma vez que os GIST raramente apresentam disseminação linfática [53, 58].

Tabela 4

Estratificação de risco dos GIST de acordo com o diâmetro, índice mitótico e localização segundo a NCCN, 2010

Índice mitótico (amp. 400x)	Diâmetro tumoral (cm)	Risco de progressão tumoral/localização do tumor primário			
		Estômago	Duodeno	Jejuno e Íleo	Recto
≤5/50 campos	≤2	nenhum	nenhum	nenhum	nenhum
	>2 e ≤5	muito baixo	baixo	baixo	baixo
	>5 e ≤10	baixo	desconhecido ^a	moderado	desconhecido ^a
	>10	moderado	alto	alto	alto
>5/50 campos	≤2	nenhum	desconhecido ^a	alto	alto
	>2 e ≤5	moderado	alto	alto	alto
	>5 e ≤10	alto	desconhecido ^a	alto	desconhecido ^a
	>10	alto	alto	alto	alto

^a Dados disponíveis insuficientes

GIST – Tumores do estroma gastrointestinal; NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*

Sempre que existam lesões ressecáveis e sem metastização à distância associada, deve optar-se pelo tratamento cirúrgico [50, 53, 54], fazendo-se duodenopancreatectomia cefálica para GIST com grandes dimensões ou na zona periampular [50]. Na presença de metástases, apenas há indicação cirúrgica se existir sintomatologia concomitante [53]. A rara invasão

ganglionar associada a estes tumores faz com que a linfadenectomia não seja uma prática corrente [53, 58]. A terapêutica farmacológica passa pela quimioterapia neoadjuvante com imatinib (inibidor da tirosina cinase) em lesões ressecáveis, sem metastização e de grandes dimensões, que possam, posteriormente, ser submetidas a intervenção cirúrgica [16, 53, 58] ou o uso deste fármaco em tratamento paliativo [53]. Na ausência de resposta, também se pode recorrer ao sunitinib, ainda que tenha maiores efeitos adversos associados. Não apresentam resposta a estes fármacos, doentes com NF1 ou mutação PDGFRA D842V [54, 59].

O follow-up destes doentes deve incluir exames analíticos e PET-FDG ou TC, embora a frequência e duração deste acompanhamento não estejam ainda definidos [53].

Existe uma forte prevalência destes tumores em doentes com NF1 [8, 22, 52, 53, 56], afectando 5-26% dos doentes com esta síndrome [9, 14] e apresentando um comportamento díspar dos GIST esporádicos [8, 52, 54]. Assim, quando associados à NF1, os GIST tendem a surgir em idades mais jovens [56], com apresentação multifocal e sem mutações comuns às formas esporádicas (KIT, PDGFRA) [8, 14, 25, 29, 52, 56, 59]; embora numa pequena percentagem de doentes com NF1 (8%) estas mutações estejam presentes [14]. Infere-se assim, que o mecanismo patogénico destes tumores parece diferir entre indivíduos afectados e não afectados pela NF1 [25, 51, 56, 59]. Os GIST duodenais relacionados com a NF1 apresentam um carácter menos agressivo [8, 41, 51, 56], no entanto, lesões localizadas ao duodeno parecem ter maior agressividade [56] e pior prognóstico [54].

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A elevada prevalência e as implicações clínicas que condiciona, fazem da NF1 uma doença hereditária que deve ser cuidadosamente monitorizada e cuja detecção, sendo essencialmente clínica, deve ocorrer tão precocemente quanto possível. Há que ter especial atenção aos casos esporádicos onde, tanto o médico como o doente e a sua família, estão menos alertados para os sinais da doença, podendo assim protelar o diagnóstico. Como o fenótipo é muito variável, devem ser pesquisados os sinais mais comuns, mesmo que não existam indícios adicionais da presença desta síndrome. A exclusão de outras entidades patológicas cujo quadro clínico possa ter apresentação semelhante, também é relevante na prática médica, pelo que, é importante que seja uma equipa multidisciplinar a efectuar o seguimento do doente.

Existe uma elevada taxa de mutações associadas ao gene da NF1, pelo que, perante a presença de uma mutação prévia, a ocorrência de uma segunda mutação conduz directamente à inactivação de um gene supressor de tumores, permitindo mais facilmente a ocorrência de lesões neoplásicas. Este parece ser o motivo principal pelo qual estes doentes apresentam uma maior predisposição para certos tumores considerados incomuns na população geral e/ou cuja localização é atípica, como sejam os tumores da ampola de Vater e periampulares. Os tumores mais comuns nesta localização associam-se normalmente a síndromes hereditárias, especialmente à NF1 – TNE, GIST e entidades benignas como os neurofibromas; contrariamente à população não afectada, em que são adenocarcinomas os tumores mais frequentes.

Como as síndromes clínicas tipicamente associadas à produção hormonal pelos TNE, são pouco frequentes, o médico deve ficar alertado para sintomas atípicos ou mesmo isolados essencialmente provocados pelo crescimento do tumor e não pelo seu carácter (dor abdominal inespecífica, icterícia, diarreia, hemorragia digestiva); e suspeitar de um possível tumor periampular. Muitos dos diagnósticos continuam ainda a ser acidentais, pelo que se sugere um acompanhamento imagiológico periódico dos doentes com NF1.

O diagnóstico dos tumores periampulares deve ser feito precocemente por imagiologia e biópsia, sendo fortemente suspeito em TC abdominal contrastada que identifique lesões hipervasculares. A EDA, CPRE e eco-EDA permitem a obtenção de biópsias para caracterização imunohistoquímica, sendo este último considerado o *Gold standard* para avaliação loco-regional. A CPRE permite, ainda, o tratamento sintomático da colestase muitas vezes associada aos tumores periampulares, pelo que, nesses casos, deve ser a preferida em primeira linha. Nos TNE o uso de Octreoscan, excepto em tumores pouco diferenciados ou de pequenas dimensões, permite um diagnóstico e *follow-up* adequados, embora a PET deva ser primeira escolha. Em alguns centros a PET-FDG é a mais utilizada, no entanto há indicações de que outros radionuclídeos possam ter maior acuidade diagnóstica. A avaliação de infiltração pancreática local pode ser obtida por RMN, especificamente por CPRM. Os TNE são tendencialmente positivos para a cromogranina A, sinaptofisina, NSE, S-100 e CD56 embora, em doentes com NF1a somatostatina e a calcitonina também possam estar presentes. O cálculo do Ki 67 é indispensável, sobretudo para classificação dos TNE, segundo os critérios da WHO de 2010, actualmente os mais utilizados face à classificação TNM sugerida pela ENETS, em 2007. Apesar de abranger um importante factor que influencia o prognóstico (Ki 67), os critérios da WHO não contemplam as diferenças reconhecidas entre os tumores duodenais e periampulares, avaliando-os conjuntamente.

Como o diagnóstico pré-operatório só é possível e correcto numa pequena percentagem dos casos, em doentes com NF1, em que a prevalência de lesões neoplásicas é elevada, opta-se, geralmente, pela abordagem invasiva com ressecção cirúrgica. A abordagem laparoscópica não deve ser realizada, por não permitir a linfadenectomia. Lesões benignas ou indeterminadas, a fim de evitar quadros colestáticos ou obstrutivos, também, são muitas vezes excisadas. O recurso a tratamento médico com octreótido ou interferão alfa concomitantemente à ressecção de TNE parece proporcionar melhores resultados. Embora desconhecendo-se se uma abordagem radical trará maior sobrevida, a metastização local precoce dos TNE da ampola de Vater requer ressecções mais alargadas excepto nos G3 pancreáticos onde, à semelhança do tratamento médico, não há benefício, a não ser na presença de sintomas loco-regionais.

Terapêuticas neo-adjuvantes só estão indicadas para *down staging* de lesões de grandes dimensões. A quimioterapia adjuvante tem efeitos limitados, sendo utilizada em tumores irressecáveis e/ou com invasão secundária marcada. A ressecção de metástases hepáticas ou a sua ablação, quimioablação ou embolização, permite diminuir as lesões secundárias, enquanto a transplantação hepática se mantém como um tema controverso.

O *follow-up* destes doentes depende da classificação do(s) tumor(es). Segundo a ESMO, deve fazer-se para os tumores G1/G2, cada 6 meses e para os G3 cada 3 meses e, posteriormente, de forma anual para ambos. No entanto, não é consensual quando o *follow-up* passa a ser de forma anual e quantos anos deverá durar, nem de que modo os doentes com síndromes hereditárias associadas, como a NF1, deverão ou não manter um acompanhamento mais frequente. Este *follow-up* recorre a exames analíticos e de imagem semelhantes aos utilizados no diagnóstico, com preferência para a PET, Octreoscan e doseamentos séricos de cromogranina A.

As séries actualmente existentes da associação de TNE à NF1 não permitem estabelecer taxas de sobrevida, mas os TNE ampulares parecem ter pior prognóstico do que outros histologicamente iguais, mas em localização diferente.

O diagnóstico dos GIST pode ser difícil, especialmente em GIST de pequeno volume e confinados à submucosa. Nestes tumores, a avaliação de extensão local da lesão primária tem maior relevância, uma vez que raramente há disseminação por via linfática; daí a maior importância do recurso à eco-EDA no diagnóstico destas lesões.

Estes tumores revelam, na sua grande maioria, positividade imunohistoquímica para CD117 e CD24 e apresentam, em doentes com NF1, características clínicas divergentes: multifocalidade e ausência de mutações dos genes KIT e PDGFRA, o que raramente ocorre na população geral.

As classificações mais actuais para os GIST continuam a ter como base o trabalho de Miettinen, avaliando sobretudo o índice mitótico, diâmetro do tumor e localização da lesão primária. Embora pareçam ser menos agressivos em doentes com NF1, a localização ampular é a que apresenta pior prognóstico entre os GIST.

A intervenção cirúrgica, nestes tumores, não deve ser por abordagem laparoscópica devido à possibilidade de multifocalidade, sobretudo em NF1; na ausência de metastização evidente, lesões periampulares ressecáveis, devem ser alvo de cirurgia sem linfadenectomia. Quando já existe metastização evidente, só se procede à intervenção cirúrgica para controlo da sintomatologia subjacente.

O tratamento com imatinib e sunitinib tem revelado resultados positivos, no entanto, a maioria dos doentes com NF1, por terem ausentes mutações características dos GIST esporádicos, não apresentam resposta a estes quimiofármacos.

Para os GIST, o *follow up* pode ser feito por PET-FDG e TC toraco-abdomino-pélvica, ainda que não estejam definidas guidelines específicas neste sentido.

O caso clínico ilustrativo apresentou uma clínica coincidente com aquela que é mais comumente descrita para os tumores da ampola de Vater/periampulares. Destacam-se os antecedentes pessoais e história familiar de NF1, que permitiram reafirmar o diagnóstico.

Os exames complementares efectuados nunca revelaram uma lesão maligna. A decisão clínica para cirurgia baseou-se nos riscos acrescidos que os doentes com NF1 têm para desenvolver neoplasias incomuns e em localizações pouco frequentes comparativamente com a população geral. O exame imunohistoquímico da peça operatória confirmou a suspeita diagnóstica de lesão maligna, com presença de dois TNE duodenais e periampulares, três GIST duodenais e metastização loco-regional dos TNE em 3 de 50 gânglios excisados, embora qualquer um destes tumores apresente um baixo risco de metastização. O *follow up* da doente tem sido realizado por uma equipa multidisciplinar durante os últimos 32 meses e a doente não apresentou sinais de recidiva, mantendo-se livre de doença até à actualidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais e namorado pela paciência e disponibilidade incondicional; ao Professor Doutor Fernando J. Oliveira pela orientação concedida; à Dra. Dulce D. Cortes pela amizade e empenho demonstrados e ao Dr. Ruben Martins pelas imagens gentilmente disponibilizadas.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol.* 2009. 61(1): 1-16.
- [2] Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis Type 1 Revisited. *Pediatrics.* 2009. 123-134.
- [3] Couto C, Monteiro T, Araújo L, Temudo T. Neurofibromatose tipo 1: diagnóstico e seguimento em idade pediátrica. *Acta Pediatr Port.* 2012. 43(2): 75-83.
- [4] Lee MJ, Stephenson DA. Recent developments in neurofibromatosis type 1. *Curr Opin Neurol.* 2007. 20: 135-141.
- [5] Feldman SD, Jordan C, Fonseca L. Orthopaedic Manifestations of Neurofibromatosis Type 1. *J Am Acad Orthop Surg.* 2010. 18:346-357.
- [6] Gerber PA, Antal AS, Neumann NJ, Homey B, Matuschek C, Peiper M, et al. Neurofibromatosis. *Eur J Med Res.* 2009. 14:102-105.
- [7] Riccardi VM. Neurofibromatosis Type 1 is a Disorder of Dysplasia: The Importance of Distinguishing Features, Consequences, and Complications. *Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology.* 2010. 88:9-14.
- [8] Brems H, Beert E, Ravel T, Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol.* 10:508-515.
- [9] Costi R, Caruana P, Sardi L, Violi V, Roncoroni L, Bordi C. Ampullary Adenocarcinoma in Neurofibromatosis Type 1. Case Report and Literature Review. *Modern Pathology.* 2001. 14(11):1169-1174.
- [10] Hartley N, Rajesh A, Verma R, Sinha R, Sandrasegaran K. Abdominal Manifestations of Neurofibromatosis. *J Comput Assist Tomogr.* 2008. 32(1):4-8.

- [11] Deschamps L, Dokmak S, Guedj N, Ruszniewski P, Sauvanet A, Couvelard A. Mixed Endocrine Somatostatinoma of the Ampulla of Vater associated with a Neurofibromatosis Type 1: A Case Report and Review of the Literature. *J Pancreas*. 2010. 11(1):64-68.
- [12] Pascual EL. Tumores Neuroendocrinos gastroenteropancreáticos asociados a síndromes familiares. *Endocrinol Nutr*. 2009. 56(supl 2):10-5.
- [13] Leung VKS, Lee SW, Yuen NWF, Kung NNS, Loke TKL. Epigastric pain in a patient with neurofibromatosis type 1. *Hong Kong Med J*. 2005. 11(3):213-215.
- [14] Buck L, Perry B, Richards ML. Periapillary Carcinoid Tumor in a woman with Neurofibromatosis. *Current Surgery*. 2006. 63(4):252-254.
- [15] Usui M, Matsuda S, Suzuki H, Hirata K, Ogura Y, Shiraishi T. Somatostatinoma of the papilla of Vater with multiple gastrointestinal stromal tumors in a patient with von Recklinghausen's disease. *J Gastroenterol*. 2002. 37:947-953.
- [16] Winfield RD, Hochwald SN, Vogel SB, Hemming AW, Liu C, Cance WG, et al. The American Surgeon. 2006. 72(8):719-723.
- [17] Relles D, Baek J, Witkiewicz A, Yeo CJ. Periapillary and Duodenal Neoplasms in Neurofibromatosis Type 1: Two Cases and an Updated 20-Year Review of the Literature Yielding 76 cases. *J Gastrointestinal Surg*. 2010. 14:1052-1061.
- [18] Mayoral W, Salcedo J, Al-Kawas F. Ampullary Carcinoid Tumor Presenting as Acute Pancreatitis in a Patient with von Recklinghausen's Disease: a Case Report and Review of the Literature. *Endoscopy*. 2003. 35(10):854-857.
- [19] Theos A, Korf BR. Pathophysiology of Neurofibromatosis Type 1. *Ann Intern Med*. 2006. 144:842-849.
- [20] Carroll SL. Molecular mechanisms promoting the pathogenesis of Schwann cell neoplasms. *Acta Neuropathol*. 2012. 123:321-348.
- [21] Rodriguez FJ, Stratakis CA, Evans DG. Genetic predisposition to peripheral nerve neoplasia: diagnostic criteria and pathogenesis of neurofibromatoses, Carney complex, and related syndromes. *Acta Neuropathol*. 2012. 123:349-367.

- [22] Larizza L, Gervasini C, Natacci F, Riva P. Developmental Abnormalities and Cancer Predisposition in Neurofibromatosis Type 1. *Current Molecular Medicine*. 2009. 9(5).
- [23] Jouhilahti EM, Peltonen S, Heape AM, Peltonen J. The Pathoetiology of Neurofibromatosis 1. *American Journal of Pathology*. 2011. 178(5):1932-1939.
- [24] Shah KN. The Diagnostic and Clinical Significance of Café-au-lait Macules. *Pediatr Clin N Am*. 2010. 57:1131–1153.
- [25] Spyk SL, Thomas N, Cooper DN, Upadhyaya M. Neurofibromatosis type 1- associated tumours: Their somatic mutational spectrum and pathogenesis. *Human Genomics*. 2011. 6(5):623-640.
- [26] Tonsgard JH. Clinical Manifestations and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Semin Pediatr Neurol*. 2006. 13:2-7.
- [27] Samonakis DN, Quaglia A, Joshi NM, Tibballs JM, Nagree A, Triantos CK, et al. Obstructive jaundice secondary to neuroendocrine tumour in a patient with von Recklinghausen's disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2005. 17: 1229-1232.
- [28] Yohay K. Neurofibromatosis Type 1 and Associated Malignancies. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2009. 9:247-253.
- [29] Lodish MB, Stratakis CA. Endocrine tumours in neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis and related syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010. 24(3): 439-449.
- [30] Bettini R, Falconi M, Crippa S, Capelli P, Boninsegna L, Pederzoli P. Ampullary somatostatinomas and jejunal gastrointestinal stromal tumor in a patient with Von Recklinghausen's disease. *World Gastroenterol*. 2007. 13(19):2761-2763.
- [31] Lee WS, Koh YS, Kim JC, Park CH, Joo YE, Kim HS, et al. Zollinger-Ellison syndrome associated with neurofibromatosis type 1: a case report. *BMC Cancer*. 2005. 5:85-93.
- [32] Sakorafas GH, Giannopoulos GA, Parasi A, Konstantoudakis G, Tzanakis N, Stergiopoulos S, et al. Large Somatostatin-Producing Endocrine Carcinoma of the Ampulla of Vater in Association with GIST in a Patient with von Rencklinghausen's Disease. Case Report and Review of the Literature. *J Pancreas*. 2008. 9(5):633-639.

- [33] Lorenzo-Zúñiga V, De Vega VM, Domènech E, Boix Jaume. Diagnóstico y tratamiento de los tumores de la papila de Vater. *Gastroenterol Hepatol*. 2009. 32(2): 101-108.
- [34] Romiti A, Barucca V, Zullu A, Sarcina I, Rocco RD, D'Antonio C, et al. Tumors of ampulla of Vater: A case series review of chemotherapy options. *World J Gastrointest Oncol*. 2012. 4(3):60-67.
- [35] South CD, Baird MA, Marsh WL. Clinical Challenges and Images in GI. *Gastroenterology*. 2009. 136(1):51-52.
- [36] Pedicone R, Adham M, Hervieu V, Lombard-Bohas C, Guibal A, Scoazec JY, et al. Long-term Survival After Pancreaticoduodenectomy for Endocrine Tumors of the Ampulla of Vater and Minor Papilla. *Pancreas*. 2009. 38(6):638-643.
- [37] Fave GD, Kwekkeboom DJ, Cutsem EV, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U, et al. ENETS Consensus Guidelines for Managements of Patients with Gastroduodenal Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012. 95:74-87.
- [38] Carter JT, Grenert JP, Rubenstein L, Stewart L, Way LW. Neuroendocrine Tumors of Ampulla of Vater. *Arch Surg*. 2009. 144(6): 527-531.
- [39] Guercioni G, Marmorale C, Siquini W, Fianchini M, Fianchini A, Landi E. Incidental Small Ampullary Somatostatinoma Treated with Ampullectomy 2 Years After Diagnosis. *Dig Dis Sci*. 2006. 51:1767-1772.
- [40] Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2012. 23(suppl 7):124-130.
- [41] Comesaña ED, Espiñeiro CT, Rocha JLU, Lorenzo IL, Fernandez AL, Serra JLP. Coincidence of GIST and pancreatic endocrine neoplasm in neurofibromatosis. *Asia-Pac J Clin Oncol*. 2011. 7:193-196.
- [42] Lewis RB, Lattin GE, Paal E. Pancreatic Endocrine Tumors: Radiologic-Clinicopathologic Correlation. *Radiographics*. 2010. 30(6):1445-1464.
- [43] Fendrich V, Ramaswamy A, Slater EP, Bartsch DK. Duodenal somatostatinoma associated with Von Recklinghausen's disease. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2004. 11:417-421.

- [44] Karatzas G, Kouraklis G, Karayiannakis A, Patapis P, Givalos N, Kaperonis E. Ampullary carcinoid and jejunal stromal tumour associated with von Recklinghausen's disease presenting as gastrointestinal bleeding and jaundice. Harcourt Publishers Ltd. 2000. p.428-429.
- [45] Stamm B, Hedinger CE, Saremaslani P. Duodenal and ampullary carcinoid tumors. *Virchows Arch – Pathol Anat.* 1986. 408:475-489.
- [46] Hamissa S, Rahmouni A, Coffin C, Wolkenstein P. CT Detection of an Ampullary Somatostatinoma in a Patient with von Recklinghausen's Disease. *AJR.* 1999. 173:503-504
- [47] Hough DR, Chan A, Davidson H. Von Recklinghausen's Disease Associated with Gastrointestinal Carcinoid Tumors. *Cancer.* 1983. 51:2206-2208.
- [48] Behranwala K, Spalding D, Wotherspoon A, Fisher C, Thompson JN. Small bowel gastrointestinal stromal tumours and ampullary cancer in Type 1 neurofibromatosis. *World Journal of Surgical Oncology.* 2004. 2:1-5.
- [49] Saeed A, Buell JF, Kandil E. Surgical treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors. *ATM Journal.* 2013. 1(1).
- [50] Ghidirim GH, Mishin I, Gacauz I, Vozian M, Cernii A, Cernat M. Duodenal gastrointestinal stromal tumors. *Rom J Morphol Embryol.* 2011. 52(suppl 3):1121-1125.
- [51] Anderson J, Sihto H, Meis-Kindblom JM, Joensuu H, Nupponen N, Kindblom LG. NF1-Associated Gastrointestinal Stromal Tumors Have Unique Clinical, Phenotypic, and – genotypic Characteristics. *Am J Surg Pathol.* 2005. 29(9):1170-1176.
- [52] Maertens O, Prenen H, Debiec-Rychter M, Wozniak A, Sciot R, Pauwels P, et al. Molecular pathogenesis of multiple gastrointestinal stromal tumors in NF1 patients. *Human Molecular Genetics.* 2006. 15(6):1015-1023.
- [53] The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2012. 23(suppl 7):49-55.
- [54] Miki Y, Kurokawa Y, Hirao M, Fujitani K, Iwasa Y, Mano M, et al. Survival Analysis of Patients With Duodenal Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Gastroenterol.* 2010. 44(2):97-101.

-
- [55] Hirashima K, Takamori H, Hirota M, Tanaka H, Ichihara A, Sakamoto Y, et al. Multiple Gastrointestinal Stromal Tumors in Neurofibromatosis Type 1: Report of a Case. *Surg Today*. 2009. 39:979-983.
- [56] Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J, Gastrointestinal Stromal Tumors in Patients With Neurofibromatosis 1. *Am J Surg Pathol*. 2006. 30(1):90-96.
- [57] GIST Support International. Mutation Analysis: Kit and PDGFRA [document on the internet]. 2006 [updated 2008 February 2; cited 2013 April 24]. Available from: <http://www.gistsupport.org/about-gist/mutation-analysis-kit-and-pdgfra.php>.
- [58] Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Cesne AL, et al. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumors. *EJSO*. 2004. 30:1098-1103.