

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ROBERTA VASCONCELLOS DE SOUZA

TAMYLLES DE OLIVEIRA FIEVET

SINDROME DE PEUTZ-JEGHERS E SUA PREDISPOSIÇÃO PARA
NEOPLASIAS MALIGNAS: UM RELATO DE CASO

DUQUE DE CAXIAS

2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ROBERTA VASCONCELLOS DE SOUZA

TAMYLLES DE OLIVEIRA FIEVET

SINDROME DE PEUTZ-JEGHERS E SUA PREDISPOSIÇÃO PARA
NEOPLASIAS MALIGNAS: UM RELATO DE CASO

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de Medicina.

Orientador: Professor Dr. Bruno Eduardo Nunes

Professor Isaias Soares de Paiva

DUQUE DE CAXIAS

2021

Ficha Catalográfica
(enviado pela Biblioteca)

Se não conseguir incluir aqui, pode enviar em separado por e-mail.

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ROBERTA VASCONCELLOS DE SOUZA

TAMYLLES DE OLIVEIRA FIEVET

SINDROME DE PEUTZ-JEGHERS E SUA PREDISPOSIÇÃO PARA
NEOPLASIAS MALIGNAS: UM RELATO DE CASO

Aprovado pela banca:

Prof. Dr. Bruno Eduardo Nunes _____

Prof. Dr. Isaias Soares de Paiva _____

Em _____ de _____ 2021

DUQUE DE CAXIAS

2021

DEDICATÓRIA

Dedicamos este projeto a todos os professores que influenciaram na nossa trajetória, e que contribuíram com a nossa formação profissional. Em especial aos nossos professores Bruno Eduardo e Isaías Paiva, nossos orientadores, com quem compartilhamos nossas dúvidas e angústias a respeito do tema.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por nos ter permitido que tivéssemos saúde e determinação para não desanimar frente as dificuldades encontradas ao longo da vida.

Aos nossos pais e irmãos, que nos incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a nossa ausência enquanto nos dedicávamos à realização deste projeto.

Aos professores, pelas correções e ensinamentos que nos permitiram apresentar um melhor desempenho no nosso processo de formação profissional ao longo do curso.

Por fim, a todos aqueles que contribuíram, de alguma forma, para a realização deste projeto.

EPÍGRAFE

Ama-se mais o que se conquista com esforço.

Benjamin Disraeli

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ), objeto deste estudo, é uma doença autossômica dominante que apresenta polipose hamartomatosa do trato gastrointestinal. Tem como característica a presença de pigmentação melânica mucocutânea em lábios, região perioral e mucosa bucal, podendo estar associada a neoplasias malignas. **Objetivo:** Descrever um relato de caso de um paciente diagnosticado com a Síndrome de Peutz-Jeghers, atendido no ambulatório PDC, em 2021, contribuindo, desta maneira, para divulgação, entre os profissionais médicos da atenção primária, das principais alterações encontradas. **Métodos:** Através do relato de caso sobre Síndrome de Peutz-Jeghers foi realizada uma revisão de literatura sobre o tema, com a utilização de 14 artigos selecionados nos bancos eletrônicos. **Conclusão:** Identificar precocemente uma doença rara como a Síndrome de Peutz-Jeghers pode fazer diferença na qualidade e no tempo de vida de muitos pacientes. A existência de neoplasias malignas está associada a maioria dos casos, levando a necessidade de um acompanhamento minucioso e ágil, buscando minimizar agravos e possibilitando o pronto restabelecimento do paciente.

Palavras-chave: Síndrome de Peutz-Jeghers. Câncer. Lentiginose Perioral. Diagnóstico. Tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Peutz-Jeghers Syndrome (PJS), the object of this study, is an autosomal dominant disease that presents with hamartomatous polyposis of the gastrointestinal tract. Its characteristic is the presence of mucocutaneous melanin pigmentation in the lips, perioral region and oral mucosa, and may be associated with malignant neoplasms. **Objective:** To describe a case report of a patient diagnosed with Peutz-Jeghers Syndrome, seen at the PDC outpatient clinic, in 2021, thus contributing to the dissemination, among primary care medical professionals, of the main changes found. **Methods:** Through the case report on Peutz-Jeghers Syndrome, a literature review on the subject was carried out, using 14 articles selected from electronic databases. **Conclusion:** Early identification of a rare disease such as Peutz-Jeghers Syndrome can make a difference in the quality and time of life of many patients. The existence of malignant neoplasms is associated with most cases, leading to the need for a thorough and agile follow-up, seeking to minimize problems and enabling the patient's prompt recovery.

Keywords: Peutz-Jeghers Syndrome. Cancer. Perioral Lentiginosis. Diagnosis. Treatment.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFP	Alfafetoproteína
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
B-HCG	Beta gonadotrofina coriônica humana
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (Ácido Desoxirribonucleico)
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
FSH	Hormônio folículo estimulante
LH	Hormônio luteinizante
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
NGS	Sequenciamento de Segunda Geração por Multiplex
SCIELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SPJ	Síndrome de Peutz-Jeghers
SUS	Serviço Único de Saúde
TSH	Hormônio tireoestimulante

LISTA DE FIGURAS E QUADRO

Figura 1: Características da SPJ.....	13
Figura 2: Paciente sem manchas.....	18
Figura 3: Paciente com as primeiras manchas.....	19
Figura 4: Manchas hiperocrômicas em lábios e bochechas.....	20
Figura 5: Manchas hiperocrômicas em lábios e bochechas.....	20
Figura 6: Mancha hipocrômica com aspecto de folha de freixo.....	20
Figura 7: Mancha hipocrômica com aspecto de folha de freixo.....	20
Figura 8: Pequenas máculas hiperocrômicas na borda da pálpebra inferior.....	20
Figura 9: Pequenas máculas hiperocrômicas na borda da pálpebra inferior.....	20
 Quadro 1: Rastreio de lesões malignas.....	 15

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REFERENCIAL TEÓRICO	13
3 OBJETIVOS	16
4 MATERIAL E MÉTODOS	17
5 RELATO DE CASO.....	18
6 DISCUSSÃO	22
7 CONCLUSÃO.....	25
8 REFERÊNCIAS	26
9 ANEXOS.....	27

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ), objeto deste estudo, é uma doença autossômica dominante que apresenta polipose hamartomatosa do trato gastrointestinal. Tem como característica a presença de pigmentação melânica mucocutânea em lábios, região perioral e mucosa bucal. É uma doença rara, afetando um em 60.000 a um em 300.000 indivíduos nos EUA. Não foram encontrados dados referentes a doença no Brasil, fato que justifica a necessidade de aprofundar conhecimentos a respeito desta síndrome. ⁽¹⁾

A maioria dos casos é causada por uma mutação no gene STK11/LKB1, responsável pela supressão da formação de tumores. Por isso, os portadores da síndrome têm risco significativamente maior de desenvolver câncer no intestino grosso e delgado, pâncreas, estômago, mamas e ovários. Além disso, também podem ser acometidos por tumores nas útero, testículos e pulmão, e independente de sexo ou idade, aparecendo precocemente. ⁽²⁾

Há grande variabilidade da sintomatologia, com alguns pacientes necessitando apenas de tratamento clínico enquanto outros, devido a maior gravidade do caso, necessitando de inúmeras hospitalizações e até mesmo de tratamento cirúrgicos. Adicionalmente, estes pacientes apresentam risco de desenvolver neoplasias. ⁽³⁾

Aproximadamente 5% das mulheres com SPJ podem desenvolver tumores ovarianos, sendo que 50% destes são tumores da granulosa, os quais podem ser ativos do ponto de vista hormonal e malignos. Este fato deve ser considerado em pacientes com SPJ. No cólon, os pólipos podem sangrar ou causar obstrução ou intussuscepção. Isso ocorre porque pólipos maiores podem ser puxados pelos movimentos peristálticos do intestino, fazendo com que o órgão puxe a si mesmo, o que pode levar à obstrução ou até perfuração. ⁽⁴⁾

Na SPJ, os pólipos intestinais não são histologicamente adenomas, mas sim hamartomatosos, compostos por crescimento focal excessivo de células normais envolvidas por tecido muscular liso, que não reproduzem a arquitetura habitual. Os múltiplos pólipos são mais comuns no intestino delgado, embora possam ocorrer no cólon e no estômago. Geralmente, são benignos, mas podem crescer progressivamente e produzir sintomas. ⁽⁵⁾

Os sintomas usualmente surgem desde a primeira década de vida, e a pigmentação de pele e mucosas pode diminuir de intensidade com o aumento da idade dos pacientes. Manifestações variadas com episódios repetidos de dor abdominal, sangramento intestinal sem causa aparente, prolapso de pólipos retal, irregularidades menstruais e puberdade precoce, com hiperestrogenismo por tumores de cordões sexuais, ginecomastia, crescimento acelerado por tumores de células de Sertoli e massa testicular podem estar presentes. ⁽⁶⁾

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) é uma condição genética que integra quatro aspectos: pólipos gastrointestinais múltiplos de tipo hamartoma, pigmentação melânica mucocutânea, transmissão autossômica dominante, e risco significativo de ser maligno em múltiplos órgãos. O gene responsável por esta síndrome foi mapeado na posição 19p 13.3 e foi denominado LKB1 ou STK11. ⁽⁷⁾

O gene situado em tal locus está envolvido com a codificação de uma serina-treonina quinase (serine/threonine kinase 11/liver kinase B1) e parece atuar como um gene supressor de tumor. Uma vez que a mutação é identificada no paciente com SPJ, deve-se submeter familiares ao teste específico de verificação da mutação a fim de determinar se a doença está presente e iniciar o rastreamento indicado. A mutação no gene STK11/LKB1 está presente aproximadamente em 30 a 70% dos casos esporádicos da SPJ e em 70% dos pacientes com a síndrome associada à história familiar. Desse modo, algumas pessoas podem não apresentar mutação no gene STK11/LKB1 e mesmo assim apresentar a SPJ. Isso sugere que existem outros genes envolvidos. ⁽⁸⁾

Figura 1: Características da SPJ



Fonte: BOÉ, FAGUNDES N., 2014¹

Estima-se que 95% dos pacientes com a síndrome apresentam hiperpigmentação mucocutânea caracterizada por pequenas máculas hipercrômicas, variando entre 1 a 5 milímetros de diâmetro, geralmente distribuídas nos lábios, mucosa oral, língua, olhos, narinas, região perianal e, menos comumente, nos quirodátiles, pododátiles, mãos e pés.

¹ <https://www.igastroped.com.br/polipos-e-polipose-intestinal-diagnostico-e-tratamento/>

Tendem a desaparecer na puberdade, entretanto a pigmentação da mucosa oral permanece com o avanço da idade podendo estar presentes no palato duro e mole. ⁽⁹⁾

No trato gastrointestinal, a presença dos pólipos hamartomatosos é essencial para a confirmação da SPJ. Os pólipos apresentam risco de sangramento agudo, intussuscepções e obstrução intestinal. A vigilância regular do intestino delgado em pacientes com SPJ é recomendada por duas razões: reduzir as complicações relacionadas ao pólipo, particularmente intussuscepção, caracterizada pela telescopagem de uma porção do intestino, *intussusceptum*, dentro de um segmento adjacente, *intussusciens*, causando obstrução intestinal e, às vezes, isquemia intestinal; e, ainda, devido à possível associação entre SPJ e câncer, embora não haja dados que apoiem a redução do risco. ⁽¹⁰⁾

Os Pólipos são massas tumorais que se projetam em direção à luz intestinal. Presume-se que comecem como lesões pequenas e sésseis e, em muitos casos, devido a uma tração exercida sobre a superfície da massa pode criar uma haste, constituindo assim um pólipo pediculado. Os Pólipos epiteliais que surgem como resultado de proliferação e displasia são denominados Pólipos adenomatosos. São lesões verdadeiramente neoplásicas e precursoras de carcinomas. Por outro lado, Pólipos hamartomatosos são malformações das glândulas e do estroma; a lâmina própria constitui sua maior parte e, em geral não têm potencial de malignidade. ⁽¹¹⁾

Na maioria dos pacientes portadores da síndrome de Peutz-Jeghers os pólipos encontrados são os pólipos adenomatosos hiperplásicos, e podem estar presentes desde o estômago até o ânus (Jejuno, duodeno cólon), causando a obstrução intestinal em grande parte dos pacientes acometidos. O número total de pólipos varia de alguns há dezenas, mas geralmente não ultrapassa o número de cem. ⁽¹²⁾

Com a predisposição para neoplasias malignas, os pacientes com tal síndrome apresentam maior probabilidade de desenvolver câncer gastrointestinal, principalmente adenocarcinoma, e também em sítios extra intestinais. O mecanismo de carcinogênese na SPJ ainda é incerto, mas alguns estudos evidenciaram o desenvolvimento sequencial hamartoma-adenoma-carcinoma em pólipos gástricos, de intestino delgado e de região colorretal em pacientes com a síndrome. Além disso, grandes hamartomas frequentemente apresentam focos de diferenciação adenomatosa e há evidências de que pacientes com SPJ são propensos ao desenvolvimento de pólipos adenomatosos, além dos hamartomatosos. Este risco aumenta conforme aumenta a idade do paciente. ⁽⁸⁾

Identificados os sintomas da SPJ, devem ser iniciados os rastreios de lesões malignas, que possuem atualmente recomendações para o sítio de investigação, a idade de início de rastreio, o intervalo do rastreio e o método de rastreio, conforme a seguir (quadro 1):

Quadro 1: Rastreio de lesões malignas

Sítio	Idade de início (anos)	Intervalo (anos)	Método
Cólon	8,18	3	Colonoscopia
Estômago	8,18	3	Esofagogastroduodenoscopia
Intestino delgado	8,18	3	Videocápsula endoscópica
Pâncreas	30	1-2	Colangiopancreatografia por RM
Mama	25	1	Auto exame anual (início aos 18) RM de mama (anual) Mamografia (início aos 25)
Ovário	25	1	Exame pélvico USG pélvico ou transvaginal CA-125 provavelmente pouco útil
Endométrio	25	1	Exame pélvico USG pélvico ou transvaginal
Cérvix	25	1	Colpocitologia
Testículo	Nascimento até adolescência	1	Exame testicular USG testicular (se palpação anormal ou feminilização)
Pulmão	-	-	Orientação: alertar sobre sintomas e abandonar tabagismo

Fonte: OKIDA, CARVALHO, PINHO, 2017⁽⁸⁾

Explica-se que as recomendações citadas como 8, 18, se referem a iniciar rastreio aos 8 anos de idade; se pólipos presentes, repetir a cada 3 anos; se pólipos ausentes, repetir aos 18 anos de idade, e então repetir a cada 3 anos, ou antes caso sintomas apareçam. Por ser uma patologia rara, cada caso deve ser particularizado e seguido conforme a disponibilidade de recursos do serviço responsável.

Quanto ao tratamento da SPJ, abrange a remoção de pólipos no trato gastrointestinal e, em quadros de maior severidade, como intussuscepção ou obstrução intestinal, é por meio de intervenção cirúrgica. Por meio da endoscopia digestiva alta (EDA) e colonoscopia é possível a polipectomia.⁽⁹⁾

O ideal seria a retirada de todos os pólipos, porém nem sempre é possível. Existem casos onde a colectomia é necessária para o controle da polipose colônica, sendo realizada quando há transformação maligna. Nos quadros de intussuscepção, a abordagem cirúrgica é usualmente necessária e deve incluir um exame minucioso de todo o intestino delgado, a fim de eliminar qualquer pólipo que possa promover complicação futura.⁽⁸⁾

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Descrever um relato de caso de um paciente diagnosticado com a Síndrome de Peutz-Jeghers, atendido no ambulatório PDC, em 2021, contribuindo, desta maneira, para divulgação, entre os profissionais médicos da atenção primária, das principais alterações encontradas.

3.2 ESPECÍFICOS

- Realizar pesquisa bibliográfica através de revisão não sistemática sobre a Síndrome de Peutz-Jeghers e suas principais atualizações;
- Identificar, através de pesquisa bibliográfica, a probabilidade do desenvolvimento de câncer após o diagnóstico da Síndrome de Peutz-Jeghers e os principais órgãos acometidos;
- Descrever como é efetuado o rastreio de neoplasias malignas.
- Correlacionar os dados do relato de caso com os dados da pesquisa bibliográfica, comparando as alterações encontradas com as já descritas na literatura sobre o tema.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Através do relato de caso sobre Síndrome de Peutz-Jeghers foi realizada uma revisão de literatura sobre o tema, através de pesquisa nos seguintes sites: Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) utilizando os descritores “Síndrome de Peutz-Jeghers”, “Câncer”, “Lentiginose Perioral”, “diagnóstico” e “tratamento”. Sendo selecionados 14 artigos com tempo de publicação igual ou inferior a quinze anos, flexibilidade de textos integrais publicados em idiomas inglês e português.

O caso clínico foi fornecido pelo Prof. Dr. Isaias Soares de Paiva, com descrição do processo patológico, bem como histórico do paciente e solicitação dos exames pertinentes. A responsável pelo paciente assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1) e liberou o uso das imagens e depoimento através do Termo de Autorização (Anexo 2).

5 RELATO DE CASO

O paciente A.L., gênero masculino, natural de Duque de Caxias, 09 anos, foi encaminhado pela Dermatologia por manchas hipercrômicas na mucosa oral. Os pais não mencionaram outras queixas na época. Os pais não consanguíneos e afirmam que não existem casos similares na família. A mãe, tem 39 anos, o pai tem 54 anos, ambos saudáveis e sem comorbidades, e possuem juntos mais um filho de 15 anos. Ainda mencionam a existência de um meio-irmão materno, atualmente com 21, saudável.

A mãe relata que a terceira gestação não foi planejada, porém foi desejada após sua confirmação. Havia efetuado ligadura tubária 20 meses antes da gravidez e não suspeitava dessa possibilidade, portanto só a confirmou no 3º mês. Completou todas as consultas recomendadas de Pré-Natal, com exames da rotina normais e sem nenhuma intercorrência na gestação. Segundo a mãe, não ocorreu nenhum episódio de sangramentos ou febre com exantema; e que a movimentação fetal foi normal. O parto foi cesáreo, com 38 semanas completas. O recém-nascido pesou 2,9 Kg, mediu 48 cm e chorou ao nascer. Não houve intercorrências perinatais e mãe e filho receberam alta no 2º dia.

O paciente sustentou cabeça (3 meses); sentou (6 meses); engatinhou (7-8 meses); andou (9 meses). Falou primeira palavra 12 meses. Apresentou asma, iniciado nos primeiros meses; persistente leve até 5 anos. Não foram percebidas manchas até os 2 anos da criança. (figura 2).

Figura 2: Paciente sem manchas



Fonte: acervo pessoal da mãe, 2013.

A partir dos 2 anos de idade, os pais perceberam uma pequena mancha hipercrômica em lábio inferior.

Figura 3: Paciente com as primeiras manchas



Fonte: acervo pessoal da mãe, 2014.

Houve evolução com aumento do tamanho e número de manchas, surgindo também outras manchas em mucosa oral. Aos 3 anos foi avaliado por Dermatologista; que afirmou que o paciente teria somente as manchas e não suspeitou da presença da Síndrome de Peutz-Jeghers.

Atualmente anda, corre, pula, e pedala bicicleta. Desenha figuras geométricas. Foi alfabetizado aos 7 anos. Tem leitura. Não sabe troco. Suas vacinas estão em dia e apresenta constipação intestinal (fezes endurecidas; evacuando de 4/4 dias). Seu peso e medidas são: Peso = 36,8 Kg (> 99%). Estatura = 138 cm (97%). Perímetro cefálico = 55 cm. Pênis = 4,5 cm.

Apresenta bom estado geral, ativo, consciente, cooperativo. Eutrófico, corado, eupneico, anictérico, acianótico. Não apresenta adenomegalias. Palato mole sem defeitos. *Albumin/creatinine ratio* (ACR) normal. Frequência cardíaca (FC), é igual a 100 bpm. Abdome sem visceromegalias. Osteoarticular sem deformidades.

Atualmente apresenta manchas hipercrômicas em lábios e bochechas, numerosas com tamanho variado (figuras 4 e 5); mancha hipocrômica com aspecto de folha de freixo, medindo < 2 cm no maior eixo (figuras 6 e 7); e pequenas máculas hipercrômicas na borda da pálpebra inferior (figuras 8 e 9).

Figuras 4 e 5: Manchas hiperocrômicas em lábios e bochechas



Fonte: Paiva, 2021

Figuras 6 e 7: Mancha hipocrômica com aspecto de folha de freixo



Fonte: Paiva, 2021

Figuras 8 e 9: Pequenas máculas hiperocrômicas na borda da pálpebra inferior



Fonte: Paiva, 2021

Observa-se, ainda, alta estatura proporcionada. Apresenta normocefalia aparente, com face alongada, hipertricrose frontal, linha de implantação capilar frontal baixa, sobrancelhas espessas com pelos finos, filtro longo, lábio superior fino, orelhas grandes com hélice fina, anti-hélice apagada e crista auricular longa, prognatismo leve. Hipertelorismo mamilar. Ginecomastia leve. Clinodactilia 5º QDQs.

Foram solicitados os seguintes exames: Hemograma, alfafetoproteína (AFP), gonadotrofina coriônica humana (B-HCG), biomarcador tumoral proteína CA-125, biomarcador tumoral proteína CA19-9; lipidograma, enzimas, glicose, quantificação e presença de hormônio tireoestimulante (TSH) e do hormônio T4 Livre; níveis de vitamina D, vitamina B12; dosagem de estrogênios (Estradiol, Progesterona, luteinizante (LH), folículo estimulante (FSH)), além de testosterona livre.

Complementou-se a solicitação por pedido de ultrassonografias: USG-abdome total e renal; USG-tireoide e USG-testículos. Por fim, foi solicitado Sequenciamento NGS + MLPA do gene STK11.

6 DISCUSSÃO

Observou-se que os sintomas da SPJ aparecem logo na primeira década de vida como se apresentaram as manchas do paciente A.L. do estudo de caso. Os sintomas costumam vir acompanhados de dor abdominal. Neste caso, o paciente tem queixas de constipação intestinal.

A doença tem penetrância variável e, mesmo dentro das famílias, alguns membros apresentam hiperpigmentação isolada e outros manifestam pigmentações e pólipos hamartomatosos. Neste caso, nem os progenitores, nem irmãos apresentam quaisquer indícios similares.

Ao apresentar suspeita de Peutz-Jeghers, costuma-se incluir diversos exames de rotina, porém é necessário aumentar a abrangência. Nessa síndrome há um risco aumentado de ocorrência de neoplasias malignas em diversos órgãos, sendo mais acometidos pâncreas (30%), mama (25%), ovário e útero (20%), testículo (10%), estômago e intestino delgado (10%).⁽¹³⁾

Dessa forma, é recomendado o seguimento destes pacientes com exames de imagem e endoscópicos. Alguns protocolos recomendam gastroduodenoscopia e retossigmoidoscopia a cada dois a cinco anos até os 20 anos de idade. O método endoscópico, além de permitir o diagnóstico e localização das lesões, tem um papel importante na terapêutica possibilitando a ressecção de pólipos isoladamente em caso de necessidade. Assim, é possível estudar e manipular o trato gastrointestinal, restringindo enterectomia aos segmentos com complicações.

Foram igualmente solicitados ultrassonografia de abdome total, que engloba as áreas do abdome superior, rins, bexiga, aorta, veia cava inferior e adrenais, e que permite o estudo da saúde do abdome, identificando cistos e tumores, inflamações, alterações de tamanho, pedras nos rins e vesícula, lesões e malformações, fornecendo assim informações de saúde do abdome.

A ultrassonografia da tireoide é recomendada quando há qualquer tipo de crescimento anormal. O exame também é recomendado quando há doença hormonal como hipertireoidismo ou hipotireoidismo, casos de câncer de tireoide na família, presença de nódulos que sejam visíveis ou detectados ao toque.

No caso da síndrome estudada por haver a possibilidade de neoplasias, é necessário investigar a existência de pólipos. O mesmo acontece quando se trata da ultrassonografia de

testículos, pois o risco pode ser até 18 vezes maior do que o verificado na população geral, e o prognóstico dos pacientes é mais reservado.

Por fim, foi solicitado Sequenciamento NGS + MLPA do gene STK11. Este exame consegue mapear o loco do gen causal no cromossoma 19p13.3. Parece ser uma mutação no (STK11) LKB1, uma quinase serina/treonina, que inibe funcionalmente gens supressores tumorais ⁽¹⁴⁾.

A metodologia usada no exame é NGS - Sequenciamento de Segunda Geração por Multiplex. O DNA é extraído de sangue periférico ou saliva de forma automatizada (QIASymphony). A técnica principal para o preparo da biblioteca de DNA é utilizando-se a tecnologia de Proteína C-reativa (PCR) multiplexado com molecular barcode (QiaSeqDNA V3). Caso existam regiões não adequadamente cobertas na primeira técnica, é preparada por PCR convencional seguido de Nextera ou Sanger. O resultado final é uma cobertura de 100% das bases com profundidade acima de 50x nos exons e 5pb de região intrônica adjacente. A chamada de variante é feita através do transcrito de referência a partir da base A do códon de iniciação ATG alinhado contra o genoma de referência GRCh37/hg19. Alinhamento local é usado quando se quer identificar, numa coleção de sequências, aquelas que apresentam um alinhamento legal com a sequência pesquisada (Query).

O mapeamento genético identifica a existência de mutações patogênicas relacionadas às síndromes de câncer hereditário. Verifica-se, atualmente, que entre 10 e 15% dos tumores sejam decorrentes de predisposição genética. Dessa forma, o mapeamento genético serve justamente para identificar precocemente essas síndromes hereditárias, viabilizando medidas preventivas contra o câncer e possibilitando o diagnóstico precoce de tumores malignos. A identificação da predisposição genética para o câncer também pode ajudar a reduzir a necessidade de quimioterapia.

Existem diferentes benefícios da realização do sequenciamento do DNA que justificam a indicação, cada vez mais comum, desse exame. Entre eles a viabilização de personalizar o acompanhamento médico oncológico ao melhorar a compreensão quanto aos riscos de desenvolver câncer; permite a adoção preventiva de cuidados que ajudam a minimizar as chances do desenvolvimento da tendência genética; melhora a disponibilidade de informações que contribuem na tomada de decisão de médicos e pacientes quanto ao tratamento; contribui para o avanço científico ao direcionar a elegibilidade para estudos e pesquisas clínicas; e ajuda no entendimento da família quanto à patologia e gerenciamento dos riscos de desenvolver neoplasias.

Atualmente o mapeamento completo varia de R\$ 6 mil a R\$ 12 mil. Se o paciente tiver antecedentes na família, pode-se iniciar a investigação pelos parentes e focar o teste em genes específicos, reduzindo-se o valor em 80%. Observa-se que o Serviço Único de Saúde (SUS) através da ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar) cobre custos deste tipo de exame, entretanto a fila de espera é longa e muitas vezes o paciente necessita entrar com pedido através da justiça, como é o caso deste paciente. Enquanto, aguarda essa liberação, não se pode obter um diagnóstico preciso.

Por fim, é necessário dizer que a maioria das manchas, entretanto, é benigna e não precisam ser retiradas, a não ser por motivação estética do paciente. É importante um acompanhamento médico para detectar qualquer variação de tamanho, presença de bordas irregulares e cores diferentes na mesma lesão, mudança de cor, ou inflamação. O tratamento com laser mudou as perspectivas estéticas no tratamento dos lentigos labiais.

Na síndrome de Peutz-Jeghers, o exame histopatológico das manchas pigmentadas costuma mostrar depósitos subepiteliais de melanina, tanto intracelulares como em torno das células, sem nenhuma outra anormalidade. Adicionalmente pode-se observar acantose com excesso de melanina nas camadas basais. Não foram pedidas biopsias cutâneas no paciente desse relato, entretanto, podem ser adicionadas aos pedidos, caso a suspeita aumente e os exames pedidos confirmem mais sinais da síndrome.

7 CONCLUSÃO

Ao longo deste estudo de caso, notou-se que é essencial uma visão mais atenta às ocorrências de enfermidades mais raras, como a Síndrome de Peutz-Jeghers. Debater a respeito dos sinais e sintomas dessa doença é o primeiro passo para se chegar a um tratamento adequado e para que pacientes acometidos possam se valer de tecnologias advindas do avanço da ciência nos dias atuais.

Como observado, alguns profissionais não familiarizados com a SPJ, não costumam suspeitar, nem cogitar possibilidade de sua ocorrência, fato que acaba ocorrendo apenas posteriormente por especialistas. Por isso, deve-se debater a temática entre profissionais de saúde ressaltando sua existência, assim como possibilidades de comprovação, para possível tratamento. Chama-se atenção para a necessidade do diagnóstico precoce, para que se possa dar o suporte apropriado aos pacientes.

Ressalta-se igualmente, o fato de que exames complexos podem ser feitos através do SUS. No Brasil, se tem ampla cobertura e encaminhamento para uma gama exames, incluindo-se os genéticos, entretanto, com a crise socioeconômica do país, são longas filas de espera para que se consiga o acesso. É preciso que as políticas públicas sejam repensadas e que se possa agilizar a liberação de verbas para exames, que levarão a resultados mais precisos e ao início do tratamento em caso de serem encontradas neoplasias. É essencial proporcionar rastreio e acesso a tratamentos inovadores para pacientes com enfermidades devastadoras e raras.

Conclui-se que identificar precocemente uma doença rara como a Síndrome de Peutz-Jeghers pode fazer diferença na qualidade e no tempo de vida de muitos pacientes. A existência de neoplasias malignas está associada a maioria dos casos, levando a necessidade de um acompanhamento minucioso e ágil, buscando minimizar agravos e possibilitando o pronto restabelecimento do paciente.

8 REFERÊNCIAS

1. Ribeiro Jr I; Pinto VC; Santos VM; Ribeiro KD. Síndrome de Peutz-Jeghers em mulher com 21 anos, Revista Brasília Médica, v.50, n.1, 2013.
2. Mendonça JFG, Rocha GRO, Pereira CM. Síndrome de Peutz-Jeghers: relato de caso clínico, Health Sci. Inst. v.36, n.3, p.193-196, 2018.
3. Andrade AC, Carvalho Jr E, Dantas KS et al. Síndrome de Peutz-Jeghers: relato de caso, Rev. Col. Bras. Cir. v.35, n.3, jun., 2008
4. Machado MM, Rosa ACF, Azeredo LM. Qual seu diagnóstico, Radiol. Bras. v.36, n.1, p. VII–IX, 2013.
5. Arantes JC, Dias A, Satake FM et al. Caso 26, Revista Médica de Minas Gerais, v.28.2018.
6. Loureiro J, Menegazzo GL, Vergamini L et al. Diagnostic difficulty in Peutz-Jeghers syndrome. J. Coloproctology. v.35, n.1. 2015.
7. Mendonça JFG, Rocha GRO, Pereira CM. Síndrome de Peutz-Jeghers: relato de caso clínico J. Health Sci Inst.; v.36, n.3, p.193-196, 2018.
8. Okida LFA, Carvalho ATP, Pinho PRA. Síndrome de Peutz-Jeghers e acalásia: relato de caso e revisão da literatura Rev Med (São Paulo). jul.-set.; v.96, n.3, p.197-203. 2017.
9. Alves LL, Lemos LVB, Barreto LA, Barreto JCC, Duncan LR, Pereira SM. Peutz Jeghers: relato de caso. Rev Cient Fac Med Campos.; v.8, n.16. 2018.
10. Tomas C, Soyer P, Dohan A, Dray X, Boudiaf M, Hoeffel C. Update on imaging of Peutz-Jeghers syndrome. World J Gastroenterol; v.20, n.31, p.10864-75, 2017.
11. Boé C, Fagundes Neto U. Pólipos e Polipose Intestinal: Diagnóstico e Tratamento, IGASTROPED, 2014.
12. Regalado BI; Velarde OF. Síndrome de Peutz- Jeghers. Presentación de cinco casos. Revista de Gastroenterologia do Peru, Lima, v.36, n.2, p.156-158, 2015.
13. Duchini A, Carethers JM. Peutz-Jeghers syndrome. eMedicine J. [serial on the Internet]. Jun; v.2, n.6, p.1, 2010.
14. Marsh DJ; Stratakis CA: Hamartoma and lentiginosis syndromes: clinical and molecular aspects. Front. Horm. Res., v.28, p.167-213, 2010.

9 ANEXO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(De acordo com as normas da Resolução no 466, do Conselho Nacional de Saúde de 12/12/2012)

Você está sendo convidado para participar do relato de caso "SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS E SUA PREDISPOSIÇÃO PARA NEOPLASIAS MALIGNAS". Sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

Os objetivos deste estudo/relato de caso são: analisar um caso da Síndrome de Peutz-Jeghers e verificar a probabilidade de câncer; associar o relato de caso apresentado com um levantamento de literatura sobre a temática; listar possibilidades da relação da Síndrome de Peutz-Jeghers ao câncer; descrever como é efetuado o diagnóstico e abordar a conduta a ser seguida. Os benefícios relacionados com a sua participação é contribuir para a melhoria do sistema de saúde no país. Os prejuízos envolvem a exposição de perguntas pessoais ao examinador, e acesso às informações do seu prontuário médico, inclusive resultados de exames e medicações; entretanto, as informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação.

Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o senhor (a), podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento com os pesquisadores responsáveis Dr. Isaias Soares de Paiva e Dr. Bruno Eduardo Nunes e por e-mail robertavsouza@icloud.com e por telefone (21) 981127490.

Pesquisador Responsável

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

OPCIONAL - O pesquisador me informou que o projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UNIGRANRIO, localizada na Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160 – CEP 25071-202 TELEFONE (21).2672-7733 – ENDEREÇO ELETRÔNICO: cep@unigranrio.com.br

Rio de Janeiro, 01 de novembro de 2021

Rosely Silva Pereira

Sujeito da pesquisa