

FERRAMENTAS DE DIAGNÓSTICO PARA SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS: UM ESTUDO DE CASO CLÍNICO

DIAGNOSTIC TOOLS FOR PEUTZ-JEGHERS SYNDROME: A CLINICAL CASE STUDY

Kalliny Vitória de Assis Costa¹
Maria Vitória de Assis Costa²
Luana Soares Lages Reis³
Antonione Santos Bezerra Pinto⁴
Giuliano da Paz Oliveira⁵

RESUMO: Objetivo: Relatar um caso de Síndrome de Peutz-Jeghers, destacando as ferramentas diagnósticas utilizadas, como exames de imagem, biópsia e testes genéticos, e evidenciar a importância do diagnóstico precoce e do acompanhamento multidisciplinar para a detecção e prevenção de complicações associadas à síndrome, como o desenvolvimento de tumores. Método: Foi realizado um estudo de caso clínico, baseado em anamnese detalhada, exame físico, exames complementares (tomografia, biópsia e exames bioquímicos) e teste genético para confirmar o diagnóstico de Síndrome de Peutz-Jeghers. A investigação incluiu diagnóstico diferencial e uma abordagem multidisciplinar para o manejo adequado da paciente. Considerações Finais: O diagnóstico da Síndrome de Peutz-Jeghers requer uma abordagem integrada, utilizando uma combinação de exames clínicos, histopatológicos e genéticos. A identificação precoce da mutação no gene *STK11/LKB1* permite uma vigilância preventiva eficaz, minimizando o risco de complicações neoplásicas. O acompanhamento multidisciplinar e exames regulares são essenciais para garantir a qualidade de vida do paciente, com foco no rastreamento de pólipos e tumores.

581

Descritores: Síndrome de Peutz-Jeghers. Hamartoma. Pólipos Gastrointestinais. Cuidado Multidisciplinar.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) é uma condição rara e complexa caracterizada por polipose hamartomatosa mucocutânea e predisposição ao desenvolvimento de neoplasias malignas em vários órgãos^{1,2,3,4,5}. Descrita inicialmente por Jan Peutz em 1921 e Harold Jeghers em 1949, a SPJ permanece como um desafio clínico devido à sua variabilidade fenotípica e risco

¹Graduanda em Medicina, Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba- IESVAP/FAHESP.

²Graduanda em Medicina, Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba- IESVAP/FAHESP.

³Graduanda em Medicina, Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba- IESVAP/FAHESP.

⁴Doutor em Ciências Morfofuncionais Universidade Federal do Ceará – UFC.

⁵Doutor em Neurociências, Universidade Federal de São Paulo -UNIFESP.

aumentado de complicações graves, incluindo obstrução intestinal, intussuscepção, e malignidades gastrointestinais e extraintestinais^{4,5,6,7,8}.

A polipose hamartomatosa, principal característica da SPJ, é comumente observada no intestino delgado, especialmente no íleo, mas também pode afetar o cólon e o estômago^{7,8,9,10}. Esses pólipos têm potencial para causar complicações graves, como obstrução intestinal, intussuscepção e sangramento gastrointestinal^{11,12}. A SPJ está associada a um aumento no risco de tumores gastrointestinais e extraintestinais, sendo causada por mutações no gene *STK11/LKB1*^{1,4,5,6,11,13}. O gene *STK11* (ou *LKB1*) codifica uma proteína serina/treonina quinase fundamental para a regulação do crescimento e metabolismo celular^{1,4,5,6,11,13}. Esse gene exerce papel crucial na sinalização celular, promovendo a estabilidade energética e a inibição do crescimento descontrolado de células através da ativação da via AMPK (proteína quinase ativada por AMP), que regula a proliferação celular e respostas ao estresse metabólico^{1,4,5,6,11,13}. No contexto da SPJ, mutações germinativas no *STK11/LKB1* comprometem essa função regulatória, levando à formação de pólipos hamartomatosos e ao aumento do risco de desenvolvimento de diversos tipos de câncer, como colorretal, gástrico, pancreático e de mama^{1,4,5,6,11,13}.

Além disso, a pigmentação melanocítica mucocutânea, representada por manchas café-com-leite nos lábios, mucosas orais e cutâneas, é uma marcante manifestação da síndrome^{12,13,14}.

Embora a SPJ seja clinicamente reconhecida pela presença de lesões pigmentadas mucocutâneas, seu diagnóstico muitas vezes é desafiador, requerendo uma abordagem multidisciplinar que integre informações clínicas, genéticas e patológicas, sendo crucial para o manejo adequado dessa condição^{15,16}.

OBJETIVO

Apresentar um caso de SPJ, destacando as ferramentas diagnósticas utilizadas para confirmação do quadro clínico e ressaltando a importância do acompanhamento multidisciplinar e preventivo.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de caso clínico baseado na história de uma paciente atendida em consulta médica. A avaliação envolveu anamnese, exame físico detalhado, exames de imagem,

biópsia, testes bioquímicos e genéticos. Foram seguidos todos os protocolos éticos para relatar o caso, e as ferramentas diagnósticas foram utilizadas para chegar à confirmação da síndrome.

RELATO DE CASO

Anamnese

A paciente, E. L. B., de 28 anos, foi encaminhada para avaliação após o surgimento de manchas escuras na mucosa oral. Ela também relatou histórico familiar positivo para pólipos intestinais e episódios recorrentes de dor abdominal, sugerindo predisposição genética a tumores gastrointestinais

Exame Físico

No exame físico, observaram-se pigmentações melânicas difusas na cavidade oral (Figura 1), característica associada à SPJ. Não foram detectadas outras alterações relevantes no exame clínico externo

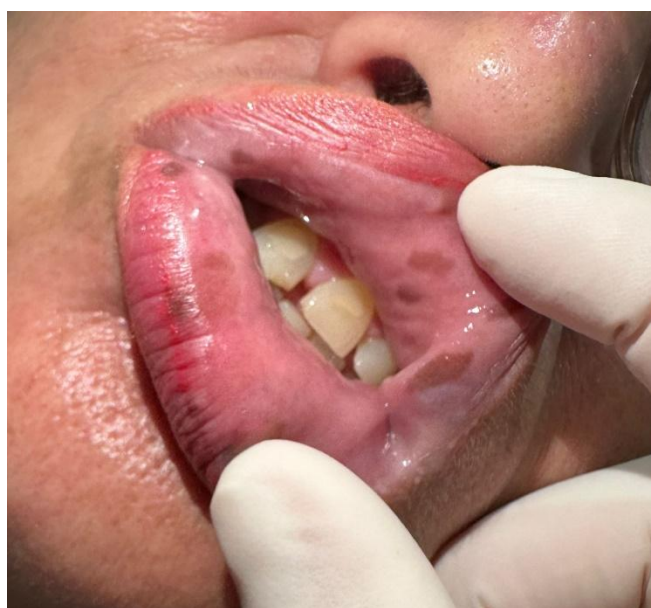


Figura 1: Pigmentações melânicas difusas na cavidade oral.

Hipótese Diagnóstica

Com base nos achados clínicos e no histórico familiar, foi levantada a hipótese de SPJ. A presença de pigmentações mucocutâneas e o histórico familiar sugeriram a necessidade de exames complementares para confirmar o diagnóstico

Conduta

Foi realizado um protocolo de investigação, incluindo exames de imagem e biópsia das lesões bucais, seguido de testes genéticos para confirmação da suspeita clínica

Exames Complementares

A tomografia revelou importantes achados para o diagnóstico diferencial. A principal descoberta foi um cisto hepático no segmento V do fígado, medindo cerca de 1,0 cm. Embora essa alteração tenha sido observada, a morfologia geral do fígado estava preservada. Outro achado relevante foi o espessamento adrenal, considerado inespecífico, mas que exigiu uma correlação com outros exames para avaliação mais detalhada (Figura 2 e 3). Os demais órgãos abdominais, como pâncreas, baço, rins e vias biliares, não apresentaram alterações significativas.



Figura 2



Figura 3: Espessamento da adrenal esquerda ao estudo tomográfico, com aspecto inespecífico associada a Imagem ovalada hipotenuante hepática, inespecífica

A biópsia das lesões pigmentadas na mucosa oral forneceu evidências conclusivas (Figura 4, 5 e 6). Macroscopicamente, o fragmento biopsiado apresentava coloração pardacenta e media 06 x 03 x 02 cm.

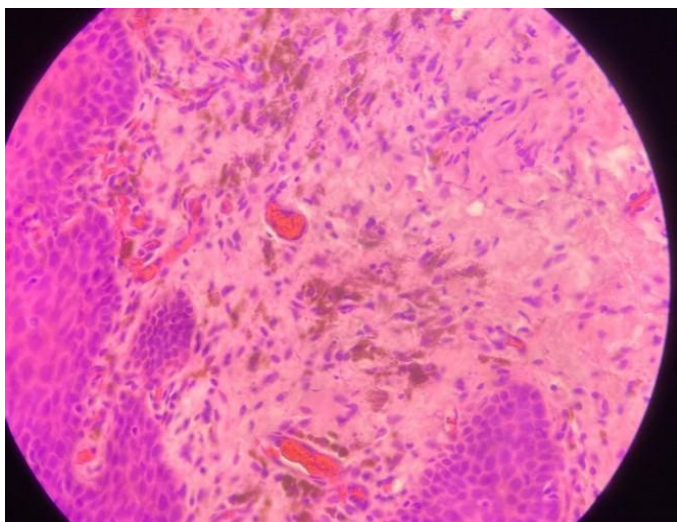


Figura 4: Extravasamento de hemácias e infiltrado inflamatório

No exame microscópico, observou-se mucosa escamosa com incontinência pigmentar, vasocongestão e infiltrado inflamatório mononuclear, sem alterações glandulares. Esses achados histopatológicos foram compatíveis com a SPJ, descartando condições como a Doença de Addison e a hemocromatose.

585

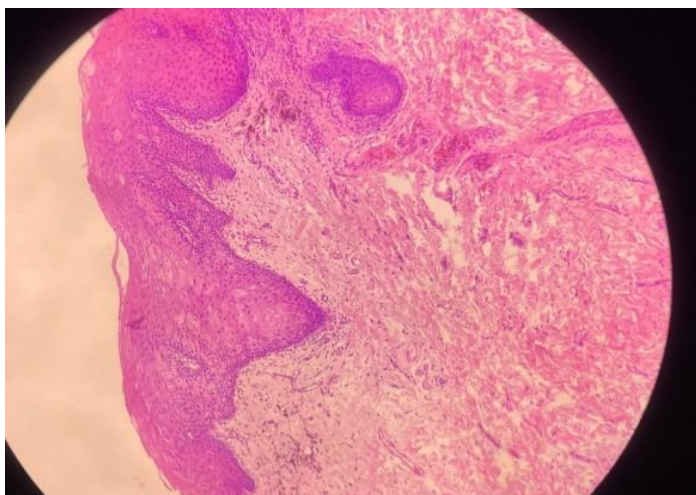


Figura 5: Mucosa escamosa contendo marcada incontinência pigmentar e vasocongestão

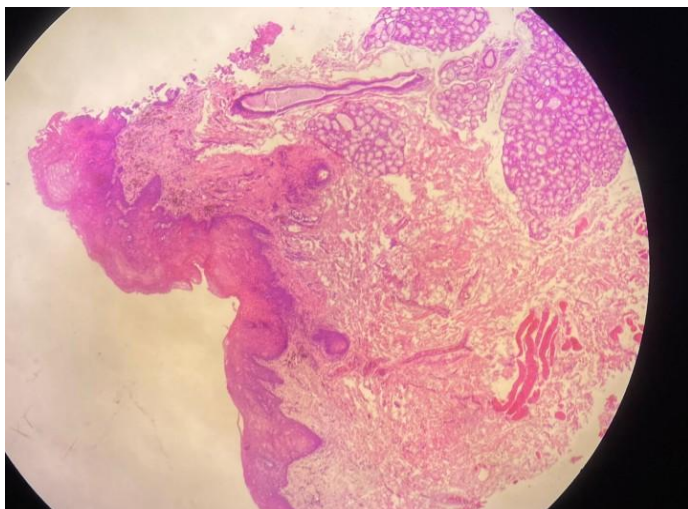


Figura 6: Mucosa escamosa contendo marcada incontinência pigmentar e vasocongestão

Além dos exames de imagem e biópsia, a paciente foi submetida a uma bateria de exames bioquímicos e hormonais para exclusão de doenças que poderiam apresentar sintomas semelhantes. Testes para cortisol, além de parâmetros hepáticos e renais, foram realizados para descartar Doença de Addison e hemocromatose. Os resultados desses exames foram normais, eliminando a possibilidade dessas condições.

A análise genética foi essencial para a confirmação definitiva da Síndrome de Peutz-Jeghers. A paciente apresentou uma mutação no gene *STK11/LKB1*, que é característico dessa síndrome. A presença dessa mutação consolidou o diagnóstico e reforçou a necessidade de um acompanhamento contínuo e multidisciplinar, visto o risco aumentado de desenvolvimento de tumores.

Evolução

Após a confirmação diagnóstica, a paciente foi orientada a realizar exames endoscópicos periódicos para rastreamento de pólipos e tumores gastrointestinais, além de acompanhamento contínuo com especialistas

Prognóstico e Acompanhamento

O prognóstico da paciente depende do acompanhamento regular e do rastreamento precoce de neoplasias. A presença da mutação no gene *STK11/LKB1* aumenta o risco de tumores gastrointestinais e extraintestinais, sendo necessário monitoramento multidisciplinar contínuo, envolvendo oncologistas, gastroenterologistas e dermatologistas. No acompanhamento de pacientes com SPJ a vigilância intensiva é fundamental para a detecção precoce de lesões

neoplásicas e manejo dos pólipos hamartomatosos^{3,7,12,13}. Recomenda-se iniciar a colonoscopia anual a partir dos 10 anos de idade para monitorar pólipos intestinais que possam se transformar em lesões malignas^{3,7,12,13}. A endoscopia digestiva alta deve ser realizada a cada dois anos, iniciando também na infância ou adolescência, dependendo dos achados e sintomas gastrointestinais^{3,7,12,13}.

DISCUSSÃO

A SPJ é uma doença genética rara, mas de alta relevância clínica, devido à sua forte associação com a predisposição ao desenvolvimento de tumores malignos, tanto gastrointestinais quanto extraintestinais. A identificação precoce dessa condição é fundamental, já que a evolução da síndrome pode comprometer significativamente a qualidade de vida do paciente se não for adequadamente monitorada.

Neste caso, o diagnóstico clínico inicial foi sugerido pelas características típicas de pigmentação melânica mucocutânea, uma das manifestações mais reconhecidas da SPJ. A anamnese detalhada, associada ao histórico familiar de pólipos intestinais, reforçou a hipótese diagnóstica. No entanto, o diagnóstico diferencial com outras condições que podem causar hiperpigmentação, como Doença de Addison e hemocromatose, foi um passo crucial e necessário para evitar diagnósticos equivocados e tratamentos inadequados. Exames bioquímicos e a biópsia da mucosa oral, ao confirmarem a pigmentação melânica e excluírem outras patologias, complementaram as etapas iniciais da investigação clínica.

587

O uso de exames de imagem, como a tomografia computadorizada, destacou-se na detecção de alterações abdominais, como o cisto hepático e o espessamento adrenal, que embora inespecíficos, podem representar manifestações da predisposição tumoral associada à SPJ. Essas descobertas reforçam a importância do rastreamento regular e da vigilância contínua para identificar neoplasias precoces, que têm potencial de malignidade.

A ferramenta decisiva no diagnóstico deste caso foi o teste genético, que identificou a mutação no gene *STK11/LKB1*, responsável pela SPJ. A confirmação genética é essencial, pois não apenas solidifica o diagnóstico, mas também orienta o acompanhamento familiar, já que a síndrome é hereditária. O teste genético permite uma abordagem preventiva em familiares e contribui para decisões terapêuticas mais assertivas, como a frequência de exames endoscópicos e de imagem para o rastreamento de pólipos e tumores.

Este caso ressalta a importância da multidisciplinaridade no manejo da SPJ. O acompanhamento ideal deve incluir oncologistas, gastroenterologistas, dermatologistas e geneticistas, garantindo uma vigilância abrangente das possíveis complicações. Além disso, o monitoramento contínuo e rigoroso por meio de exames endoscópicos e de imagem é imprescindível, dado o alto risco de transformação maligna dos pólipos hamartomatosos.

A SPJ distingue-se de outras síndromes polipoides, como a polipose adenomatosa familiar (PAF) e a síndrome de Cowden, por suas características histopatológicas e genéticas únicas. Na SPJ, os pólipos são do tipo hamartomatoso, com uma composição mista de tecido epitelial e conjuntivo e um padrão histológico característico de "árvore", com proliferação de tecido muscular liso. Geneticamente, a SPJ é causada predominantemente por mutações germinativas no gene *STK11/LKB1*, diferindo da PAF, que envolve mutações no gene *APC*, e da síndrome de Cowden, associada a mutações no gene *PTEN*. Essa mutação no *STK11/LKB1* resulta em um risco significativamente elevado para câncer em diferentes órgãos, incluindo o trato gastrointestinal, mama e pâncreas, conferindo à SPJ um perfil oncológico distinto das demais síndromes polipoides.

Desse modo, este relato de caso exemplifica como uma abordagem diagnóstica precisa e detalhada, envolvendo múltiplas ferramentas de diagnóstico, pode garantir a detecção precoce e o manejo eficiente da SPJ. A biópsia, o teste genético e os exames de imagem, quando usados em conjunto, oferecem uma visão abrangente e completa da condição, ajudando a prevenir as consequências mais graves da síndrome.

588

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização combinada de exames clínicos, histopatológicos, de imagem e genéticos é essencial para o diagnóstico e manejo da SPJ. O caso demonstra a relevância de uma abordagem multidisciplinar, envolvendo diversas especialidades, para garantir a detecção precoce de complicações neoplásicas e o acompanhamento contínuo do paciente. O diagnóstico precoce e o acompanhamento adequado são fundamentais para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com SPJ. Assim, a abordagem preventiva em SPJ é essencial para mitigar riscos, prolongando a expectativa e qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. DE OLIVEIRA, M. F. A.; RODRIGUES, M. A. M. Peutz-Jeghers syndrome: an unusual autopsy finding in pregnancy. **Autopsy & case reports**, v. 11, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.4322/acr.2021.279>. Acesso em: 10 abr. 2024.
2. DOS SANTOS, V. M; DOS SANTOS, L. A. M; MODESTO, L. C. Peutz-Jeghers syndrome: revisited. **Autopsy & case reports**, [S. l.], v. 12, n. 2021384, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.4322/acr.2021.384>. Acesso em: 25 mar. 2024.
3. HAMMOUDA, S. B. et al. An unusual presentation revealing Peutz-Jeghers syndrome in adult. **Annals of medicine and surgery**, v. 58, p. 87-90, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.08.034>. Acesso em: 10 abr. 2024.
4. JIANG, L.X.; CHEN, Y. R.; XU, Z. X.; ZHANG, Y. H. Peutz-Jeghers syndrome without STK11 mutation may correlate with less severe clinical manifestations in Chinese patients. **World journal of gastroenterology**, [s. l.], v. 29, p. 3302-3317, 12 dez. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i21.3302>. Acesso em: 8 abr. 2024.
5. KHANNA, K.; KHANNA, V.; BHATNAGAR, V. Peutz-Jeghers syndrome: need for early screening. **BMJ Case Reports**, [S. l.], v. 11, n. 1, e225076, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-225076>. Acesso em: 25 mar. 2024.
6. KLIMKOWSKI, S. et al. Peutz-Jeghers Syndrome and the Role of Imaging: Pathophysiology, Diagnosis, and Associated Cancers. **Cancers**, [S. l.], v. 13, n. 20, p. 5121, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers13205121>. Acesso em: 25 mar. 2024.
7. LI, C. et al. Non-Peutz-Jeghers syndrome-associated ovarian sex cord tumor with annular tubules treated by radiotherapy: a case report and literature review. **The Journal of international medical research**, v. 49, n. 3, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0300060521996563>. Acesso em: 10 abr. 2024.
8. MCGARRITY, T. J.; C. I., AMOS; M. J., BAKER. Peutz-Jeghers Syndrome. **GeneReviews**, Washington, p. 1, 2 jan. 2001. Acesso em 05 abr. 2024.
9. PAREWANGI, M. L. et al. Family with Peutz-Jeghers syndrome in Indonesia. **JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology**, v. 6, n. 5, p. 358-360, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jgh3.12736>. Acesso em: 10 abr. 2024.
10. RAHMA, C. et al. Peutz-Jeghers syndrome revealed by recurrent small bowel intussusceptions in children: A case report. **Clinical case reports**, v. 10, n. 9, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ccr3.6354>. Acesso em: 10 abr. 2024.
11. SHUKLA, R. M. et al. Peutz-Jeghers Syndrome: Lessons to be Learned in the Clinical Diagnosis. **Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons**, v. 28, n. 3, p. 218-222, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.4103/jiaps.jiaps_197_21. Acesso em: 10 abr. 2024.

13. SYARIFUDDIN, E. et al. Peutz-Jeghers syndrome in a woman presenting as i
14. ntussusception: A case report. **International journal of surgery case reports**, v. 79, p. 286–290, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.01.053>. Acesso em: 10 abr. 2024.
15. WAGNER, A. et al. The Management of Peutz-Jeghers Syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline. **Journal of clinical medicine**, [S. l.], v. 10, n. 3, p. 473, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm10030473>. Acesso em: 25 mar. 2024.
16. WU, M.; KRISHNAMURTHY, K. Peutz-Jeghers Syndrome. In: StatPearls. **StatPearls Publishing**, [S. l.], 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535357/>. Acesso em 25 mar. 2024.
17. WU, X.; LIANG, D.; HE, Y. Peutz Jeghers syndrome accompanied with cervical gastric adenocarcinoma and extensive metastasis: a case report. **International journal of clinical and experimental pathology**, v. 16, n. 12, p. 386–392, 2023.
18. YAMAMOTO, H. et al. Clinical Guidelines for Diagnosis and Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adults. **Digestion**, [S. l.], v. 104, n. 5, p. 335–347, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000529799>. Acesso em: 25 mar. 2024.