Síndrome de Turcot: relato de caso e achados da imunoistoquímica

Emerson Brandão Sousa[1], Cléciton Braga Tavares[1], Igor Brenno Campbell Borges[1], Iruena Moraes Kessler[2]

Serviço de Neurocirurgia do Hospital de Base do Distrito Federal e Serviço de Neurocirurgia do Hospital da Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

RESUMO

A síndrome da polipose intestinal associada a tumor cerebral também é conhecida como síndrome de Turcot. Relata-se o caso de um paciente de 65 anos portador de polipose colônica hereditária e que desenvolveu sinais e sintomas neurológicos devido a glioblastoma multiforme cerebral. Destacam-se os achados imunoistoquímicos da lesão cerebral.

PALAVRAS-CHAVE

Glioblastoma, polipose intestinal, neoplasias encefálicas, hereditariedade, polipose adenomatosa do colo, imunoistoquímica.

ABSTRACT

Turcot's syndrome: case report and immunohistochemical findings

Intestinal polyposis syndrome associated with brain tumor, also known as Turcot's syndrome. We report a patient of 65 years old with hereditary colonic polyposis and developed neurological signs and symptoms due glioblastoma multiforme. We highlight the immunohistochemical findings of brain injury.

KEYWORDS

Glioblastoma, intestinal polyposis, brain neoplasms, heredity, adenomatous polyposis coli, immunohistochemistry.

Introdução

A síndrome de Turcot, também conhecida como síndrome tumor cerebral – polipose, é um distúrbio hereditário raro que consiste na associação de neoplasia primária do sistema nervoso central (SNC) e polipose colorretal.[1,2] Foi inicialmente descrita em 1959 por Turcot *et al.*[3], que relataram essa associação em dois irmãos. Um caso apresentava meduloblastoma na medula espinhal e adenocarcinoma no cólon sigmoide e reto; o outro caso apresentava glioblastoma multiforme (GBM) cerebral e adenoma pituitário.

Essa síndrome tem sido subdividida clínica e geneticamente em dois tipos principais: o tipo 1, com mutações de um dos genes do MMR (*mismatch repair – reparo de nucleotídeos do DNA*), e o tipo 2, com mutações no gene APC (*polipose adenomatosa colônica*). Clinicamente, o tipo 2 apresenta maior manifestação de polipose adenomatosa familiar e maior risco de desenvolvimento de meduloblastoma. Já o tipo 1 conduz à maior predisposição ao desenvolvimento de câncer colorretal hereditário não polipoide e GBM.[1]

Desde o primeiro caso descrito, foram relatadas aproximadamente 200 ocorrências dessa síndrome e constata-se que meduloblastoma ou astrocitomas anaplásicos são diagnosticados em 95% dos casos de tumores do SNC.[1,2] No entanto, verifica-se escassez de relatos detalhados pertinentes aos aspectos histopatológicos e imunoistoquímicos dos tumores do SNC.[4-9] Assim, o caso clínico a ser apresentado é referente à síndrome de Turcot, da qual os autores procuraram destacar algumas características histopatológicas.

1 Médico-residente de Neurocirurgia do Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, DF, Brasil.
2 Professora adjunta e chefe do Serviço de Neurocirurgia do Hospital da Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

Relato do caso

Paciente do sexo masculino, caucasiano, 65 anos, natural e procedente da Bahia, Brasil, foi admitido no serviço de Neurocirurgia do Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, em janeiro de 2011, com relato de cefaleia holocraniana, com piora progressiva 15 dias antes da internação, confusão mental também progressiva e déficit de memória. O exame físico demonstrava que o paciente encontrava-se consciente, desorientado, afásico, com papiledema bilateral, ausência de déficits motores ou sensitivos, com pontuação de 13 na Escala de Coma de Glasgow e de 80% na escala de *performance* de Karnofsky. Familiares relatavam que o paciente havia sido submetido à colonoscopia há cerca de um mês, por causa de antecedente familiar de múltiplos casos de pólipos e câncer intestinal (Figura 1). A colonoscopia evidenciou diverticulose dos cólons e único pólipo de aproximadamente 0,8 cm em cólon descendente (Figura 2), que foi submetido à biópsia excisional. O exame histopatológico foi compatível com adenoma túbulo-viloso com presença de displasia de alto grau.

Diante da apresentação, foi realizada ressonância nuclear magnética de crânio, que evidenciou uma lesão expansiva heterogênea frontotemporal à esquerda, com captação anelar de contraste, medindo 7,5 x 6,0 x 4,0 cm nos maiores eixos, edema perilesional exuberante e desvio de linha média, sugestiva de glioma de alto grau com invasão de cápsula interna (Figura 3). Exames laboratoriais de rotina evidenciaram apenas discreta hiperglicemia (179 mg/dl). Avaliação radiológica das regiões do pescoço, tórax e abdômen não mostraram outras lesões ou alterações.

Após uma semana da internação, o paciente foi submetido à craniotomia fronto-têmporo-parietal à esquerda, ressecção subtotal da lesão e colocação de cateter de aferição de pressão intracraniana. No procedimento cirúrgico e pós-operatório imediato não houve intercorrências, e o paciente apresentou boa recuperação neurológica, sem sinais de infecção sistêmica ou em ferida operatória, sem sangramentos importantes ou coleções na tomografia computadorizada de crânio realizada no pós-operatório. O paciente recebeu alta hospitalar oito dias após procedimento cirúrgico.

Os achados morfológicos do histopatológico mostraram uma lesão com acentuada celularidade, múltiplos focos de necrose com células em paliçada periférica, proliferação vascular e presença de estruturas tubulopapilares primitivas. Os resultados da imunoistoquímica são descritos na tabela 1 e na figura 4. Esses resultados apontam para o diagnóstico de glioblastoma multiforme de pequenas células com alto índice de proliferação celular, que, associado ao histórico de polipose familiar, pôde confirmar o diagnóstico de síndrome de Turcot. Assim, o paciente foi encaminhado para complementação do tratamento com rádio e quimioterapia no setor de oncologia deste serviço.

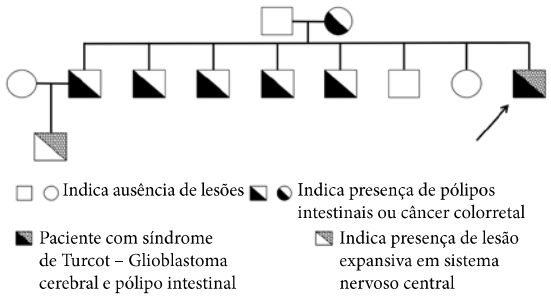

Figura 1 – Geneologia do paciente (seta).

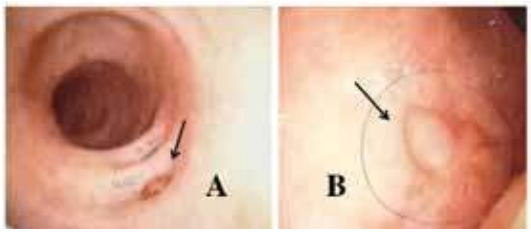

Figura 2 – Imagens da colonoscopia com as setas evidenciando em A a diverticulose e em B o pólipo.

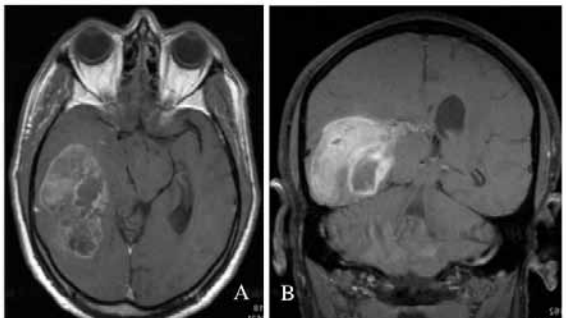

Figura 3 – Imagens da ressonância magnética ponderada em T1 com contraste em A – cortes axiais e em B – corte sagital, evidenciando lesão temporoparietal à esquerda sugestiva de glioblastoma multiforme.

Tabela 1 – Resultados da imunoistoquímica do paciente com síndrome de Turcot

Anticorpo	Resutado
Vimetina	Positivo nas áreas perinecróticas
GFAP*	Positivo
PanCK**	Negativo
Proteína S100	Positivo
MIB 1	80%

* Proteína ácida fibrilar glial.
** Todas as isoformas de creatinoquinase.

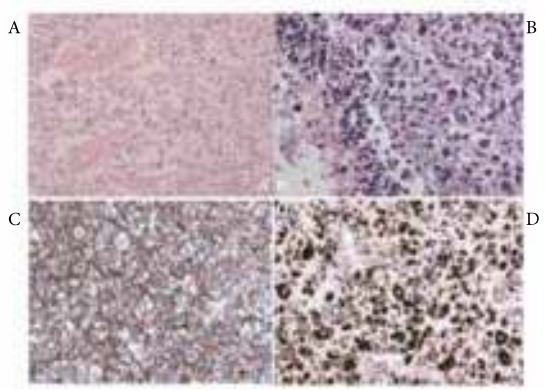

***Figura 4** – (A) Lâmina em HE evidenciando atipia nuclear, proliferação vascular e áreas de mitose; (B) Lâmina em HE evidenciando necrose em pseudopaliçada, atipia nuclear e áreas de mitose; (C) Imunoistoquímica evidenciando positividade para GFAP; (D) Imunoistoquímica evidenciando alta positividade para Ki-67.*

Discussão

A síndrome de Turcot é uma rara condição caracterizada por polipose familiar hereditária, geralmente com pequeno número de pólipos, e tumores do SNC. Seu modo de herança ainda é controverso, pois alguns autores relatam que a síndrome tem caráter autossômico dominante e outros, recessivo.[1,2] Dez anos antes de Turcot, Crail havia descrito um paciente com pólipos adenomatosos, meduloblastoma no tronco cerebral e carcinoma de tireoide[3,10], no entanto o epônimo "síndrome de Turcot" denota a associação já descrita.

Essa síndrome pode ser avaliada, ainda, por testes genéticos, classificando em mutações do gene APC e mutações nos genes de reparo de nucleotídeos do DNA. A primeira é geralmente encontrada na polipose familiar adenomatosa e a segunda, com câncer colorretal hereditário não polipoide.[1] A avaliação genética tem implicações na vigilância neurológica nos familiares do paciente com tumor cerebral e polipose. Porém, o teste não é disponível na rede pública, o que inviabiliza sua realização no caso descrito.

A importância clínica da polipose intestinal é devida à ocorrência de sangramentos e seu potencial de transformação maligna. Podem ser esporádicos ou constituírem parte de uma síndrome hereditária. Dentre as várias síndromes hereditárias relacionadas à polipose colônica, pode-se citar a associação de pólipos e osteomas (síndrome de Gardner), pólipos e cistos sebáceos (síndrome de Oldfield), pólipos e lesões pigmentadas na pele, tumores genitais benignos (síndrome de Peutz-Jeghens) e a própria síndrome de Turcot. Em relação a todos os tipos de neoplasias relacionadas com polipose colônica, apenas os tumores cerebrais são letais.[9,11-13] Portanto, pacientes com polipose familiar devem ser submetidos à criteriosa investigação da síndrome de Turcot.

Glioblastoma multiforme (GBM) é o tumor primário cerebral mais agressivo e, segundo a OMS, corresponde aos astrocitomas grau IV.[14-16] Esse foi o tumor encontrado neste relato de caso e corresponde ao tumor cerebral mais frequentemente encontrado na síndrome de Turcot.[2,17] Sua ocorrência é mais comum nos adultos com idade média de 56 anos, porém em síndromes hereditárias pessoas mais jovens podem ser acometidas.[14-16] No caso relatado, observa-se que a idade de apresentação acompanhou a idade média da apresentação dos glioblastomas em geral, que pode ser encontrada na síndrome.

A maioria dos casos de GBM se desenvolve rapidamente com história clínica de poucos dias ou semanas, chamados de glioblastomas primários ou *de novo*. Existem também os glioblastomas que se originam a partir de gliomas de baixo grau préexistentes, denominados glioblastomas secundários. A apresentação clínica é bastante variável dependendo principalmente da localização e do tamanho da lesão. Os sinais e sintomas mais comuns são déficit neurológico focal (afasia, parestesias, hemiparesias, distúrbios visuais), mudanças de humor e personalidade, convulsões e sintomas de hipertensão intracraniana. Ressonância nuclear magnética é o exame de imagem de escolha.[7,14-16] Na síndrome de Turcot, as manifestações relacionadas ao sistema nervoso central são geralmente as primeiras a ocorrer.[4-9,15,17] Nesse caso, em decorrência dos vários casos familiares de câncer colônico, a colonoscopia foi realizada antes de qualquer sintomatologia e mostrou o pólipo com características malignas, caracterizando a síndrome hereditária.

Formalmente, os critérios citológicos de anaplasia (atividade mitótica, hipercelularidade, pleomorfismo e hipercromia nuclear), acrescentados de proliferação vascular e áreas de necrose espontânea, são requeridos para o diagnóstico de GBM. Esses critérios puderam ser demonstrados na histopatologia por coloração de hematoxilina-eosina no caso relatado.[14-16,18,19] Infelizmente, a heterogeneidade dos seus achados histológicos pode comprometer o diagnóstico, como nas pequenas amostras obtidas por biópsia por agulha guiada por estereotaxia ou na distinção entre glioblastoma, meningiomas malignos, sarcomas e carcinomas.[18,19]

A imunoistoquímica serve para diferenciar essas entidades. Tumores de origem astrocitária – como é o GBM – tendem a mostrar-se imunorreativos às reações com vimetina e GFAP (proteína astrocitária fibrilar glial). Tumores astrocitários também são imunopositivos à reação com proteína S-100, corando a região citoplasmática e/ou nuclear. Para diferenciação de casos de glioblastoma e gliossarcoma, utilizam-se as reações

para CK (creatinoquinase) ou EMA (antígeno epitelial de membrana), que são imunopositivas neste último e nos meningiomas.[18,19] Todos esses marcadores foram realizados neste caso e, assim, pode-se ratificar o diagnóstico de glioblastoma multiforme na lesão cerebral.

O prognóstico da síndrome vai depender basicamente do estágio da lesão colônica e, principalmente, da histologia da lesão cerebral. No caso dos glioblastomas multiformes, a sobrevida após o diagnóstico é de aproximadamente 10 meses, dependendo do tratamento cirúrgico e da terapia adjuvante aplicada.[14-16]

Ressalta-se a importância da suspeição e identificação da síndrome de Turcot pela gravidade da lesão cerebral associada e recomenda-se, conforme a literatura, a investigação precoce dos familiares.

Referências

1. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. N Engl J Med. 1995;332(13):839-47.
2. Itoh H, Hirata K, Ohsato K. Turcot's syndrome and familial adenomatous polyposis associated with brain tumor: review of related literature. Int J Colorectal Dis. 1993;8(2):87-94.
3. Turcot J, Despres JP, ST Pierre F. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of two cases. Dis Colon Rectum. 1959;2:465-8.
4. Baehring J, Hui P, Piepmeier J, Bannykh SI. Anaplastic oligoastrocytoma in Turcot syndrome. J Neurooncol. 2009;95(2):293-8.
5. Chowdhary UM, Boehme DH, Al-Jishi M. Turcot syndrome (glioma polyposis). Case report. J Neurosurg. 1985;63(5):804-7.
6. Giunti L, Cetica V, Ricci U, Giglio S, Sardi I, Paglierani M, et al. Type A microsatellite instability in pediatric gliomas as an indicator of Turcot syndrome. Eur J Hum Genet. 2009;17(7):919-27.
7. Lusis EA, Travers S, Jost SC, Perry A. Glioblastomas with giant cell and sarcomatous features in patients with Turcot syndrome type 1: a clinicopathological study of 3 cases. Neurosurgery. 2010;67(3):811-7.
8. Tamiya T, Hamazaki S, Ono Y, Tokunaga K, Matsumoto K, Furuta T, et al. Ganglioglioma in a patient with Turcot syndrome. Case report. J Neurosurg. 2000;92(1):170-5.
9. Vellutini EA, Pahl FH, Vieira MJ, De Aguiar PH, Vellutini DF, De Almeida GM, et al. [Turcot syndrome: a report of 2 cases]. Arq Neuropsiquiatr. 1990;48(1):102-6.
10. Crail HW. Multiple primary malignancies arising in the rectum, brain, and thyroid; report of a case. U S Nav Med Bull. 1949;49(1):123-8.
11. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. Gastroenterology. 2010;138(6):2044-58.
12. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. Gastroenterology. 1993;104(5):1535-49.
13. Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. Genes Dev. 2007;21(20):2525-38.
14. Preusser M, De Ribaupierre S, Wöhrer A, Erridge SC, Hegi M, Weller M, et al. Current concepts and management of glioblastoma. Ann Neurol. 2011;70(1):9-21.
15. Rutz HP, De Tribolet N, Calmes JM, Chapuis G. Long-time survival of a patient with glioblastoma and Turcot's syndrome. Case report. J Neurosurg. 1991;74(5):813-5.
16. Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):987-96.
17. Paraf F, Jothy S, Van Meir EG. Brain tumor-polyposis syndrome: two genetic diseases? J Clin Oncol. 1997;15(7):2744-58.
18. Bonnin JM, Rubinstein LJ. Immunohistochemistry of central nervous system tumors. Its contributions to neurosurgical diagnosis. J Neurosurg. 1984;60(6):1121-33.
19. McKeever PE, Balentine JD. Histochemistry of the nervous system. In: Spicer SS, editor. Histochemistry in pathologic diagnosis. New York: Marcel-Dekker; 1987. p. 871-957.

Endereço para correspondência
Emerson Brandão Sousa
SQS 303, bloco A, ap. 206
Asa Sul Brasília, DF
Telefone: (61) 8177-8681
E-mail: emerson_brand@hotmail.com