



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

Predisposição tumoral na Neurofibromatose Tipo I. Um caso clínico.

Cláudia Sofia Jardim Pereira Rosa

Orientado por:

Prof. Doutor Carlos Zagalo

Mai 2021

Resumo:

A Neurofibromatose tipo 1 (NF1) trata-se de uma patologia hereditária, autossômica dominante, com um fenótipo muito variável que predispõe para múltiplas neoplasias. Estudos sugerem que o risco de um doente com NF1 vir a desenvolver um tumor maligno ou benigno ao longo da sua vida seja de aproximadamente duas a cinco vezes superior ao expectável para a população geral.

Em seguida, é descrito o caso clínico de um homem de 52 anos, caucasiano, com NF1, recentemente diagnosticado com tumor estromal gastrointestinal (GIST) retroperitoneal. Este apresenta ainda antecedentes de Feocromocitoma (FEO) e de Carcinoma Papilar da Tireoide (CPT). Posteriormente, é discutida a rara concomitância destas três neoplasias num doente com NF1, e apresentadas as vias oncogénicas propostas como mecanismo de associação entre cada uma das neoplasias apresentadas pelo doente e a NF1. Tanto quanto foi possível aferir, até à data uma coocorrência similar não se encontra descrita na literatura.

Palavras-chave: Neurofibromatose tipo 1; Feocromocitoma; Tumor estromal gastrointestinal; Carcinoma papilar da tireoide; Neoplasias metacronas

Abstract:

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant hereditary cancer predisposing condition, with a wide presentation spectrum. Studies have suggested that the risk of developing benign and malignant tumors in NF1 patients could be approximately 2-5-fold higher than what is expected in the general population. We present the case of a 52-year-old caucasian man with NF1 recently diagnosed with a retroperitoneal gastrointestinal stromal tumor (GIST) that had already been diagnosed in the past with a Pheochromocytoma (PHEO) and a Papillary thyroid carcinoma (PTC).

Here we discuss the rare concomitance of these three neoplasms in a NF1 patient, as well as the oncologic pathways that have been proposed as the mechanism behind the association between each of the neoplasms presented by the patient and NF1. To the best of our knowledge a similar co-occurrence was never described within the literature.

Key-words: Neurofibromatosis type 1; Pheochromocytoma; Gastrointestinal stromal tumor; Papillary thyroid carcinoma; metachronous neoplasia

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Índice

Abreviaturas:	5
Introdução	6
Neurofibromatose tipo 1 (NF1)	6
Caso Clínico	10
Discussão	14
Tumor estromal gastrointestinal (GIST)	14
Tumor estromal gastrointestinal (GIST) associado à Neurofibromatose tipo 1 (NF1)	17
Feocromocitoma (FEO)	18
Feocromocitoma (FEO) associado à Neurofibromatose tipo 1 (NF1)	21
Carcinoma papilar da Tireoide (CPT)	22
Carcinoma papilar da tireoide (CPT) associado a Neurofibromatose tipo 1 (NF1)	24
Casos de Neurofibromatose tipo 1 (NF1) e diagnóstico concomitante de Tumor estromal gastrointestinal (GIST), Feocromocitoma (FEO) ou Carcinoma papilar da Tireoide (CPT) já descritos na literatura	25
Conclusão:	26
Referências Bibliográficas	27

Abreviaturas:

CPT- Carcinoma papilar da tiroide

CNMT - Carcinoma não Medular da Tiroide

FEO - Feocromocitoma

GIST -Tumor estromal gastrointestinal (Gastrointestinal Stromal Tumor)

IPOLFG - Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil

NF1 - Neurofibromatose tipo 1 (Neurofibromatosis type 1)

PHEO - Pheochromocytoma

PTC - Papillary thyroid carcinoma

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

Introdução

Neurofibromatose tipo 1 (NF1)

A NF1, também chamada de Doença de Von Recklinghausen, é uma patologia hereditária, autossômica dominante, com uma prevalência global de aproximadamente 1:3000 indivíduos (Vongsumran, Kongkarnka, Watanawittawas, & Manosroi, 2020). Ainda que rara, é o distúrbio autossômico dominante mais comum do sistema nervoso e é um dos distúrbios de gene único mais frequentes na população geral (Blakeley & Plotkin, 2016).

A NF1 é causada por uma mutação hereditária autossômica dominante, podendo em alguns casos ocorrer de forma esporádica, no gene que codifica a proteína neurofibromina-1, localizado no cromossoma 17q11.2, ao nível das células da linhagem germinativa. Esta mutação foi identificada pela primeira vez em 1991 (Gutmann, Wood, & Collins, Identification of the neurofibromatosis type 1 gene product, 1991). Contudo, só anos mais tarde foram compreendidos os processos celulares desencadeados por esta mutação. Sabemos hoje que esta mutação confere perda de função ao gene que codifica a proteína neurofibromina. Esta proteína é expressa em todo o organismo, mas com maior intensidade ao nível do sistema nervoso. Vários mecanismos no âmbito da supressão tumoral foram já associados a esta proteína. Um desses mecanismos consiste na capacidade desta proteína catalisar a hidrólise de Ras-GTP ativo em Ras-GDP inativo. Uma vez que a proteína RAS controla múltiplos processos intracelulares, entre os quais: proliferação celular, diferenciação, transformação e apoptose através de vias de sinalização tirosina quinase incluindo a via RAS-RAF-MEK-ERK (MAPK) e RAS/PI3K/Akt/mTOR, a sua perda de função, em doente com NF1, leva a uma perda da regulação negativa destas vias que passam a estar hiperestimuladas, resultando numa proliferação celular descontrolada. Assim foi possível compreender a função supressora de tumor do gene NF1 com conseqüente predisposição tumoral perante a perda de função do mesmo. Hipótese esta apoiada pelo conhecimento de que o gene RAS se encontra superexpresso na maior parte dos tumores sólidos, incluindo tumor da mama, tireoide, próstata, pulmão, colon, reto e cérebro (Ylä-Outinen, Lojonen, Kallionpää, Peltonen, & Peltonen, 2019) (Maertens, et al., 2006) (Bollag & McCormick, 1991) (Blakeley & Plotkin, 2016). Estudos apontam para um risco duas a cinco vezes superior de

desenvolver neoplasias benignas ou malignas, quando comparados com a restante população. (Gutmann, et al., 2017).

No que se refere à apresentação clínica, verifica-se uma penetrância completa e um amplo espectro de manifestações clínicas, inclusive entre indivíduos da mesma família e entre gémeos homozigóticos (Bauer, Lubs, & Lubs, 1988), podendo afetar virtualmente qualquer sistémica do organismo (Gutmann, et al., 2017). Esta vasta variabilidade de fenótipos inclui o desenvolvimento e combinação de múltiplas neoplasias tanto benignas como malignas, que podem então afetar, de forma metacrona, um único indivíduo ao longo do seu curso de vida (Uusitalo, et al., 2016). Contudo, as manifestações tipicamente associadas encontram-se mais comumente ao nível da pele, sistema nervoso central e sistema nervoso periférico, facto este que lhe confere a denominação de síndrome neuro-cutâneo (Blakeley & Plotkin, 2016).

O diagnóstico é estabelecido tendo em conta critérios clínicos definidos na US National Institutes of Health Consensus Conference, em 1987, os quais foram posteriormente revistos em 1997. O diagnóstico implica a presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: (1) presença de seis ou mais máculas café com leite com diâmetro superior a 0.5cm na infância ou superior a 1.5cm após a puberdade; (2) efélides axilares ou inguinais; (3) 2 ou mais neurofibromas cutâneos ou pelo menos um neurofibroma plexiforme; (4) 2 ou mais nódulos de Lisch; (5) uma displasia óssea característica envolvendo a asa do esfenoide ou redução da espessura do córtex dos ossos longos com ou sem pseudo-artrite; (6) glioma óptico; (7) um familiar em primeiro grau (progenitor ou irmão) afetado (Dare, Gupta, Thippavong, Miettinen, & Gladly, 2020).

Como já foi supra mencionado, parece existir um risco acrescido para o desenvolvimento tumoral neste grupo de indivíduos. Cerca de metade da população com NF1 apresenta neurofibromas plexiformes, tumores do sistema nervoso periférico que ocorrem mais frequentemente ao nível do tronco, cabeça, pescoço e extremidades, podendo ser causa de dor neuropática ou de alterações neurológicas, cuja abordagem terapêutica passa pela ressecção cirúrgica. Está também descrito que entre 8 a 13% desta população ocorrem tumores malignos da bainha de nervos periféricos, um tipo raro de

sarcoma e com mau prognóstico para o qual o único tratamento eficaz passa de igual modo pela ressecção cirúrgica. Os gliomas são outro tipo de tumor frequente em indivíduos com NF1, sendo o subtipo mais comum o glioma da via óptica que afeta 15-20% destes doentes, essencialmente crianças, correspondendo estas a 70% do número total de casos de glioma da via óptica. É importante ter em consideração que a maior parte dos casos é clinicamente silenciosa, desde modo a abordagem passa por vigilância clínica e realização de tomografias de coerência óptica seriadas, evitando-se assim abordagens desnecessárias. Caso se verifique progressão, a primeira linha terapêutica a adotar passa pela realização de ciclos de quimioterapia. Está documentado ainda que esta população regista um risco até 5 vezes superior de desenvolver glioblastomas e nódulos de Lisch (Bollag & McCormick, 1991). Mutações no gene NF1 foram ainda associadas a um maior número de casos de leucemia mielomonocítica juvenil (Side, et al., 1998), melanoma neurotrófico desmoplásico (Wiesner, et al., 2015), tumor estromal gastrointestinal (GIST) (Miettinen, Fetsch, Lasota, & Sobin, 2006), feocromocitoma (FEO) (Gutmann, Geist, Rose, Wallin, & Moley, 1995), rabdomiossarcoma em crianças (Hartley, Birch, Marsden, Harris, & Blair, 1988), adenocarcinoma pulmonar primário (Furukawa, Yanai, Fujita, & Harada, 2003), cancro da mama especialmente antes dos 50 anos de idade (Walker, et al., 2006), cancro do ovário (Sangha, et al., 2008) e ainda uma possível associação ao carcinoma não medular da tiroide (CNMT) (Hashiba, et al., 2006).

De acordo com estudos pgressos, estima-se que 5-25% dos doentes NF1 venham a desenvolver ao longo da vida uma neoplasia intra-abdominal (Dare, Gupta, Thippavong, Miettinen, & Gladdy, 2020). Quanto à incidência de GISTs na população em geral, esta é de aproximadamente 1-2 por 100.000 indivíduos, sendo a neoplasia de origem mesenquimatosa mais comum do trato gastrointestinal (Kramer, Hasel, Aschoff, Henne-Bruns, & Wuerl, 2007). A incidência aparenta ser mais elevada se tivermos em conta os resultados das autópsias, nas quais são identificados GISTs numa proporção de 20 por 100.000 indivíduos (Kramer, Hasel, Aschoff, Henne-Bruns, & Wuerl, 2007). Ao considerarmos apenas a população com NF1, estudos revelam que este afeta cerca de 4-33% desta, incidência esta muito superior à registada para a população geral (Pan, Liang, & Xiao, 2016) (Ylä-Outinen, Loponen, Kallionpää, Peltonen, & Peltonen, 2019) (Vongsumran, Kongkarnka, Watanawittawas, & Manosroi, 2020).

Um panorama semelhante, ainda que menos evidente, é encontrado no que se refere à incidência de FEO na população com NF1. Enquanto que para a população geral esta é de aproximadamente 2-8 por 1.000.000 indivíduos (Pan, Liang, & Xiao, 2016), estudos demonstram que entre 0.1-7% dos indivíduos com NF1 acabam por desenvolver um FEO, e que cerca de 20-50% dos casos de hipertensão num doente com NF1 correspondem a um FEO (Dare, Gupta, Thipphavong, Miettinen, & Gladdy, 2020) (Vongsumran, Kongkarnka, Watanawittawas, & Manosroi, 2020). Está ainda documentado que em doentes com FEO a prevalência de NF1 é de 5-20% (Nakamura, et al., 1987).

No que concerne à incidência de CNMT em doentes com NF1, esta é de cerca de 3.6% (Hashiba, et al., 2006). Contudo, dados relativos à associação entre CPT e NF1 são muito limitados, tendo sido descritos na literatura poucos casos que apresentem esta associação (Findakly, Solsi, & Arslan, 2020).

Estudos sugerem que a esperança média de vida em indivíduos com NF1 esteja reduzida em 8 a 15 anos em comparação com a população geral, sendo a principal causa de morte prematura o desenvolvimento de neoplasias malignas, em particular tumor maligno da bainha de nervo periférico (Dare, Gupta, Thipphavong, Miettinen, & Gladdy, 2020).

Apesar da evidência no que concerne a associação entre NF1 e aumento de risco para múltiplos tumores, não existem de momento guidelines que recomendem o rastreio de neoplasias em doentes com NF1, com exceção do rastreio do glioma das vias ópticas na população pediátrica (Dare, Gupta, Thipphavong, Miettinen, & Gladdy, 2020).

Em seguida, é apresentado um caso de coocorrência de três neoplasias: FEO, CPT e GIST diagnosticadas num homem de 52 anos com NF1. Até à data, este é o primeiro caso descrito que apresenta esta exata associação de tumores primários num doente com NF1.

Caso Clínico

M. J. N, sexo masculino, 52 anos, caucasiano, natural de Sertã, Castelo Branco, residente em Lisboa com o irmão, reformado por invalidez, antigo funcionário de uma empresa de gás natural, totalmente independente nas atividades de vida diária.

Antecedentes pessoais relevantes: diagnóstico de NF1 em 2009, FEO bilateral também diagnosticado em 2009, devido à qual realizou adrenalectomia bilateral (Figura 1), CPT diagnosticado em 2018, que motivou hemitiroidectomia à direita (Figura 2) e neurofibroma intracraniano conhecido também desde 2018 e dislipidemia desde 2019.

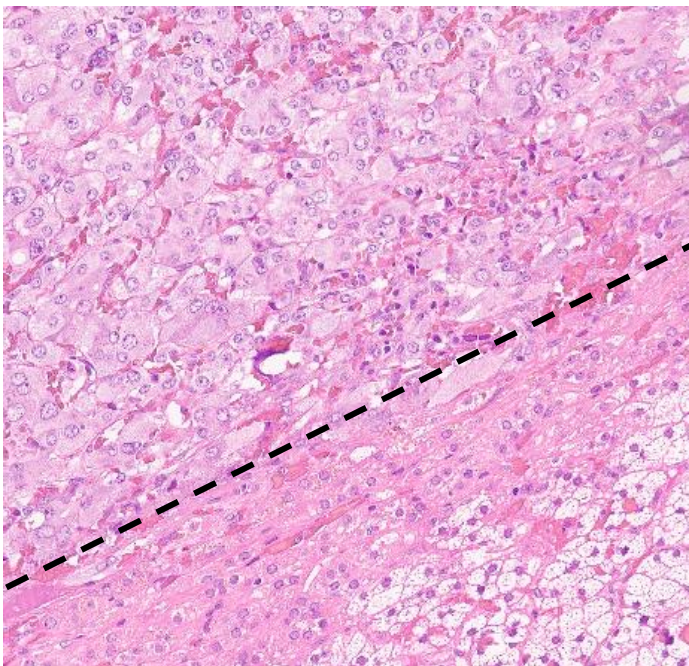


Figura 1. Feocromocitoma: Corte histológico de suprarrenal em que se observa uma neoplasia que forma pequenos agregados separados entre si por uma rede vascular fina. As células neoplásicas são pleomórficas e apresentam núcleos grandes, irregulares e com nucléolo proeminente e citoplasma vasto eosinófilo (acima do tracejado).

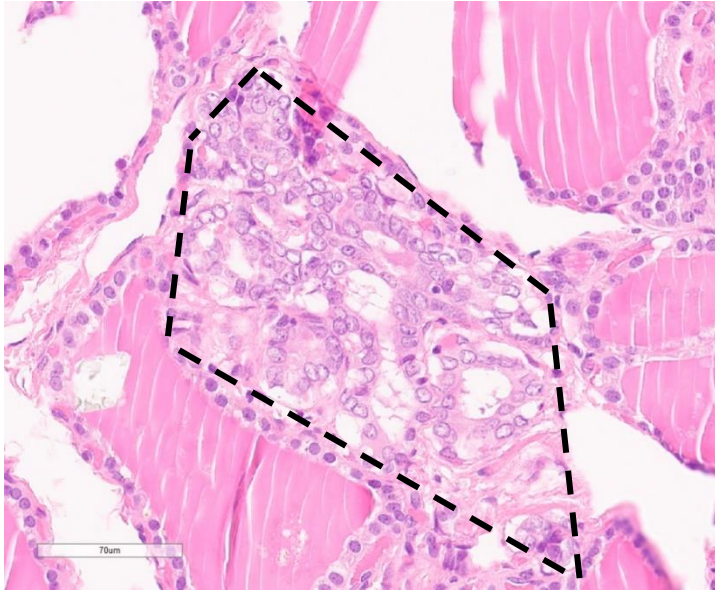


Figura 2. Carcinoma papilar da tireoide: Corte histológico de glândula tiroideia em que se observa uma neoplasia de padrão folicular constituída por células com núcleos grandes, irregulares, opticamente vazios e com moldagem e fendas nucleares (zona tracejada).

Refere consumo de 1 copo de vinho à refeição (20g/dia), ex-fumador desde 2019 com carga tabágica de 45 UMA. Refere vida diária muito ativa e alimentação variada e equilibrada.

Medicação habitual: Hidrocortisona 20mg/dia ao pequeno-almoço e 15mg ao jantar, Fludrocortisona 0,5mg ao pequeno-almoço e Sinvastatina 20mg/dia.

Antecedentes Familiares: pai faleceu de acidente vascular cerebral. Nega antecedentes familiares conhecidos de NF1, patologia tiroideia e FEO.

Enviado à consulta de Endocrinologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG), em Agosto de 2018, devido a novo aumento da metanefrina urinária total, que apresenta um valor de 1413mcg/24h (valor máximo de referência 1263 mcg/24h), assim como da normetanefrina urinária, que apresenta um valor de 1007 mcg/24h (valor máximo de referência 527 mcg/24h), com valores normais de metanefrinas plasmáticas e de 3- metoxitiramina.

Na presente consulta refere apenas a ocorrência esporádica de cefaleias holocranianas que cedem ao acetaminofeno, sem outras queixas de novo tais como diaforese, palpitações, sensação de ansiedade, dispneia, dor torácica, assim como

náuseas, vômitos, dor ou desconforto abdominal, alterações do trânsito intestinal ou das fezes.

Ao exame objetivo, tensão arterial sistólica de 118 mmHg, diastólica de 90 mmHg e frequência cardíaca de 85 batimentos por minuto. Apresenta múltiplas máculas café com leite, efélides, hiperpigmentação da pele e múltiplos neurofibromas subcutâneos já documentados em avaliações anteriores, no contexto da NF1 já conhecida, sem outros sinais positivos.

No seguimento das alterações analíticas, é colocada a hipótese de recidiva do FEO e inicia-se marcha diagnóstica com a realização de uma Cintigrafia corporal com ^{123I}-MIBG. Esta revela foco de captação abdominal adjacente ao pilar diafragmático direito. É posteriormente realizada um estudo PET com ^{68Ga}-DOTANOC que demonstra lesão nodular retroperitoneal localizada entre o pilar diafragmático direito e a veia cava inferior, compatível com tecido neoplásico maligno com elevada expressão de recetores de somatostatina.

De modo a clarificar os achados de novo evidenciados nos exames supracitados, é realizada uma Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Esta confirma a presença de nódulos circunscritos, retroperitoneais, um de localização retrocava à direita com 50 x 20 mm (maior diâmetro no plano longitudinal) e um segundo de localização pré-cava nos planos infrajacentes ao nível do polo inferior do rim com 20mm. Foram ainda identificados vários gânglios entre o hilo renal esquerdo e a cauda do pâncreas e adjacentes aos vasos mesentéricos.

O doente é então referenciado para a consulta de cirurgia geral do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, com diagnóstico provisório de FEO retroperitoneal recidivante com adenopatias justa-pilar do diafragma direito e veia cava inferior. Neste seguimento é realizada ressecção cirúrgica a 2 de setembro de 2019.

O exame histopatológico da peça cirúrgica ressecada do espaço retroperitoneal revela GIST retroperitoneal (Figura 3) de baixo grau (G1) com padrão fusocelular, CD 117 positivo, CD34 positivo, proteína S100 focalmente positiva, e negatividade para AE1/AE3, CAM5.2, EMA, actina do músculo liso, desmina e STAT6. Apresenta 17mm

(multifocal) de maior eixo, sem necrose, 0 mitoses/ 50 campos 400x, margem não avaliável, com baixo risco de progressão e 2 gânglios linfáticos sem metástases.

Perante este diagnóstico, o doente é referenciado à consulta de Gastroenterologia do IPOLFG na qual, dada estabilidade clínica com ausência de queixas gastrointestinais e exame objetivo inocente, é planeado seguimento com necessidade de vigilância clínica, laboratorial e imagiológica semestral, sem necessidade de realizar terapêutica adjuvante.

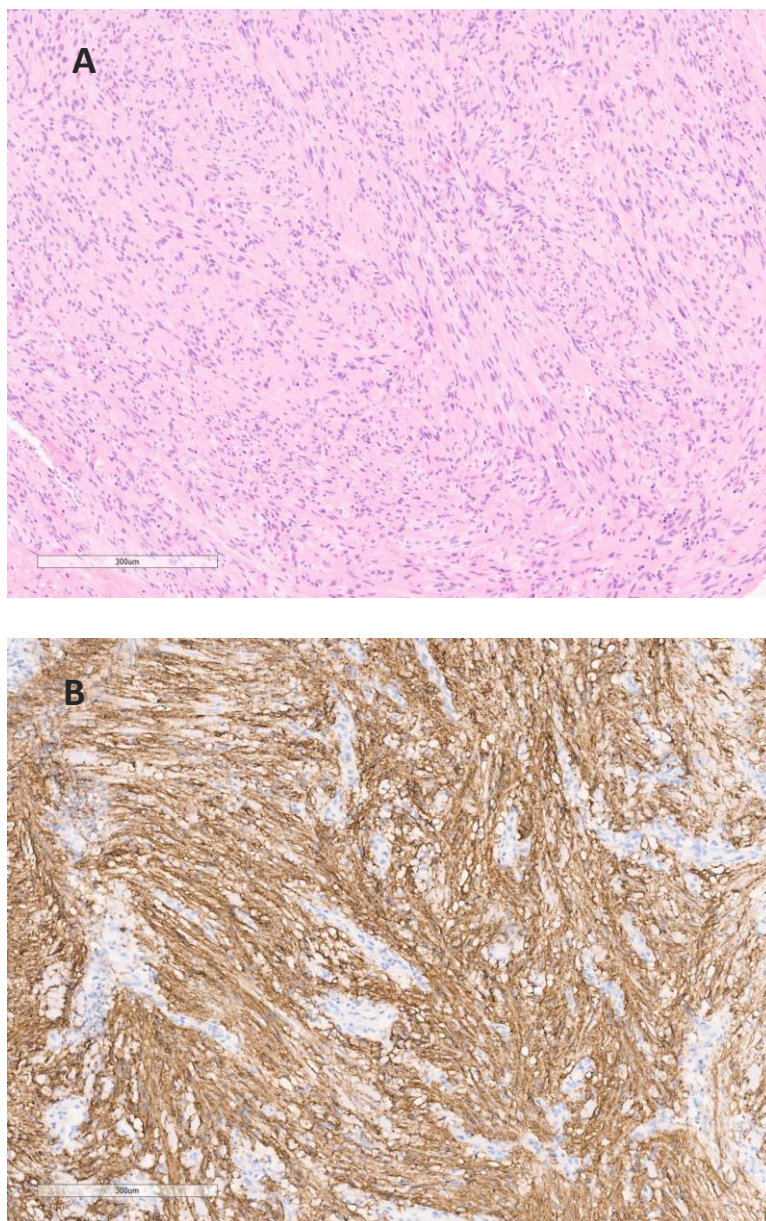


Figura 3 - Tumor do estroma gastrointestinal: A) Neoplasia vagamente fasciculada constituída por células monótonas fusiformes (hematoxilina eosina). B) As células neoplásicas são positivas para CD117.

Discussão

Neste caso clínico, é apresentado um doente com NF1 no qual foram diagnosticadas, até à data, quatro neoplasias primárias num espaço de nove anos, um FEO, um CPT, um neuroma intracraniano e mais recentemente um GIST.

À ocorrência de sucessivas neoplasias primárias, num mesmo doente, num espaço de tempo superior a seis meses, dá-se o nome de neoplasias metacronas. O número de casos de neoplasias metacronas tem vindo a aumentar nos últimos anos, dado a evolução dos meios complementares de diagnóstico, ao aumento da esperança média de vida e à sobrevivência dos doentes oncológicos (Jena , Patnayak, Lakshmi, Manilal, & Reddy, 2016). No entanto, pensa-se que ocorra apenas em 2 a 17% destes (Martins , Roque , Cunha, Dionísio , & S, 2019).

Apesar da NF1 ser uma condição que predispõe ao desenvolvimento de múltiplos tumores, uma coocorrência similar à descrita no presente caso clínico não se encontra relatada na literatura. Ainda assim, foram já propostos mecanismos responsáveis pela associação entre NF1 e as neoplasias supracitadas.

Tumor estromal gastrointestinal (GIST)

Com base no conhecimento atual, considera-se que os GISTs têm origem a partir das células intersticiais de Cajal. Estas expressam o recetor tirosina cinase c-kit que ao ligar-se a fatores de células stem, ativa uma cascata de sinalização que resulta em proliferação e diferenciação celular (Basu, Mohandas, Peshwe, Asopa, & Vyawahare, 2008). Em 1998, foi identificada uma mutação de ganho de função ao nível do protooncogene c-kit, que possibilita a sua ativação constitucional, ou seja, independente da disponibilidade de ligandos, o que culmina numa proliferação celular descontrolada (Hirota, et al., 1998). Esta mutação encontra-se presente em aproximadamente 75% dos casos de GIST esporádico. Apesar desta mutação ser a mais frequentemente associada, outras têm vindo a ser identificadas, nomeadamente mutações ativadoras ao nível do fator de crescimento derivado de plaquetas A (PDGFRA), também este um recetor tirosina cinase, ocorrendo em 10 a 20% dos casos, assim como outras mutações muito menos frequentes que ocorrem ocasionalmente ao nível de SETD2, SDH, BRAF, TP53, MEN1, MAX e Rb1 (Mehren & Joensuu, 2018).

Estas descobertas vieram contribuir significativamente para o melhor entendimento dos mecanismos oncogénicos de base do GIST, assim como para o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos dirigidas ao tratamento desta patologia.

Quanto à incidência de GISTs na população geral, esta é de aproximadamente 1-2 por 100.000 indivíduos (Kramer, Hasel, Aschoff, Henne-Bruns, & Wuerl, 2007). Os casos de GIST esporádico ocorrem mais frequentemente após os cinquenta anos, com um pico de incidência por volta dos cinquenta e oito anos, afetando raças e género de igual forma (Farrugia, et al., 2017).

Quanto à sua localização, estes ocorrem maioritariamente ao nível do trato gastrointestinal, preferencialmente ao nível do estômago (60-65% dos casos), seguido do intestino delgado (25-30%), colon (5%), reto (5%) e esófago (<5%). Podem ainda localizar-se fora do trato gastrointestinal como no mesentério, epíloon ou retroperitoneu, como no presente caso clínico, apesar destas situações serem muito mais raras (Yuval, et al., 2014).

Relativamente às manifestações clínicas, muitos dos doentes são assintomáticos principalmente nas fases mais precoces da doença ou apresentam manifestações ligeiras, inespecíficas e variáveis consoante a localização do GIST. Os sintomas mais comuns são: astenia, anorexia, perda de peso, dor ou desconforto abdominal, icterícia, obstrução intestinal, hemorragia gastrointestinal, hemoperitoneu, massa abdominal palpável ao exame objetivo e anemia na avaliação analítica. Por este motivo, o diagnóstico é muitas vezes desafiante dada a necessidade de um alto índice de suspeita clínica (Ylä-Outinen, Loponen, Kallionpää, Peltonen, & Peltonen, 2019). No caso clínico descrito, o doente não refere queixas gastrointestinais que nos permitissem suspeitar de um GIST, sendo assim englobado no grupo de doente assintomáticos, provavelmente fruto do diagnóstico numa fase precoce da doença.

Tendo em conta as localizações mais frequentes, a marcha diagnóstica deve ser iniciada com um estudo endoscópico do trato gastrointestinal superior. No entanto, este revela-se pouco útil na avaliação do intestino delgado (Ylä-Outinen, Loponen, Kallionpää, Peltonen, & Peltonen, 2019) que como referido anteriormente corresponde à segunda localização mais frequente. Assim, estudos imagiológicos como a tomografia

computorizada, RMN ou tomografia por emissão de positrões revelam-se igualmente úteis e devem ser realizados se não forem encontradas alteração na endoscopia digestiva alta. Uma biopsia guiada por ecografia ou tomografia computadorizada deve ser realizada, sendo a laparoscopia outra alternativa a considerar caso a caso (Garrouche, et al., 2018).

Por vezes, o diagnóstico pode ainda resultar de achados imagiológicos sob a forma de “incidentaloma” (Martins, Lamelas, Pinheiro, & Mesquita-Rodrigues, 2006), situação sobreponível à do caso clínico exposto.

O diagnóstico histológico passa essencialmente por conjugar aspetos morfológicos e imunohistoquímicos típicos de GIST (Martins, Lamelas, Pinheiro, & Mesquita-Rodrigues, 2006). Em termos morfológicos, o GIST divide-se em dois grandes grupos: os que contêm células fusiformes, que correspondem a aproximadamente 70% dos casos, e um segundo grupo, menos frequente, correspondente aos restantes 30% dos casos, que é constituído por GISTs que contêm células epitelióides. Muito raramente podem ainda co-ocorrer os dois tipos celulares em simultâneo. No campo da imunohistoquímica os GISTs são tipicamente Kit (CD117) positivos, CD34 positivos em 70%, actina positiva em 20%, S100 positivos em apenas 10% e desmina tipicamente negativa (Basu, Mohandas, Peshwe, Asopa, & Vyawahare, 2008). No presente caso clínico, o exame histoquímico da peça cirúrgica permitiu concluir que se trata de um GIST com células fusiformes, CD117 e CD34 positivos, proteína S100 com positividade focal, e desmina negativo.

Posteriormente é possível determinar o potencial maligno tendo por base dois fatores, por um lado o tamanho do tumor e por outro o número de mitoses. GISTs com tamanho superior a 10 cm e taxa mitótica superior a 5 por 50 campos de alta potência são geralmente classificados como alto risco, apresentando altas taxas de recorrência e grande probabilidade de metástases, que ocorrem tipicamente no fígado e cavidade peritoneal. Pelo contrário, GISTs com tamanho inferior a 5 cm e taxa mitótica inferior a 5 por 50 campos de alta potência são geralmente classificados como baixo risco, apresentando baixas taxas de recorrência e pequena probabilidade de metástases (Basu, Mohandas, Peshwe, Asopa, & Vyawahare, 2008). Visto que a massa tumoral, do

presente caso, tinha 17mm de maior eixo e possuía uma taxa mitótica inferior a 5 por 50 campos de alta potência, permite classificá-lo como GIST de baixo grau.

Relativamente ao tratamento, o único com intuito curativo destina-se a doentes com GISTs ressecáveis através de ressecção cirúrgica, que pode ou não ser complementada com terapêutica adjuvante (Martins, Lamelas, Pinheiro, & Mesquita-Rodrigues, 2006).

Nos casos de GIST irressecável a abordagem terapêutica passa pela utilização de terapias moleculares, nomeadamente bloqueadores dos recetores c-Kit como é o caso do imatinib, sunitinib e regorafenib que travam assim a cascata de proliferação celular desenfreada, levando a um aumento substancial da sobrevivência global nestes doentes (Basu, Mohandas, Peshwe, Asopa, & Vyawahare, 2008).

Tumor estromal gastrointestinal (GIST) associado à Neurofibromatose tipo 1 (NF1)

Para além dos casos de GIST esporádico, já foram identificados outros casos de GISTs associados a várias patologias, entre elas à NF1. Como referido anteriormente, os casos de GISTs esporádico estão tipicamente associados a mutações ativadoras ao nível do KIT ou ao nível do PDGFRA. Contudo, nos casos de GISTs associados à NF1 esta associação não se verifica (Gutmann, et al., 2017) (Martins, Lamelas, Pinheiro, & Mesquita-Rodrigues, 2006), tendo estudos demonstrado que resulta da inexistência de neurofibromina funcional consequente à inativação somática do gene supressor de tumor NF1, o que culmina numa hiperativação da via MAP-kinase (Ylä-Outinen, Lopenen, Kallionpää, Peltonen, & Peltonen, 2019).

Conclui-se assim que quer os GISTs esporádicos, quer os GISTs relacionados com a NF1 apresentam como causa comum da proliferação celular descontrolada, uma hiperativação da via MAP-kinase, embora através de mecanismos de base distintos. No caso de GIST esporádico a hiperativação da via MAP-Kinase resulta de mutações ativadoras ao nível do KIT e PDGFRA, enquanto que no caso de GISTs associados à NF1 resulta da inativação do gene NF1 (Maertens, et al., 2006). Foram também já descritos casos raros de coocorrência de mutações ao nível do NF1 e do KIT (Mehren & Joensuu, 2018).

Os GISTs associados à NF1 ocorrem, em média, em idades mais precoces quando comparados com os GISTs esporádicos, são de igual modo comumente assintomáticos e apresentam localização preferencial ao nível do intestino delgado, que no caso dos GIST esporádicos encontra-se em segunda posição depois do estômago. São frequentemente multifocais, apresentam tendencialmente um tamanho e atividade mitótica inferior, logo é mais frequente estes apresentarem um baixo grau, o que lhes confere um melhor prognóstico (Gutmann, et al., 2017) (Garrouche, et al., 2018). Apresentam resposta incompleta ou mesmo ausente face ao Imatinib dada a ausência de mutação ativadora ao nível do KIT, pelo que o seu uso não é recomendado nestes casos, sendo o tratamento de eleição a ressecção cirúrgica (Mehren & Joensuu, 2018).

Feocromocitoma (FEO)

Relativamente aos FEO, estes têm origem nas células cromafins da medula supra-renal, sendo maioritariamente tumores endocrinologicamente ativos, nomeadamente secretores de catecolaminas (epinefrina, norepinefrina e dopamina) e dos seus metabolitos inativos (metanefrina, normetanefrina e 3-Metoxitiramina) (Aygün & Uludag, 2020).

Do ponto de vista etiológico, os FEO podem ser categorizados em dois grupos distintos: FEO esporádicos e hereditários. Dentro do grupo hereditário, que corresponde a 70% do número total de casos, encontram-se tanto mutações ao nível da linhagem germinativa, correspondentes a 40% dos casos, como mutações somáticas que compreendem os restantes 30% de casos. Até à data, foram já identificados 30 genes associados a FEO hereditários, com destaque para o gene VHL responsável por um terço deles. É também dentro deste grupo que se enquadram os FEO associados a síndromes, causados quase totalmente por mutação na linhagem germinativa e que englobam a Síndrome de von Hippel-Lindau associada à mutações no gene VHL, a Neoplasia endócrina múltipla tipo II relacionada com mutações no gene RET e a NF1 por mutações ao nível do gene NF1. (Farrugia & Charalampopoulos, 2019).

A maioria dos FEO são benignos, contudo cerca de 10-25% apresentam malignidade. O potencial maligno é maior em casos de FEO hereditário associados à mutações SDHB, com tamanho superior a 5 cm e de localização extra-adrenal. Os locais

de metástase mais comuns são o osso, pulmão, fígado e nódulos linfáticos (Farrugia, et al., 2017) (Farrugia, et al., 2017) (Plouin, et al., 2012).

A incidência de FEO é de aproximadamente 2-8 por 1.000.000 indivíduos (Pan, Liang, & Xiao, 2016), apresentando o pico de incidência por volta da quarta e quinta décadas de vida, com um ligeiro predomínio pelo sexo feminino em relação ao sexo masculino, 55,2% e 44,8% respetivamente (Farrugia, et al., 2017).

Quanto as manifestações clínicas, estas apresentam um espectro muito amplo, desde casos assintomáticos, em 10-15% dos casos (Sbardella & Grossman, 2020), manifestações inespecíficas, hipertensão persistente e ocorrência de crises hipertensivas (Gunawardane & Grossman, 2017). Esta grande variabilidade deve-se não só aos níveis de catecolaminas circulantes como também ao tipo de catecolamina produzida pelo tumor (Patel, et al., 2020). Simplificando, de um modo geral, a manifestação mais comumente documentada é a hipertensão, presente em 80-92% dos casos de FEO, apresenta-se mais frequentemente sob a forma de hipertensão persistente, podendo ainda assumir a forma de hipertensão paroxística numa minoria de casos. Outras manifestações comuns são: cefaleias, presentes em 60-90% dos doentes; palpitações em 50-70%; sudorese profusa em 55-75% e febre em 60%; seguido de outras menos comuns como: palidez, náuseas e vômitos, perda de peso, síncope, fadiga, ansiedade, hiperglicemia, hipotensão ortostática, dor abdominal, dor torácica ou alterações psiquiátricas (Gunawardane & Grossman, 2017) (Aygün & Uludag, 2020).

Quanto à tríade clássica constituída por: cefaleias, sudorese profusa e palpitações, apesar de apresentar uma alta sensibilidade, cerca de 89%, e especificidade de aproximadamente 67%, esta encontra-se presente numa minoria dos doentes com FEO, aproximadamente 25%. De salientar que se a esta tríade se associar a presença de hipertensão, a sensibilidade e especificidade aumentam para 91% e 94% respetivamente (Patel, et al., 2020) (Farrugia, et al., 2017). Em casos mais graves, associados a níveis superiores de catecolaminas podem ainda ocorrer eventos potencialmente fatais como enfarte do miocárdio, arritmias e isquémia cerebral (Patel, et al., 2020) (Aygün & Uludag, 2020).

Como supracitado, a apresentação clínica tende a ser influenciada pelo padrão de secreção tumoral. Deste modo, estudos demonstram que tumores secretores de epinefrina manifestam-se tendencialmente por hipertensão paroxística, palpitações, síncope, ansiedade e hiperglicemia. Enquanto tumores secretores de noraepinefrina tendem a apresentar-se mais frequentemente sob a forma de: hipertensão persistentes, cefaleias e sudorese profusa (Patel, et al., 2020). Por outro lado, tumores secretores de dopamina são tipicamente assintomáticos (Farrugia & Charalampopoulos, 2019).

Perante a suspeita clínica de um FEO é recomendado a realização de rastreio bioquímico inicial que inclui doseamento das metanefrinas plasmáticas livres ou das metanefrinas urinárias fracionadas (Farrugia, et al., 2017).

Uma elevação superior a quatro vezes o limite superior do normal de metanefrinas plasmáticas ou valores elevados de metanefrinas numa urina de 24h são muito sugestivos de FEO (Farrugia, et al., 2017). Nestas situações, devemos prosseguir na marcha diagnóstica com a realização de estudos imagiológicos de modo a localizar a lesão. O exame de imagem mais indicado é a tomografia computadorizada. Em casos de doença metastática ou existência de contra indicações à realização de tomografia computadorizada está recomendado o recurso a RMN. A realização de exames funcionais tais como PET-scan e cintigrafia corporal com ¹²³I-MIBG está também recomendada no estudo de FEO metastático, fornecendo informações adicionais quanto à presença e localização de tumores não detetados pelos métodos de imagem anteriores. Todos os doentes devem ainda ser submetidos a testes genéticos (Farrugia, et al., 2017) (Lenders, et al., 2014). Estes são essenciais para a correta abordagem destes doentes correlacionando-se com a localização tumoral, tipo de catecolamina secretada e potencial de malignidade, especialmente se na presença de mutação SDHB que deve desencadear uma procura ativa por metástases (Farrugia, et al., 2017).

Para além da presença de sinais e sintomas sugestivos de FEO, certos autores recomendam que outras situações devam também motivar a realização de rastreio, nomeadamente: presença de “incidentaloma” adrenal independentemente de sintomatologia associada; presença de síndromes hereditários predisponentes: NF1, Síndrome de von Hippel-Lindau, Neoplasia endócrina múltipla tipo IIA; Neoplasia

endócrina múltipla tipo IIB; assim como história prévia de FEO, devendo-se para esta última situação realizar rastreio anual (Lenders, et al., 2014).

Relativamente à abordagem terapêutica, a ressecção cirúrgica permanece o gold standard. De modo que esta possa ser realizada em segurança, sem complicações cardiovasculares, é recomendada a realização de um bloqueio pré-operatório com antagonistas dos α -adrenoreceptores, a ser iniciado entre quatro a quatorze dias antes da cirurgia, para que decorra um período adequado para a normalização da pressão arterial e frequência cardíaca. Como fármaco de primeira linha deve-se utilizar o Fenoxibenzamina. A abordagem pré-operatória deve ainda incluir uma dieta rica em sódio e reforço hídrico, de modo a prevenir hipotensão grave no período pós-operatório. Está recomendado para a maioria dos casos com FEO adrenal a realização de adrenalectomia laparoscópica transperitoneal ou retroperitoneal, dado que esta abordagem minimamente invasiva se associa a menos dor, recuperação precoce e menor tempo de internamento quando comparada com a abordagem aberta. No entanto, para FEO superiores a 6 cm ou invasivos, a ressecção cirúrgica aberta é a mais recomendada por apresentar menor risco de rotura tumoral e recorrência local. Nas primeiras 24-48H do pós-operatório recomenda-se uma monitorização da pressão arterial, frequência cardíaca e glicémia (Lenders, et al., 2014) (Farrugia, et al., 2017) (Davison, Jones, Ruthven, Helliwell, & Shore, 2017).

Feocromocitoma (FEO) associado à Neurofibromatose tipo 1 (NF1)

Como já anteriormente referido, alguns casos de FEO estão associados à NF1. Neste grupo de doentes pensa-se que a perda de função da proteína neurofibromina resulta numa ativação anormal de múltiplas vias de sinalização particularmente a via RAS, que quando ativadas desempenham um papel preponderante na tumorigénese de vários tumores (Farrugia & Charalampopoulos, 2019) (Dahia, et al., 2005) (Zhikrivetskaya, et al., 2017), sendo responsáveis pela anormal proliferação de células de Schwann com consequente hiperproliferação de células cromafins, fenómeno inerente aos FEO (Kimura, et al., 2002).

Assim, a população de doentes NF1 apresenta risco superior de desenvolver esta condição quando em comparação com a população geral (Vongsumran, Kongkarnka, Watanawittawas, & Manosroi, 2020). Estudos demonstram que 1-7% dos indivíduos

com NF1 acabam por desenvolver um FEO, e que em cerca de 20-50% dos casos de hipertensão nestes doentes a causa é a existência de um FEO (Dare, Gupta, Thippavong, Miettinen, & Gladdy, 2020).

Os FEO associados à NF1 parecem apresentar um pico de incidência sobreponível aos restantes e são tipicamente lesões benignas (Petr & Else, 2018), solitárias e unilaterais, correspondendo os casos bilaterais e extra-adrenal a uma minoria (Dare, Gupta, Thippavong, Miettinen, & Gladdy, 2020). Apresentam maioritariamente manifestações clínicas sobreponíveis às referidas para em doentes sem NF1, com predomínio de hipertensão, cefaleias, palpitações e/ou diaforese profusa (Dare, Gupta, Thippavong, Miettinen, & Gladdy, 2020) (Vongsumran, Kongkarnka, Watanawittawas, & Manosroi, 2020). Em média, o tamanho tumoral relatado é significativamente inferior ao verificado em pacientes não NF1, 2,75cm e 5,90cm respetivamente, facto este que se justifica pela maior vigilância a que estes doentes estão sujeitos, permitindo uma deteção em fases mais precoces da doença, quer pelo surgimento de manifestações clínicas sugestivas, quer através da realização de estudos imagiológicos que revelam “incidentalomas” adrenais em casos assintomáticos (Shinall & Solórzano, 2014). A abordagem diagnóstica e terapêutica nestes doentes segue moldes análogos aos já descritos anteriormente em casos de FEO não relacionados com NF1 (Dare, Gupta, Thippavong, Miettinen, & Gladdy, 2020).

Apesar da relação bem estabelecida entre NF1 e FEO, a informação publicada, até à data sobre esta associação e descrição do respetivo fenótipo é muito limitada e não foram elaboradas diretrizes concisas sobre como devemos rastrear FEO em doentes com NF1 (Petr & Else, 2018). Na prática clínica, o mais comum é a realização de rastreio de FEO apenas se estes apresentarem hipertensão ou outros sintomas sugestivos (Vongsumran, Kongkarnka, Watanawittawas, & Manosroi, 2020).

[Carcinoma papilar da Tireoide \(CPT\)](#)

O CPT corresponde ao tipo histológico mais frequente de entre todas as neoplasias da tireoide, correspondendo a cerca de 80-95% de todos os casos (Tang & Lee, 2010) (Guilmette & Nosé, 2018). Trata-se de um carcinoma bem diferenciado de origem folicular, que por sua vez divide-se em múltiplas variantes às quais se associam características específicas, nomeadamente no que toca ao grau de agressividade e

prognóstico (Hashiba, et al., 2006) (Canberk, et al., 2020). No geral apresenta excelente prognóstico e sobrevida global superior a 90% (Caron & Clarck, 2006).

No que se refere à etiologia, esta aparenta ser multifatorial, resultando da combinação de fatores individuais, ambientais e genéticos. São fatores de risco a exposição a radiação ionizante acidental ou terapêutica (Nikiforov, 2010), o excesso de peso e a obesidade (Kitahara, Pfeiffer, Sosa, & Shiels, 2020), dietas ricas em iodo (Lee, et al., 2017), recurso a contraceptivos orais, menarca e primigesta tardia, assim como a presença de nódulos tiroideus benignos (Franceschi, et al., 1999). Cerca de 5% dos casos associam-se a síndromes familiares, nomeadamente à Polipose adenomatosa familiar, Síndrome de Cowden, Síndrome de Werner, Complexo de Carney ou em casos ainda mais raros à Síndrome de McCune–Albright e Síndrome de DICER1 (Guilmette & Nosé, 2018).

A maioria dos CPT associados a síndromes familiares são tendencialmente mais agressivos, apresentando frequentemente metástases ao nível dos gânglios linfáticos, invasão extra tiroide e surgem em indivíduos mais jovens, quando comparados com os casos esporádicos (Guilmette & Nosé, 2018).

Relativamente às bases moleculares do CPT, estudos indicam que o mecanismo oncogénico mais preponderante tem por base a ativação constitutiva da via de sinalização MAPK, que como já discutido, conduz à hiperproliferação celular. Esta hiperativação da via MAPK deve-se, em cerca de 70% dos casos a rearranjos cromossómicos ao nível dos genes TRK e RET ou a mutações pontuais ativadoras dos genes RAS e BRAF, sendo a mutação BRAFV600E a mais frequentemente associada e proposta por alguns autores como mutação iniciadora. A sua prevalência varia entre 30-80% dependendo dos estudos. Assim, podemos concluir que diferentes mecanismos podem contribuir para o aumento da suscetibilidade genética (Findakly, Solsi, & Arslan, 2020) (Kim, et al., 2012) (Tang & Lee, 2010).

Em termos epidemiológicos, apresenta uma incidência de cerca de 7.7 casos por 100.000. Afeta predominantemente indivíduos do sexo feminino, com idade média de 46 anos à data, de raça caucasiana (Davies & Welch, 2006). A sua incidência tem vindo a aumentar significativamente nas últimas décadas, cerca de 50% desde 1973 (Tang &

Lee, 2010). Este aumento do número de casos não se encontra bem esclarecido, devendo-se provavelmente ao avanço e disseminação das técnicas diagnósticas que englobam a ecografia cervical e citologia aspirativa por agulha fina. Correspondendo assim ao diagnóstico de casos subclínicos (Vaccarella, et al., 2016).

Quanto à apresentação clínica, a maioria dos doentes são assintomáticos, podendo no entanto apresentar um nódulo tiroideu indolor de consistência firme, disфонia, dispneia ou disfagia por invasão ou compressão de estruturas adjacentes, ou ainda manifestar-se sob a forma de adenopatias cervicais indolores (Durante, et al., 2018).

Perante suspeita clínica deve ser realizada uma ecografia tiroideia. Caso esta revele características sugestivas de malignidade tais como: nódulo sólido, hipoecogénico, de margens irregulares ou presença de microcalcificações, é recomendada a realização de uma citologia aspirativa por agulha fina, guiada por ecografia nos casos em que o nódulo não é palpável. Conseguimos assim classificar o nódulo consoante o seu risco de malignidade em seis categorias segundo o Sistema de Bethesda. Caso o risco de malignidade o justifique, recomenda-se uma abordagem cirúrgica. Isto verifica-se maioritariamente para nódulos pertencentes à categoria 5 e 6, e em certos casos a nódulos da categoria 3 e 4. A peça operatória deve ser posteriormente enviada para análise anatomopatológica, permitindo-nos obter o diagnóstico definitivo (Durante, et al., 2018).

[Carcinoma papilar da tiroide \(CPT\) associado a Neurofibromatose tipo 1 \(NF1\)](#)

Apesar dos mecanismos genéticos subjacentes à possível associação entre NF1 e CPT não se encontrarem totalmente compreendidos (Findakly, Solsi, & Arslan, 2020), foi sugerido que o desenvolvimento de CPT em doentes com NF1 esteja relacionada com a hiperativação da proteína RAS. Assim, quer os CPT associados à NF1, quer os restantes apresentariam como causa comum da proliferação celular descontrolada a hiperativação da via MAPK, no entanto, possuiriam mecanismos de base distintos. No caso dos CPT associados à NF1 resultaria da inativação do gene NF1 com consequente ativação constitutiva da proteína RAS, nos restantes casos dever-se-ia na maioria dos casos à mutação pontual ativadora do gene BRAF, conduzindo ambos a

hiperestimulação da via MAPK com consequente proliferação celular. Evidências mais robustas são necessárias para confirmar esta hipótese (Kim, et al., 2012).

Dada a raridade da associação entre NF1 e CPT, esta não é de momento reconhecida como uma das síndrome familiares predisponentes. Contudo, esta situação poderá mudar dependendo da existência de investigação mais robusta sobre esta temática.

Casos de Neurofibromatose tipo 1 (NF1) e diagnóstico concomitante de Tumor estromal gastrointestinal (GIST), Feocromocitoma (FEO) ou Carcinoma papilar da Tireoide (CPT) já descritos na literatura

São relativamente escassos os casos descritos na literatura inglesa de doentes com NF1 e neoplasias metacronas.

Tanto quanto foi possível aferir, para além do presente caso, apenas 16 casos de coocorrência de GIST e FEO foram relatados em doentes com NF1 (Vongsumran, Kongkarnka, Watanawittawas, & Manosroi, 2020) (Poredska, et al., 2019) (Pan, Liang, & Xiao, 2016) (Kramer, Hasel, Aschoff, Henne-Bruns, & Wuerl, 2007) (Vlenterie, et al., 2013) (Jayalakshmy, Mohan, Kumar, & Beevi, 2015) (Gorgel, et al., 2014) (Nemoto, et al., 2006) (Teramoto, et al., 2007) (Sakaguchi, et al., 1996) (Hataya, et al., 2012) (Ozcinar, et al., 2013) (Carçote, et al., 2012) nenhum deles relatou um CPT concomitante.

No que se refere aos casos de CPT, além do presente caso, apenas 5 casos foram relatados (Findakly, Solsi, & Arslan, 2020) (Hashiba, et al., 2006) (Nakamura, et al., 1987) (Kim, et al., 2012) (Koksal, Sahin, Koksal, Esen, & Sen, 2009) dois deles onde é também descrito o diagnóstico de FEO (Hashiba, et al., 2006) (Nakamura, et al., 1987). No entanto, nenhum descreve diagnóstico de GIST associado.

Para além das neoplasias presentes neste caso clínico, estão documentadas muitas outras associações com tumores benignos e malignos, como anteriormente referido.

Conclusão:

Com este trabalho, pretende-se alertar para o facto da NF1 ser uma patologia que predispõe a múltiplas neoplasias. Deste modo, é fulcral ter este aspeto em consideração durante o seguimento destes doentes.

Os clínicos devem ter conhecimento dos tumores que mais frequentemente se associam à NF1 e as respetivas manifestações clínicas, que como foi referido são muitas vezes inespecíficas, subtis ou mesmo inexistentes, o que torna o seguimento destes doentes verdadeiramente desafiante. É assim exigida aos clínicos que acompanham estes doentes, um alto grau de suspeição clínica relativo à presença de neoplasias primárias, que por vezes se manifestam de forma metacrona, de modo a colocar as hipóteses diagnósticas o mais precocemente possível, com conseqüente marcha diagnóstica e terapêutica adequada, diminuindo assim a morbimortalidade deste grupo de indivíduos.

Seria ainda revelante tentar perceber se doentes com NF1 poderiam beneficiar da existência de rastreios neoplásicos estruturados, dado a possibilidade destas neoplasias seguirem um curso silencioso principalmente nas fases mais precoces da doença, momento em que apresentam maior potencial curativo. No entanto, a análise desta questão carece de estudos mais robustos e direcionados para esta temática.

Referências Bibliográficas

- Aygun, N., & Uludag, M. (2020). Pheochromocytoma and Paraganglioma: From Clinical Findings to Diagnosis. pp. *Sisli Etfal Hastanesi tip bulteni*, 54(3), 271–280.
- Basu, S., Mohandas, K. M., Peshwe, H., Asopa, R., & Vyawahare, M. (2008). FDG-PET and PET/CT in the clinical management of gastrointestinal stromal tumor. pp. *Nucl Med Commun*. 2008 Dec;29(12):1026-39.
- Bauer, M., Lubs, H., & Lubs, M. (1988). Variable expressivity of neurofibromatosis-1 in identical twins. *Neurofibromatosis*. pp. 1(5-6):323-329.
- Blakeley, J., & Plotkin, S. (2016). Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. pp. *Neuro-oncology*, 18(5), 624–638. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov200>.
- Bollag, G., & McCormick, F. (1991). Differential regulation of rasGAP and neurofibromatosis gene product activities. pp. *Nature* 351, 576–579.
- Canberk, S., Montezuma, D., Ince, U., Tastekin, E., SOares, P., Bongiovanni, M., & Schmitt, F. C. (2020). Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: An Algorithmic Cytomorphology-Based Approach to Cytology Specimens. pp. *Acta Cytologica* 2020;64:288–298.
- Caron, N., & Clarck, O. (2006). Papillary thyroid cancer. pp. *Curr Treat Options Oncol*. 2006 Jul;7(4):309-19.
- Carşote, M., Păun, S., Neamțu, M., Avramescu, E., Iosif, C., Terzea, D., . . . Poiană, C. (2012). The immunohistochemistry aspects in two cases of neurofibromatosis-associated abdominal tumors. *Rom J Morphol Embryol*. 2012;53(2):401-5.
- Dahia, P., Ross, K., Wright, M., Hayashida, C., Santagata, S., Barontini, M., . . . Stiles, C. (2005). A HIF1 α Regulatory Loop Links Hypoxia and Mitochondrial Signals in Pheochromocytomas. p. *PLoS Genet* 1(1): e8.
- Dare, A., Gupta, A., Thippavong, S., Miettinen, M., & Gladdy, R. (2020). Abdominal neoplastic manifestations of neurofibromatosis type 1. *Neuro-oncology advances*, 2(Suppl 1), i124–i133.
- Davies, L., & Welch, H. (2006). Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*, 295(18), 2164–2167.
- Davison, A., Jones, D., Ruthven, S., Helliwell, T., & Shore, S. (2017). Clinical evaluation and treatment of phaeochromocytoma. pp. *Annals of clinical biochemistry*, 55(1), 34–48.
- Durante, C., Grani, G., Lamartina, L., Filetti, S., Mandel, S., & Cooper, D. (2018). The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA*. 2018;319(9):914–924.
- Farrugia, F.-A., & Charalampopoulos, A. (2019). Pheochromocytoma. pp. *Endocr Regul*. 2019 Jul 1;53(3):191-212.
- Farrugia, F., Martikos, G., Tzanetis, P., Charalampopoulos, A., Misiakos, E., Zavras, N., & Sotiropoulos, D. (2017). Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. pp. *Endocr Regul*. 2017 Jul 1;51(3):168-181.

- Findakly, D., Solsi, A., & Arslan, W. (2020). Findakly, D., Solsi, A., & Arslan, W. (2020). A Novel Combination of Metachronous Primary Malignancies of the Thyroid and Breast in a Patient with Neurofibromatosis Type 1. *Cureus, 12(4), e7590*.
- Franceschi, S., Preston-Martin, S., Maso, L., Negri, L., Vecchia, C., Mack, W., . . . Ron, E. (1999). A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases. pp. *Cancer Causes Control. 1999 Dec;10(6):583-95*.
- Furukawa, K., Yanai, N., Fujita, M., & Harada, Y. (2003). Novel Mutations of Neurofibromatosis Type 1 Gene in. pp. *Surg Today 33, 323–327*.
- Garrouche, N., Abdallah, A., Arifa, N., Hasni, I., Cheikh, Y., Farhat, W., . . . Jemni, H. (2018). Spectrum of gastrointestinal lesions of neurofibromatosis type 1: a pictorial review. pp. *Insights into imaging, 9(5), 661–671*.
- Gorgel, A., Cetinkaya, D., Salgur, F., Demirpence, M., Yilmaz, H., Karaman, E., . . . Paker, I. (2014). Coexistence of Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) and pheochromocytoma in three cases of neurofibromatosis type 1 (NF1) with a review of the literature. *Intern Med. 2014;53(16):1783-9*.
- Guilmette, J., & Nosé, V. (2018). Hereditary and familial thyroid tumours. pp. *Histopathology. 2018 Jan;72(1):70-81*.
- Gunawardane, P., & Grossman, A. (2017). Pheochromocytoma and Paraganglioma. pp. *Adv Exp Med Biol. 2017;956:239-259*.
- Gutmann, D., Geist, R., Rose, K., Wallin, G., & Moley, J. (1995). Loss of neurofibromatosis type I (NF1) gene expression in pheochromocytomas from patients without NF1. pp. *Genes, chromosomes & cancer, 13(2), 104–109*.
- Gutmann, D., Ferner, R., Listernick, R., Korf, B., Wolters, P., & Johnson, K. (2017). Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers 3, 17004*.
- Gutmann, D., Wood, D., & Collins, F. (1991). Identification of the neurofibromatosis type 1 gene product. *Gutmann, D. H., Wood, D. L., & Collins, F. S. (1991). Identification of the neurofibromatosis type 1 gene product. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 88(21), 9658–9662*.
- Hartley, A., Birch, J., Marsden, H., Harris, M., & Blair, V. (1988). Neurofibromatosis in children with soft tissue sarcoma. pp. *Pediatric hematology and oncology, 5(1), 7–16*.
- Hashiba, T., Maruno, M., Fujimoto, Y., Suzuki, T., Wada, K., Isaka, T., . . . Yoshimine, T. (2006). Skull metastasis from papillary thyroid carcinoma accompanied by neurofibromatosis type 1 and pheochromocytoma: report of a case. *Brain tumor pathology, 23(2), 97–100*.
- Hataya, Y., Komatsu, Y., Osaki, K., Fukuda, Y., Sato, T., & Morimoto, T. (2012). A case of neurofibromatosis type 1 coinciding with bilateral pheochromocytomas, multiple gastrointestinal stromal tumors, and malignant peripheral nerve sheath tumor. *Internal medicine (Tokyo, Japan), 51(12), 1531–1536*.

- Hirota, S., Isozaki, K., Moriyama, Y., Hashimoto, K., Nishida, T., Ishiguro, S., . . . Kitamura, Y. (1998). Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. pp. *Science*. 1998 Jan 23;279(5350):577-80.
- Jayalakshmy, P., Mohan, A., Kumar, R., & Beevi, P. (2015). A rare combination of pheochromocytoma and gastrointestinal stromal tumour in a patient with neurofibromatosis 1 syndrome—a case report. *Surgical case reports*, 1(1), 102.
- Jena, A., Patnayak, R., Lakshmi, A., Manilal, B., & Reddy, M. (2016). Multiple primary cancers: An enigma. *South Asian journal of cancer*, 5(1), 29–32.
- Kim, B., Choi, Y., Gwoo, S., Park, Y., Yang, S., & Kim, J. (2012). Neurofibromatosis type 1 associated with papillary thyroid carcinoma incidentally detected by thyroid ultrasonography: a case report. *Journal of medical case reports vol. 6* 179.
- Kimura, N., Watanabe, T., Fukase, M., Wakita, A., Noshiro, T., & Kimura, I. (2002). Neurofibromin and NF1 gene analysis in composite pheochromocytoma and tumors associated with von Recklinghausen's disease. pp. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 15(3), 183–188.
- Kitahara, C., Pfeiffer, R., Sosa, J., & Shiels, M. (2020). Impact of Overweight and Obesity on US Papillary Thyroid Cancer Incidence Trends (1995-2015). pp. *Journal of the National Cancer Institute*, 112(8), 810–817.
- Koksal, Y., Sahin, M., Koksal, H., Esen, H., & Sen, M. (2009). Neurofibroma adjacent to the thyroid gland and a thyroid papillary carcinoma in a patient with neurofibromatosis type 1: report of a case. *Surgery today*, 39(10), 884–887.
- Kramer, K., Hasel, C., Aschoff, A., Henne-Bruns, D., & Wuerl, P. (2007). Multiple gastrointestinal stromal tumors and bilateral pheochromocytoma in neurofibromatosis. *World journal of gastroenterology*, 13(24), 3384–3387.
- Lee, J.-H., Hwang, Y., Sonh, R.-Y., Yi, J., Yu, H., Kim, S.-J., . . . Park, S. (2017). elationship between iodine levels and papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. pp. *Head & neck*, 39(8), 1711–1718.
- Lenders, J. W., Duh, Q.-Y., Eisenhofer, G., Gimenez-Roqueplo, A.-P., Grebe, S. K., Murad, M. H., . . . Young Jr, W. F. (2014). Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. pp. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 99, Issue 6, 1 June 2014, Pages 1915–1942.
- Maertens, O., Prenen, H., Debiec-Rychter, M., Wozniak, A., Sciot, R., Pauwels, P., . . . Legius, E. (2006). Molecular pathogenesis of multiple gastrointestinal stromal tumors in NF1 patients. pp. *Human molecular genetics*, 15(6), 1015-1023.
- Martins, V., Roque, R., Cunha, F., Dionísio, J., & S, A. (2019). Citotech Online - Case Review, (4), 1–6. *Neoplasias malignas síncronas: um diagnóstico citológico pouco frequente*.
- Martins, S., Lamelas, J., Pinheiro, A., & Mesquita-Rodrigues, A. (2006). Tumores do estroma gastrointestinal (GIST): casuística do Departamento de Cirurgia. pp. *Bol Hosp S Marcos*. 2006;22(2): 193-5.

- Mehren, v., & Joensuu, H. (2018). von Mehren, M., & Joensuu, H. (2018). Gastrointestinal Stromal Tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(2), 136–143. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.9705>. pp. von Mehren, M., & Joensuu, H. (2018). Gastrointestinal Stromal Tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(2), 136–143. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.9705>.
- Miettinen, M., Fetsch, J., Lasota, J., & Sobin, L. (2006). Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. pp. *The American journal of surgical pathology*, 30(1), 90–96.
- Nakamura, H., Koga, M., Higa, S., Sato, B., Noma, K., Morimoto, Y., . . . Sonosa, T. (1987). A case of von Recklinghausen's disease associated with pheochromocytoma and papillary carcinoma of the thyroid gland. *Endocrinol Jpn.* 1987 Aug;34(4):545-51.
- Nemoto, H., Tate, G., Schirinz, A., Suzuki, T., Sasaya, S., Yoshizawa, Y., . . . Sanada, Y. (2006). Novel NF1 gene mutation in a Japanese patient with neurofibromatosis type 1 and a gastrointestinal stromal tumor. *J Gastroenterol* 41, 378–382.
- Nikiforov, Y. (2010). Is ionizing radiation responsible for the increasing incidence of thyroid cancer? pp. *Cancer*, 116(7), 1626–1628.
- Ozcinar, B., Aksakal, N., Agcaoglu, O., Tukenmez, M., Ozemir, I., Barbaros, U., . . . Erbil, Y. (2013). Multiple gastrointestinal stromal tumors and pheochromocytoma in a patient with von Recklinghausen's disease. *International journal of surgery case reports*, 4(2), 216-218.
- Pan, D., Liang, P., & Xiao, H. (2016). Neurofibromatosis type 1 associated with pheochromocytoma and gastrointestinal stromal tumors: A case report and literature review. *Oncology letters*, 12(1), 637–643.
- Patel, D., Phay, J., Yen, T., Dickson, P., Wang, T., Garcia, R., . . . Kim, L. (2020). Update on Pheochromocytoma and Paraganglioma from the SSO Endocrine/Head and Neck Disease-Site Work Group. Part 1 of 2: Advances in Pathogenesis and Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. pp. *Annals of Surgical Oncology*. 2020 May;27(5):1329-1337.
- Petr, W., & Else, T. (2018). Pheochromocytoma and Paraganglioma in Neurofibromatosis type 1: frequent surgeries and cardiovascular crises indicate the need for screening. pp. *Clinical diabetes and endocrinology*, 4, 15.
- Plouin, P.-F., Fitzgerald, P., Rich, T., Ayala-Ramirez, M., Perrier, N., Baudin, E., & Jimenez, C. (2012). Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: focus on therapeutics. pp. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*, 44(5), 390–399.
- Poredska, K., Kunovsky, L., Prochazka, V., Dolina, J., Chovancova, M., Vlazny, J., . . . Kala, Z. (2019). Triple malignancy (NET, GIST and pheochromocytoma) as a first manifestation of neurofibromatosis type-1 in an adult patient. *Diagnostic pathology*, 14(1), 77.
- Sakaguchi, N., Sano, K., Ito, M., Baba, T., Fukuzawa, M., & Hotchi, M. (1996). A Case of von Recklinghausen's Disease with Bilateral Pheochromocytoma-Malignant Peripheral

Nerve Sheath Tumors of the Adrenal and Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumors. *The American Journal of Surgical Pathology: July 1996 - Volume 20 - Issue 7 - p 889-897.*

- Sangha, N., Wu, R., Kuick, R., Powers, S., Mu, D., Fiander, D., . . . Cho, K. (2008). Neurofibromin 1 (NF1) Defects Are Common in Human Ovarian Serous Carcinomas and Co-occur with TP53 Mutations. pp. Sangha, N., Wu, R., Kuick, R., Powers, S., Mu, D., Fiander, D., Yuen, K., Katabuchi, H., Tashiro, H., Fearon, E. R., & Cho, K. R. (2008). Neurofibromin 1 (NF1) defects are common in human ovarian serous carcinomas and co-occur with TP53 mutations. *Neoplas.*
- Sbardella, E., & Grossman, A. B. (2020). Pheochromocytoma: An approach to diagnosis. pp. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism*, 34(2), 101346.
- Shinall, M., & Solórzano, C. (2014). Pheochromocytoma in Neurofibromatosis Type 1: When Should it Be Suspected? pp. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 20(8), 792–796.
- Side, L., Emanuel, P., Taylor, B., Franklin, J., Thompson, P., Castleberry, R., & Shannon, K. (1998). Mutations of the NF1 gene in children with juvenile myelomonocytic leukemia without clinical evidence of neurofibromatosis, type 1. pp. *Blood*, 92(1), 267–272.
- Tang, K.-T., & Lee, C.-H. (2010). BRAF Mutation in Papillary Thyroid Carcinoma: pathogenic role and clinical implications. pp. *J Chin Med Assoc.* 2010 Mar;73(3):113-28.
- Teramoto , S., Ota, T., Maniwa, A., Matsui, T., Itaya, N., Aoyagi, K., . . . Narita, M. (2007). Two von Recklinghausen's disease cases with pheochromocytomas and gastrointestinal stromal tumors (GIST) in combination. *Int J Urol.* 2007 Jan;14(1):73-4.
- Uusitalo, E., Rantanen, M., Kallionpää, R., Pöyhönen, M., Leppävirta, J., Ylä-Outinen, H., . . . Peltonen, J. (2016). Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(17), 1978–1986.
- Vaccarella, S., Franceschi, S., Bray, F., Wild, C., Plummer, M., & Maso, L. (2016). Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. pp. *The New England journal of medicine*, 375(7), 614–617.
- Vlenterie, M., Flucke, U., Hofbauer, L., Timmers, H., Gastmeier, J., Aust, D., . . . Lenders , J. (2013). Pheochromocytoma and gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis type I. *Am J Med.* 2013 Feb;126(2):174-80.
- Vongsumran, N., Kongkarnka, S., Watanawittawas, P., & Manosroi, W. (2020). Pheochromocytoma and gastrointestinal stromal tumours in an adult neurofibromatosis type 1 patient: a rare co-occurrence. *BMJ Case Reports CP* 2020;13:e235129.
- Walker, L., Thompson, D., Easton, D., Ponder, B., Ponder, M., Frayling, I., & Baralle, D. (2006). A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence. pp. *British Journal of Cancer*, 95 (2), 233 – 238.

- Wiesner, T., Kiuru, M., Scott, S., Arcila, M., Halpern, A., Hollmann, T., . . . Busam, K. (2015). NF1 Mutations Are Common in Desmoplastic Melanoma. pp. *The American journal of surgical pathology*, 39(10), 1357–1362.
- Ylä-Outinen, H., Loponen, N., Kallionpää, R., Peltonen, S., & Peltonen, J. (2019). Intestinal tumors in neurofibromatosis 1 with special reference to fatal gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Molecular genetics & genomic medicine*, 7(9), e927.
- Yuval, J., Khalaileh, A., Abu-Gazala, M., Shachar, Y., Keidar, A., Mintz, Y., . . . Elazary, R. (2014). The True Incidence of Gastric GIST—a Study Based on Morbidly Obese Patients Undergoing Sleeve Gastrectomy. pp. *Obes Surg*. 2014 Dec;24(12):2134-7.
- Zhikrivetskaya, S., Snezhkina, A., Zaretsky, A., Alekseev, B., Pokrovsky, A., Golovyuk, A., . . . Kudryavtseva, A. (2017). Molecular markers of paragangliomas/pheochromocytomas. pp. *Oncotarget*, 8(15), 25756–25782.