



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

Doença de Ménétrier vs Poliposes Gástricas. A propósito de um caso.

Paulo Jorge Gomes Câmara

Orientado por:

Professora Catarina Sofia Rodrigues dos Santos Granja
da Fonseca

Co-Orientado por:

Dr.^a Teresa Cabral Braga

MAIO'2021

Resumo

A Doença de Ménétrier (DM) é uma gastropatia que se assume como um desafio diagnóstico devido à sua raridade, escassez de casos descritos internacionalmente, complexidade fisiopatológica inerente e à falta de critérios diagnósticos precisos, tornando exigente o estabelecimento do diagnóstico diferencial com outras patologias que mimetizam esta entidade.

O objetivo do presente trabalho passa por rever e estruturar a literatura de modo a sensibilizar o clínico para o reconhecimento e correta abordagem diagnóstica e terapêutica desta entidade e apropriada gestão do doente.

Com esse intuito, é descrito o caso de uma doente de 61 anos que se apresenta com um quadro clínico em que é imperioso considerar não só este diagnóstico como o de diversas Poliposes Gástricas que têm uma apresentação clínica e imagiológica semelhante, mas abordagens distintas num estadio inicial que podem ter impacto no prognóstico a longo prazo.

Palavras-chave: Doença de Ménétrier, gastropatia, Poliposes Gástricas.

Abstract

Ménétrier's Disease (DM) is a gastropathy that is a diagnostic challenge due to the rarity of internationally described cases, the inherent pathophysiological complexity and the lack of precise diagnostic criteria, making it difficult to establish a differential diagnosis with other pathologies that mimic this entity.

The objective of this work is to review and structure the literature in order to sensitize the clinician to the recognition and correct diagnostic and therapeutic approach of this entity and appropriate patient management.

To this end, it is described the case of a 61-year-old woman who presents with a clinical picture in which it must be considered not only this diagnosis but also that of

several Gastric Polyposis Syndromes that have a similar clinical and imaging presentation, but different approaches in a early stage that may affect the long-term prognosis.

Keywords: *Ménétrier's Disease, gastropathy, Gastric Polyposis Syndromes.*

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

Índice

| | |
|---------------------------------|----|
| Introdução | 4 |
| Caso Clínico..... | 5 |
| Discussão | 10 |
| Doença de Ménétrier..... | 10 |
| Etiologia..... | 10 |
| Apresentação Clínica | 12 |
| Abordagem Diagnóstica | 13 |
| Histologia..... | 14 |
| Diagnóstico diferencial..... | 15 |
| Evolução | 17 |
| Tratamento..... | 17 |
| Seguimento | 19 |
| Poliposes Gástricas | 20 |
| Síndrome Polipose Juvenil | 21 |
| Clínica..... | 22 |
| Abordagem Diagnóstica | 22 |
| Histologia | 22 |
| Risco Neoplásico | 23 |
| Seguimento..... | 23 |
| Conclusão..... | 24 |
| Consentimento | 24 |
| Bibliografia..... | 25 |

Introdução

A Doença de Ménétrier é uma gastropatia rara com apresentação habitualmente insidiosa e progressiva que pode levar a perda proteica intratável, hemorragia digestiva alta ou degeneração neoplásica. As pregas gástricas hipertróficas características desta entidade podem ser facilmente identificadas por métodos imagiológicos e endoscópicos mas a biópsia da totalidade da espessura da mucosa é necessária para estabelecer o diagnóstico e excluir outras entidades com características clínicas semelhantes.

A hiperexpressão do fator de crescimento TGF- α foi associada à patogénese desta doença e resulta em estimulação excessiva da via do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e consequente proliferação de células mucosas superficiais, em detrimento da diferenciação de células parietais e principais, resultando na hiperplasia foveolar observada. Esta descoberta levou ao sucesso do tratamento com cetuximab.

A Síndrome Polipose Juvenil é uma doença autossómica dominante caracterizada pelo surgimento de pólipos juvenis/hamartomatosos no trato gastrointestinal, com predomínio colorretal. As mutações no gene SMAD4 estão associadas a um fenótipo mais agressivo e a um maior envolvimento gástrico. A doença ligeira pode ser apropriadamente tratada com polipectomia, contudo, pela sua complexidade, na doença mais avançada, o tratamento dos pólipos gástricos pode beneficiar de gastrectomia.

Caso Clínico

O presente caso clínico aborda uma doente de 61 anos, do sexo feminino, leucodérmica, viúva e autónoma nas atividades da vida diária. Como antecedentes pessoais há a destacar: colite ulcerosa submetida a proctocolectomia com ileostomia terminal em 2015 por refratariedade à terapêutica médica, miocardiopatia dilatada secundária a presumível toxicidade medicamentosa a agente imunossupressor (golimumab) a condicionar insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidémia e litíase renal.

Encontra-se medicada habitualmente com ácido acetilsalicílico, pantoprazol, sinvastatina, lisinopril e metformina. Não há registo de quaisquer alergias medicamentosas, hábitos etílicos, tabágicos ou toxifílicos.

O quadro atual teve início em 2015 com o aparecimento de náuseas e vómitos esporádicos, associados a enfiamento pós-prandial e deteção de polipose gástrica e grandes pregas em endoscopia digestiva alta (EDA). Subsequentemente, apresentou agravamento progressivo da sintomatologia até Maio de 2020, altura em que agravou o quadro clínico com múltiplos episódios de vômito diário de conteúdo hemático, sem relação com a ingestão de alimentos, acompanhado de anorexia. Recorreu ao Serviço de Urgência a 8 de Junho, um mês após esta intercorrência, por agravamento progressivo da sintomatologia e aparecimento de melenas, tendo sido admitida no internamento de Gastroenterologia nesse mesmo dia.

Realizou, nas primeiras 24 horas de internamento, endoscopia digestiva alta que demonstrou “erosões confluentes nos 4 quadrantes dos 2/3 distais do esófago, conteúdo alimentar de estase no fundo e corpo alto e foram identificadas desde o cárdia pregas gástricas espessadas, eritematosas, pseudo polipóides, sem aparentes áreas suspeitas e sem lesões sangrantes. Foram ainda identificadas múltiplas lesões polipóides, pedunculadas, eritematosas, que condicionavam obstrução do lúmen gástrico”. As biópsias realizadas no antro e corpo gástrico revelaram pólipos hiperplásicos, ligeira gastrite crónica, não atrofica, não ativa, com focos de congestão, não tendo sido observados bacilos com as características de *Helicobacter pylori*.

Perante estes achados foi colocada a hipótese diagnóstica de Síndrome de Ménétrier, tendo sido ainda pedida avaliação da doente pelo serviço de Genética Médica.

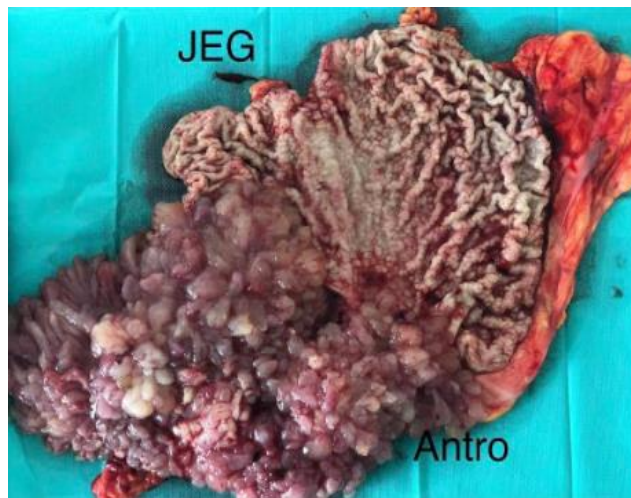
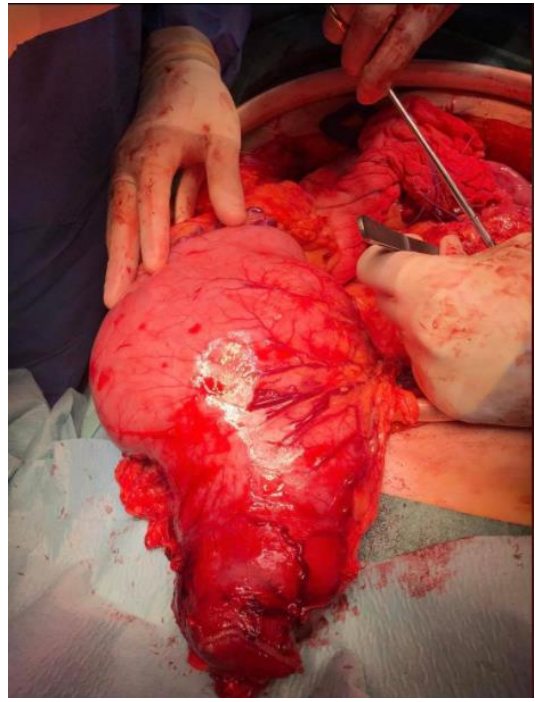
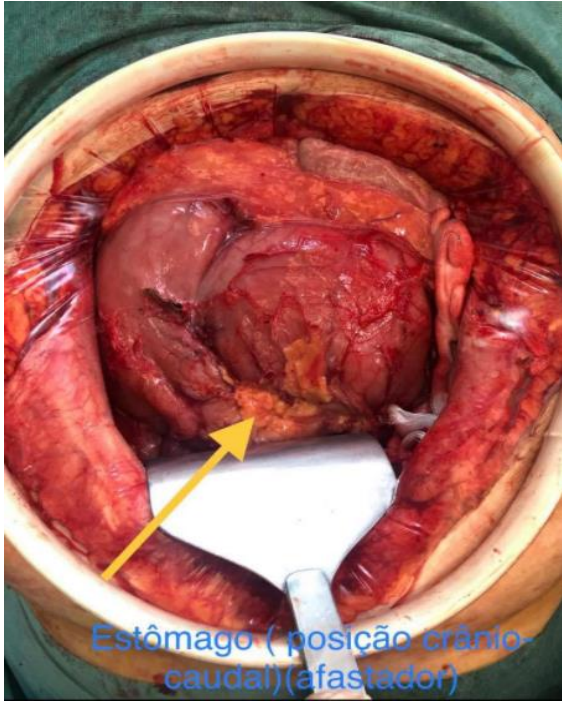
A nível analítico havia a registar lesão renal aguda, anemia ferropénica (corrigida com ferro trivalente) e hipovitaminose B12 (corrigida com cianocobalamina).

Foi contactada precocemente a equipa de cirurgia – unidade de patologia esófago-gástrica, tendo sido colocada indicação cirúrgica, dada a anemia e síndrome obstrutivo. A doente foi proposta para gastrectomia total, após cuidadosa ponderação do risco-benefício e adequado consentimento informado, tendo em conta a fragilidade da doente: as suas evidentes carências nutricionais e significativo emagrecimento, num contexto comórbido importante que potencia o aparecimento de complicações pós-operatórias e dificulta a abordagem cirúrgica. Salienta-se a procolectomia prévia com ileostomia terminal que coloca a doente em risco para complicações intra-operatórias por possíveis bridas e complicações pós-operatórias pelo risco de perda excessiva de fluidos pela ileostomia, com conseqüente desidratação e desequilíbrio hidroelectrolítico. A transferência para o Serviço de Cirurgia II foi efetuada no dia 18 de Junho.

À data da transferência para o Serviço de Cirurgia II, a doente encontrava-se vígil, consciente, orientada na pessoa, no tempo e no espaço, hemodinamicamente estável e com os parâmetros vitais dentro da normalidade.

Manteve estabilidade clínica até ao dia 21 de Junho, décimo terceiro dia de internamento, altura em que se registou quadro clínico caracterizado por deterioração do estado de consciência, sem sinais de focalização, com lesão renal aguda e hiperlactacidemia, tendo sido assumido o diagnóstico de Encefalopatia de Wernicke com resolução clínica e laboratorial completa do quadro após reposição hidroelectrolítica e tiamina.

Foi submetida a Gastrectomia total com esofagojejunostomia em “*Y de Roux*” a 29 de Junho, sem intercorrências.



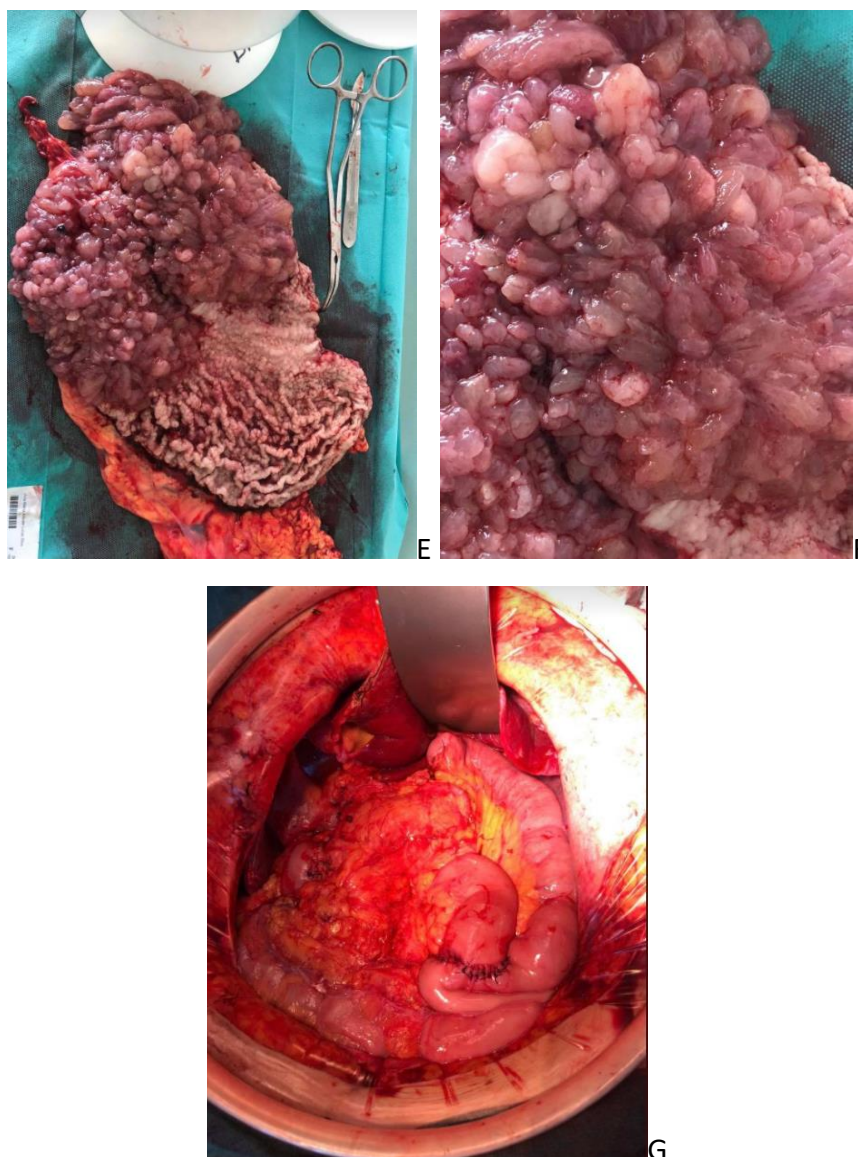


Figura 1: Fotografias do ato e da peça cirúrgicos.

Legenda: A – Estômago *in situ*, B – Estômago invertido após libertação do ligamento gastrocólico, da grande curvatura, laqueação dos vasos gastroepiploicos e secção do duodeno, C – Peça operatória fechada, D, E e F – Peça operatória aberta com evidência de múltiplos pólipos mais exuberantes ao nível do antro, G – Reconstrução com esofagojejunostomia em “Y de Roux”.

Relatório anátomo-patológico da peça cirúrgica: “Sem tecido de neoplasia nos múltiplos fragmentos examinados. Os pólipos são caracterizados por acentuada hiperplasia foveolar, com glândulas quísticas, acentuado edema na lâmina própria e infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, eosinófilos e neutrófilos; erosão focal com tecido de granulação subjacente; observam-se trombos de fibrina. O nódulo subseroso

corresponde a neoplasia fusocelular com áreas de fibrose; contaram-se 0 mitoses/50 c.g.a; as células neoplásicas são imunorreativas para CD117 e DOG1. Isolaram-se 28 gânglios linfáticos com aspetos reativos inespecíficos.

Conclusão: Pólipos hiperplásicos e pólipos hamartomatosos/juvenis enquadráveis em Polipose hamartomatosa, muito provavelmente em relação com Síndrome Hereditário. O nódulo subseroso corresponde a GIST de baixo potencial de malignidade”.

O pós-operatório foi complicado, a partir do quarto dia, com quadro de ileus, quadro febril acompanhado por subida dos parâmetros inflamatórios e descida da hemoglobina. Foi pedida tomografia computadorizada abdominal para esclarecimento da situação tendo sido detetadas coleções líquidas peri-esplénica (eventual hematoma infectado) e peri-ileostomia. Iniciou antibioterapia empírica de largo espectro com piperacilina-tazobactam e linezolid e fez nova transfusão de uma unidade de concentrado eritrocitário.

Ao sétimo dia do pós-operatório, é diagnosticada uma extensa infeção da ferida operatória a *Escherichia coli* produtora de carbapenemases o que obrigou ao ajuste da antibioterapia para meropenem e tigeciclina, de forma a se adequar à sensibilidade microbiana. Iniciou ainda correção das alterações hidroelectrolíticas secundárias às perdas pela ileostomia. A antibioterapia foi suspensa ao fim de 16 dias com resolução do quadro séptico.

À data da alta, a doente encontrava-se hemodinamicamente estável, assintomática, eupneica em ar ambiente, apirética e analiticamente com parâmetros inflamatórios normalizados e com boa tolerância à dieta oral. Mantinha ileostomia funcionante, sem espoliação excessiva e com débito urinário mantido. Sem outras intercorrências ou queixas. Uma vez que foi operada durante o período de pandemia fez ainda teste para pesquisa de SARS-CoV2 que revelou ser negativo. No período de seguimento foi proposta a monitorização e vigilância do GIST, que não cumpria critérios para terapêutica com imatinib. Da mesma forma, foi sugerida avaliação em consulta de Genética, à qual a doente não compareceu.

Discussão

Perante o caso acima descrito, essencialmente duas hipóteses diagnósticas são sugeridas: por um lado, a Doença de Ménétrier, cuja hipótese é levantada pelas características clínicas e endoscópicas da doente; por outro, as diversas Poliposes Gástricas, mais concretamente as associadas a pólipos hamartomatosos, essencialmente pelo resultado da análise histopatológica da peça cirúrgica.

Doença de Ménétrier

A Doença de Ménétrier é uma gastropatia hiperplásica rara, descrita pela primeira vez pelo patologista francês Pierre Eugene Ménétrier em 1888 com base em observações *post-mortem*.^{1,2} A sua principal característica são as pregas hipertróficas da mucosa.

A idade média de início da doença situa-se entre os 40 e os 60 anos, com predomínio no sexo masculino sendo que a população pediátrica também pode ser envolvida.

Etiologia:

A Doença de Ménétrier ocorre essencialmente de duas formas distintas, dependendo da idade do doente: em adultos, por volta dos 55 anos, apresenta-se como uma doença progressiva com início assintomático; pelo contrário, na infância, desenvolve-se de forma súbita e tem resolução espontânea.³ Neste último caso, a etiologia desta doença é presumivelmente adquirida e consiste num terço dos casos na infeção a Citomegalovírus. Porém, a etiologia nos adultos não está ainda estabelecida, mas há várias teorias envolvidas na patogénese de Doença de Ménétrier, nomeadas em seguida.

Atualmente, é reconhecido que a Doença de Ménétrier em adultos pode ocorrer no contexto de infeção gástrica a Citomegalovírus e a *Helicobacter pylori*. Em relação a este último, em 1993, *Bayerdorfer et al* estudaram cerca de 138 casos de gastropatia hipertrófica e encontraram mais de 90% dos pacientes com biópsias positivas para *Helicobacter pylori*. No entanto, há relatos de casos de Doença de Ménétrier na ausência

desta infecção, sugerindo assim que a infecção a *Helicobacter pylori* pode ser, não um fator causador, mas possivelmente um fator predisponente.⁴

Outros estudos entretanto realizados demonstram ainda a associação de Doença de Ménétrier com outras infecções, nomeadamente o Vírus Herpes Simplex, o Vírus da Imunodeficiência Humana e *Mycoplasma pneumoniae*, assim como com determinadas doenças, particularmente Doença Inflamatória Intestinal, Colangite Esclerosante Primária e Espondilite Anquilosante, sugerindo um componente imunológico para a sua patogénese.⁵ No entanto, a administração de terapêutica direcionada a estes agentes e patologias não revelou benefício no tratamento da Doença de Ménétrier.¹

Evidência crescente comprovou que a hiperexpressão do fator de crescimento TGF- α (4,8 vezes mais elevado nos doentes com Doença de Ménétrier⁶) está presente na mucosa gástrica destes doentes. Esta descoberta teve por base estudos realizados com ratos transgênicos que apresentavam níveis elevados de TGF- α na mucosa gástrica⁴ e desenvolveram as principais características da Doença de Ménétrier⁵. Numa análise mais pormenorizada, foi evidenciado que o TGF- α predomina nas células parietais e superfície luminal das células mucosas, no fundo e corpo gástrico. A sua expressão leva a diminuição da produção de ácido, hiperplasia das células da mucosa, aumento da produção de mucina e existe imunorreatividade nas células parietais, com atrofia associada.⁷

Por sua vez, a hiperexpressão do TGF- α resulta em estimulação excessiva da via do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), provocando uma alteração da conformação do recetor da tirosina quinase que leva a autofosforilação do recetor e fosforilação de proteínas sinalizadoras intracelulares e consequente proliferação aumentada de células da mucosa, em detrimento da diferenciação de células parietais e principais, resultando na hiperplasia foveolar observada.

A hipótese do envolvimento da sinalização EGFR na patogénese da Doença de Ménétrier é corroborada pela sua variante associada ao Citomegalovírus, uma vez que foi demonstrado que a principal glicoproteína do envelope do vírus, gB, se liga ao EGFR e ativa a sinalização.^{5,7} Outro argumento a favor desta hipótese é o facto de haver um aumento do TGF- α na mucosa gástrica das crianças infetadas com este vírus. Uma hipótese alternativa defende que a alteração do funcionamento dos recetores

histamínicos H2 pode estar envolvida na patogénese uma vez que, por um lado, foi reportada a evolução de Doença de Ménétrier após o tratamento a longo prazo com antagonistas do recetor H2 e, por outro, ratos com ausência de expressão do recetor H2 desenvolveram hiperplasia da mucosa e hipoalbuminemia.²

Apresentação Clínica:

Nos adultos, a apresentação clínica é habitualmente insidiosa e progressiva.

Os sinais e sintomas observados incluem dor epigástrica (65% dos casos), astenia (60%), anorexia (45%), perda de peso (45%), náuseas e vômitos (37,5%), edema periférico (37,5%), diarreia e anemia (devido à hemorragia digestiva e/ou hipocloridria com redução da absorção de ferro e vitamina B12). A anormal perda proteica entérica decorre da hipersecreção de muco gástrico e é manifestada pela hipoalbuminemia (inferior a 3,5g/dL) e pelo edema periférico generalizado.

Apesar de poder ocorrer hemorragia digestiva oculta, a hemorragia grave é incomum e ocorre com maior frequência numa das condições que simulam a Doença de Ménétrier, a polipose gástrica. A doença grave pode levar a hipoproteinemia grave, hemorragia digestiva alta ou tumores gástricos.⁴

A nível laboratorial, destaca-se a hipocloridria devido à atrofia das células parietais, já descrita anteriormente.

As pregas gástricas hipertróficas podem ser facilmente identificadas por métodos imagiológicos (trânsito esófago-gástrico baritado ou tomografia computadorizada com contraste) e endoscópicos.

O diagnóstico definitivo pode ser dificultado caso sejam realizadas biópsias endoscópicas superficiais, sendo assim preferíveis biópsias da espessura total da mucosa. Portanto, a realização de uma endoscopia digestiva alta com biópsia em profundidade, é necessária para estabelecer o diagnóstico e descartar outras entidades que se podem manifestar de forma semelhante à Doença de Ménétrier.

Abordagem Diagnóstica:

A tríade clássica associada a esta entidade corresponde a sintomas gastrointestinais, edema periférico e pregas gástricas hipertróficas.

A Doença de Ménétrier assume-se como um desafio diagnóstico devido à raridade de casos descritos mundialmente, à complexidade fisiopatológica inerente e à falta de critérios diagnósticos precisos. *Rich et al* propôs um algoritmo para o reconhecimento desta entidade.⁸ De acordo com este algoritmo, o diagnóstico de Doença de Ménétrier deve ser baseado numa coleção abrangente de dados relativos a achados clínicos, endoscópicos/imagiológicos, laboratoriais e histopatológicos. Como parte da avaliação inicial de pacientes com pregas gástricas hipertróficas, deve ser obtido um hemograma completo, níveis séricos de gastrina e albumina, serologia para Citomegalovírus e *Helicobacter pylori* e determinação do pH do aspirado gástrico durante a realização da endoscopia.

No caso clínico descrito, apesar de algumas destas avaliações laboratoriais mais úteis na abordagem inicial não terem sido realizadas, a análise histopatológica permitiu detetar a hiperplasia foveolar característica, excluindo alguns dos diagnósticos diferenciais mais comuns e remetendo o estudo para essencialmente dois diagnósticos possíveis: Doença de Ménétrier e Poliposes Gástricas. Estes conseguem ser diferenciados com base na avaliação do número de células parietais da doente em causa, como pode ser inferido pela análise do algoritmo da Figura 3.

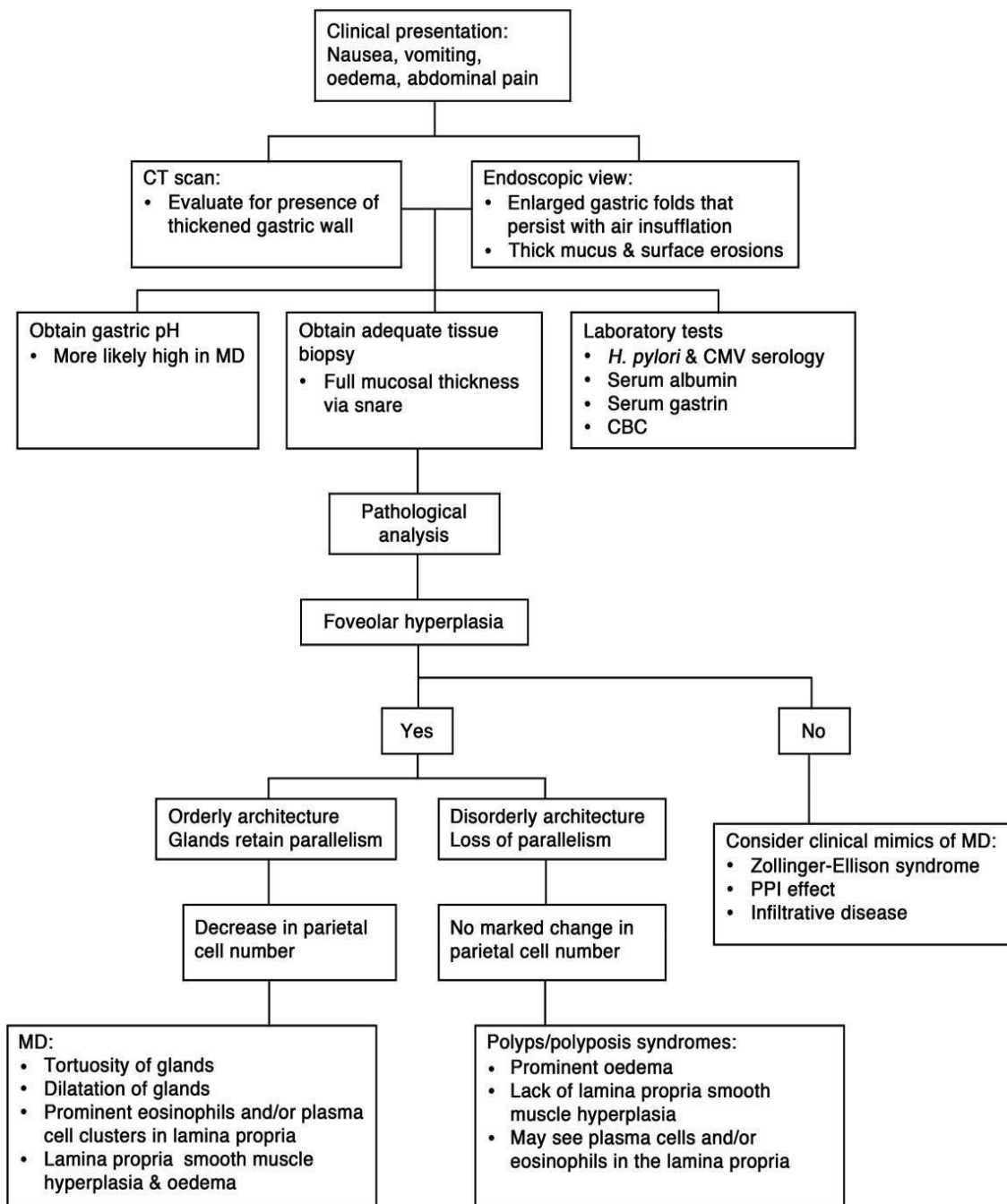


Figura 3: Proposta de algoritmo diagnóstico da Doença de Ménétrier.

Legenda: MD – Doença de Ménétrier, CBC – hemograma completo, PPI – inibidor da bomba de prótons.

Histologia:

As pregas da mucosa na Doença de Ménétrier habitualmente são mais proeminentes no corpo e no fundo gástrico, geralmente poupando o antro (contudo, há casos descritos de envolvimento do antro).⁴

Ao exame histológico, é possível observar essencialmente a presença de hiperplasia das células foveolares/mucosas superficiais com criptas grandes, dilatadas e tortuosas que podem inclusivamente formar quistos. É esta hiperplasia a responsável por produzir as pregas hipertróficas observadas, resultando na substituição da normal estrutura glandular do estômago. É comum verificar igualmente um ligeiro infiltrado inflamatório (eosinófilos e/ou células plasmáticas) na mucosa. Denota-se ainda uma acentuada redução das células parietais e principais e hiperplasia do músculo liso na lâmina própria e edema.

Muitos autores defendem que a hiperplasia foveolar, que frequentemente resulta em espessura da mucosa igual ou superior a 1 centímetro, é a principal característica da Doença de Ménétrier.⁵

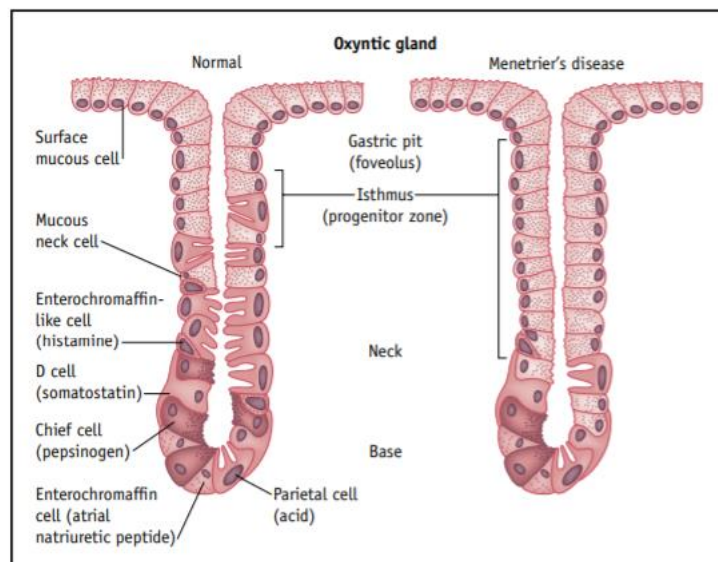


Figura 2: Diferenças histológicas na glândula oxíntica normal e na Doença de Ménétrier.

Diagnóstico diferencial:

Pode revelar-se extenso. Doenças que se caracterizam por gastropatia hipertrófica difusa incluem:

- Gastrite linfocítica hipertrófica – a mucosa gástrica apresenta inflamação difusa e severa, com linfócitos intraepiteliais proeminentes, envolvendo

sobretudo o corpo e o antro. A hiperplasia foveolar está confinada a áreas com inflamação.

- Gastropatia hipertrófica hipersecretora – a hiperplasia é observada tanto no epitélio foveolar como nas glândulas oxínticas.
- Síndrome de Zollinger-Ellison – caracterizada por secreção ectópica de gastrina, aumento da secreção de ácido clorídrico e doença ulcerosa péptica. Apresenta pregas gástricas difusamente espessadas, especialmente no corpo e no fundo gástrico, sendo que o epitélio foveolar não apresenta hiperplasia. Portanto, é característico ocorrer hipergastrinémia e hipercloridria, ao invés da Doença de Ménétrier, onde a gastrina sérica está dentro dos limites da normalidade, sendo este valor laboratorial um bom auxílio no diagnóstico diferencial destas duas entidades. O facto de esta última não ter sido pedida na investigação inicial limita a nossa capacidade diagnóstica.
- Pólipos gástricos – podem manifestar-se como gastropatia hipertrófica focal ou ser numerosos e difusamente distribuídos, no caso de associados a síndromes polipóides, resultando numa aparência hipertrófica semelhante à Doença de Ménétrier. Os pólipos hiperplásicos são os mais comuns, correspondendo a 70% dos pólipos epiteliais gástricos e localizam-se predominantemente no antro. Os pólipos apresentam hiperplasia foveolar com glândulas dilatadas e tortuosas. Adiante, serão abordadas as síndromes associadas a pólipos gástricos.
- Infecção por *Helicobacter pylori* – também se pode apresentar com pregas gástricas gigantes que envolvem sobretudo o antro.⁷
- Uso prolongado de inibidores da bomba de prótons – pode originar múltiplos pólipos gástricos mas, neste caso, a análise histológica revela predominância de células parietais juntamente com dilatação ocasional das glândulas oxínticas.
- Outras entidades que podem mimetizar gastropatia hipertrófica incluem carcinoma gástrico difuso, linfoma gástrico e amiloidose.⁵

Todas estas entidades podem ser excluídas e distinguidas da Doença de Ménétrier com base numa colheita detalhada da história clínica (incluindo história familiar e manifestações clínicas adicionais), métodos endoscópicos, análise histopatológica e estudo genético.

Evolução:

A Doença de Ménétrier é considerada uma doença pré-maligna pela maioria dos especialistas. Uns consideram 5 a 10% de risco de progressão para adenocarcinoma, enquanto algumas outras séries publicadas sugerem um risco de até 15%.^{9,15}

Porém, o risco de progressão neoplásica não está ainda efetivamente estabelecido pois não há dados epidemiológicos fiáveis, tornando difícil estabelecer se a neoplasia corresponde realmente a uma malignização da Doença de Ménétrier ou se a uma neoplasia síncrona.¹

No entanto, apesar desta incerteza, a Doença de Ménétrier deve ser encarada e reconhecida como uma condição pré-maligna e ter uma abordagem condizente com esse estatuto.

Tratamento:

É consensual que na abordagem terapêutica inicial da Doença de Ménétrier devam ser excluídas variantes da doença com remissão espontânea, nomeadamente aquelas associadas à infeção por Citomegalovírus ou *Helicobacter pylori*, através da realização dos testes clínicos apropriados. A Doença de Ménétrier associada a Citomegalovírus geralmente remite dentro de semanas a meses; contudo, estes doentes podem beneficiar de antivirais como ganciclovir. A erradicação da *Helicobacter pylori* também deve ser tentada se a bactéria for detetada.

Classicamente, a abordagem terapêutica farmacológica era de cariz sintomática e centrava-se no uso combinado de diversos agentes nomeadamente anticolinérgicos, prostaglandinas, inibidores da bomba de prótons, prednisona, análogos da somatostatina e antagonistas dos recetores H2. Esta abordagem nunca conseguiu o consenso da comunidade científica, tendo resultados inconsistentes nos diferentes estudos.

Contudo, a descoberta de que a Doença de Ménétrier está associada a uma estimulação excessiva da via do EGFR levou ao uso bem-sucedido do inibidor do EGFR, o anticorpo monoclonal cetuximab (dose de carga intravenosa de 400 mg/m² em 2 horas, seguida de três infusões semanais de 250 mg/m² durante 1 hora, seguidas de 250 mg/m² a cada 2 semanas por cada mês, conforme necessário para controlar os sinais e sintomas da doença). O efeito adverso mais comum é uma erupção cutânea acneiforme que ocorre em cerca de 90% dos doentes, sendo que reações alérgicas graves podem ocorrer em até 3% dos casos. Uma desvantagem deste fármaco é o seu elevado custo. Dos ensaios clínicos realizados, quatro em cada sete doentes que completaram o teste terapêutico de 1 mês demonstraram uma remissão histológica quase completa associada a uma melhoria dos sintomas e todos os envolvidos demonstraram um aumento nos índices de qualidade de vida; a melhoria da sintomatologia geralmente começa dentro de um a dois dias após a primeira administração de cetuximab, tendo sido observado também um aumento significativo do número de células parietais.

Assim, geralmente a abordagem terapêutica centra-se na combinação de inibidor da bomba de prótons, dieta rica em proteínas, erradicação da infecção a *Helicobacter pylori*, cetuximab e ocreótido.⁴

A nível cirúrgico, reserva-se a gastrectomia total para 1) sintomatologia obstrutiva grave, 2) manifestações como hemorragia ou hipoproteïnemia grave e persistente apesar da terapêutica farmacológica e 3) alto risco de degeneração neoplásica maligna, a qual deve ser definida caso a caso, tendo em conta a doença de base e os outros potenciais fatores de risco, como o sexo, a idade, a história cirúrgica prévia, infecção por *Helicobacter pylori*, gastrite atrófica crónica, tabagismo, história familiar, síndromes genéticas associados a neoplasia gástrica ou a capacidade de seguimento endoscópico das lesões.

Alguns autores defendem que a gastrectomia total é preferível, apesar da Doença de Ménétrier tipicamente poupar o antro, essencialmente por duas razões: por um lado, dado as cirurgias de ressecção gástricas poupadoras do antro serem piores soluções cirúrgicas e, por outro, dado o risco de progressão para neoplasia maligna não estar devidamente estudado no caso da gastrectomia subtotal.⁴ Contudo, a decisão

entre a realização de gastrectomia parcial ou total deve depender da anastomose, observações clínicas e do estadió neoplásico.

Seguimento:

Torna-se fundamental acompanhar e realizar um seguimento regular dos casos de Doença de Ménétrier, dado o risco teórico de desenvolvimento de tumores gástricos, nomeadamente adenocarcinomas e linfomas.

Como referido anteriormente, a Doença de Ménétrier deve ser considerada uma condição pré-neoplásica, sendo aconselhável a realização de endoscopia digestiva alta seriadas e regulares para monitorizar a possível progressão neoplásica. Não se encontra estabelecido o período de tempo para o desenvolvimento neoplásico nem para a monitorização endoscópica.

O doente deve ser apropriadamente informado pelo clínico para esta possibilidade, proporcionando a discussão sobre o tratamento definitivo mediante gastrectomia.⁴

Poliposes Gástricas

Relativamente às síndromes associadas a pólipos gástricos, uma vasta gama de entidades podem ser enquadradas no caso clínico descrito, encontrando-se na Figura 4 algumas das suas principais características.¹⁰

| Syndrome | Genetics and Mode of Inheritance | Endoscopic and Pathologic Features of Gastric Polyps | Gastric Cancer Risk | Associated Conditions |
|------------------------|---|---|---|--|
| FAP | <i>APC</i> Autosomal dominant | FGPs predominantly, frequently with dysplasia Foveolar-type adenomas Pyloric gland adenomas | Not increased in Western countries Possibly increased in East Asia | Colorectal polyposis; duodenal polyps Malignancies of colon and rectum, small bowel, thyroid, brain (medulloblastoma), and liver (hepatoblastoma) Cutaneous lesions, desmoid tumors, osteomas, and congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium ^{4,5} |
| GAPPS | Mutations in promoter 1B of <i>APC</i> gene Autosomal dominant | >100 polyps in proximal stomach FGPs predominantly, foveolar-type adenomas, and hyperplastic polyps Hyperproliferative aberrant pits suggested as early lesions | Increased | No other associated polyposis or malignancies |
| MAP | <i>MUTYH</i> Autosomal recessive | FGPs Adenomas | Not increased | Colorectal and duodenal polyposis Malignancies of colon and rectum, duodenum, bladder, and ovary |
| JPS | <i>SMAD4</i> or <i>BMPRIA</i> Autosomal dominant | <i>SMAD4</i> germline mutation associated with increased risk of gastric polyposis Hamartomatous (juvenile) polyps | Increased | Colorectal and duodenal juvenile polyps Malignancies of the colon and rectum, duodenum, and pancreas Congenital anomalies (eg, cardiac abnormalities) and hereditary hemorrhagic telangiectasia ⁴ |
| PJS | <i>STK11 (LKB1)</i> | Hamartomatous polyps | Increased | Hamartomatous polyps of the small and large bowel Malignancies of colon and rectum, breast, ovaries, and cervix (adenoma malignum) ⁴ Mucocutaneous pigmentation |
| PHTS (Cowden syndrome) | <i>PTEN</i> Autosomal dominant | Hamartomatous and hyperplastic polyps | Not demonstrated | Hamartomas, ganglioneuromas, and hyperplastic polyps of gastrointestinal tract Esophageal glycogenic acanthosis Malignancies of colon and rectum, thyroid, breast, endometrium, kidney, and melanoma Mucocutaneous lesions (eg, trichilemmoma), breast lesions, lipoma, and macrocephaly ⁶ |
| CCS | Not genetic | Diffuse polyposis Hamartomatous (hyperplastic) polyps Nonpolypoid mucosa is edematous and inflamed with distorted glands | Possibly increased in Japanese patients | Polyposis throughout gastrointestinal tract (with sparing of esophagus) Protein-losing enteropathy Ectodermal changes |
| MEN1 ⁷ | <i>MEN1</i> Autosomal dominant | Tend to be in the fundus and body Neuroendocrine tumor | 5%–10% of gastric NETs <10% metastases | Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas Endocrinopathies, including Zollinger-Ellison syndrome Tumors of the parathyroid, pituitary, and adrenal cortex ⁸ |

Figura 4: As diversas síndromes associadas a pólipos gástricos.

Legenda: JPS – Síndrome Polipose Juvenil, PJS - Síndrome de Peutz-Jeghers, PHTS – Síndrome de tumor hamartoma PTEN, CCS – Síndrome de Cronkhite-Canada

Os pólipos hamartomatosos, identificados na análise histopatológica da peça cirúrgica desta doente, são característicos essencialmente da síndrome polipose juvenil, da síndrome de Peutz-Jeghers, da síndrome de Cronkhite-Canada e da síndrome de tumor hamartoma PTEN, que inclui a Síndrome de Cowden.

Tendo em conta que não foram identificados nesta doente achados clínicos sugestivos de uma destas síndromes em específico, nomeadamente pigmentação mucocutânea na síndrome de Peutz-Jeghers, alopecia ou distrofia ungueal na síndrome de Cronkhite-Canada ou neoplasias extra-gastrointestinais na síndrome de tumor hamartoma PTEN, coloca-se apenas em hipótese a Síndrome Polipose Juvenil, pois é a que possui um fenótipo da doença mais limitado ao trato gastrointestinal.

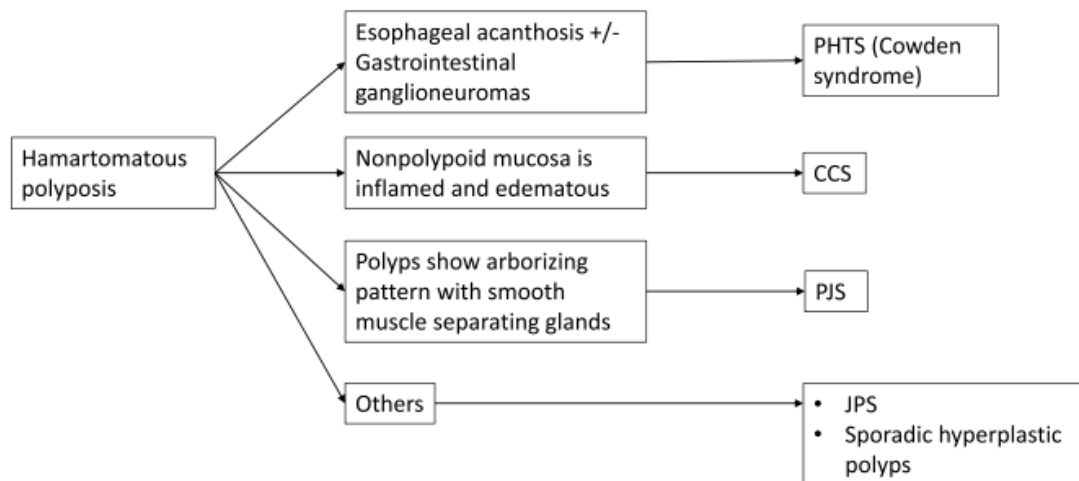


Figura 5: Abordagem diagnóstica às diversas síndromes associadas a pólipos gástricos.

Legenda: PHTS – Síndrome de tumor hamartoma PTEN, CCS – Síndrome de Cronkhite-Canada,

PJS - Síndrome de Peutz-Jeghers, JPS – Síndrome Polipose Juvenil

Síndrome Polipose Juvenil

A Síndrome Polipose Juvenil é uma doença autossómica dominante rara caracterizada pelo surgimento de vários pólipos juvenis/hamartomatosos no trato gastrointestinal, acarretando um risco aumentado essencialmente de cancro colorretal.

Em cerca de 50% a 60% dos doentes com este diagnóstico, é encontrada uma mutação da linha germinativa no gene SMAD4 ou BMPR1A. Ambos os genes participam na via de sinalização BMP/TGF- β .^{11,12}

Clínica:

Clinicamente, a Síndrome Polipose Juvenil pode-se manifestar de duas formas distintas.

- Polipose Juvenil da Infância – crianças que se apresentam com diarreia, hemorragia gastrointestinal, desnutrição e intussusceção, com um prognóstico fatal, em idade precoce.
- Polipose Juvenil Generalizada – pode ser esporádica ou hereditária. Geralmente, tem uma manifestação mais tardia na infância ou inclusivamente na idade adulta. Há risco aumentado de evolução neoplásica no trato gastrointestinal. As mutações no gene SMAD4 estão associadas a um fenótipo mais agressivo e a um maior envolvimento gástrico (até 73% dos portadores desta mutação apresentam polipose gástrica) com a possibilidade de apresentar múltiplos pólipos a conferir uma aparência endoscópica em forma de “tapete”.¹² Foi identificada uma variante desta polipose – Polipose Juvenil Cólica, com pólipos restritos ao cólon.

Abordagem Diagnóstica:

O diagnóstico clínico de Síndrome Polipose Juvenil pode ser estabelecido mediante um dos seguintes critérios: 1) história pessoal de 5 pólipos juvenis no cólon ou reto, 2) pólipos juvenis com outras localizações no trato gastrointestinal, ou 3) qualquer pólipo juvenil no contexto de uma história familiar positiva.

Em relação à distribuição dos pólipos, estes surgem predominantemente a nível colorretal. Outras localizações possíveis podem ser verificadas no estômago, duodeno, jejuno e íleo, embora a incidência de pólipos nestas localizações esteja menos bem estudada e documentada. Contudo, há casos descritos de polipose juvenil gástrica difusa na ausência de envolvimento colorretal.¹¹

Histologia:

Microscopicamente, um pólipó juvenil é caracterizado pela formação de edema na lâmina própria com infiltração de células inflamatórias e dilatação glandular. Contudo, a maioria dos pólipos gástricos nestes doentes são diagnosticados como pólipos hiperplásicos pela grande dificuldade no diagnóstico diferencial entre ambos os tipos.

Risco Neoplásico:

A displasia pode ser encontrada em até 43% dos pólipos. Alguns estudos determinaram um risco cumulativo de degeneração neoplásica de 39%, essencialmente sob a forma de cancro colorretal. Vários casos de neoplasia gástrica, duodenal e até pancreática em doentes com Síndrome Polipose Juvenil estão descritos na literatura mas não está formalmente estabelecida a dimensão desse risco.

O mecanismo sugerido para este risco postula que um ambiente estromal anormal leva à transformação neoplásica do epitélio adjacente e, em última instância, ao carcinoma invasivo.

Seguimento:

No momento do diagnóstico destes doentes, todo o trato gastrointestinal deve ser examinado para a presença de pólipos. Outro método complementar de diagnóstico apropriado é o teste genético, que pode ser útil para os familiares uma vez que mutações na linhagem germinativa estão identificadas.

Nestes doentes, a monitorização endoscópica dos pólipos deve ser efetuada anualmente, até à remissão dos mesmos. Doentes com polipose ligeira podem ser eficazmente tratados mediante exames endoscópicos regulares associados a polipectomia. Importa realçar que o tratamento endoscópico dos pólipos a nível gástrico pode ser difícil pelo que doentes com polipose gástrica sintomática podem beneficiar de gastrectomia subtotal ou total.¹¹ Em doentes com mutação no gene SMAD4, a monitorização deve abranger sinais de telangiectasia hemorrágica hereditária, incluindo radiografia torácica, ressonância magnética cerebral e ecografia hepática.

Dado que na doente do caso clínico descrito não foi realizada análise genética nem está bem estabelecida a história familiar, a capacidade diagnóstica para esta entidade fica limitada.

Conclusão

A Doença de Ménétrier deve ser considerada em doentes que apresentam sintomas abdominais superiores e achados endoscópicos de pregas gástricas hipertróficas, com ou sem evidência de infecção a *Helicobacter pylori* e hipoalbuminemia. A biópsia da mucosa gástrica é essencial para o diagnóstico e o doente pode ser tratado farmacologicamente nos estádios iniciais da doença.

O tratamento definitivo cirúrgico deve ser considerado em casos refratários à abordagem médica ou em doentes com suspeita de malignidade ou sintomas obstrutivos.

Aliada à sua escassa prevalência, a maioria das referências bibliográficas sobre esta doença abordam apenas casos isolados, o que torna difícil estabelecer um plano de seguimento para estes doentes. Contudo, uma vez que há evidência cada vez mais crescente de transformação neoplásica maligna na Doença de Ménétrier, a vigilância e seguimento endoscópico regular deve ser encarado como necessário.

Quanto à Síndrome Polipose Juvenil, embora seja igualmente uma entidade rara, o seu reconhecimento assume importância tendo em conta as potenciais consequências não só para os próprios doentes como para os seus familiares. Sempre que for efetuado o diagnóstico de um pólipo juvenil deve ser considerada a possibilidade deste diagnóstico. Adicionalmente, o número exato de pólipos juvenis deve ser documentado, juntamente com a história familiar quer de pólipos, quer de neoplasia. Se um indivíduo preencher os critérios clínicos, uma avaliação diagnóstica adicional está indicada.

Importa distinguir a Doença de Ménétrier das restantes síndromes associadas a pólipos gástricos, uma vez que apesar do tratamento nos estádios avançados ser semelhante (gastrectomia), nos estádios iniciais há tratamento dirigido que deve ser implementado e que pode melhorar o prognóstico.

Consentimento

O consentimento informado foi obtido desta doente.

Bibliografia

1. Pryczynicz, A., Bandurski, R., Guzinska-Ustymowicz, K., Niewiarowska, K., Kemon, A. & Kedra, B. (2014). Ménétrier's disease, a premalignant condition, with coexisting advanced gastric cancer: A case report and review of the literature. *Oncology Letters*.
2. Toubia, N. & Schubert, M. (2008). Menetrier's Disease. *Current Treatment Options in Gastroenterology*.
3. Ponce, R. & Leal, O. (2018). Enfermedad de Menetrier como entidad poco común. *Revista Cubana de Cirurgia*.
4. Kamal, M. U., Tariq, H., Mehak, V., Azam, S., Kumar, K., Niazi, M. & Dev, A. (2019). A Rare Etiology of Abnormally Large Gastric Folds: Menetrier's Disease. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*.
5. Huh, W., Coffey, R. & Washington, M. (2015). Ménétrier's Disease: Its Mimickers and Pathogenesis. *Journal of Pathology and Translational Medicine* 2016.
6. Lambrecht, N. (2011). Ménétrier's Disease of the Stomach: A Clinical Challenge. *Curr Gastroenterol Rep* (2011).
7. Quintela, C., Barbosa, J., Dias, A., Luz, Z. & Bentes, T. (2010). Uma forma rara de gastropatia. *GE-J Port Gastroenterol* 2010.
8. Rich, A., Toro, T., Tanksley, J., Fiske, W., Lind, C., Ayers, G., Piessevaux, H., Washington, M & Coffey, R. (2010). Distinguishing Ménétrier's disease from its mimics. *BMJ Publishing Group*.
9. Brunnicardi, F., Andersen, D., Billiar, T., Dunn, D., Hunter, J., Matthews, J. & Pollock, R. (2015). *Schwartz's Principles of Surgery* (Tenth Edition). McGraw Hill Education
10. Chiu, K., Lee, L. & Xiong, W. (2019). Gastric Polyposis Syndromes. *AJSP: Reviews & Reports*.
11. Brosens, L., Langeveld, D., Hattem, W., Giardiello, F. & Offerhaus, G. (2011). Juvenile polyposis syndrome. *World J Gastroenterol*.
12. Piepoli, A., Mazzocoli, G., Panza, A., Tirino, V., Biscaglia, G., Gentile, A., Valvano, M., Clemente, C., Desiderio, V., Papaccio, G., Bisceglia, M. & Andriulli, A. (2012). A unifying working hypothesis for juvenile polyposis syndrome and Ménétrier's disease: Specific localization or concomitant occurrence of a separate entity?. *Digestive and Liver Disease* 44 (2012).

13. Ramos, R., Herrera, M., Hervias, D., Duarte, P., Vicente, C. & Casteleiro, C. (2008).
Doença de Ménétrier: Regressão Completa Após Erradicação Do Helicobacter Pylori.
GE – J Port Gastreterol 2008.
14. Benjamin, I., Griggs, R., Wing, E. & Fitz, J. (2015). *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine* (Ninth Edition). Elsevier.
15. Jameson, J., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D. & Loscalzo, J. (2018).
Harrison's Principles of Internal Medicine (Twentieth Edition). McGraw Hill Education.