Tumor do estroma gastrointestinal – caso clínico

Gastrointestinal stromal tumor – case report

Elisabete Sousa*, Rosário Araújo**, Juan Garcia***, Abel Rua§

Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de uma mulher de 73 anos, com história de anemia hipocrómica e microcítica com ferro sérico diminuído, desde há dois anos (estudo em ambulatório com colonoscopia e endoscopia digestiva alta inconclusivos), que apresentava degradação do estado geral, astenia e anorexia com dois meses de evolução. Quatro dias antes do internamento melenas e palpitações. No exame objectivo apresentava palidez da pele e mucosas e encontrava-se hemodinamicamente estável. O estudo efectuado revelou anemia normocrómica e normocítica (5.7 g/dl), sem marcadores de hemólise, ferro sérico = 7 ug/dl, saturação da transferrina = 24,5 %, reticulócitos = 6%, RDW aumentado; ionograma normal, funções renal e tiroideia normais; marcadores tumorais negativos e VS aumentada (124 mm/h). A pesquisa de sangue oculto nas fezes foi positiva, em três amostras; repetiu endoscopia digestiva alta e colonoscopia, que não mostraram alterações; o trânsito intestinal não mostrou imagens de lesão tumoral ou infiltrativa. Complementou o estudo com ecografia abdomino-pélvica que evidenciou a existência de uma massa heterogénea, melhor caracterizada pela TC, na fossa ilíaca direita, com aparente ponto de partida em ansa do íleon, com cerca de 6 cm de diâmetro longitudinal, sugestivo de lesão tumoral do intestino delgado e ascite de pequeno volume mas sem evidência de imagens de adenomegalias nas principais cadeias ganglionares abdominais e pélvicas. Foi submetida a enterectomia segmentar e apendicectomia. O exame histológico mostrou tratar-se de um tumor do estroma gastrintestinal (GIST) maligno com sinais de diferenciação muscular, C-Kit positivo. Actualmente, após dois anos de follow-up, encontra-se assintomática.

Palavras chave: Tumor do estroma gastrintestinal, anemia

Abstract

The authors present a clinical case report, of a 73 year-old female patient, with hypochromic, microcytic anaemia and serum iron deficiency, of two years duration. The out-patient colonoscopic and upper gastro-duodenal endoscopic studies were inconclusive. She presented with a decline in general status, asthenia and anorexia of two months duration, as well as dark stools and tachycardia, four days before hospitalization. Physical examination revealed pallor of skin and mucosae and vital signs were stable. Analyses showed a normochromic, normocytic anaemia (5.7 g/dl), without signs of haemolysis, serum iron =7 ug/dl, transferrin saturation= 24.5 %, reticulocytes = 6%, RDW increased; normal levels of serum electrolytes, normal renal and thyroid function tests; negative tumour markers and increased ESR (124 mm/h). Stool occult blood was positive in three samples. A repeat upper gastro-duodenal endoscopy and colonoscopy were negative. Barium radiographic studies did not show images suggestive of tumour or infiltrative injury. Abdominal and pelvic ultrasound showed an image compatible with an intra-abdominal heterogeneous mass. CT scan revealed a mass in the right lower abdominal, probably an ileal lesion, with 6 cm of longitudinal diameter suggestive of a tumour; a small amount of ascites but without evidence of lymph node involvement in the main abdominal and pelvic chains. She underwent a segmental enterectomy and appendicectomy. Histological examination showed malignant Gastrointestinal Stromal Tumour (GIST) with signs of muscular differentiation, positive C-Kit. At present, after two years of follow-up, the patient remains asymptomatic.

Key words: Tumour of gastrointestinal stroma, anaemia.

Introdução

Os tumores do estroma gastrintestinal foram inicialmente descritos na década de quarenta. São tumores mesenquimatosos que se localizam na parede do tubo digestivo,[1] afectando com pouca frequência a mucosa, pelo que é difícil a sua detecção por via endoscópica.[2] Representam apenas 2% das neoplasias do tubo digestivo. Localizam-se maioritariamente no estômago (60-70%), podendo aparecer, também, no intestino delgado (20-30%), intestino grosso (10%), esófago

*Interna Complementar de Medicina Interna
**Assistente Hospitalar de Medicina Interna
***Assistente Graduado Hospitalar de Medicina Interna
§Director de Serviço da Medicina I
Hospital de São Marcos, Serviço de Medicina I

Recebido para publicação a 02.03.06
Aceite para publicação a 16.08.06

(5%) e, ocasionalmente, no epiplon, mesentério e peritoneu.[3,4]

São mais frequentes acima dos 50 anos de idade[5] e distribuem-se de forma igual em ambos os sexos.

Entre as suas manifestações clínicas mais frequentes destacam-se a anemia, hemorragia gastrintestinal, dor abdominal e massa palpável.[6]

Caso clínico

Doente do sexo feminino de 73 anos, caucasiana, reformada, natural e residente em Braga. Referenciada ao Serviço de Urgência a 29/01/2004, por anemia sintomática.

Cerca de dois meses antes inicia quadro de astenia progressiva, com cansaço fácil para pequenos esforços, anorexia marcada e emagrecimento que não sabia quantificar. Simultaneamente, nota palidez acentuada da pele. Quatro dias antes do internamento inicia melenas e palpitações. Sem náuseas, vómitos, afrontamentos ou dispepsia. Nega alterações prévias do trânsito intestinal ou das características das fezes. Sem queixas álgicas. Sem perdas hemáticas ginecológicas.

História de anemia hipocrómica e microcítica com ferro sérico diminuído com 2 anos de evolução, tendo realizado estudo em ambulatório – endoscopia digestiva alta e colonoscopia, que não revelaram alterações. Outros antecedentes pessoais e antecedentes familiares irrelevantes.

No exame objectivo apresentava-se consciente, colaborante, orientada temporo-espacialmente, emagrecida com degradação do estado geral e idade aparente superior à idade real.

Palidez de pele e mucosas. Anictérica. Apirética; normotensa; FC: 112 bpm.

Eupneica.

Tiróide não palpável; auscultação cardiopulmonar sem alterações de relevo; sem nódulos ou escorrências à palpação mamária; abdómen mole e depressível, indolor à palpação, sem massas ou organomegalias palpáveis.

Ausência de adenomegalias nas cadeias ganglionares superficiais.

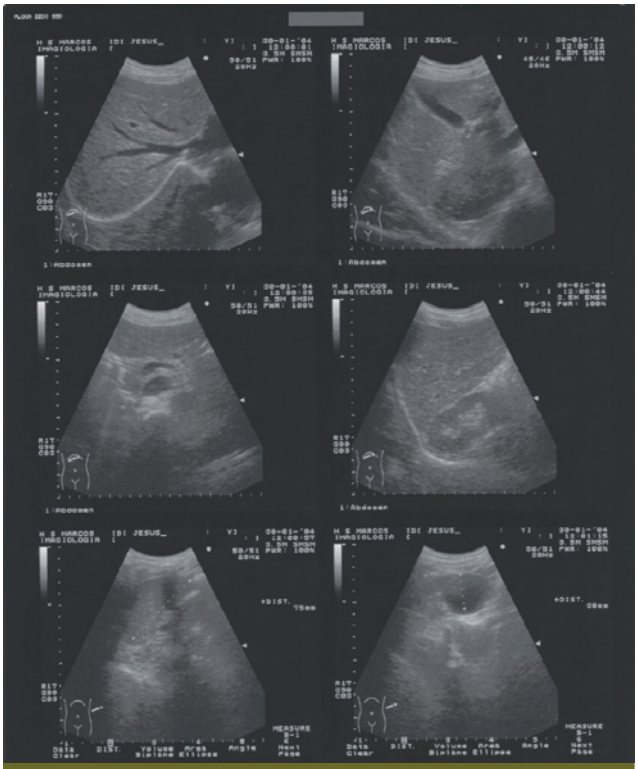
Exame ginecológico sem alterações.

Toque rectal: luva sem sangue, vestígio de fezes castanhas, sem massas palpáveis.

Sem edemas periféricos.

O estudo analítico revelou:

- Hemoglobina= 5.7 g/dl, Hematócrito= 17.7 %,



Ecografia pélvica.

FIG. 1

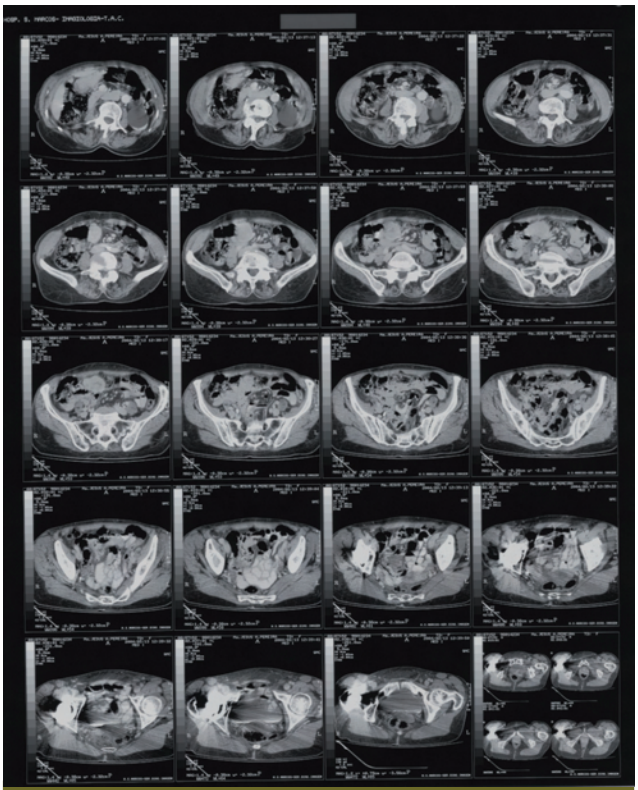
VGM= 84.8 fl, CHGM= 32.3 g/dl RDW =16.3%, sem marcadores de hemólise, ferro sérico = 7 µg/dl, ferritina = 12 ng/dl, transferrina= 202 mg/dl, saturação da transferrina= 24,5%, reticulócitos de 6%; leucócitos= 5.4 x 10*3/uL (58.8% neutrófilos, 4.8% eosinófilos, 0.3% basófilos, 31% linfócitos e 5.1 % monócitos); Ionograma normal; TOG, TGP, G - GT, LDH, fosfatase alcalina, bilirrubina total e directa normais; Função renal e tiroideia normais; Vitamina B12 e ácido fólico normais; Marcadores tumorais negativos (CEA, C.A19.9 e C.A.15.3); VS aumentada: 124 mm/h. Radiografia de tórax com índice cardiotorácico normal; sem lesões pulmonares aparentes.

Repetiu colonoscopia e endoscopia digestiva alta.

Colonoscopia (02/02/2004): inspecção e toque rectal sem alterações; ânus sem alterações; progressão até ao íleon terminal sem alterações de lúmen ou mucosa.

EDA (05/02/2004): Sem alterações; sem vestígios de sangue a qualquer nível.

A pesquisa de sangue oculto, em três amostras de fezes, foi positiva.



TC abdomino pélvica.

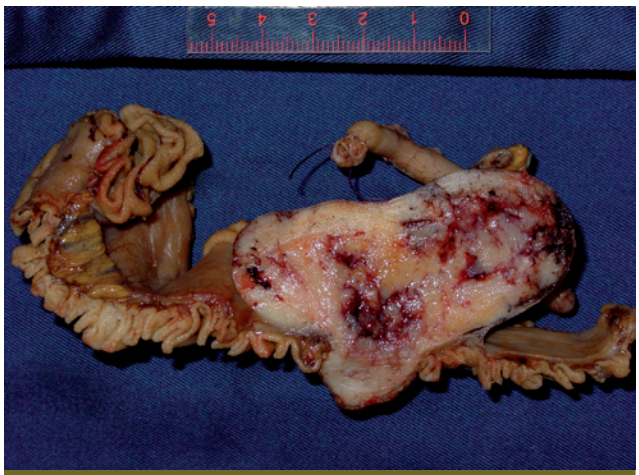
FIG. 2

Peça operatória.

FIG. 3

Peça operatória.

FIG. 4



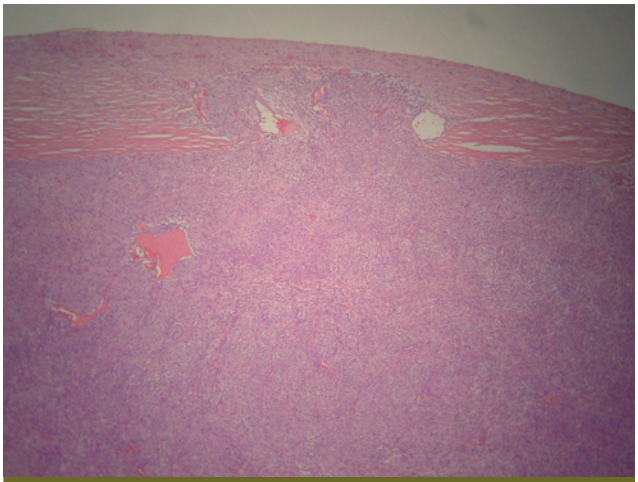
Peça operatória.

FIG. 5

O trânsito intestinal não mostrou imagens de lesão tumoral ou infiltrativa.

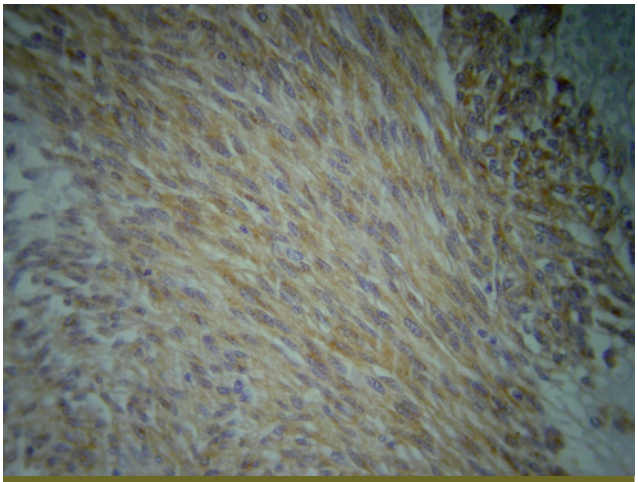
A ecografia abdomino–pélvica (30/01/2004) evidenciou na linha média e sensivelmente a meia distância entre o umbigo e púbis uma imagem de massa hipo e heterogénea de contornos definidos com 60 X 26 mm de diâmetro, a esclarecer por TC *(Fig. 1)*; sem outras alterações de relevo.

Realizou então TC abdomino-pélvica para melhor esclarecimento da situação, que mostrou "fígado com volume normal e contornos regulares, sem lesões focais. Baço e glândulas supra-renais tomodensitometricamente normais. Pâncreas com região hipocaptante relacionada a ectasia do canal de Wirsung sem aparentes massas, nomeadamente, na região cefalo-pancreática ou imagens de cálculos. Rins



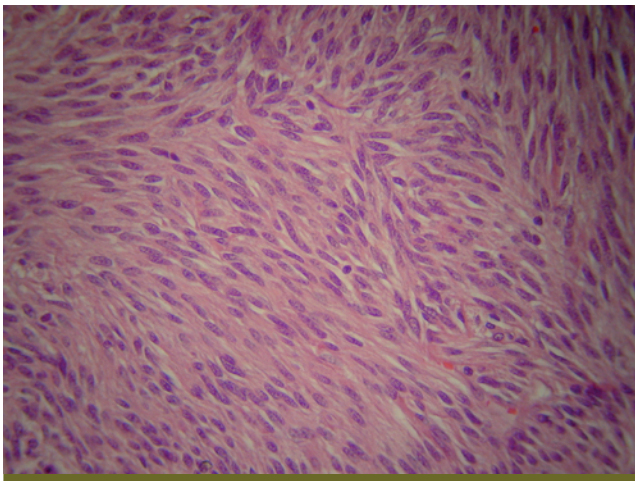
(HE 10x) – histopatologia.

FIG. 6



(CD117+) – histopatologia.

FIG. 8



(HE 40x) – histopatologia.

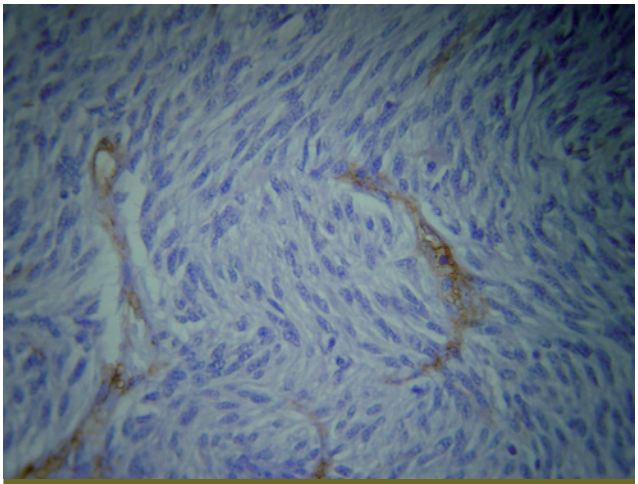
FIG. 7

com morfologia normal e contornos regulares, sem sinais de dilatação da árvore excretora, referindo-se a presença de quisto cortical no pólo inferior do rim esquerdo com 5 cm. O aspecto mais relevante situa-se na fossa ilíaca direita, onde se observa processo lesional com aparente ponto de partida em ansas do íleon, mostrando franco espessamento parietal e que capta produto de contraste, com cerca de 6 cm de diâmetro longitudinal associando-se a engorgitamento dos vasos mesentéricos, sugestiva de lesão tumoral do intestino delgado. Associa-se ascite de pequeno volume que se acumula na pelve. Sem evidência de imagens de adenomegalias nas principias cadeias ganglionares abdominais e pélvicas *(Fig. 2)*.

Face à evidência de lesão dependente do intestino delgado, foi avaliada por Cirurgia Geral, sendo decidido fazer a enterectomia segmentar e apendicectomia, que realizou a 25/02/2004, verificando-se a presença de neoformação no jejuno, ao nível do ângulo de Treitz, com ponto de partida na parede intestinal, estendendo-se para o meso e envolvendo a ponta do apêndice, com um diâmetro de cerca de 6 cm *(Fig. 3, 4 e 5)*.

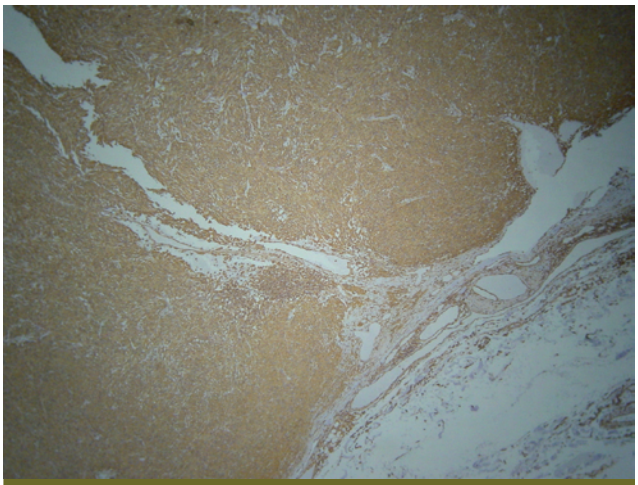
A peça operatória mostrou segmento de jejuno com 14,5 cm de comprimento apresentando, na parede a nível do meso, neoplasia com 6,5 cm de maior dimensões, de superfície externa lisa e acastanhada, e com apêndice ileo-cecal com 7 cm de comprimento aderente à superfície do mesmo. Ao centro constituído por tecidos friáveis, hemorrágicos e esbranquiçados. A neoplasia invadia toda a espessura da parede entérica, fazendo saliência na superfície mucosa onde se observava área saliente, irregular e acastanhada com 2x2 cm, recoberta por mucosa lisa *(Fig. 3, 4 e 5)*.

O exame histopatológico mostrou neoplasia constituída por células fusiformes com moderado pleomorfismo, dispostas em toalha. Observavam-se áreas de necrose e um índice mitótico elevado (11 mitoses por 50 campos de grande ampliação). A neoplasia invadia até à mucosa do jejuno e não atingia o apêndice íleo-cecal, apesar de se encontrar aderente à superfície externa da neoplasia.



(CD4+) – histopatologia.

FIG. 9



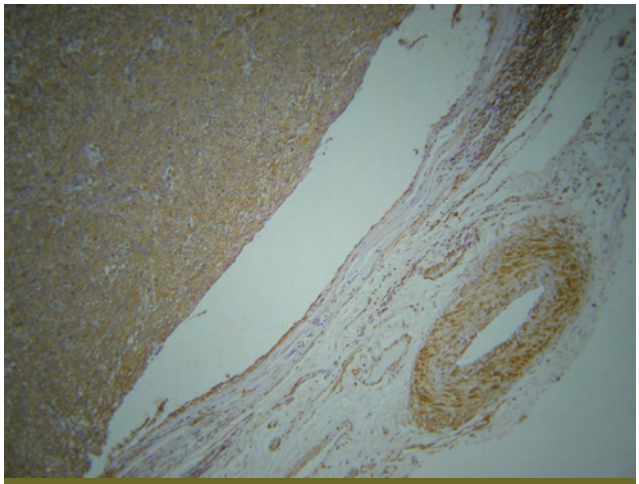
(Vimentina +) – histopatologia.

FIG. 10

Foi realizado estudo imunocitoquímico com os anticorpos vimentina, desmina, caldesmom, HHF35, SMA, CD34, CD117 e proteína S 100. Observou-se positividade difusa das células neoplásicas para vimentina, SMA e CD 117 e negatividade para os restantes anticorpos.

Conclui-se tratar de um tumor do estroma gastrintestinal (GIST) maligno com sinais de diferenciação muscular, C-KIT positivo *(Fig. 6, 7, 8, 9, 10 e 11)*.

Após cirurgia ficou em vigilância, na consulta externa, encontrando-se assintomática.



(Alfa actina +) – histopatologia.

FIG. 11

Discussão

O presente caso evidencia as dificuldades, no diagnóstico etiológico, que um quadro de anemia pode apresentar.

A doente foi submetida ao longo de dois anos a diversos exames, não sendo contudo possível esclarecer a etiologia da anemia.

Neste grupo etário a principal causa de anemia hipocrómica/microcítica é o défice de ferro por perdas hemáticas gastrintestinais e ginecológicas ou carência alimentar.

Esta doente não apresentava perdas hemáticas ginecológicas. Fazia referência a uma alimentação variada e equilibrada. A presença de sangue oculto nas fezes e a degradação do estado geral, faziam pensar em provável neoplasia do tubo digestivo. O facto da endoscopia digestiva alta e a colonoscopia não mostrarem alterações a esse nível poderia apontar para lesão do intestino delgado, sendo então realizado trânsito do delgado que também não mostrou alterações. O recurso a técnicas de imagem não invasivas, como a ecografia e a TC, permitiu localizar a lesão a nível do intestino delgado.

A videoendoscopia por cápsula, neste caso, poderia ter ajudado no diagnóstico, dado existirem alterações macroscópicas na mucosa da peça operatória. Contudo, muitas vezes os exames endoscópicos não ajudam no diagnóstico destes tumores porque, frequentemente, não atingem a mucosa.

Tratando-se de uma lesão do intestino delgado,

provavelmente de natureza neoplásica, sem evidência de metastização à distância, a doente foi submetida a cirurgia que permitiu chegar ao diagnóstico definitivo e ao seu tratamento.

Os tumores do intestino delgado são entidades raras e muitas vezes pouco sintomáticos, podendo ser demorado o seu diagnóstico. O exame histopatológico revelou um GIST com diferenciação muscular, tumor ainda mais raro.

QUADRO I

	Localização	Dimensão		Índice mitótico
Provavelmente benignos	Intestinal Gástrica	≤2cm ≤5cm	E E	≤5/50hpf* ≤5/50hpf
Provavelmente malignos	Intestinal Gástrica	>5cm >10cm	OU OU	>5/50hpf >5/50hpf
Malignidade incerta ou baixo potencial maligno	Intestinal Gástrica	>2cm≤5cm >5cm≤10cm	E E	≤5/50hpf ≤5/50hpf

*hpf – high power field

Os avanços no campo da biologia molecular tumoral e as técnicas de imuno-histoquímica possibilitaram novas definições de critérios de diagnóstico, prognóstico e terapêutica para os tumores do estroma gastrointestinal.[7]

São caracterizados por apresentarem imunofenótipo com expressão positiva para CD117 (C-Kit), Vimentina e CD34 (60-70%). Menos frequentemente, são positivos para alfa actina (30%); aproximadamente 10 % são positivos para a proteína S100 no citoplasma e núcleo; menos de 5 % contêm células desmina positivas. Este perfil imuno-histoquímico é semelhante ao da célula de Cajal, o que sugere a mesma origem celular.[2,8,4]

É difícil prever o prognóstico baseado na histologia.[2] Os indicadores de agressividade usados para outras neoplasias têm pouco valor preditivo nos GIST, pelo que a histologia isoladamente não permite distinguir os que terão comportamento benigno ou maligno.[3]

O potencial maligno destas neoplasias varia consoante a topografia, dimensão e actividade mitótica. Alguns estudos tentam estabelecer critérios imuno-histoquímicos de gravidade.[3]

Os critérios de malignidade variam com os autores, tendo sido utilizados os critérios de Miettinen, M *(Quadro I)*.[5]

Na prática, os critérios de malignidade mais fiáveis são a invasão de tecidos adjacentes e /ou presença de metástases.

O tratamento do tumor do estroma gastrintestinal é cirúrgico. Como a ressecção do tumor foi completa e tratava-se de doença localizada, tem bom prognóstico com sobrevida média superior a cinco anos.[1] ■

Agradecimentos

Ao Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de São Marcos.

Bibliografia

1. S. Philip Bralow, MD, George D Demetri MD. Gastrointestinal stromal tumors and sarcomas of the gastrointestinal tract. UpToDate 2003 ;11:2.

2. Mercedes Santamaría Martínez, Ana Bertol Usoz, Irene Amat Villegas, Raquel Beloqui Pérez. Citologia intraoperatória de tumores del estroma gastrointestinal. Revista Española de Patologia 2003; 36(1): 71-78.

3. L. Ortega Medina, M.Saiz-Pardo Sanz. Cambio conceptual de los tumores del estroma gastrointestinal (GISTs) y critérios de malignidad. Oncologia 2004; 27(4):237-241.

4. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal tumours; Br J Surg 2003;90(10):1178-1186.

5. Miettinen M. Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, ocurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. Pol J Pathol 2003;54(1):3-24.

6. Costa PM, Carraca JN, Saraiva AN et al. « Tumor do estroma (GIST) duodenal detectado pelo doente »; GE- J Port Gastroenterol 2005; 12:333-334.

7. Paes Barbosa F, Bichara Mendonça S, Damian Ribeiro MA, Sales de Sá, R.V.P; Ferreira de Souza, T.; Tumor do Estroma Gasrtintestinal (GIST) –"Um velho – novo Tumor". Soc Bras Câncer 2004; 1: 36-41.

8. Duensing A, Heinrich MC, Fletcher CD, Fletcher JÁ. Biology of gastrointestinal stromal tumors: KIT mutations and beyond; Cancer Invest 2004;22(1):106-116.