

Tumoră intestinală stromală, cauză rară de hemoragie digestivă inferioară. Caz clinic

S. Olariu¹, C. Ruhmann¹, V. Bloancă¹, J. Shekhda¹, M. Străin², A. Dema³

¹Clinica I Chirurgie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Timișoara, U.M.F. "V. Babeș", Timișoara, Romania

²Clinica de Gastroenterologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Timișoara, U.M.F. "V. Babeș", Timișoara, Romania

³Departamentul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Județean de Urgență Timișoara, U.M.F. "V. Babeș", Timișoara, Romania

Rezumat

Tumorile gastrointestinale stromale reprezintă un grup heterogen de tumori mezenchimale care se pot dezvolta pe întreg tractul gastrointestinal. Prezentăm cazul clinic al unei paciente cu o astfel de neoplazie apărută la nivelul jejunului proximal și care s-a manifestat clinic printr-o hemoragie digestivă gravă cu șoc hemoragic și anemie severă posthemoragică. Diagnosticul preoperator a fost posibil doar prin entero-RMN. Evoluția a fost favorabilă în urma exerezei chirurgicale. Se discută aspectele particulare ale acestei entități lezionale și atitudinea postoperatorie cu particularizare la cazul prezentat.

Cuvinte cheie: tumori gastrointestinale stromale, hemoragie digestivă inferioară, entero-RMN

Abstract

Intestinal stromal tumors, rare cause of lower gastrointestinal bleeding. Case report

Gastrointestinal stromal tumors represent a heterogeneous group of mesenchymal tumors that can develop throughout the gastrointestinal tract. We present the clinical case of a patient with such malignancies occurred in the proximal

jejunum and clinically manifested by a severe digestive hemorrhage with hemorrhagic shock and severe post-hemorrhagic anemia. Pre-operative diagnosis was possible only through the Entero-MRI. The evolution was favorable after surgical extirpation. It's being discussed particular aspects of this lesion's entity and post-operative optimal attitude in this case.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, lower gastrointestinal bleeding, Entero-MRI

Introducere

Tumorile gastrointestinale stromale sunt proliferări maligne sau cu potențial malign ale țesutului mezenchimal din tractul gastrointestinal (1,2,3,4). Originea acestor tumori este la nivelul celulei interstițiale descrisă de Cajal (ICC), celulă pacemaker intestinal, care generează unde electrice lente și este dispusă intercalat între neuronii intramurali și celulele musculare netede ale tubului digestiv (1,5,6,7). ICC este o celulă asemănătoare fibroblastului(8).

Acest tip tumoral apare la populația adultă (decadele 4-7 de vârstă) reprezentând 0,1-3% din totalitatea neoplaziilor gastrointestinale (5,9).

Considerate inițial neoplazii ale stratului muscular neted, în urma studiilor imunohistochimice și virusologice (6) au fost încadrate în grupul tumorilor mezenchimale cu diferențiere nervoasă sau musculară (1,5) și au fost denumite generic "GIST"(gastrointestinal stromal tumours).

Cazul pe care îl aducem în discuție reprezintă o situație

Correspondență: Conf. Dr. Sorin Olariu
Clinica I Chirurgie, Spitalul Clinic Județean
de Urgență Timișoara
U.M.F. "V. Babeș", Timișoara, Romania
Bd I. Bulbuca Nr. 10, 300736 Timișoara
E-mail: srnolariu@yahoo.com

mai rar întâlnită în practică prin dificultatea diagnosticului clinic. Utilitatea mijloacelor moderne de diagnostic paraclinic a fost probată cu succes în stabilirea cu exactitate a indicației chirurgicale.

Prezentare de caz clinic

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 38 ani care se internează de urgență cu simptomatologie clinică de șoc hemoragic: hipotensiune arterială (60/40 mmHg), tahicardie (120 /min), transpirații reci, sete, paloare. Clinic obiectiv și anamnezic scaune melenice în cantitate abundentă cu sânge digerată inițial apoi parțial iar prin repetarea scaunelor, sânge roșu.

Tabloul hematologic demonstrează, în dinamică, pierderea continuă de sânge în ciuda transfuziilor repetate (Tabel 1).

Investigarea endoscopică a stomacului nu evidențiază conținut hematic la acest nivel.

Colonoscopia decelează prezența de sânge în lumenul colic fără a exista vreo sursă hemoragică pe mucoasa colică. Pe parcursul acestei perioade de explorare endoscopică emisia de scaune melenice se repetă necesitând compensarea pierderilor prin administrarea de sânge izogrup, izoRh.

Intestinul subțire a rămas singura porțiune a tubului digestiv neexplorată endoscopic și posibilă sursă de hemoragie digestivă. Pentru investigarea acestui segment s-a efectuat entero-RMN, examinare care după administrarea substanței de contrast constată prezența unei structuri gadofile situate la cca. 3 cm cranial de creasta iliacă stângă. Aceasta pare a aparține unei porțiuni de jejun, gadofilia fiind predominant periferică (Fig. 1,2,3,4).

Cu diagnosticul de leziune intestinală pe segmentul jejunal se intervine chirurgical, intraoperator descoperindu-se o tumoră de cca 4/3 cm dezvoltată la nivelul jejunului proximal, extrem de bine vascularizată, cu vase turgescențe tortuoase pe suprafața externă și cu multiple fistule vasculare parțial trombozate pe segmentul intraluminal. Protruzia tumorii de tip exofitic avea ca punct de origine peretele intestinal modificat structural (Fig. 5,6). Explorarea chirurgicală minuțioasă a cavității peritoneale nu a pus în evidență prezența de diseminări secundare. Atitudinea chirurgicală a constat în rezecția intestinală segmentară urmată de anastomoză jejuno-jejunală termino-terminală (Fig. 7,8).

Evoluția postoperatorie a pacientei a fost simplă cu redresarea tabloului hematologic și externare în ziua a 7-a postoperatorie.

Examenul histopatologic:

Examen macroscopic: formațiune tumorală intramurală



Figura 1. Imagine entero-RMN. Structură gadofilă situată la 3 cm cranial de creasta iliacă stângă (vedere anterioară)

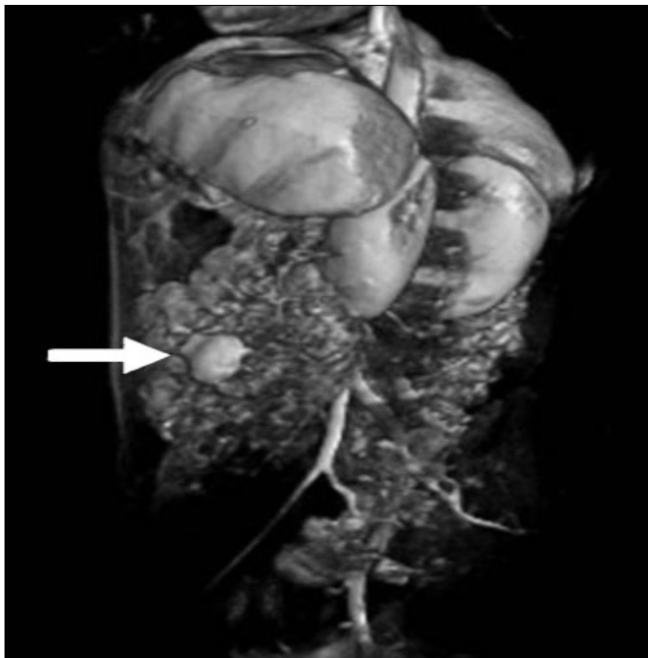


Figura 2. Aceeași leziune văzută din postero-lateral stânga

Tabelul 1.

Data	30.10.2009	01.11.2009	04.11.2009	06.11.2009	10.11.2009	13.11.2009
NR.H ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	2,71	2,33	1,82	2,7	2,92	3,0
HT (%)	24,6	21,0	15,7	24,6	24,8	26,2
HB (g/dl)	7,95	7,0	5,3	8,0	8,3	8,7

NR H - număr hematii, HT- hematocrit, HB- hemoglobină



Figura 3. Vedere laterală stânga

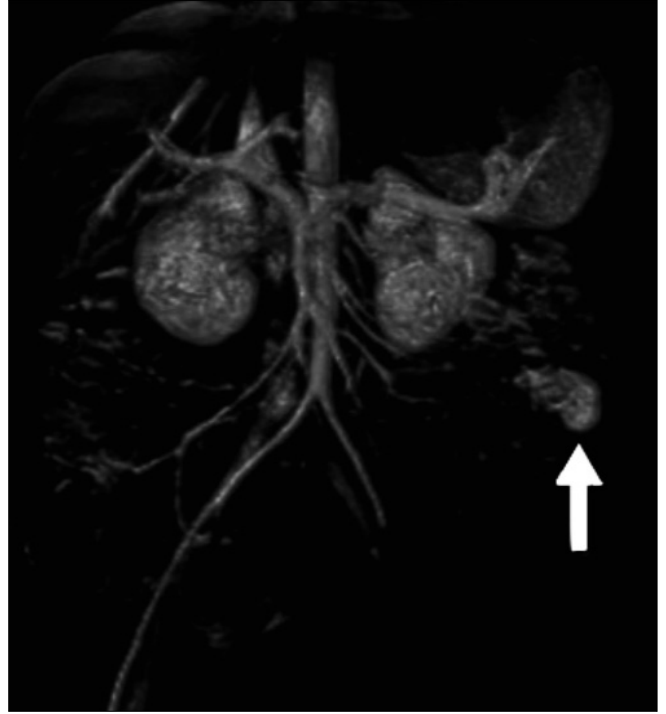


Figura 4. Vedere anterioară a leziunii



Figura 5. Aspectul intraoperator al tumorii

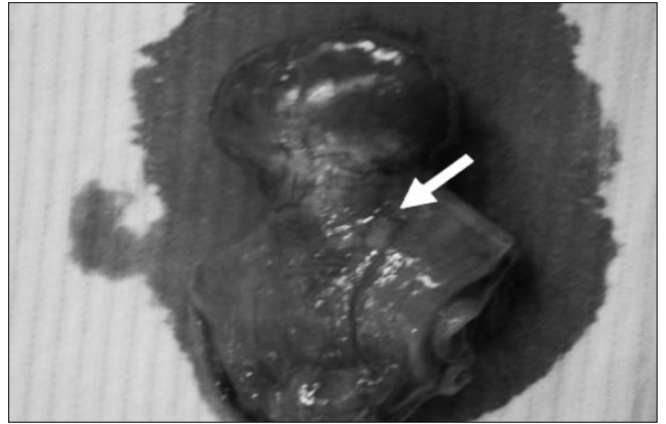


Figura 6. Tumora rezecată împreună cu segmentul intestinal. Se observă vascularizația bogată a formațiunii

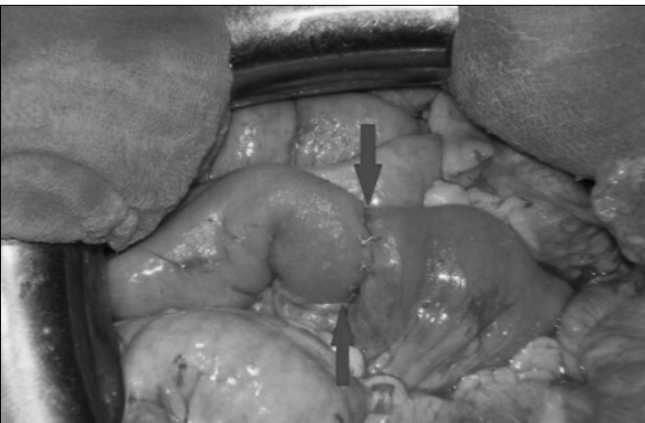


Figura 7. Anastomoza entero-enterală termino-terminală

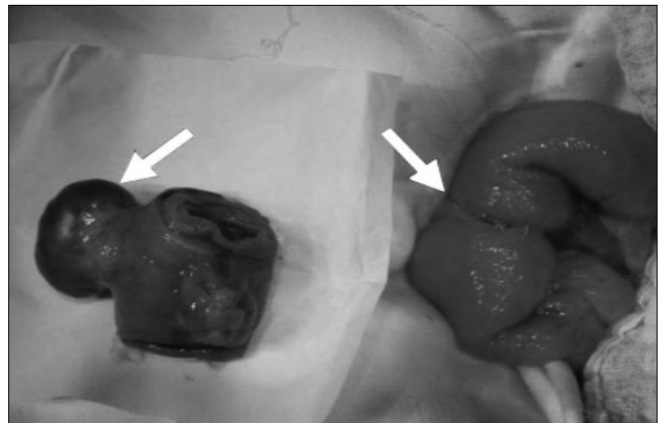


Figura 8. Anastomoza termino terminală și fragmentul jejunal tumoral rezecat



Figura 9. Aspectul macroscopic, pe secțiune, al tumorii rezecate

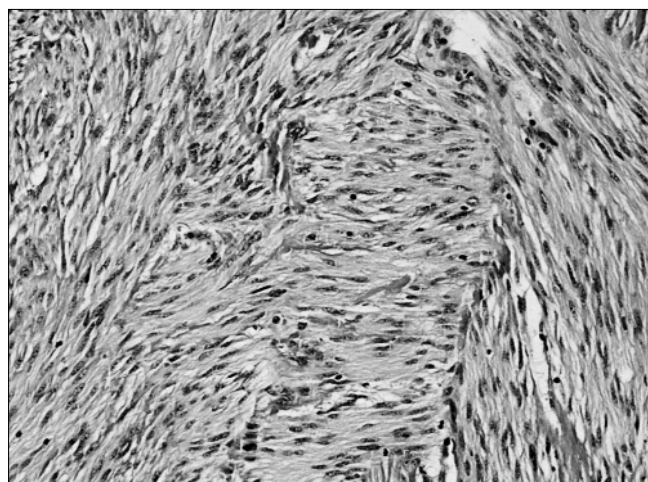


Figura 10. Proliferare tumorală dens celulară, cu pattern fasciculat și celule fuziforme. HE, x 200 (aspect microscopic)

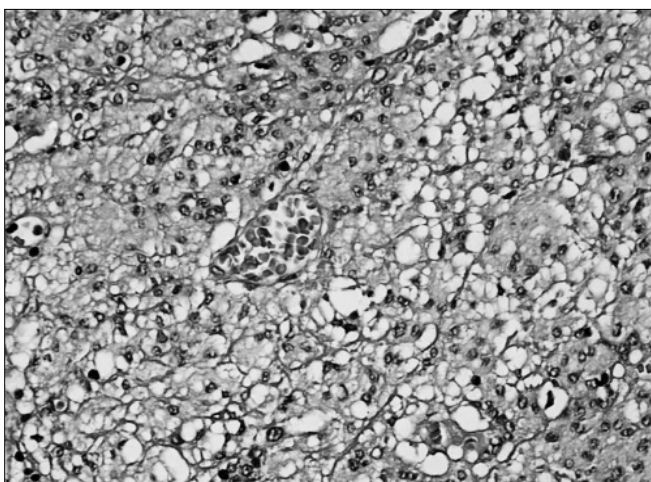


Figura 11. Arie tumorală cu celule epitelioide; vacuolizări citoplasmice perinucleare. HE, x 200 (aspect microscopic)

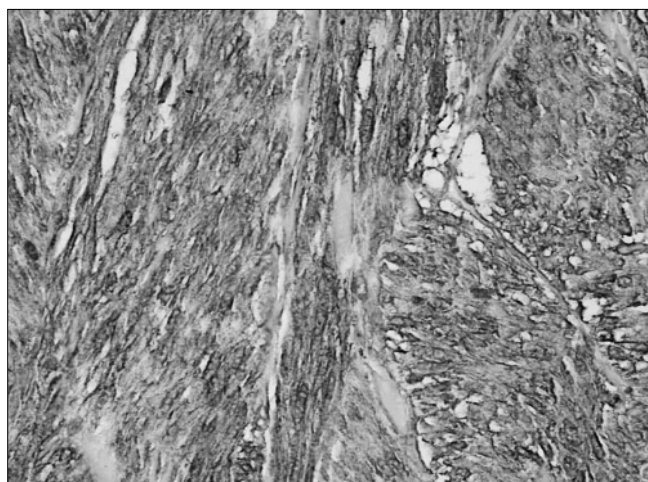


Figura 12. Imunoreacție CD117 intens și difuz pozitivă în masa tumorii. Anti-CD117, sistem EnVision, vizualizare cu DAB, contracolorare cu hematoxilina, x400 (aspect microscopic)

nodulară, cu contur boselat, de 4/3/2,8 cm, cu mucoasa suprajacentă și seroasa indemne, pe secțiune cu aspect solid, culoare albicioasă-bej.(Fig. 9)

Examen histopatologic: proliferare tumorală bine delimitată cu model de creștere expansiv ("pushing"), interesând submucoasa, stratul muscular și subseroasa, cu zone dens celulare constituite predominant din plaje largi de celule fuziforme cu pattern fasciculat și componentă tumorală redusă de celule epitelioide (sub 25% din populația tumorală examinată). Pleomorfism nuclear ușor, activitate mitotică absentă. Fără interesarea mucoasei suprajacente. Celule tumorale cu citoplasmă eozinofilă bogat reprezentată, limite celulare bine conturate, nucleii ovalari în formă de țigară cu capete rotunjite, cromatina fin granulară, vacuole citoplasmice perinucleare. Stroma slab reprezentată sub forma unor septuri fine conjunctivo-vasculare, cu aglomerări de collagen (fibre skeinoide) și limfocite dispersate.

Imunohistochimic, citoplasma celulelor tumorale este

intens și difuz pozitivă pentru CD 117 (c-kit).

Concluzie: Tumoră stromală GIST cu celule fuziforme și epitelioide, cu potențial scăzut de evoluție malignă. (Fig. 10, 11,12)

Discuții

Termenul de GIST a fost introdus pentru prima oară în anul 1983 de Mazur și Clark (1). În această categorie au fost cuprinse un grup heterogen de tumori mezenchimale cu grade variate de diferențiere, de tip fuziform sau epiteloid (3,10). Localizarea acestor tumori poate fi pe întreg tractul gastro-intestinal (11). În ordinea frecvenței ele apar pe stomac 55%, duoden și intestin subțire 30%, esofag 5%,rect 5%, colon 2% (3,4,11). În localizarea gastrică pot fi asociate cu adenocarcinomul (12) Dezvoltarea la nivelul intestinului subțire, a doua ca frecvență, se diagnostichează relativ dificil oferind semne clinice doar în stadiul de complicații de tip hemoragic sau

ocluziv. În afara acestora diagnosticul este accidental cu ocazia unei laparotomii sau laparoscopii efectuate pentru altă suspiciune diagnostică. De menționat este importanța investigațiilor moderne de tipul entero-RMN și endoscopia videocapsulară.

Certitudinea diagnosticului o conferă examenul histopatologic și imunohistochimic. Acesta din urmă determină markerii specifici tumorali de tipul: c-KIT (glicoproteină din grupa receptorilor tyrozin-kinazici, cu pozitivitate în 95% din cazurile cu GIST), CD 34 (marker specific al celulei mezenchimale, pozitiv în 70% din cazurile cu GIST), actina specifică mușchiului neted, proteina S-100, desmina și Ki67 (marker al proliferării celulare care oferă date prognostice și este util în monitorizarea pacienților) (5,10,14).

Evoluția pacienților cu GIST este corelată cu dimensiunile tumorii inițiale și indicele mitotic (4) dar în sens invers, considerând localizarea topografică. Astfel, o tumoră stromală a stomacului are un prognostic mai bun ca una a intestinului subțire de aceeași dimensiune și cu același indice mitotic (2). Dacă localizarea gastrică are peste 10 cm mărime și un indice mitotic sub 5/50 câmpuri microscopice, riscul de evoluție progresivă este de 10% comparativ cu cel de 34%-57% din alte localizări și aceleași caracteristici (2). Dacă însă indexul mitotic este peste 5/50 câmpuri microscopice la aceleași dimensiuni tumorale, evoluția progresivă a bolii este de 86% atât la tumorile gastrice cât și la cele intestinale. Practic indexul mitotic este sugestiv pentru gradul de malignitate (4) dacă este crescut însă un indice scăzut nu certifică benignitatea leziunii (2). În cazul nostru activitatea mitotică a fost absentă ceea ce ne sugerează un prognostic bun al pacientei. Faptul că imunohistochimic, citoplasma celulelor tumorale este intens și difuz pozitivă pentru CD 117 (c-kit) ne confirmă diagnosticul de tumoră jejunală stromală.

Tratamentul chirurgical este cel de elecție oferind șansa curei radicale a acestor tumori (1,2,4,11,12,13,15,16). Rezecția intestinului tumoral cu confirmarea histopatologică a lipsei invaziei lezionale la nivelul limitelor de secțiune reprezintă intervenția adecvată. Studiile clinice au demonstrat că rezecțiile largi, în cazurile fără invazie locală extensivă, nu oferă un surplus de protecție în evoluția pacienților cu GIST (2) situație în care se încadrează și cazul de față. Prognosticul acestor pacienți devine mult mai rezervat dacă intraoperator tumora este manevrată excesiv sau este efracționată. Limfadenectomia de rutină nu este necesară (1) deoarece metastazarea nu se produce pe cale limfatică invazia tumorală producându-se prin contiguitate, "din aproape în aproape". Peritonectomia este utilă deoarece metastazele peritoneale sunt relativ frecvente (5).

Pentru prevenirea recidivei tumorale și în cazurile cu diseminări metastatice actual este acceptat tratamentul "țintit" cu imatinib. Acesta este un inhibitor al tirozinkinazei care acționează la nivelul receptorilor c-kit (17,18,19). Recomandarea rețelei oncologice americane (National Comprehensive Cancer Network) este de a administra ca terapie adjuvantă imatinibil timp de 12 luni la toți pacienții cu risc crescut de recidivă (2,20) iar la cei cu boală metastatică administrare continuă până când există dovezi clare de regresie (2). În caz de

rezistență sau intoleranță la imatinib au fost propuse în urma studiilor clinice desatinib-ul (21), sunatinib malat-ul (1,2).

Prognosticul tumorilor gastrointestinale stromale operate cu intenție curativă, conform datelor din literatură, depinde de rata mitotică, localizare și dimensiunile tumorale (1,4,13,22,23,24).

În cazul pe care l-am prezentat prognosticul este bun deoarece activitatea mitotică este absentă, iar dimensiunile tumorale nu au fost mari. Riscul de recidivă fiind foarte mic am opinat pentru o supraveghere postoperatorie atentă fără administrare de imatinib.

Particularitatea acestui caz clinic o reprezintă gravitatea hemoragiei digestive fără o cauză evidențiabilă la examinarea endoscopică de rutină a segmentelor digestive care permit acest tip de investigație. Accentuăm asupra rolului examinării entero-RMN și videoendoscopiei capsulare, mijloace moderne de diagnostic paraclinic, neaccesibile însă în oricare serviciu medical.

Concluzii

Tumorile gastrointestinale stromale reprezintă o entitate anatomopatologică distinctă.

Diagnosticul etiologic este dificil în localizarea jejunală, chiar și în prezența complicațiilor.

Examinarea endoscopică videocapsulară a jejunului, angiografia selectivă mezenterică și examinarea entero-RMN reprezintă mijloace de diagnostic importante. În cazul nostru am beneficiat doar de ultima variantă combinată cu angio-RMN mezenteric.

Tratamentul formelor neinvazive cu localizare jejunală este cel chirurgical și nu ridică probleme tehnice deosebite.

Supravegherea și dispensarizarea postoperatorie este obligatorie datorită riscului de recidivă și a potențialului metastatic al acestor forme tumorale

Bibliografie

1. Popescu I, Andrei S. Gastrointestinal stromal tumors. *Chirurgia (Bucur)*. 2008;103(2):155-70.
2. Choti Ma, Handelsman Jc, Hueman M - Gastric Gastrointestinal Tumors, e medicine(<http://emedicine.medscape.com/article/278845-print>), jun, 04,2009
3. Gourgiotis S, Kotoulas D, Aloizos S, Kolovou A, Salemis Ns, Kantounakis I. Preoperative diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding due to a GIST of the jejunum: a case report. *Cases J*. 2009;2:8186.
4. Andrei S, Andrei A, Tonea A, Andronesi D, Becheanu G, Dumbravă M, et al. Risk factors for malignant evolution of gastrointestinal stromal tumors. *Chirurgia (Bucur)*. 2007; 102(6):641-50. [Article in Romanian]
5. Bădulescu A, Bădulescu F, Constantinoiu S, Popescu C, Schenker M. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) - a new diagnostic and therapeutic paradigm. *Chirurgia (Bucur)*. 2006;101(1):87-99. [Article in Romanian]
6. Chabot B, Stephenson D, Chapman V, Bersmer P, Bernstein A. The proto-oncogene c-kit encoding a transmembrane tyrosine kinase receptor maps to the mouse W locus. *Nature*. 1988;335(6185):88-9.

7. Savage Dg, Antman Kh. Imatinib mesylate--a new oral targeted therapy. *N Engl J Med.* 2002;346(9):683-93. Comment in: *N Engl J Med.* 2002;347(1):67-8.
8. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol.* 1999;30(10):1213-20.
9. Blanke CD, Eisenberg BL, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumors. *Curr Treat Options Oncol.* 2001;2(6):485-91.
10. Mazur Mt, Clark Hb. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1983;7(6):507-19.
11. Judson I. Gastrointestinal stromal tumours (GIST): biology and treatment. *Ann Oncol.* 2002;13 Suppl 4:287-9.
12. Pătrașcu Țr, Doran H, Catrina E, Mihalache O, Degeratu D, Predescu G. Synchronous tumors of the gastrointestinal tract *Chirurgia (Bucur).* 2010;105(1):93-6. [Article in Romanian]
13. Bara T, Bancu S, Bara jr T, Mureșan M, Bancu L, Azamfirei L, Podeanu D, Mureșan S. Gastric stromal tumor with liver and subcutaneous metastasis. Case report. *Chirurgia (Bucur).* 2009; 104(5):621-4. [Article in Romanian]
14. Heinrich MC, Corless CL, vonMehren M, et al. Kit mutational status predicts response to STI571 in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Ann Meeting of the American Society of Clinical Oncology.* 2002, 21:2.
15. Boni L, Benevento A, Dionigi G, Rovera F, Dionigi R – Surgical resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST): experience on 25 patients. *World J Surg Oncol.* 2005;3:78. Comment in: *World J Surg Oncol.* 2008;6:27.
16. Bucher P, Egger JF, Gervaz P, Ris F, Weintraub D, Villiger P, et al. An audit of surgical management of gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Eur J Surg Oncol.* 2006 Apr;32(3):310-4. Epub 2006 Jan 18.
17. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9669):1097-104. Epub 2009 Mar 18. Erratum in: *Lancet.* 2009;374(9688):450. Comment in: *Lancet.* 2009; 373(9669):1058-60.
18. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med.* 2001;344(14):1052-6.
19. Tuveson DA, Willis NA, Jacks T, Griffin JD, Singer S, Fletcher CD, et al. STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene.* 2001;20(36):5054-8.
20. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, et al. NCCN Task Force Report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) - update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5 Suppl 2:S1-29; quiz S30. Erratum in: *J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5(7):xxx.
21. Schittenhelm MM, Shiraga S, Schroeder A, Corbin AS, Griffith D, Lee FY, et al. Dasatinib (BMS-354825), a dual SRC-ABL kinase inhibitor, inhibits the kinase activity of wild-type, juxtamembrane, and activation loop mutant KIT isoforms associated with human malignancies. *Cancer Res.* 2006; 66(1):473-81.
22. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, et al. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30(10):1098-103.
23. Koga H, Ochiai A, Nakanishi Y, Sasako M, Mizuno S, Kinoshita T, et al. Reevaluation of prognostic factors in gastric leiomyosarcoma. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(8):1307-12.
24. Ng EH, Pollock RE, Romsdahl MM. Prognostic implications of patterns of failure for gastrointestinal leiomyosarcomas. *Cancer.* 1992;69(6):1334-41.