

## CAZURI CLINICE

# CAUZĂ RARĂ DE HEMORAGIE DIGESTIVĂ – TUMOARE STROMALĂ GASTROINTESTINALĂ SINCRONĂ DE JEJUN – PREZENTARE DE CAZ

## RARE CAUSE OF DIGESTIVE HEMORRHAGE – SYNCHRONOUS GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR OF JEJUNUM – CASE REPORT

Árpád TÖRÖK<sup>1</sup>, Șerban BANCU<sup>1</sup>, Radu NEAGOE<sup>1</sup>, Mircea MUREȘAN<sup>1</sup>, Eugeniu DARII<sup>1</sup>, Simona GURZU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica Chirurgică II Tg-Mureș

<sup>2</sup>Departamentul de Anatomie Patologică

### Rezumat

Tumora gastrointestinală stromală este o neoplazie malignă rară, reprezentând 0,1-3% din neoplaziile gastrointestinale. Tumora interesează cel mai frecvent stomacul (50-70%), intestinul subțire (20-30%) și colonul – mai puțin de 10%. Descriem cazul unui pacient de sex masculin în vârstă de 61 ani internat cu anemie severă, datorate unei hemoragii digestive grave prin tumoare stromală gastrointestinală sincronă jejunală cu ulceratie dublă a mucoasei intestinale. Gastroscopia, colonoscopia și irigografia nu poate preciza sursa hemoragiei. Computer tomografia evidențiază îngroșarea marcată a peretelui jejunal (21 mm). Se intervine chirurgical constatându-se intraoperator două tumori jejunale, prima la 30 cm de unghiul Treitz aderent de o ansă ileală și epiplon, iar a doua la 30 de cm distal de prima tumoră. S-a practicat rezecție segmentară de jejun și ileon "en bloc" cu anastomoză jejuno-jejunală și ileo-ileală. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, cu externarea pacientului în ziua a 6-a postoperatorie. Rezultatul examinării histopatologice: tumori stromale gastrointestinale maligne, pleomorfe sincrone, CD117 pozitiv. Concluzii: tumorile stromale gastrointestinale pot fi evidențiate prin explorări imagistice; rezecția chirurgicală completă "en bloc" constituie terapia în cazul tumorilor rezecabile.

### Summary

Gastrointestinal stromal tumor is a rare malignant neoplasia, representing 0,1-3% of gastrointestinal cancers. This tumor appears most frequently in the stomach (50-70%), small bowel (20-30%) and colon – less than 10%. We describe here the case of a 61 years male patient who was admitted in our surgical department for severe digestive hemorrhage by jejunal gastrointestinal stromal tumours with synchronous double ulceration of intestinal mucosa. Gastroscopy, colonoscopy and irigography did not specify the source of bleeding. Computer tomography shows marked wall thickening of jejunum (21 mm). Intraoperatively we found two jejunal tumors, first at 30 cm from the angle of Treitz joint to the ileon and epiplon and the second at 30 cm from the first tumor. We performed "en bloc" segmental jejunal and ileal resection with jejun-jejunal and ileo-ileal anastomosis. The postoperative outcome was favorable; the patient was discharged on day 6 after surgery. The histopathological examination shows: pleomorphic synchronous malignant gastrointestinal stromal tumors, CD117 positive. Conclusions: gastrointestinal stromal tumors can be revealed by echo and CT; "en bloc" surgical resection is the therapy of choice for resectable tumors.

### Introducere

Până la apariția tehnicilor imunohistochimice tumorile gastrointestinale stromale erau considerate simple neoplazii ale stratului muscular neted al tubului digestiv. La începutul anilor '80 s-a evidențiat faptul că unele tumori nu prezintă caracteristicile diferențierii musculare netede. Tumorile gastrointestinale stromale își au originea la nivelul celulei interstițiale descrisă de Cajal, celula pacemaker-intestinal, care generează unde electrice lente și este dispusă intercalat între neuronii intramurali și celulele musculare netede ale tubului digestiv, exprimând receptorii CD 117 (c-KIT) care sunt receptori tirozin-kinazici transmembranari [1].

Tumora gastrointestinală stromală este o neoplazie malignă rară, reprezentând 0,1-3% din neoplaziile gastrointestinale. Tumora interesează cel mai frecvent stomacul (50-70%), intestinul subțire (20-30%) și colonul – mai puțin de 10%. Boala apare preponderent la adulți, vârsta medie fiind de 63 ani, mai frecvent la bărbați [2].

Diagnosticul clinic al tumorilor gastrointestinale stromale cu localizare la nivelul intestinului subțire este dificilă. Acestea pot fi asimptomatice până ating dimensiuni mari, când se manifestă nespecific prin dureri abdominale, astenie, hemoragie digestivă, ocluzie intestinală, eventual se pot prezenta ca o tumoră palpabilă [3].

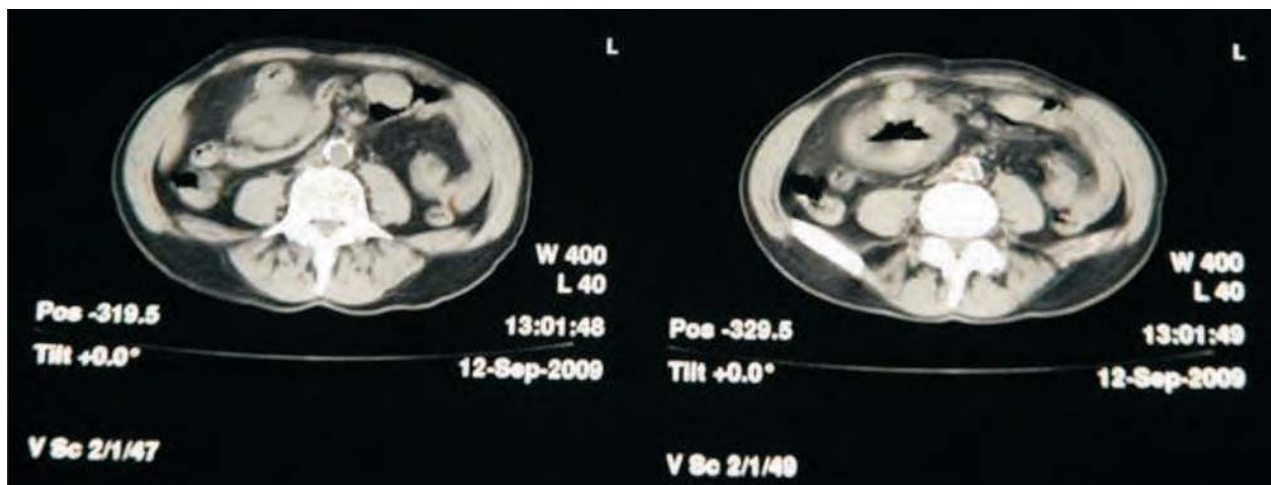


Figura 1. Ex. CT – îngroșarea peretelui intestinal

### Prezentarea cazului

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 61 ani din evidența Clinicii de Hematologie și Transplant Medular Tg-Mureș cu diagnosticul de leucemie granulocitară cronică confirmat pe baza examinărilor hematologice (medulogramă, imunofenotipare din măduva osoasă), fiind reinternat de două ori pentru anemie severă secundară prin pierdere gastrointestinală. Examinările endoscopice (gastroscopie, colonoscopie) nu au reușit să precizeze sursa hemoragiei digestive. În data de 15.09.2009 pacientul se internează în Clinica Chirurgicală II, Tg-Mureș, acuzând astenie fizică marcată, dispnee de efort, dureri abdominale difuze, scaune melenice. Prin examenul clinic al abdomenului se constată o formațiune tumorală rotundă, bine delimitată, mobilă, sensibilă la palpare profundă, de aproximativ 7-8 cm în diametru, situat în regiunea ombilicală.

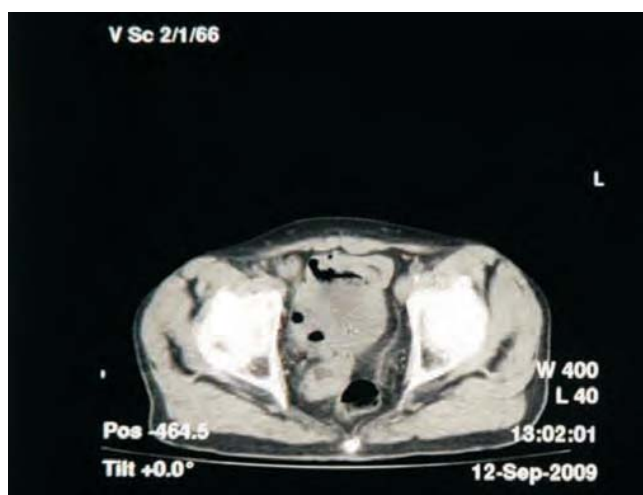


Figura 2. Ex. CT – formațiune tumorală situată în micul bazin, aderent de vezica urinară

Tabelul 1

#### Rezultatele examinărilor de laborator efectuate preoperator

|            |                       |            |             |
|------------|-----------------------|------------|-------------|
| Leucocite  | 15150/mm <sup>3</sup> | GGT        | 119 U/l     |
| Htc        | 18,2 %                | BiT        | 0,24 mg/dl  |
| Hgb        | 5 g/dl                | IP         | 72%         |
| VSH        | 125 mm/h              | INR        | 1,24        |
| Glicemie   | 5,38 mmol/l           | Na         | 137 mmol/l  |
| Creatinină | 1,02 mg/dl            | K          | 4,78 mmol/l |
| SGOT       | 8 U/l                 | Fibrinogen | 6,9 g/l     |
| SGPT       | 10 U/l                | PCR        | 160 mg/l    |

Examinarea computer tomografică abdominală evidențiază îngroșarea peretelui intestinului subțire de 21 mm (Figura 1) și prezența unei formațiuni tumorale în micul bazin (Figura 2).

După corectarea anemiei, pregătirea preoperatorie se întrevine chirurgical în anestezie generală cu IOT, constatând intraoperator două formațiuni tumorale jejunale. Prima formațiune tumorală jejunale este la 30 cm de unghiul Treitz, este aderent de epiplon și ultima ansă ileală. A doua tumoră se află la 30 cm de prima, fiind aderent de vezica urinară (Figura 3.).

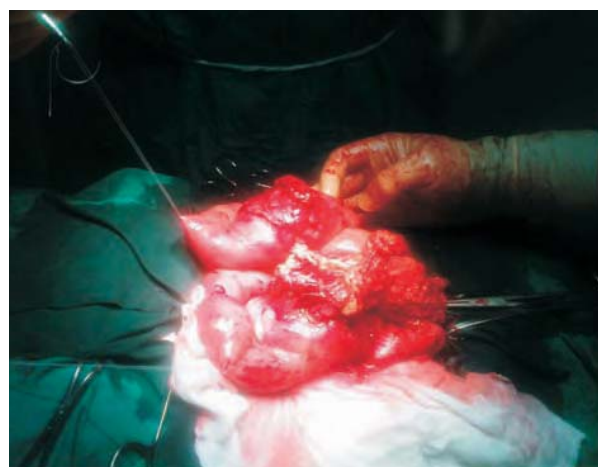


Figura 3. Aspectul intraoperator al celor două formațiuni tumorale jejunale

Se practică rezecție segmentară de jejun și ileon în bloc, cu rezecție parțială de epiplon și rezecția peritoneului care acoperea vezica urinară. Continuitatea tubului digestiv se reface prin două anastomoze jejun-jejunală, respectiv ileo-ileală. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, pacientul fiind externat în ziua a 6-ea după intervenția

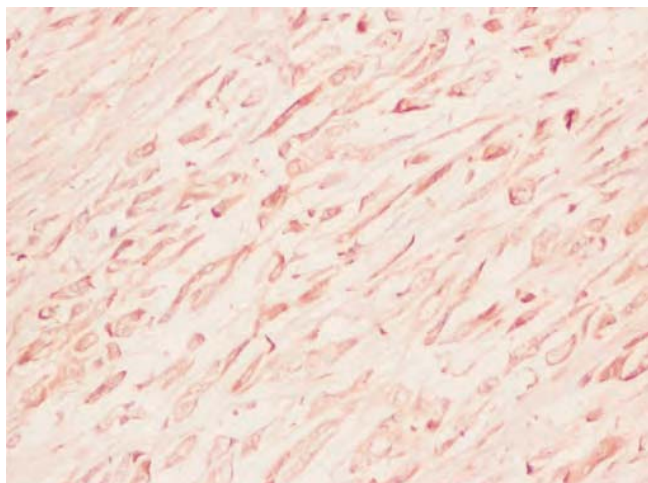


Figura 4. Ex. histopatologic – reacție imunohistochimică pozitivă la CD 117 (colorație maro)

chirurgicală. Rezultatul examinării histopatologice: tumori stromale gastrointestinale maligne, pleomorfe sincrone, cu diferențiere mioidă, CD117 pozitiv, VIM pozitivă, CK pozitivă, SMA focal pozitivă, CD34 negativ și S100 negativ (Figura 4). Pacientul revine la control la trei luni de la intervenție în stare generală bună, cu creștere ponderală de 14 kg.

### Discuții

Tumorile maligne ale intestinului subțire reprezintă mai puțin de 2% din tumorile tubului digestiv [4]. Diagnosticul clinic este dificil de stabilit datorită absenței unei simptomatologii caracteristice. Examinările de rutină folosite (gastroscopie, colonoscopie) pentru diagnosticul unei hemoragii digestive nu pot evidenția sursa sângerării provenite din intestinul subțire. Enteroscopia, scanarea izotopică cu eritrocite marcate cu Tc<sup>99m</sup> și arteriografia, investigații care ar putea evidenția o hemoragie intestinală sunt greu, de multe ori imposibil de abordat, fapt pentru care în majoritatea cazurilor diagnosticul unei tumori intestinale este unul intraoperator.

Tumorile gastrointestinale stromale au un ritm de creștere accelerat, diametrul acestora pot ajunge la dimensiuni considerabile [3]. Datorită acestei caracteristici algoritmul diagnostic al acestor tumori se bazează preponderent pe investigațiile imagistice (ecografie, tomografie computerizată, tomografie cu emisie de pozitroni) [1].

Tumorile gastrointestinale stromale ale intestinului subțire se manifestă frecvent prin hemoragii digestive grave, dureri abdominale și tumoră palpabilă. Tumora se dezvoltă inițial în musculara intestinală, de unde infiltrază seroasa, respectiv mucoasa. Hemoragia digestivă se datorează infiltrării mucoasei cu apariția unei ulcerații. În paralel cu creșterea în dimensiuni a tumorii apar necroze centrale care predispun la apariția fistulelor între cavitatea tumorală și lumenul intestinal.

Confirmarea diagnosticului se face prin examen anatomo-patologic și prin examen imunohistochimic care presupune evaluarea expresiei unor markeri tumorali

specifiți: c-KIT (CD117), CD 34 (pozitiv în 60-70%), actina specifică mușchiului neted (pozitiv în 15-60%), proteina S-100 (pozitiv în 10%) și desmina [5].

CD117, tirozin-kinaza transmembranară este un marker diagnostic definitiv pozitiv în 95% din GIST. CD117 are un domeniu extracelular la nivelul căruia se leagă factorii de creștere și un domeniu intracelular cu efect asupra proliferării celulare și inhibării apoptozei. Inhibitorii tirozin-kinazei transmembranare (Imatinib) determină blocarea căii de semnalizare, astfel este utilizată ca terapie țintită în tratamentul tumorilor gastro-intestinale stromale [1].

Tumorile gastrointestinale stromale au un comportament imprevizibil în privința evoluției benigne sau maligne [6]. În prezent cel mai important factor de prognoză este considerată mărimea tumorii și indexul mitotic [7]. Tumorile care sunt sub 5 cm prezintă risc scăzut de malignitate, iar cele care au un diametru de peste 5 cm sunt considerate maligne. Tumorile gastrointestinale stromale de peste 5 cm diametru apărute la nivelul intestinului subțire au un comportament agresiv, indiferent de indexul mitotic. Tumorile extirpate au avut grosimea maximă de 3,5 cm, respectiv 3 cm, cu mitoze frecvente de peste 5 la obiectivul 40x, cu invazia mucoasei, seroasei și a epiplonului, acestea pledând pentru malignitate crescută. În multe studii s-a demonstrat faptul că localizarea tumorii este determinantă pentru evoluția ulterioară: tumorile localizate pe intestinul subțire au caracter mai agresiv decât cele cu localizare la nivelul stomacului [8, 9].

Tratamentul tumorilor gastrointestinale localizate este în primul rând chirurgical: rezecție "en bloc", evitând ruptura tumorii. Limfadenectomia regională nu este necesară fiindcă tumora foarte rar dă metastaze ganglionare [1, 5]. Din piesa de rezecție s-a prelevat un singur limfonodul regional, a cărui structură era păstrată, fără metastază. S-a constatat că o rezecție curativă este urmată în 50% din cazuri de dezvoltarea recidivei locale sau a metastazei la distanță, mai mult, supraviețuirea la 5 ani este cuprinsă între 32 – 78%, iar supraviețuirea la 10 ani variază între 19-63% [1]. În tratamentul recidivelor și metastazelor, un rol important îl ocupă inhibitorul de tirozinkinază – imatinib mesylat [8].

Majoritatea tumorilor stromale gastrointestinale au tendință la recidivă în primii 3-5 ani, fapt pentru care acești pacienți după intervenția chirurgicală trebuie urmăriți atent. Protocoalele de urmărire postoperatorie recomandă CT abdominal și pelvian cu substanță de contrast la fiecare 3-6 luni în primii 3-5 ani, iar în continuare o dată pe an.

### Concluzii

- hemoragia digestivă de origine enterală este dificil de diagnosticat
- tumorile stromale gastrointestinale sunt cele mai frecvente tumori mezenchimale al tubului digestiv
- tumorile stromale gastrointestinale pot fi evidențiate prin explorări imagistice (echo, CT)
- diagnosticul este confirmat pe baza examenului imunohistochimic
- rezecția chirurgicală completă "en bloc" constituie terapia de elecție în cazul tumorilor rezecabile.

---

**Bibliografie**

1. BĂDULESCU, A., BĂDULESCU, F., CONSTANTINOIU, S., POPESCU, C., SCHENKER, M. - Tumorile gastrointestinale stromale (GIST) – un nou concept diagnostic și terapeutic. *Chirurgia (Bucur.)*, 2007, 101(1): 87-99.
  2. EISENBERG, B.L., HEINRICH, M.C. - Gastrointestinal stromal tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2001 Dec; 2(6): 578-82.
  3. SAVAGE, D.G., ANTMAN, K.H. - Imatinib mesylate-a new oral targeted therapy. *N. England J. Med.*, 2002, 346:683.
  4. NISHIMURA, M., et al – Malignant Gastrointestinal Stromal Tumor of the Small Intestine – Rare Complication of Acute Disseminated Intravascular Coagulation Without Hematogenous Metastasis. *Digestive Diseases and Sciences*, 1998 vol.43. No10: 2271-2277.
  5. HEINRICH, M.C., et al - Kit mutational status predicts clinical response to STI571 in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. 38th Annual Meeting of the American Society of ClinicalOncology, 2002, 21:2.
  6. ZAILANI, M.H., NAQIYAH, I., ROHAIZAK, M., SITI-AISHAH M.A., - Gastrointestinal stromal tumors (GIST) in a patient with Neurofibromatosis: a case report. *Int. Med J* vol.6 nr.1: 22-26.
  7. ANDREI, S., ANDREI, A., TONEA, A., ANDRONESI, D., BECHEANU, G., DUMBRAVĂ, M., PECHIANU, C., HERLEA, V., POPESCU, I. – Factori de risc în evoluția malignă a tumorilor gastrointestinale stromale. *Chirurgia (Bucur.)*, 2007, 102:641.
  8. BARA, T., BANCU, S., BARA, T., JR., MUREȘAN, M., BANCU, L., AZAMFIREI, L., PODEANU, D., MUREȘAN, S. - Tumoră stromală gastrică cu metastaze hepatice și subcutanate. *Prezentare de caz. Chirurgia (Bucur.)*, 2009, 104: 621-624.
  9. STAMATAKOS, M., DOUZINAS, E., STEFANAKI, C., SAFIOLEAS, P., POLYZOU, G., SAFIOLEAS, M., - Gastrointestinal stromal tumor. *World Journal of Surgical Oncology* 2009, 7:61
-